



СПРАВОЧНОЕ РУКОВОДСТВО
С ОБЗОРОМ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

Под редакцией З.А. Суслиной и А.В. Фоякина

УДК 616.12-009
ББК 54.10
К 219

З.А. Суслина, А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин. Кардионеврология: Справочное руководство с обзором клинических исследований/ Под ред. З.А. Суслиной и А.В. Фоякина. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2011. – 264 с.

Руководство посвящено актуальному интегративному направлению современной медицины – кардионеврологии. В первой части в алфавитном порядке приведены статьи по различным аспектам смежных дисциплин, включая ангионеврологию, кардиологию, кардиохирургию, эндоваскулярную хирургию, функциональную диагностику сердечно-сосудистых заболеваний. Во второй части дана краткая характеристика основных международных исследований, отражающих различные направления кардионеврологии и выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. При подготовке руководства были использованы Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов, Европейские рекомендации по ведению больных с инсультом, рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта по первичной и вторичной профилактике инсульта в редакции 2011 г., основополагающие российские и зарубежные публикации, интернет-ресурсы. Книга написана коллективом авторов Научного центра неврологии РАМН (директор – академик РАМН проф. З.А. Суслина).

Руководство адресовано врачам различных специальностей – неврологам, терапевтам, кардиологам, сердечно-сосудистым хирургам, специалистам по рентгенохирургическим методам исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов, функциональной и ультразвуковой диагностике.

ISBN 978-5-904356-11-8



9 785904 356118

© ООО «ИМА-ПРЕСС», 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
ЧАСТЬ I. Справочное руководство	7
ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований	165
Предметный указатель	253

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ААП – антиаритмические препараты
АВ – атриовентрикулярный
АВК – антагонисты витамина К
АГ – артериальная гипертензия
АГП – антигипертензивные препараты
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
АКС – ассоциированные клинические состояния
АМПП – аневризма межпредсердной перегородки
АСК – ацетилсалициловая кислота
АТ II – ангиотензин II
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БИМ – безболезненная ишемия миокарда
БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II
БСК – болезни системы кровообращения
БЦА – брахиоцефальные артерии
ВНС – вегетативная нервная система
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВПС – врожденный порок сердца
ВСП – вариабельность сердечного ритма
ВСС – внезапная сердечная смерть
ГДИ – гемодинамический инсульт
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ГЭ – гипертоническая энцефалопатия
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДИ – доверительный интервал
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДП – дипиридамо́л
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
ЖК – жирные кислоты
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка
ИАГ – идиопатическая артериальная гипотензия
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИЭ – инфекционный эндокардит
КДР – конечный диастолический размер
КЖ – качество жизни
КТ – компьютерная томография
КШ – коронарное шунтирование
КЭ – каротидная эндартерэктомия
КЭИ – кардиоэмболический инсульт

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности
ЛППП – липопротеины промежуточной плотности
ЛШ – легочный шунт
МВ – медленное(-го) высвобождение(-я)
МЖП – межжелудочковая перегородка
МИЧ – международный индекс чувствительности
МК – мозговой кровоток
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
МНО – международное нормализованное отношение
МОС – минутный объем сердца
МПП – межпредсердная перегородка
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
МЭС – микроэмболические сигналы
НЖТ – наджелудочковая тахикардия
НМГ – низкомолекулярный гепарин
ННСТ – наследственные нарушения соединительной ткани
НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
НФГ – нефракционированный гепарин
ОАК – оральные антикоагулянты
ОАП – общая артериальная податливость
ОГЭ – острая гипертоническая энцефалопатия
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ООО – открытое овальное окно
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОР – относительный риск
ОСН – острая сердечная недостаточность
ОТС – относительная толщина стенок
ПАД – пульсовое артериальное давление
ПВ – протромбиновое время
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПМК – пролапс митрального клапана
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ППС – преходящая потеря сознания
ПЭ – парадоксальная эмболия
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СА – синоатриальная (-ый)
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКР – сосудистые когнитивные расстройства
СМА – средняя мозговая артерия
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
СПВ – скорость пульсовой волны

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- СР – соматоформные расстройства
СРБ – С-реактивный белок
СС – синкопальное состояние
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СССУ – синдром слабости синусового узла
ССФ – сохраненная систолическая функция
ТГ – триглицериды
ТЖ – трепетание желудочков
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТКИМ – толщина комплекса интима—медиа
ТКД – транскраниальная доплерография
ТП – трепетание предсердий
ТТЭхоКГ – трансторакальная эхокардиография
УЗИ – ультразвуковое исследование
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФЖ – фибрилляция желудочков
ФК – функциональный класс
ФН – физическая нагрузка
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХМ – холтеровское мониторирование
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦВР – цереброваскулярная реактивность
ЦИ – циркадный индекс
ЦКС – цереброкардиальный синдром
ЦНС – центральная нервная система
ЦОГ – циклооксигеназа
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЧПЭхоКГ – чреспищеводная эхокардиография
ЭКГ – электрокардиограмма, электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимулятор, электрокардиостимуляция
ЭхоКГ – эхокардиография
АНА – Американская ассоциация сердца
АША – Американская ассоциация инсульта
MMSE — Краткая шкала оценки психического статуса
n – число больных
NIHSS – Шкала инсульта Национального института здоровья (США)
SD – стандартное отклонение
SDNN – стандартное отклонение нормальных кардиоинтервалов

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

А

АВТОНОМНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЦА. Иннервация сердца осуществляется симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (ВНС). Вегетативная иннервация различных отделов сердца неоднородна и несимметрична. У человека деятельность желудочков находится под почти исключительным контролем симпатического отдела ВНС, а предсердия и синусовый узел находятся как под симпатическим, так и под парасимпатическим воздействием.

Афферентная (чувствительная, центростремительная) иннервация сердца осуществляется в основном миелинизированными волокнами, идущими в составе блуждающего нерва. Эти волокна начинаются в предсердиях и желудочках чувствительными окончаниями, имеющими два типа механорецепторов, реагирующих на активное (альфа-адренорецепторы) и пассивное (бета-адренорецепторы) напряжение. Первые рецепторы возбуждаются при сокращении предсердий, вторые — в конце систолы желудочков. Возбуждение бета-адренорецепторов предсердий приводит к торможению симпатического и активации парасимпатического отделов циркуляторных центров продолговатого мозга. Сигналы от альфа-адренорецепторов ведут к повышению симпатического тонуса. В желудочках также имеется некоторое количество рецепторов растяжения; полагают, что они участвуют в поддержании отрицательного хронотропного влияния блуждающих нервов на ритм сердца, а при очень сильном раздражении могут вызвать рефлекторную брадикардию и вазодилатацию. На частоту сердечных сокращений (ЧСС) оказывают влияние фазы дыхания: вдох вызывает угнетение блуждающего нерва и ускорение ритма, выдох — раздражение блуждающего нерва и замедление сердечной деятельности.

Парасимпатическая иннервация сердца осуществляется блуждающим нервом. Ядра блуждающего нерва расположены в продолговатом мозге, а к сердцу отходят веточки от шейного и грудного отделов. Преганглионарные волокна имеют синапсы во внутристеночных ганглиях сердца. Постганглионарные волокна идут к синусовому и атриовентрикулярному (АВ) узлам, пучку Гиса и венечным артериям. Волокна от правого блуждающего нерва иннервируют в основном правое предсердие и синусовый узел. К АВ-узлу подходят, главным образом, волокна от левого блуждающего нерва. В результате правый блуждающий нерв влияет преимущественно на ЧСС, а левый — на АВ-проведение. При раздражении правого блуждающего нерва более выражен отрицательный хронотропный эффект (снижение частоты синусового ритма), а при раздражении левого — преимущественно отрицательный дромотропный эффект (замедление проведения возбуждения в АВ-узле, вплоть до преходящей АВ-блокады). Парасимпатическая иннервация желудочков представлена слабо и функциональное значение ее спорно.

Медиатором блуждающего нерва является ацетилхолин. Латентный период раздражения блуждающего нерва значительно короче симпатического, и изменение ЧСС достигается быстро — через несколько сердечных циклов. Восстановление ЧСС после прекращения стимуляции также происходит быстро, в течение 15–20 с, что объясняется бы-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

строй гидролизацией ацетилхолина вследствие высокой концентрации ацетилхолинэстеразы в синусовом узле. Раздражение блуждающего нерва стимулирует М-холинорецепторы синусового узла, что реализуется в открытии мембранных каналов для ионов калия и вызывает замедление диастолической деполяризации. В результате происходит снижение автоматизма и уменьшение ЧСС. При очень сильных раздражениях диастолическая деполяризация исчезает и наступает гиперполяризация клеток водителя ритма. В целом парасимпатические влияния характеризуются относительно быстрым эффектом и относительно скорым возвращением измененных показателей к исходному уровню, а также большей избирательностью действия.

Симпатическая иннервация сердца. Симпатические нервы практически равномерно распределены по всем отделам сердца. Преганглионарные симпатические волокна берут начало в боковых рогах пяти верхних сегментов грудного отдела спинного мозга. Переключение на постганглионарные нейроны происходит в шейных и верхних грудных ганглиях симпатического ствола. Постганглионарные волокна образуют симпатические нервы, которые подходят к сердцу обычно в составе трех нервов справа и четырех слева. Данные нервы, соединяясь с парасимпатическими волокнами, формируют вентральное и дорсальное кардиопульмональные сплетения, от которых отходят правые и левые коронарные сердечные нервы, левые боковые кардиальные нервы и некоторое количество малых ветвей. В симпатической иннервации сердца наблюдается асимметрия: симпатические нервы правой стороны обычно иннервируют переднюю поверхность желудочков и в большей степени синусовый узел, а левой стороны — заднюю поверхность и в большей степени АВ-узел.

Симпатоадреналовая система также оказывает влияние на сердце посредством катехоламинов (адреналина, норадреналина), выделяющихся в кровь из мозгового слоя надпочечников. При воздействии на симпатические нервы сердца латентный период развития реакции составляет 1–3 с, но для окончательного достижения новой ЧСС должно пройти 30–60 с. Так же медленно происходит и возврат к прежней ЧСС. Медиатором симпатического нерва является норадреналин, который высвобождается в результате эфферентных импульсов и взаимодействует с кардиомиоцитами. Происходит активация бета-адренорецепторов, что вызывает процесс фосфорилирования белков мембраны и повышение внутриклеточной концентрации ионов кальция. В результате медленная диастолическая деполяризация ускоряется, мембранный потенциал раньше достигает порогового уровня, повышается автоматизм всех отделов проводящей нервной системы, возрастает ЧСС (см. также *Вегетативная нервная система, Центральная регуляция сердечной деятельности*).

АКИНЕЗИЯ МИОКАРДА — отсутствие движения участка миокарда во время систолы или отсутствие систолического утолщения миокарда. Акинезия является, как правило, следствием инфаркта миокарда (ИМ), также может выявляться при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и других формах кардиомиопатий, миокардитах, финальной стадии хронической сердечной недостаточности (ХСН).

АЛКОГОЛЬ. Чрезмерное потребление алкоголя может привести к многочисленным осложнениям, включая инсульт. Существуют убедительные доказательства того, что чрезмерное употребление алкоголя является фактором риска для всех подтипов инсульта. В большинстве исследований показана J-зависимость между потреблением алкоголя и риском всех инсультов. В отношении ишемического инсульта отмечают протективный эффект среди лиц с незначительным (менее 12 г в день) или умеренным (12–24 г в день) потреблением алкоголя и повышенный риск при злоупотреблении алкоголем. В одном из исследований, основанном на методе «случай—контроль», показано, что умеренное потребление алкоголя (два бокала красного вина в день) снижает риск развития ишемического инсульта.

Также отмечено достоверное снижение на 23% риска развития ишемического инсульта у мужчин, употребляющих от одного до четырех бокалов вина в неделю. Напротив, риск геморрагического инсульта напрямую зависит от количества потребляемого алкоголя.

Позитивное действие небольших доз алкоголя на организм многообразно. Его умеренное употребление может замедлить развитие атеросклероза вследствие увеличения синтеза и повышения активности оксида азота. Алкоголь также может влиять на гемостаз, изменяя коагуляционные процессы на различных уровнях: снижать агрегационную способность тромбоцитов, увеличивать значения соотношения простациклин/тромбоксан, уменьшать агрегацию и повышать деформируемость мембран эритроцитов.

Тем не менее, с учетом того что употребление алкоголя сопряжено с возникновением социальных проблем и серьезных болезней, рекомендация широким слоям населения употреблять спиртные напитки для профилактики инсульта может принести больше вреда, чем пользы. Целесообразен индивидуальный подход к ведению пациентов с высоким риском развития инсульта. Следует предостерегать пациентов от употребления больших доз алкоголя.

АЛЛОРИТМИЯ. Данным термином обозначают кратность возникновения экстрасистол по отношению к синусовому ритму. Частая наджелудочковая аллоритмия не приводит к существенным гемодинамическим расстройствам, тогда как желудочковая аллоритмия может явиться причиной гемодинамических нарушений со снижением церебральной перфузии. Так, показано, что желудочковая экстрасистола приводит к редукции мозгового кровотока (МК) на 12–15% (см. также *Бигеминия*).

АНГИОГРАФИЯ — инвазивный рентгенологический метод исследования сердца, аорты, легочной артерии, коронарных и брахиоцефальных артерий (БЦА) с помощью селективного контрастирования крупных сосудов и полостей сердца. Селективная ангиография является наиболее информативным методом при изучении анатомических изменений сосудов: локализации и степени выраженности окклюзирующих процессов, деформаций и аномалий развития артерий, — а также состояния венозной системы, характера коллатерального кровообращения. Однако инвазивность рентгеноконтрастной ангиографии, высокая стоимость исследования и наличие противопоказаний препятствуют ее широкому применению в повседневной клинической практике. Последнее десятилетие ознаменовалось внедрением принципиально новых неинвазивных методов ангиовизуализации, основанных на использовании принципов магнитно-резонансной (МРТ) и компьютерной томографии (КТ).

АНЕВРИЗМА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА представляет собой парадоксально движущийся (дискинез) либо акинетический сегмент левого желудочка (ЛЖ), визуализация которого осуществима с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) и других методов лучевой диагностики. Хроническая левожелудочковая аневризма, приводящая к тромбообразованию в различные сроки после ИМ, является установленной причиной кардиогенной мозговой эмболии. Материалы хирургических и аутопсических исследований свидетельствуют, что пристеночные тромбы типичны для постинфарктных левожелудочковых аневризм и выявляются в 50% наблюдений. Вместе с тем частота эмболического инсульта у пациентов с левожелудочковыми аневризмами в позднем постинфарктном периоде, не принимавших антикоагулянты, весьма невелика и составляет 0,35% в год. Столь низкая инцидентность эмболии объясняется тем, что тромбы в хронических левожелудочковых аневризмах изолированы от гидравлических сил, действующих внутри просвета, и имеют широкое прикрепление к эндокарду. Утрата контрактильных волокон внутри аневризматического мешка исключает активное «выталкивание» тромботических масс в направлении оттока крови. Считается, что отсутствие

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

внутрипросветной протрузии является 96% предиктором отсутствия будущей эмболии. Риск эмболических осложнений при резидуальном тромбе левожелудочковой аневризмы создает повышенная агрегационная активность тромбоцитов, превышающая таковую при повреждении сосудистой стенки. Поэтому в случае формирования постинфарктной аневризмы с пристеночным тромбозом становится понятной необходимость пожизненного приема тромбоцитарных антиагрегантов, тогда как прием оральных антикоагулянтов (ОАК) может быть ограничен полугодовым сроком от момента развития ИМ.

АНЕВРИЗМА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ представляет собой выпячивание, как правило, на 10 мм и более, в средней части (в области локализации овальной ямки) межпредсердной перегородки (МПП) в полость правого или левого предсердия. Кроме того, необходимо оценивать длину основания аневризмы, которая должна составлять не менее 10 мм, направление максимальной протрузии, осцилляции в течение дыхательного цикла и толщину МПП в области максимального выпячивания аневризмы.

Аневризма межпредсердной перегородки (АМПП) является чаще всего врожденным состоянием, может выступать в качестве изолированного поражения, протекает клинически асимптомно. Показатели встречаемости АМПП среди здоровой популяции сильно варьируют, что объясняется различиями в диагностических критериях, методологических аспектах диагностики, возрасте пациентов и, возможно, недооценкой выявленных отклонений. В одном из исследований, посвященных профилактике инсульта, АМПП обнаружена у 2,2% лиц, не имевших тромбоэмболических осложнений. Эти данные согласуются с результатами других работ, где с помощью чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) АМПП была выявлена у 2–10% пациентов.

Эмболический потенциал аневризмы подтвержден исследованиями ряда авторов; в частности, АМПП была верифицирована у 34,5% больных, перенесших криптогенный инсульт. Также показано, что пациенты с АМПП имеют высокую частоту повторных цереброваскулярных нарушений: от 14 до 20% больных в течение 3 лет. С целью унификации оценки получаемых результатов была предложена классификация типов АМПП, которая основана на анатомо-функциональных характеристиках:

- тип 1А – постоянная протрузия перегородки в сторону правого предсердия;
- тип 1В – протрузия преимущественно в правое предсердие с движением в сторону левого предсердия во время систолы;
- тип 1С – протрузия в сторону левого предсердия при пробе Вальсальвы;
- тип 2 – постоянная протрузия в сторону левого предсердия.

Преобладающими типами аневризмы при возможном кардиоэмболическом инсульте (КЭИ) считаются типы 1А и 1В. Кроме того, с повышением эмболического риска ассоциируется утолщение аневризматической мембраны более 5 мм, что, как полагают, является отражением микротромбоза. К формированию тромбоза при АМПП приводит образование зоны циркуляторного стаза, особенно в сочетании с эндокардиальными аномалиями и локальной гемостатической активацией.

АНЕВРИЗМА СИНУСОВ ВАЛЬСАЛЬВЫ (син. аневризма аортальных синусов) относится к врожденным порокам сердца и рассматривается в качестве самостоятельной причины кардиогенной эмболии. Прямым ЭхоКГ-признаком порока является локация аневризматически расширенного синуса Вальсальвы, выходящего в ближайшую полость сердца. Чаще аневризма правого коронарного синуса выстоит в выходной или приточный отделы правого желудочка; аневризма некоронарного синуса – в правое предсердие; аневризма левого коронарного синуса – в ЛЖ и левое предсердие. У пациентов с прорывом аневризмы обнаруживается перерыв эхосигнала от аневризматического мешка в

месте его прорыва, а также имеются признаки объемной перегрузки соответствующей полости сердца, в которую произошел прорыв. Аневризма может сопровождаться недостаточностью аортального клапана и содержать тромботический материал. ЧПЭхоКГ может дать дополнительную информацию о размере аневризмы и наличии тромбоза. Радикальным средством лечения является хирургическое закрытие аневризмы, которое предотвращает ее разрыв и повторные эмболические эпизоды.

АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К — см. *Антикоагулянты*.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ — см. *Антигипертензивная терапия, Антиангинальная терапия, Антигипертензивные препараты*.

АНТИАГРЕГАНТЫ — см. *Терапия тромбоцитарными антиагрегантами, Тромбоцитарные антиагреганты*.

АНТИАНГИНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ — комплекс мероприятий, направленных на уменьшение или предотвращение ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Симптоматическая терапия заключается в быстром купировании ангинозного приступа. Это достигается с помощью перорального приема нитроглицерина (таблетки, спрей) и анальгетиков. Базисная терапия ИБС с целью улучшения прогноза заболевания и уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений включает обязательное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-адреноблокаторов, антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота — АСК, клопидогрел), статинов. При наличии противопоказаний к приему бета-адреноблокаторов назначаются блокаторы кальциевых каналов. Лечение с помощью нитратов пролонгированного действия может использоваться при продолжающихся ангинозных приступах, несмотря на адекватную базисную терапию, описанную выше. В этом случае следует помнить о быстро развивающейся толерантности к нитратам и, по возможности, делать перерывы в их приеме. К хирургическим средствам реваскуляризации миокарда следует отнести коронарное шунтирование (КШ) и стентирование коронарных артерий (см. также *Безболевая ишемия миокарда, Ишемическая болезнь сердца, Стенокардия*).

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ — лечение, направленное на уменьшение либо устранение нарушений ритма сердца. Предупреждение приступов фибрилляции предсердий (ФП) с целью первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта; устранение пароксизмов наджелудочковых и желудочковых тахикардий, частой экстрасистолии, брадиаритмий для оптимизации процессов раннего неврологического восстановления в остром периоде инсульта; лечение жизнеугрожающих желудочковых аритмий в отдаленные сроки инсульта для уменьшения риска внезапной смерти — со всеми этими и другими проблемами может столкнуться врач в процессе ведения больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга (см. также *Желудочковые аритмии, Наджелудочковые аритмии*).

Синусовая тахикардия. Считается, что синусовая тахикардия обычно не требует специфического лечения. Исчезновение или устранение причины аритмии, как правило, приводит к восстановлению нормальной частоты синусового ритма. В тех случаях, когда синусовая тахикардия ассоциируется с приступами стенокардии, прогрессированием ХСН или приводит к субъективному дискомфорту, целесообразно начать лечение кардиоселективными бета-адреноблокаторами (Конкор®, Бидоп®, Биспролол-ратиофарм®) с учетом уровня артериального давления (АД). В острой стадии инсульта при артериальной нормотензии или гипотензии этот класс антиаритмических препаратов (ААП) не является оптимальным из-за нежелательного дополнительного снижения АД, что требует поиска альтернатив. Препаратом выбора может считаться ивабрадин, вызывающий селективную блокаду *if*-каналов и угнетающий нормальный автоматизм в клетках синусового узла.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Селективность действия на ЧСС в отсутствие отрицательного инотропного эффекта и негативного влияния на центральную гемодинамику особенно актуальна для пациентов с острым инсультом.

Пароксизмальная фибрилляция предсердий. У больных с кратковременными бессимптомными рецидивами пароксизмальной ФП можно избежать применения антиаритмических препаратов, однако длительные приступы обычно являются показанием к использованию ААП. Устойчивый пароксизм ФП, развившийся в стационаре на фоне синусового ритма, требует неотложного купирования с учетом негативного влияния на центральную и церебральную гемодинамику. Особенностью является то, что при острых нарушениях мозгового кровообращения (ОНМК) терапия, направленная на поддержание синусового ритма, не должна существенно влиять на функцию синусового узла, ЧСС и АД.

Для купирования пароксизма ФП наиболее оптимальными средствами являются однократный прием 600 мг пропafenона либо внутривенное капельное введение 450 мг амиодарона. При необходимости долгосрочной профилактической терапии допустимо назначение ААП подкласса IC (пропafenон, аллапинин) и III класса (амиодарон, соталол) с учетом состояния центральной гемодинамики (уровень АД и ЧСС).

У каждого конкретного пациента эффективными могут оказаться различные ААП, и поэтому начальный выбор препарата основывается в первую очередь на его безопасности. У больных с отсутствием органических заболеваний сердца или их минимальными проявлениями для начальной антиаритмической терапии можно рекомендовать пропafenон, амиодарон и соталол в связи с тем, что эти препараты хорошо переносятся и характеризуются минимальными внесердечными побочными эффектами. При неэффективности какого-либо из этих препаратов или развитии побочных явлений можно назначить препараты второй линии (дизопирамид, прокаинамид и хинидин), у которых вероятность побочных эффектов выше.

У больных с ХСН для поддержания синусового ритма наиболее безопасны препараты II и III классов. Больным с ИБС в условиях симпатической активации показаны бета-адреноблокаторы (Конкор®, Бидоп®, Биспролол-ратиофарм®) и соталол, сочетающий в себе бета-адреноблокирующие свойства и первичное антиаритмическое действие. Амиодарон относится к препаратам второй линии; также в отдельных случаях могут назначаться дизопирамид, прокаинамид или хинидин. У больных с артериальной гипертензией (АГ) без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) безопасными являются препараты, которые не удлиняют реполяризацию или интервал $Q-T$, такие как пропafenон или аллапинин. При их неэффективности или развитии побочных эффектов в качестве препаратов второй линии выступают амиодарон или соталол. Препаратами третьей линии в этой ситуации являются дизопирамид, прокаинамид и хинидин.

У больных с ГЛЖ препаратом выбора считается амиодарон в связи с его относительной безопасностью по сравнению с другими средствами, с учетом того что ГЛЖ ассоциируется с развитием аритмий, в частности, желудочковой тахикардии типа «пируэт».

Постоянная форма фибрилляции предсердий, имеющаяся приблизительно у 25% пациентов с ишемическим инсультом, наиболее часто в остром периоде сопровождается тахикардической реакцией, неблагоприятно влияющей на гемодинамические параметры насосной функции сердца. Поэтому неотложной задачей является нормализация частоты желудочковых сокращений. Оптимальными препаратами для этого служат сердечные гликозиды, фенилалкиламины (верапамил) и неселективные короткодействующие бета-адреноблокаторы (пропранолол). Преимущество данных средств состоит в их незначительном влиянии на системное АД, что позволяет избежать нежелательных ятрогенных

гипотонических реакций. Дигитализация осуществляется быстро с помощью внутривенной инфузии дигоксина с параллельным пероральным насыщением. Также используются короткодействующие формы верапамила с динамической оценкой частоты желудочковых сокращений; возможно применение ретардированных препаратов верапамила (Верогалид EP240®). При отсутствии информации о наличии у пациента в анамнезе ФП тактика пульсурежающей терапии не меняется. После стабилизации показателей центральной гемодинамики можно предпринять одну попытку восстановления синусового ритма. При безуспешности усилий продолжать активные мероприятия не стоит, так как нельзя исключить, что у пациента уже до инсульта имелась постоянная ФП, не зарегистрированная документально и даже не проявлявшаяся субъективно. Выраженное ремоделирование сердца, особенно расширение полости предсердий, является залогом неудач при попытках осуществления кардиоверсии. Только в случае медикаментозного или спонтанного восстановления синусового ритма на фоне пульсурежающей терапии следует назначать антиаритмическое лечение, направленное на удержание синусового ритма.

Наджелудочковая экстрасистолия обычно протекает бессимптомно или малосимптомно. Самостоятельного клинического значения эта форма аритмии не имеет, однако частая и парная наджелудочковая экстрасистолия в острой фазе инсульта ассоциируется с замедлением неврологического восстановления при большом очаговом поражении вещества головного мозга, что ставит вопрос о назначении в этих случаях антиаритмической терапии. Необходимо отметить, что терапия ААП может потребоваться на относительно короткий срок (острая фаза инсульта), поэтому выбор препаратов следует осуществлять с учетом быстрого начала их действия и отсутствия гипотензивного, проаритмогенного и кумулятивного эффекта. Наиболее оптимальными средствами являются антагонисты кальция (верапамил). При отсутствии органической патологии сердца возможно назначение препаратов подкласса IC (аллапинин, пропafenон). По окончании острого периода инсульта вопрос о целесообразности продолжения антиаритмической терапии решается индивидуально.

Желудочковая экстрасистолия. В основе желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) в большинстве случаев лежат механизмы повторного входа волны возбуждения либо триггерная активность, инициируемая ранними или поздними деполяризациями. При ЖЭ резко нарушены последовательность сокращения желудочков и регулярность сердечного ритма. Частая ЖЭ, особенно при органической патологии сердца, может приводить к существенным гемодинамическим расстройствам и замедлять темпы неврологического восстановления в остром периоде инсульта.

Для устранения ЖЭ применяют ААП подкласса IC и III класса. После перенесенного ИМ при длительном приеме возрастает вероятность аритмогенного действия препаратов I класса, что приводит к существенному увеличению риска внезапной аритмической смерти. Такие же риски характерны для пациентов с другими формами сердечной патологии, приводящими к дилатации полости и снижению фракции выброса (ФВ) ЛЖ, ГЛЖ, а также к симптомной ХСН, причем наиболее опасно в данных ситуациях назначение препаратов подкласса IC. В этих случаях альтернативой являются амиодарон и соталол, а также бета-адреноблокаторы. Среди последних преимущество имеют бисопролол (Конкор®, Бисопролол-ратиофарм®, Бидоп®), метопролол (Метопролол-ратиофарм®) и карведилол (Карвитренд®). Выбор конкретного средства определяется значениями ЧСС и уровнем АД. Тем не менее в течение короткого временного отрезка при наличии частой одиночной или парной ЖЭ возможно проводить лечение с помощью препаратов подкласса IC с учетом быстрого наступления антиаритмического эффекта, короткого периода полувыведе-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ния и нейтральности в отношении показателей центральной гемодинамики.

Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. Выделяют несколько видов пароксизмальных наджелудочковых тахикардий (НЖТ): синоатриальная (СА) реципрокная тахикардия, предсердные тахикардии (монофокусная, многофокусная), АВ-узловая реципрокная тахикардия, наджелудочковые тахикардии при синдромах предвозбуждения. Каждый из этих видов имеет свои электрофизиологические особенности, которые определяют выбор того или иного класса ААП, что подробно освещается в специальной литературе. По существу, представители всех классов ААП могут использоваться как для купирования приступа, так и для профилактического лечения.

Пароксизм считается неустойчивым, если его длительность не превышает 30 с. Пароксизмы, длящиеся дольше, относят к устойчивым формам. В остром периоде инсульта пароксизмы являются следствием предсердных или узловых реципрокных тахикардий и, как правило, носят неустойчивый характер, т. е. не требуют купирования. Если принято решение о профилактическом антиаритмическом лечении в остром периоде инсульта, то препаратами выбора являются средства подкласса IC (пропафенон, аллапинин) и IV класса (верапамил), характеризующиеся быстрым наступлением терапевтического эффекта и отсутствием существенного влияния на показатели центральной гемодинамики.

Пароксизмальная желудочковая тахикардия. Данный вид аритмии имеет, как и в случае с НЖТ, различные формы, отличающиеся друг от друга электрофизиологическими характеристиками. Временные критерии устойчивости пароксизма идентичны ранее описанным, с той лишь разницей, что неустойчивые приступы (менее 30 с) сопровождаются острыми тяжелыми нарушениями гемодинамики и по своей тяжести и значению для прогноза приравниваются к устойчивой желудочковой тахикардии. Лечение больных с данной аритмией требует решения двух задач: купирование приступов и профилактика их рецидивов. Наиболее эффективными являются ААП I и III классов: при внутривенном введении — для купирования пароксизмов, при регулярном приеме внутрь — для профилактики повторных приступов. Следует строго соблюдать ограничения по безопасности применения препаратов I класса, учитывая высокий риск их аритмогенного действия при тяжелых органических поражениях сердца.

Брадиаритмии, включая синдром слабости синусового узла (СССУ), АВ-блокады II–III степени, брадисистолическую форму постоянной ФП, даже в отсутствие синкопальных состояний и длительных (более 3 с) желудочковых пауз в остром периоде ишемического инсульта должны служить показанием к установке эндокардиального электрокардиостимулятора (ЭКС). Если возникает предположение, что брадиаритмия в острейшем периоде инсульта носит транзиторный характер и сопряжена с цереброгенным воздействием, можно ограничиться временной ЭКС с проведением повторного холтеровского мониторингирования (ХМ) через 7–10 дней. При повторном выявлении брадиаритмических эпизодов необходимо принимать решение о постоянной ЭКС.

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ. В современной классификации антиаритмических препаратов (ААП) выделяется четыре основных класса средств, обладающих различными эффектами в отношении трансмембранного потенциала клеток миокарда и проводящей системы сердца.

I класс ААП включает блокаторы быстрых натриевых каналов мембран кардиомиоцитов. Результатом этого действия является уменьшение скорости деполяризации, что приводит к замедлению проведения электрических импульсов и снижению возбудимости. Наряду с общностью принципиального электрофизиологического действия существует значимая неоднородность в проявлении электрофизиологических и фармакологических эффек-

тов отдельных препаратов I класса. В связи с этим все препараты I класса разделяются на три подкласса в зависимости от скорости восстановления натриевых каналов после блокады. Наименьшее время восстановления характерно для препаратов подкласса IB (лидокаин, мексилетин, токаирид, дифенин), наибольшее — для подкласса IC (пропафенон, этmozин, этацизин, аллапинин), и промежуточная кинетика освобождения натриевых каналов свойственна препаратам подкласса IA (хинидин, прокаинамид, дизопирамид и аймалин).

II класс ААП представлен бета-адреноблокаторами, включающими десятки препаратов, основным свойством которых является способность блокировать симпатические влияния на сердце. Повышение уровня катехоламинов в крови может служить важным фактором возникновения разного рода нарушений ритма сердца, и в этом случае ингибирование эффектов симпатических медиаторов может уменьшать частоту развития этих нарушений. Наиболее ярко данное действие реализуется в случаях повышенной активности симпатoadренальной системы, в условиях физического или эмоционального стресса.

III класс ААП. К основным представителям этого класса относятся амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид, дронедазон, нибентан. В России в клинической практике широко используют амиодарон и соталол. Исключительным свойством препаратов данного класса является способность к существенному замедлению реполяризации без изменения скорости деполяризации, что реализуется через блокаду выходящих калиевых токов. На электрокардиограмме (ЭКГ) данные эффекты проявляются значительным увеличением продолжительности интервала $Q-T$, удлинением интервала $P-Q$ при неизменной продолжительности комплекса QRS .

IV класс ААП включает недигидропиридиновые производные из группы блокаторов медленных кальциевых каналов (верапамил и дилтиазем), которые снижают скорость деполяризации, максимальный диастолический потенциал и амплитуду потенциала действия в клетках синусового и АВ-узла. Препараты эффективно снижают частоту ритма желудочков при пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП. Они также могут прерывать и предупреждать аритмии, развивающиеся по механизму re-entry с участием в цепи циркуляции волны возбуждения АВ-узла. Препараты обладают выраженным отрицательным инотропным действием, снижают (преимущественно дилтиазем) уровень АД.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ широко используется при лечении инфекционных заболеваний в остром периоде инсульта. Бактериальная пневмония является одним из наиболее серьезных осложнений, развивающихся у больных с инсультом. Аспирационные осложнения часто наблюдаются у пациентов с нарушениями сознания и дисфагиями. Еще одной серьезной проблемой является возникновение уроинфекций при катетеризации мочевого пузыря. При диагностике легочной или урологической инфекции необходимо назначение антибактериальной терапии. Профилактического назначения антибиотиков у иммунокомпетентных пациентов следует избегать в связи с риском формирования бактериальной резистентности.

При выявлении инфекционного эндокардита (ИЭ) у пациентов с инсультом лечение необходимо начинать как можно быстрее, до получения результатов посева крови на микрофлору, с целью предупреждения ранних кардиальных осложнений (миокардит, сердечная недостаточность, аритмии и т. д.). Поэтому возникает необходимость незамедлительного начала эмпирической антибактериальной терапии, тем более что у 30% пациентов с ИЭ результаты посева крови в конечном итоге оказываются отрицательными. Лечение ИЭ направлено на эрадикацию микроорганизмов, для чего используются антибактериальные препараты преимущественно бактерицидного действия. Согласно Европейским рекомен-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

дациям по ведению больных с ИЭ (2009) в качестве начальной терапии целесообразно применять ампициллин-сульбактам или амоксициллин-клавуланат с гентамицином. У пациентов, нечувствительных к бета-лактамам, необходимо использовать ванкомицин с гентамицином и с ципрофлоксацином. Длительность терапии составляет 4–6 нед.

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ – лечение, направленное на предупреждение повышения АД и поддержание целевых значений АД у больных с АГ. С необходимостью проведения подобной терапии сталкиваются все клиницисты, принимающие участие в лечении пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Распространенность АГ среди данной категории больных требует специальных подходов с учетом особенностей выбора антигипертензивных средств и высокого риска ятрогенных последствий.

На выбор препарата оказывают влияние многие критерии, наиболее важными из которых являются: наличие у больного факторов риска (ФР), поражение органов-мишеней, ассоциированные клинические состояния (АКС), сахарный диабет (СД); сопутствующие заболевания, при которых необходимо назначение или ограничение применения антигипертензивных препаратов (АГП) различных классов; предыдущие индивидуальные реакции больного на препараты различных классов; вероятность взаимодействия с лекарствами, которые пациенту назначены по другим поводам; социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях (ЦВЗ) имеет целый ряд особенностей, связанных с нарушением ауторегуляции МК и касающихся целевых значений АД и выбора оптимальных препаратов.

Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Активное лечение АГ, по данным многочисленных контролируемых исследований, сопровождалось существенным снижением риска инсульта. При этом во многих случаях уменьшение риска инсульта было одним из самых важных полезных клинических результатов снижения АД. При рассмотрении совокупных результатов 17 рандомизированных исследований показано, что длительное лечение повышенного АД снижает риск развития первого инсульта примерно на 40%, причем профилактическая эффективность в отношении инсульта выше, чем в отношении ИБС.

При сопоставлении результатов проспективных исследований, посвященных первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью антигипертензивной терапии, было установлено следующее: применение препаратов различных классов (диуретики, бета-адреноблокаторы, ИАПФ, антагонисты кальция) вызывает сходную редукцию риска инсульта и кардиальных событий. В 2005 г. опубликованы результаты мета-регрессионного анализа, объединившего данные 28 рандомизированных клинических испытаний, и сделано заключение, что главенствующую роль в профилактике ИБС и инсульта играет снижение АД, причем ИАПФ имеют преимущество перед антагонистами кальция (АК) в отношении профилактики ИБС, а АК, в свою очередь, более эффективно, чем ИАПФ, осуществляют профилактику инсульта.

Антигипертензивная терапия в остром периоде инсульта. Центральное место при ведении больных в остром периоде инсульта занимает лечение повышенного АД, которое регистрируется у большинства пациентов. В ряде крупных проспективных исследований, посвященных лечению острого инсульта, повышенные значения АД (более 140/90 мм рт. ст.) были зафиксированы почти у 80% больных, причем почти у каждого четвертого систолическое АД (САД) превышало 180/90 мм рт. ст. Существует U-образная зависимость между уровнем АД в острейшую фазу инсульта и исходом заболевания. Наименьшая частота ранних и отсроченных неблагоприятных исходов (смерть, инвалидность) наблюдалась у больных, имевших в остром периоде инсульта САД 150–180 мм рт. ст.

Антигипертензивная терапия в остром периоде инсульта может быть базисной, симптоматической и ургентной. Базисная терапия заключается в применении препаратов, в большей степени предотвращающих нежелательные подъемы АД и не снижающих его значения ниже оптимального уровня. С этой целью могут быть использованы ИАПФ (лизиноприл, периндоприл, рамиприл), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), альфа- и бета-адреноблокаторы. Симптоматическая терапия проводится при повышении САД свыше 180 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) свыше 105 мм рт. ст. (при геморрагическом инсульте – 160/100 мм рт. ст.). С этой целью можно назначать быстро- и короткодействующие препараты для перорального приема (капотен, клофелин) либо вводимые внутривенно (эналаприлат, урапидил). Ургентное снижение АД осуществляют, если САД выше 200 мм рт. ст., ДАД – 120 мм рт. ст., среднее АД – 130 мм рт. ст. С этой целью используются быстродействующие препараты в формах для внутривенного введения, такие как эналаприлат, лабеталол, проксодолол, урапидил (Эбрантил®), эсмолол.

В настоящее время имеются пилотные данные (СННIPS, 2008) о пользе раннего начала антигипертензивной терапии в первые 2 сут инсульта у пациентов с САД 160 мм рт. ст. и выше. Лечение с помощью лизиноприла (Диротон®) или лабеталола сопровождалось умеренным снижением АД и уменьшением смертности спустя 3 мес после развития инсульта. В новейших рекомендациях Американской ассоциации сердца (АНА) и Американской ассоциации инсульта (АША) по ведению пациентов после инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) от 2011 г. указывается на пользу раннего назначения антигипертензивной терапии спустя 24 ч от момента развития неврологических симптомов.

Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Антигипертензивная терапия является основой всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и АГ. Согласно результатам метаанализов, благодаря гипотензивному лечению относительный риск (ОР) повторного инсульта уменьшается на 19%, а снижение абсолютного риска составляет 25%. Так, для предотвращения одного повторного инсульта в год с помощью антигипертензивной терапии необходимо пролечить всего 45 больных с повышенным АД. Рациональная терапия подразумевает использование в схеме лечения тиазидных (гидрохлоротиазид, хлорталидон) и тиазидоподобных диуретиков (индапамид), в том числе в комбинации с ИАПФ (Ко-Диротон®), что считается оптимальным с точки зрения вторичной профилактики. Имеется дополнительная польза от применения БРА (эпросартан), который в сравнительном проспективном исследовании MOSES (2005) обнаружил свое преимущество перед пролонгированным дигидропиридиновым АК (никардипин) в профилактике повторных острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (инфаркт головного мозга, ТИА) у пациентов с АГ. Помимо профилактики повторных инсультов рациональное лечение способствует замедлению прогрессирования сосудистых когнитивных расстройств, что является актуальным для пациентов, перенесших инсульт.

Наряду с уменьшением риска церебральных нарушений с помощью назначения АГП в постинсультном периоде удается уменьшить риск коронарных осложнений, включая ИМ и внезапную сердечную смерть (ВСС). Так, по данным проспективных исследований (НОPE, PROGRESS), применение ИАПФ (в том числе в комбинации с тиазидными/тиазидоподобными диуретиками) и БРА позволило уменьшить риск кардиальных осложнений и сердечно-сосудистой смерти. Потенциальная польза такого лечения определяется предупреждением дальнейшего прогрессирования патологических изменений мозговых сосудов и сердца (см. также *Артериальная гипертензия, Антигипертензивные препараты, Базисная антигипертензивная терапия*).

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ. В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: ИАПФ, БРА, АК, бета-адреноблокаторы и диуретики. В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться альфа-адреноблокаторы и препараты центрального действия. Недавно зарегистрирован и разрешен к применению прямой ингибитор ренина алискирен – первый представитель нового класса АГП. В исследованиях он эффективно снижал АД, как в виде монотерапии, так и в комбинации с тиазидными диуретиками, оказывал антипротеинурический эффект.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента блокируют продукцию ангиотензина II (АТ II) из ангиотензина I и напрямую устраняют вазоконстрикцию, снижают секрецию альдостерона, уменьшают задержку натрия и воды. Кроме того, они активируют калликреин-кининовую систему, следствием чего являются вазодилатация, повышение диуреза и натрийуреза, уменьшают образование вазоконстрикторов и антинатрийуретических веществ, улучшают функцию эндотелия.

Фармакокинетическая классификация ИАПФ представлена тремя типами препаратов:

- липофильные каптоприлоподобные соединения (каптоприл);
- липофильные пролекарства – после всасывания из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) гидролизуются в активные диацидные метаболиты; включают большинство современных препаратов, в том числе эналаприл, моноприл, хинаприл (Квинафар®), спираприл (Квадроприл®), периндоприл, фозиноприл, рамиприл;
- неметаболизирующиеся гидрофильные вещества, которые циркулируют вне связи с белками и выводятся в неизмененном виде, – лизиноприл (Диротон®).

В рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обнаружено приоритетное значение ИАПФ в снижении риска ИБС по сравнению с цереброваскулярными нарушениями. В исследованиях, включавших пациентов с АГ и посвященных изучению влияния ИАПФ на риск повторного инсульта (НОPE, PROGRESS), также продемонстрирована польза от добавления к проводимой антигипертензивной терапии ИАПФ (рамиприл, периндоприл), в первую очередь, в отношении коронарных осложнений.

Основными показаниями к назначению ИАПФ помимо АГ являются сердечная недостаточность, дисфункция ЛЖ, перенесенный ИМ, диабетическая нефропатия.

Диуретики снижают АД за счет увеличения экскреции натрия, уменьшения объема плазмы, внеклеточной жидкости и сердечного выброса. Помимо диуретического эффекта, в реализации гипотензивного действия принимают участие и так называемые недииуретические механизмы. Они проявляются при назначении даже субклинических доз традиционных тиазидных диуретиков и заключаются в сосудорасширяющем действии, вероятно, за счет влияния на содержание внутриклеточного натрия. Именно снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и прямому вазодилатирующему действию придается наибольшее значение на современном этапе понимания антигипертензивных и органопротективных эффектов диуретиков.

Основные группы диуретиков:

- тиазидные и тиазидоподобные диуретики: гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид, комбинированные формы (Триампур композитум®);
- петлевые диуретики: фуросемид, торасемид (Диувер®), этакриновая кислота;
- калийсберегающие диуретики: антагонисты рецепторов альдостерона (спиронолактон, эплеренон), ингибиторы тубулярной секреции калия (амилорид, триамтерен).

Антигипертензивное лечение осуществляется в основном с помощью тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в низких дозах. В частности, увеличение дозы гидрохлоротиази-

да более 25 мг не приводит к значимому снижению АД, но значительно увеличивает количество побочных эффектов (снижение чувствительности к инсулину, гиперхолестеринемия), включая атерогенные осложнения. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики являются средством выбора в долгосрочном лечении АГ после инсульта, в том числе в комбинации с ИАПФ, так как доказали свою избирательную эффективность в предупреждении повторных инсультов. Петлевые диуретики имеют большее значение при лечении застойной сердечной недостаточности, при тяжелой хронической почечной недостаточности и гипертонических кризах. Антагонисты рецепторов альдостерона применяются в основном при лечении ХСН в комбинации с петлевыми диуретиками и как нейрогуморальный модулятор.

Антагонисты кальция уменьшают ОПСС вследствие инактивации тока ионов кальция через потенциалзависимые каналы сосудистой стенки. Возможно уменьшение минутного объема сердца (МОС) за счет отрицательного ино- и хронотропного действия верапамила и дилтиазема.

По длительности действия АК подразделяются на:

- препараты короткого действия: длительность 6–8 ч, кратность приема 3–4 раза в сутки – неретардные формы нифедипина (Коринфар®), дилтиазема и верапамила;
- препараты средней продолжительности: длительность 8–18 ч, кратность приема 2 раза в сутки – ретардные формы нифедипина (Коринфар-ретард®), дилтиазема и верапамила, исрадин, фелодипин;
- препараты длительного действия (18–24 ч): эффективны при приеме 1 раз в сутки – нитрендипин, ретардные формы нифедипина, верапамила, дилтиазема;
- сверхдлительного действия (24–36 ч): эффективны при приеме 1 раз в сутки – амлодипин (Норваск®, Амлодипин-Тева®, Нормодипин®).

Основные группы АК представлены дигидропиридинами (нифедипин, фелодипин, лацидипин, амлодипин), бензотиазепинами (дилтиазем) и фенилалкиламинами (верапамил).

Дигидропиридиновые АК продемонстрировали свое преимущество перед другими препаратами в первичной профилактике инсульта и когнитивных расстройств, как за счет стабильного круглосуточного гипотензивного действия, так и вследствие добавочных антисклеротических эффектов. Основным показанием к назначению АК помимо АГ является стабильная стенокардия напряжения. Дилтиазем и верапамил могут использоваться как антиаритмические средства.

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II селективно устраняют эффекты АТ II, опосредуемые через АТ1-рецепторы, и усиливают эффекты АТ II, опосредуемые через АТ2-рецепторы. Препараты класса БРА наиболее эффективно предотвращают вмешательство ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в сосудистые, тканевые и клеточные реакции. В результате возникают вазодилатация, высвобождение оксида азота и простаглицлина, натрийуретическое действие, торможение активности коллагеназы, пролиферации эндотелиоцитов и фибробластов.

БРА представлены пролекарствами (лозартан, кандесартан) и активными лекарственными веществами (валсартан – Нортиван®, ирбесартан, телмисартан, эпросартан). В зависимости от типа антагонизма с рецепторами АТ II выделяют препараты с конкурентным (лозартан, эпросартан) и неконкурентным (прочие представители) действием.

К настоящему времени в ряде исследований (LIFE, SCOPE, VALUE, MOSES, ACCESS), выполненных в рамках первичной и вторичной профилактики, получены доказательства церебропротективного действия различных представителей этого класса: лозартана, валсартана, эпросартана, кандесартана. Основные показания к назначению БРА помимо АГ – те же, что и у ИАПФ.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Бета-адреноблокаторы являются конкурентными ингибиторами действия катехоламинов на бета-адренорецепторы, расположенные в миокарде и сосудистой стенке. Механизм антигипертензивного действия реализуется через уменьшение ЧСС и сердечного выброса, блокады секреции ренина, центрального угнетения симпатического тонуса, блокады постсинаптических периферических бета-адренорецепторов и прочих вазодепрессорных эффектов.

Важнейшими характеристиками бета-адреноблокаторов являются селективность, наличие или отсутствие симпатомиметических свойств, липофильность и кратность назначения в сутки. Некардиоселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, пиндолол, надолол, соталол, окспренолол, тимолол) оказывают негативное влияние на липидный спектр, сопровождаются нежелательной блокадой бета₂-адренорецепторов и возможным развитием бронхоспазма. Кардиоселективные бета-адреноблокаторы, включая бетаксолол, атенолол, метопролол (Метопролол-ратиофарм®), бисопролол (Конкор®, Бисопролол-Тева®, Бидоп®), карведилол (Карвитренд®), талинолол (Корданум®), практически не оказывают влияния на липидный спектр, могут применяться у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких. Однако при увеличении дозировки препарата его селективность значительно снижается.

В плацебоконтролируемых испытаниях, посвященных вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с использованием бета-адреноблокатора атенолола у больных с АГ (Dutch TIA, 1993; TEST, 1995), не получено доказательств пользы активной терапии атенололом для предупреждения повторного инсульта. Отсутствие влияния, несмотря на отчетливое гипотензивное действие, связывают с принадлежностью атенолола к гидрофильной группе, тогда как кардиопротективные эффекты обнаруживались в других испытаниях при лечении липофильными бета-адреноблокаторами (метопролола сукцинат, бисопролол, карведилол). Возможно, лечение данными препаратами пациентов с ЦВЗ может оказаться эффективным, но соответствующих исследований пока не выполнено.

Как препараты первого выбора бета-адреноблокаторы у пациентов с АГ назначают при стенокардии напряжения, перенесенном ИМ, нарушениях ритма сердца и ХСН со сниженной сократимостью ЛЖ.

Препараты центрального действия приводят к стимуляции центральных альфа₂-адренорецепторов и I₁-имидазолиновых рецепторов продолговатого мозга, что приводит к уменьшению секреции катехоламинов хромаффинными клетками надпочечников, снижению активности симпатической нервной системы и повышению тонуса блуждающего нерва. Следствием перечисленных эффектов является снижение ОПСС, ЧСС, сердечного выброса и АД.

Основные группы препаратов:

- препараты первого поколения – агонисты центральных альфа₂-адренорецепторов: метилдопа, гуанфацин, клонидин (Гемитон®);
- препараты второго поколения – агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин).

Самым важным вопросом, касающимся препаратов данного класса, является их влияние на заболеваемость и смертность при АГ. Именно от ответа на этот вопрос будет зависеть, станут или нет препараты центрального действия полноправным классом основных средств для лечения АГ. Пока эти сведения отсутствуют. Перспективы назначения препаратов связаны с метаболической нейтральностью и положительным действием на показатели углеводного обмена (см. также *Антигипертензивная терапия*).

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ составляет существенную долю комплекса необходимых мероприятий по профилактике и лечению острой и хронической сердечно-сосудистой патологии. Антикоагулянтная терапия при кардиологической патологии, включая острый ИМ, нестабильную стенокардию, варианты инвазивных вмешательств на сердце и коронарных артериях, подробно рассмотрена в соответствующих руководствах и рекомендациях. В настоящем разделе основной акцент будет сделан на цереброваскулярной патологии.

Первичная профилактика инсульта. Эффективность ОАК в первичной профилактике ишемического инсульта у больных без наличия потенциального кардиального источника церебральной эмболии в специально спланированных клинических испытаниях не исследовалась. В ряде испытаний, посвященных первичной профилактике осложнений доказанного атеросклероза различной локализации, применение варфарина (Варфарин Никомед®) способствовало снижению частоты смертельных коронарных осложнений, но существенно не повлияло на частоту инсульта. При сочетании варфарина с АСК дополнительного положительного воздействия на частоту сосудистых осложнений отмечено не было, но заметно увеличивалась частота внутрисерепных кровотечений. Поэтому в современных руководствах по первичной профилактике инсульта при отсутствии потенциального кардиального источника эмболических осложнений применение ОАК не рекомендуется.

В то же время варфарин является препаратом выбора при наличии целого ряда патологических состояний, сопряженных с внутрикардиальным тромбообразованием. В первую очередь это касается неревматической ФП, при которой варфарин имеет неоспоримое преимущество перед АСК у пациентов старше 75 лет. У лиц моложе этого возраста терапию ОАК следует рекомендовать при наличии дополнительных факторов риска (АГ, СД, снижение сократимости ЛЖ, ревматический митральный порок, системные эмболии в анамнезе). Пациентам с протезированными клапанами, независимо от наличия ФП, должна быть назначена длительная терапия антикоагулянтами для достижения целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) в зависимости от типа протеза: биопротезы – 2,0–3,0, механические клапаны – 3,0–4,0. Больным в остром периоде ИМ следует проводить терапию прямыми антикоагулянтами с целью предотвращения тромбообразования в полости ЛЖ и, тем самым, уменьшения риска тромбоэмболических осложнений. Незаращение овального отверстия в сочетании с тромбозом глубоких вен, тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе и коагулопатиями, а также наличие ревматического митрального стеноза вне зависимости от существования ФП может явиться самостоятельным показанием для длительной терапии ОАК.

В настоящее время получено разрешение на использование дабигатрана, относящегося к классу прямых ингибиторов тромбина, в дозировках 110 и 150 мг 2 раза в день с целью профилактики инсульта у больных с ФП. По сравнению с варфарином применение дабигатрана в дозе 300 мг в сутки ассоциировалось с более низкой частотой инсультов или системных эмболий и с аналогичной частотой больших кровотечений (RE-LY, 2009). Если представлять результат испытания в виде числа пациентов, которых надо лечить дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в день около 2 лет, то для предотвращения одного негеморрагического инсульта по сравнению с группой принимающих варфарин это число составило 357 больных. При суточной дозировке 220 мг эффективность по сравнению с группой получавших варфарин была сопоставима, риск геморрагических осложнений был ниже. Однако при стабильном удержании МНО (время нахождения этого показателя в терапевтическом диапазоне свыше 65%) в группе лечения варфарином по сравнению с дабигатраном статистически значимых расхождений не получено.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Лечение в остром периоде ишемического инсульта. Эффективность раннего подкожного введения нефракционированного гепарина (НФГ) в низких или средних дозах, а также ряда низкомолекулярных гепаринов (НМГ) не была доказана при назначении в первые 24–48 ч от момента развития инсульта. Улучшению исхода заболевания и снижению частоты повторных инсультов было противопоставлено увеличение частоты геморрагических осложнений. В клинических исследованиях еще не определена эффективность гепаринотерапии при разных подтипах инсульта. Метаанализ исследований, включивших только пациентов с КЭИ, которым антикоагулянтная терапия назначалась в первые 48 ч от развития симптоматики, выявил недостоверное снижение частоты повторных инсультов и незначительное снижение смертности и инвалидизации. Поэтому, несмотря на небольшое количество данных, можно рекомендовать назначение лечебной дозы гепарина пациентам с кардиальным источником эмболии и высоким риском реэмболии. При показаниях к последующей длительной терапии антикоагулянтами (в рамках вторичной профилактики) лечение ОАК можно начинать уже в остром периоде инсульта, за исключением случаев с большим по объему инфарктом мозга (более 50% бассейна средней мозговой артерии). При этих обстоятельствах перевод на терапию ОАК следует осуществлять не ранее чем через 2 нед от развития неврологической симптоматики.

Вторичная профилактика. Большинство пациентов, перенесших КЭИ, с целью профилактики повторного инсульта должны получать пожизненную антикоагулянтную терапию. Препаратом выбора является варфарин (Варфарин Никомед®), назначаемый длительно при следующих состояниях:

- постоянной или пароксизмальной ФП;
- острым ИМ, осложненном тромбозом ЛЖ, в течение не менее 3 мес;
- ревматическом митральном стенозе вне зависимости от наличия ФП;
- искусственных клапанах сердца.

При всех нарушениях, за исключением искусственных клапанов сердца, целевой диапазон МНО составляет 2,0–3,0, при механических протезированных клапанах – 3,0–4,0. В качестве альтернативы назначению варфарина у больных с ФП рассматривается закрытие ушка левого предсердия с помощью транскатетерной установки окклюзирующего устройства.

У пациентов с ДКМП и синусовым ритмом могут быть использованы как ОАК, так и антитромбоцитарные препараты. Пожилой возраст не является противопоказанием к терапии ОАК. В рутинной практике комбинированное назначение варфарина и АСК допускается только при остром ИМ, а также при повторных эмболических событиях на фоне адекватной терапии варфарином при ревматическом поражении митрального клапана и искусственных клапанах сердца. Прием ОАК не рекомендован в случае индивидуальной непереносимости, отсутствия возможности лабораторного контроля значений МНО, желудочно-кишечных расстройств, частых падений, неконтролируемой эпилепсии. В этих ситуациях у пациентов с ФП альтернативой может выступить использование дабигатрана. При высоком риске кровотечений следует рекомендовать АСК либо другие тромбоцитарные антиагреганты.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ представляют собой средства, нарушающие процессы коагуляции. Они подразделяются на две основные группы: 1) прямые антикоагулянты, которые инактивируют факторы свертывания крови; 2) непрямые антикоагулянты, уменьшающие образование факторов свертывания крови.

Прямые антикоагулянты. *Гепарин* – естественный прямой антикоагулянт, состоящий из цепей сульфатированных гликозаминогликанов различной длины и молекулярной массы. Гепарин связывается с антитромбином III и образует комплекс, который в первую

очередь инактивирует тромбин (фактор IIa). Препарат подавляет также Xa, IXa, V и другие факторы свертывания крови. Ингибирование тромбина сопровождается снижением коагуляции (подавляется переход фибриногена в фибрин и увеличивается активированное частичное тромбопластиновое время – АЧТВ). Ингибирование протромбиназы (фактор Xa) в основном проявляется антитромботическим действием. Антитромботическая активность гепарина и степень влияния препарата на свертываемость крови зависят от того, какие полисахариды входят в его состав. Короткие (менее 18 сахарных единиц) цепи гликозаминогликанов имеют низкую молекулярную массу, оказывают преимущественное влияние на фактор Xa и, в меньшей степени, на фактор IIa. Длинные цепи с большой (5000–30 000 Да) молекулярной массой обладают выраженным аффинитетом к антитромбину и подавляют коагуляцию крови, ингибируя как протромбиназу (фактор Xa), так и тромбин (фактор IIa). У нефракционированного гепарина соотношение активности по влиянию на факторы Xa и IIa составляет 1:1.

Биодоступность гепарина невысока, на нее влияет множество факторов: взаимодействие с белками плазмы, захват клетками эндотелия и макрофагами, активность тромбоцитов и др. Большое значение для терапевтической активности гепарина имеет содержание в плазме антитромбина III, с которым он образует активный комплекс. При высоком содержании антитромбина III антитромботическая активность гепарина увеличивается, при низком – уменьшается. Поэтому скорость внутривенного введения препарата подбирают индивидуально, регулируя ее таким образом, чтобы обеспечить увеличение АЧТВ в 1,5–2,5 раза по сравнению с его исходным значением. АЧТВ определяют через каждые 6 ч вливания гепарина, пока не будет достигнута стабилизация данного показателя на требуемом уровне в двух-трех последовательных анализах. После этого АЧТВ достаточно контролировать 1 раз в сутки.

Низкомолекулярные гепарины – препараты короткоцепочечных мукополисахаридов с молекулярной массой 4000–7000 Да. В отличие от НФГ, НМГ оказывают антитромботическое действие, ингибируя преимущественно фактор Xa, а не IIa. В определенной мере об избирательности действия НМГ можно судить по соотношению их влияния на факторы Xa и IIa. Гепарины, имеющие очень короткие полисахаридные цепи и очень низкую молекулярную массу, не оказывают антитромботического эффекта. Гепарины, имеющие полисахаридные цепи длиной более 18 сахарных единиц и молекулярную массу более 5400 Да, ингибируют тромбин (фактор IIa), что увеличивает опасность возникновения кровотечений. При длине полисахаридных цепей от 8 до 18 сахарных единиц препараты в основном подавляют фактор Xa, т. е. проявляют антитромботическую активность при минимальном риске развития кровотечения.

Достоинство НМГ заключается в их способности тормозить свертывание крови на более высокой ступени (на уровне фактора Xa, а не IIa) и уменьшать образование тромбина. Биодоступность НМГ достигает почти 100%; при этом их период полувыведения в 2–4 раза превышает таковой у НФГ. НМГ дают более предсказуемый, продолжительный и избирательный эффект, благодаря чему их можно назначать 1–2 раза в сутки, а также непосредственно в пред- и постоперационном периодах. За счет вышеуказанных свойств облегчается проведение адекватной терапии у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Вместо постоянного внутривенного введения НФГ, требующего обязательного подбора скорости вливания в зависимости от АЧТВ, достаточно одной-двух подкожных инъекций НМГ в сутки. Принципиальное значение имеет то обстоятельство, что лечение НМГ может быть длительным и осуществляться не только в стационарных, но и в амбулаторных условиях.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

К наиболее распространенным НМГ относятся эноксапарин, дальтепарин и надропарин. Новой группой антитромботических препаратов являются пентасахариды, один из представителей которых — фондапаринукс — успешно прошел клинические испытания при лечении ОКС. Фондапаринукс избирательно блокирует активированный фактор X свертывания крови, предотвращая, таким образом, образование тромбина. Как и при использовании НМГ, при лечении фондапаринуксом нет необходимости в регулярном коагулологическом контроле. Преимущество фондапаринукса в том, что он вводится лишь 1 раз в сутки. В отличие от гепарина и НМГ фондапаринукс не взаимодействует с кровяными пластинками и практически не вызывает тромбоцитопению.

Непрямые антикоагулянты блокируют синтез протромбина, факторов VII, IX, X и эндогенного антикоагулянтного протеина С. Этот процесс связан с ингибированием эпоксидредуктазы, которая модифицирует витамин К в активную форму. Данный механизм позволяет объединить основные непрямые антикоагулянты в класс *антагонистов витамина К (АВК)*.

Молекулой-мишенью для АВК является субъединица 1 витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (витамин К-эпоксидредуктаза, VKORC1). Под действием АВК печень теряет способность образовывать полноценные факторы свертывания крови. Одновременно из кровотока постепенно начинают исчезать нормально функционирующие факторы свертывания, синтезировавшиеся до начала подбора дозы АВК, для каждого из которых характерен свой период полужизни. При этом снижение уровня естественного антикоагулянта протеина С опережает снижение содержания трех витамин К-зависимых факторов свертывания (факторов II, IX и X). Так, для протеина С этот период составляет 8 ч, для фактора VII — 6 ч, для фактора IX — 24 ч, фактора X — 48–72 ч, а для протромбина — 60–72 ч. Проявление полного антитромботического действия АВК связывают с исчезновением из кровотока полноценно функционирующего протромбина. Поскольку протромбин обладает большим периодом полужизни в кровотоке, до наступления эффекта АВК проходит не менее 5 сут. Очевидно, что ускорить этот процесс за счет увеличения дозы АВК невозможно. Например, высокие стартовые дозы варфарина (10 мг и более) приводят к быстрому снижению уровня протеина С, что может послужить причиной тромботических осложнений.

Выделены две группы АВК: производные индандиона (фенилин) и кумарина (аценокумарол и варфарин). Препараты первой группы во всем мире вышли из употребления в связи с нестабильностью их действия, токсичностью и рядом серьезных побочных явлений. Однако в России и странах СНГ они все еще применяются в связи с тем, что до относительно недавнего времени в арсенале отечественной фармации не было современных стандартизованных кумаринов. В настоящее время широко применяются варфарин (Варфарин Никомед®) и аценокумарол. Так как АВК не являются средствами для достижения быстрого антикоагуляционного эффекта, с этой целью следует использовать парентеральные прямые антикоагулянты. У больных с высоким риском тромбоэмболических осложнений АВК следует назначать на фоне гепаринотерапии, которая в период насыщения АВК создаст необходимый антикоагуляционный эффект. Обязательным условием, свидетельствующим об окончании подбора дозы АВК, является получение в двух последовательных анализах, взятых с интервалом примерно в сутки, двух близких значений МНО, находящихся в границах терапевтического диапазона.

Прямые ингибиторы тромбина относятся к непрямым антикоагулянтам, но по механизму действия не являются АВК. *Дабигатран этексилат* — пролекарство для перорального приема, которое за счет действия эстераз в крови после приема быстро превращается в дабигатран — прямой конкурентный ингибитор тромбина. Применение дабигатрана не требует мониторинга МНО и титрования доз, как в случае с АВК, что является су-

ственным преимуществом. Еще два прямых ингибитора тромбина — *апиксабан* и *ривароксабан* — успешно прошли испытания у пациентов с ФП. При этом апиксабан продемонстрировал свое преимущество перед АСК, а ривароксабан — перед варфарином в профилактике тромбоэмболических осложнений.

Другим относительно новым препаратом, рекомендованным для лечения ОКС, является *бивалирудин*. Этот препарат представляет собой синтетический аналог гирудина, являющийся прямым ингибитором тромбина и действующий как на циркулирующий (свободный), так и на связанный с фибрином тромбин. Бивалирудин сохраняет активность под действием веществ, высвобождаемых тромбоцитами, не присоединяется к белкам плазмы и потому обладает достаточно предсказуемым антикоагулянтным эффектом.

Результаты метаанализа пяти исследований с использованием прямых ингибиторов тромбина свидетельствуют об их незначительном преимуществе по сравнению с НФГ по влиянию на прогноз больных с ОКС без подъема сегмента *ST* (дополнительное снижение относительного риска на 7%). По данным крупных исследований, бивалирудин в комбинации с ингибитором рецепторов к тромбоцитам *GP IIb/IIIa* обладает сопоставимой эффективностью, но большей безопасностью при проведении чрескожных коронарных вмешательств по сравнению с комбинацией НФГ и ингибитора *GP IIb/IIIa*, что выражается в снижении частоты больших интра- и послеоперационных кровотечений. Этот эффект прослеживается при лечении всех форм ОКС и стабильной ИБС, и потому, согласно рекомендациям, бивалирудин наряду с НФГ и эноксапарином показан при выборе интервенционной тактики лечения.

Еще одним достоинством бивалирудина является возможность его назначения пациентам с манифестирующей или имеющейся в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопенией, поскольку, как и фондапаринукс, он не имеет перекрестной реакции с иммунизированной сывороткой и не индуцирует агрегацию тромбоцитов крови. Данное свойство превращает бивалирудин в еще один альтернативный антикоагулянтный препарат при наличии тромбоцитопении (см. также *Антикоагулянтная терапия*).

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ имеет широкую область применения в ангио- и кардионеврологии и является одним из ведущих стратегических направлений первичной профилактики, лечения и вторичной профилактики ишемического инсульта. Современная антитромботическая терапия осуществляется с помощью препаратов трех основных классов: тромболитики, антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты. Тромболитики оказывают прямое действие на тромбы, активируя тромболитическую систему. Антикоагулянты ингибируют образование тромбина и формирование фибринового сгустка. Тромбоцитарные антиагреганты блокируют агрегацию тромбоцитов.

Тромболитическая терапия с помощью тканевого активатора плазминогена (Активлизе®), вводимого в течение 3–4,5 ч после начала инсульта, значительно улучшает исход острого ишемического инсульта. Существует ряд кардиологических ограничений, связанных с повышенным риском внутримозговых кровоизлияний. К ним относятся выраженный неврологический дефицит (более 25 баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США — NIHSS) и обширное церебральное поражение, что имеет место при КЭИ, развившемся на фоне ФП. К другим ограничениям следует отнести ХСН III–IV функционального класса (ФК) и значительно повышенное АД (свыше 180/110 мм рт. ст.) до, во время и в первые 24 ч после проведения тромболитической терапии. Также имеются другие кардиологические противопоказания к проведению тромболитической терапии: ИЭ, перикардит, ИМ в последние 3 мес, прием ОАК (МНО более 1,7), большие хирургические вмешательства.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Антикоагулянты и тромبوцитарные антиагреганты имеют более широкий спектр показаний к применению, касающихся не только острого периода инсульта, но и всех аспектов первичной и вторичной профилактики ССЗ (см. также *Антикоагулянтная терапия, Антикоагулянты, Терапия тромبوцитарными антиагрегантами, Тромбоцитарные антиагреганты*).

АОРТА — наиболее крупная артерия, отходящая от сердца и распределяющая кровь между органами и тканями организма. Грудной отдел аорты начинается с синотубулярной зоны, образуемой аортальными синусами, и заканчивается на уровне диафрагмы. Грудная аорта подразделяется на восходящую часть, дугу и нисходящую часть. Границей между дугой и нисходящей частью служит перешеек аорты. Брюшной отдел аорты начинается от выхода из диафрагмы и заканчивается бифуркацией аорты и разделением ее на бедренные артерии.

Патология грудного отдела аорты на уровне восходящего отдела и дуги рассматривается в качестве одной из причин церебральных нарушений. Атерома аорты и аневризма аортальных синусов является причиной эмболических осложнений. Такое редкое заболевание, как аортоартериит Такаяси, вследствие окклюзирующего поражения БЦА может приводить к цереброваскулярной недостаточности. Расслаивающаяся аневризма аорты, представляя собой жизнеугрожающее состояние, может манифестировать ИМ или инсультом. При подозрении на патологию аорты необходимо осуществлять ультразвуковое исследование (УЗИ — трансторакальное или чреспищеводное), чтобы не только своевременно диагностировать заболевание, но и определить стратегию лечения: консервативное или оперативное (см. также *Аневризма синусов Вальсальвы, Атерома аорты*).

АОРТАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — состояние, при котором нарушается запирающая функция аортального клапана и в систолу часть крови из аорты возвращается в ЛЖ. Гемодинамически значимая недостаточность характеризуется расширением полости ЛЖ и указывает на декомпенсацию внутрисердечной гемодинамики. Недостаточность аортального клапана может быть обусловлена как врожденными, так и приобретенными причинами. В качестве основных врожденных причин аортальной недостаточности выступают аномальное количество створок клапана либо их деформация или перфорация. Причинами приобретенной регургитации являются ревматические, эндокардитические и дегенеративные изменения створок.

АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН ограничивает ЛЖ от восходящей части аорты и имеет три полулунные створки. Своими основаниями створки прикреплены к фиброзному кольцу. Названия створок определяются их взаимоотношением с коронарными артериями — правая коронарная створка, левая коронарная створка и некоронарная створка. Основная функция аортального клапана — выпуск крови из ЛЖ в систолу при открытых створках и препятствие обратному току крови в диастолу при закрытых створках. Каждой коронарной створке соответствует аортальный синус (синус Вальсальвы) — некоторое расширение восходящей части аорты. От левого и правого синусов отходят коронарные артерии.

По этиологическому принципу пороки аортального клапана разделяют на врожденные и приобретенные, по нарушению функции — на стеноз и недостаточность. При этом возможны различные комбинации. Врожденный недостаток (одна-две) или избыток (четыре) створок аортального клапана помимо нарушений его функции ассоциируется с ранними дегенеративными изменениями и развитием вторичного ИЭ. Приобретенные пороки (инфекционное либо дегенеративное поражение) приводят к деформации створок, перфорации, сращению их между собой, кальцификации, бактериально-тромботическим наложениям с формированием стеноза и/или недостаточности. Перечисленные патологические состояния рассматриваются в качестве причин кардиогенной церебральной эмболии (см. также *Аортальная недостаточность, Аортальный стеноз, Инфекционный эндокардит*).

АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ. Ревматический аортальный стеноз характеризуется поражением преимущественно створок клапана, выражающимся в комиссуральном сращении и ограничении их подвижности. Течение процесса может осложняться кальцинозом и вторичным ИЭ. При ревматическом стенозе эмбологенным плацдармом служат измененные створки, которые активируют образование небольших тромбоцитарных тромбов. При патологоанатомических исследованиях микротромбы обнаруживаются у 53% больных с аортальным стенозом. Тромбы, как правило, состоят из гиалинизированного фибрина с включениями тромбоцитов, отдельных эритроцитов и лейкоцитов. Эмболы при ревматическом аортальном стенозе являются фибриново-тромбоцитарными или кальцифицированными. Большинство эмболов имеют небольшой размер и не приводят к обширному церебральному поражению. Частота мозговых поражений у пациентов с ревматическим аортальным стенозом в отсутствие антиагрегантной терапии составляет около 5% в год.

Кальцифицирующий сенильный аортальный стеноз является результатом генетически детерминированного аутоиммунного воспалительного процесса в створках аортального клапана. При этом, как правило, после 60 лет в определенном участке створки происходят погружение эластической мембраны в более глубокие слои, разрушение эндотелиальной выстилки, патологическое фиброзирование и/или эктопическая оссификация. Это сопровождается уплотнением и кальциевым утяжелением створок, что приводит к возникновению обструкции выносящего тракта без первичного формирования комиссуральных сращений. Нозологический термин дает поистине исчерпывающее представление об ЭхоКГ-картине порока. Прежде всего, обращает на себя внимание массивный кальциноз не только створок, но и фиброзного кольца. Это в определенной степени может служить отличительным признаком кальцифицирующего аортального стеноза. Так, при аортальном стенозе ревматической этиологии более выражена тенденция к поражению створок, чем аортального кольца, тогда как для дегенеративных процессов, напротив, характерно преимущественное поражение аортального кольца с последующим распространением процесса на створки — от периферии к центру. Кальцифицирующий аортальный стеноз рассматривается как самостоятельная, хотя и редкая, причина эмболических осложнений.

АОРТОКОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ — см. *Коронарное шунтирование*.

АРЕСТ СИНУСОВОГО УЗЛА — остановка синусового узла, являющаяся одним из проявлений СССУ. При данном состоянии синусовый узел на некоторое время перестает вырабатывать электрические импульсы, что может иметь несколько вариантов продолжения: возникновение длительного эпизода асистолии, появление замещающих наджелудочковых или желудочковых ритмов, развитие пароксизма ФП. Арест синусового узла в большинстве случаев приводит к резкому снижению МОС, падению АД, критической гипоперфузии головного мозга, синкопе, ОНМК или глобальной церебральной ишемии со стойкими нарушениями сознания вплоть до комы (см. также *Синдром слабости синусового узла*).

АРИТМИЯ — см. *Блокады проводящей системы сердца, Желудочковые аритмии, Наджелудочковые аритмии, Сердечные аритмии*.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ является заболеванием, основным признаком которого служит повышение САД до 140 мм рт. ст. и выше и/или ДАД до 90 мм рт. ст. и выше при двух последовательных визитах у лиц, не получающих антигипертензивную терапию.

Распространенность АГ в популяции довольно высока. В развитых странах АГ страдает до 20% взрослого населения, а среди людей в возрасте 65 лет и старше — более 50%. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации», распространенность АГ среди

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

населения за последние 10 лет практически не изменилась и составляет 39,5%. Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла до 77,9%. Принимают АГП 59,4% больных АГ, из них эффективно лечатся 21,5% пациентов.

Классификация тяжести АГ у лиц старше 18 лет основывается на значениях АД. АГ 1-й степени определяется при АД, равном 140–159/90–99 мм рт. ст.; АГ 2-й степени – при 160–179/100–109 мм рт. ст.; АГ 3-й степени – при значениях АД 180/110 мм рт. ст. и выше. Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень тяжести АГ оценивается по более высокой категории. Наиболее точно степень АГ может быть определена только у пациентов с впервые диагностированной АГ и у больных, не принимающих АГП. Результаты суточного мониторирования АД (СМАД) и самостоятельных измерений АД больными на дому могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении.

Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, измерений АД, сделанных врачом и самим пациентом в домашних условиях, различны. О наличии АГ при оценке результатов СМАД свидетельствует среднесуточное АД выше 130/80 мм рт. ст., при самостоятельном измерении АД пациентом в домашних условиях – выше 135/85 мм рт. ст. и при измерении медицинским работником – выше 140/90 мм рт. ст. Следует иметь в виду, что критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском ССЗ существует прямая связь, начиная с величины 115/75 мм рт. ст. Однако использование классификации по величине АД упрощает диагностику и лечение АГ в повседневной практике.

На всех этапах своего становления, независимо от пола и возраста, АГ выступает мощным, но потенциально устранимым фактором риска, оказывающим существенное влияние на показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. АГ в силу ее распространенности стала по существу междисциплинарной проблемой. В 70–80-х годах прошлого столетия были получены убедительные данные о существовании прямой зависимости между риском развития инсульта и уровнем АД. Крупнейшее Фремингемское исследование, продолжавшееся несколько десятилетий, показало, что повышенное АД вносит наибольший самостоятельный вклад в популяционный сердечно-сосудистый риск и что контроль АД занимает центральное место в любой успешной стратегии снижения риска инсульта. Метаанализ 45 проспективных исследований, включивших 450 000 больных, обнаружил, что при повышении ДАД на каждые 10 мм рт. ст. риск развития инсульта возрастает в 1,95 раза. Идентично, но в меньшей степени, возрастает риск ИБС. Абсолютный риск инсульта увеличивается с возрастом, однако зависимость частоты инсульта от уровня АД является более тесной у больных моложе 45 лет по сравнению с лицами старших возрастных групп. Так, ОР инсульта в подгруппе с наибольшими уровнями ДАД (по сравнению с подгруппой с наименьшими его уровнями) увеличивается в 10 раз среди пациентов моложе 45 лет, но лишь в два раза среди больных пожилого возраста. Вместе с тем в ряде проспективных исследований отмечена более тесная связь инсульта с уровнем САД, чем с уровнем ДАД. Так, в исследовании MRFIT среди мужчин ОР инсульта в 10-м дециле САД составил 8,2, тогда как в 10-м дециле ДАД – лишь 4,4. Ведущая роль повышения САД впервые была зафиксирована в рекомендациях ОНК-7 (2003), где отмечено, что смертность от инсульта удваивается при повышении САД на каждые 10 мм рт. ст., начиная со 115 мм рт. ст.

Изучение АГ всегда было неразрывно связано с исследованием сердечно-сосудистой системы. Именно эволюция представлений о том, что первично – повышенное АД или сосудистые изменения, – подтолкнула ученых к формированию концепции гипертен-

ского поражения жизненно важных органов. Уже в первой половине прошлого века стало понятно, что повышение АД сопровождается увеличением риска развития серьезных ССЗ вследствие повреждения сердца, головного мозга и почек. Как правило, поражение органов является сочетанным, что может дополнительно ухудшить течение заболевания и уменьшить продолжительность жизни.

Наиболее частым изменением сердца при АД является ГЛЖ. Многочисленными исследованиями установлено, что ГЛЖ – независимый фактор риска ССЗ и смерти, а также основное доклиническое проявление поражения сердечно-сосудистой системы, которое повышает риск ИМ, инсульта, ХСН, ВСС и общей смертности.

Сосудистая система и вещество головного мозга также являются органами-мишенями АД. АД сопровождается развитием многообразных изменений, которые прослеживаются на всех структурно-функциональных уровнях единой сосудистой системы мозга: магистральные артерии головы (доставка крови к мозгу и в известной мере регуляция ее объема); артерии поверхности мозга, включая артериальный круг большого мозга и крупные интрацеребральные артерии (распределение крови по разным регионам мозга); внутримозговые артерии и микроциркуляторное русло (обеспечение тканевых метаболических процессов). В процессе развития и прогрессирования АД закономерно формируется сложный комплекс адаптивных, деструктивных и репаративных изменений сосудистой системы мозга. Развивающиеся патологические процессы в сосудистой системе обуславливают поражение собственно вещества мозга с формированием гипертонической ангиоэнцефалопатии. Морфологическим отражением этих нарушений являются мелкоочаговые и диффузные изменения преимущественно глубоких отделов головного мозга (см. также *Антигипертензивная терапия, Антигипертензивные препараты, Гипертрофия левого желудочка, Злокачественная артериальная гипертензия, Резистентная артериальная гипертензия*).

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ – синдром, характеризующийся снижением АД ниже нормального уровня, зафиксированным при разовых повторных измерениях АД. Условно за нижнюю границу нормального АД, измеренного по методу Н.С. Короткова, у взрослых в возрасте до 25 лет принимается АД, равное 100/60 мм рт. ст., у лиц от 25 до 50 лет – 105/65 мм рт. ст. У людей старше 50 лет для вычисления нижней границы нормального САД предлагается к значению возраста прибавлять 50–55. Однако такой уровень АД в покое встречается и у здоровых с удовлетворительными или высокими функциональными возможностями.

Идиопатическая артериальная гипотензия (ИАГ) – самая частая причина хронической гипотензии, особенно у молодых. Это может быть индивидуальный вариант нормы («нормальное низкое АД»), иногда встречающийся у хорошо тренированных спортсменов, а также характерный для здоровых жителей высокогорья. Такую гипотензию иногда называют физиологической. Патологической гипотензия признается лишь в тех случаях, когда она сопровождается определенной симптоматикой. При этом ИАГ иногда сочетается с признаками ваготонии (брадикардия, потливость, повышение желудочной секреции, дискинезии пищеварительного тракта, склонность к гипогликемии). Обычно ИАГ, даже с выраженной симптоматикой и плохо поддающаяся лечению, не представляет угрозы для жизни.

Помимо идиопатических гипотензивных состояний, артериальная гипотензия может развиваться на фоне структурных изменений в различных звеньях нервной системы. Связанная с этим гипотензия наблюдается при алкогольной и диабетической полинейропатии, при органической вегетативной недостаточности, после симпатэктомии, при любых болезнях спинного мозга, при полиомиелите, сирингомиелии, после травматического повреждения центральной нервной системы (ЦНС). Эти заболевания проявляются ха-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

рактерной неврологической симптоматикой. Помимо нее и симптомов, связанных с самой гипотензией, возможны дисфункция мочевого пузыря и кишечника, импотенция, нарушения потоотделения. Таких больных обследуют и лечат совместно с неврологом.

Описано много причин и форм вторичной артериальной гипотензии, наиболее частыми из которых являются нижеперечисленные состояния.

Постприандиальная артериальная гипотензия представляет собой снижение АД после приема пищи, связанное с гипотензивным действием гормонов, участвующих в пищеварении, в частности, инсулина. Встречается у пожилых больных с артериальной гипотензией, АГ и цереброваскулярной патологией. Может сопровождаться синкопальными состояниями, головокружением, ангинозными приступами и даже ТИА.

Ортостатическая артериальная гипотензия — синдром, выражающийся в снижении АД при переходе в вертикальное положение более чем на 20 мм рт. ст. (систолическое) и 10 мм рт. ст. (диастолическое), что сопровождается головокружением, пеленой перед глазами, в более тяжелых случаях — синкопе. Ортостатическая гипотензия — не болезнь как таковая, а неспособность к поддержанию АД вследствие множества причин. Когда человек резко встает, действие силы тяжести вызывает скопление крови в венах ног и органах, расположенных в нижней части тела. Это немного уменьшает количество крови, которая возвращается к сердцу, и, соответственно, количество крови, которое сердце выбрасывает. В результате АД снижается, что в норме сопровождается увеличением ЧСС и повышением сосудистого сопротивления; вместимость венозных депо становится меньше. Если эти компенсаторные реакции недостаточны, то возникает ортостатическая гипотензия. Эти эпизоды наблюдаются чаще и тяжелее протекают у пожилых больных с низким мышечным тонусом, что связано с нарушением барорецептивного механизма (с потерей вазоконстрикторного рефлекса, снижением сердечного выброса). Преимущественно они возникают утром, сопровождаются ухудшением перфузии мозга — головокружением, потемнением в глазах, шумом в ушах, иногда синкопальными состояниями (с риском ишемического нарушения мозгового кровообращения), падением (с возможностью травм и переломов). Ортостатической гипотензии способствуют длительный постельный режим (как и длительное пребывание в невесомости), перенесенные тяжелые заболевания, операции, нерациональная гипотензивная и диуретическая терапия.

Большинство эпизодов ортостатической гипотензии являются побочной реакцией на лекарства, особенно на некоторые препараты, назначаемые для лечения ССЗ; как правило, это касается пожилых людей. Например, мочегонные средства, особенно петлевые диуретики в высоких дозах, могут уменьшать объем крови, удаляя избыток жидкости из организма и тем самым снижая АД. Лекарства, которые расширяют кровеносные сосуды, например нитраты, АК и ИАПФ, увеличивают вместимость сосудов, одновременно понижая АД. Объем крови может уменьшаться в результате кровотечения или значительной потери жидкости из-за тяжелой рвоты, диареи, чрезмерного потоотделения, нелеченого СД или болезни Аддисона. При выявлении причины гипотензии лечение должно быть направлено на коррекцию соответствующих нарушений.

Артериальная гипотензия при физических нагрузках. При физических нагрузках, как динамических, так и статических, АД обычно повышается. Отсутствие увеличения или даже снижение АД свойственно лицам с сопутствующей сердечной или цереброваскулярной патологией. Это снижает толерантность к физическим нагрузкам (ФН), сопровождается выраженной слабостью, неадекватным увеличением ЧСС, преходящими потерями сознания.

Терапия артериальной гипотензии — это проблема нормализации стиля жизни. Общие меры — регулярные физические нагрузки на воздухе в хорошо переносимых преде-

лах (т. е. имеющие тренирующее значение), достаточный сон и отдых, умение переключаться в отдыхе, отказ от алкоголя — могут со временем улучшить вегетативную регуляцию. Иногда полезно санаторно-курортное лечение. Больной должен понимать, что закрепление рационального стиля жизни — основное лечение, но оно требует времени, улучшение будет медленным. При наличии у больного ортостатической гипотензии нужно научить его подниматься с постели не сразу, посидеть 1–2 мин перед вставанием, выпить стакан воды. Реакция смягчается, если спать с поднятой головной частью ложа. Постпрандиальная гипотензия может быть постепенно устранена, если питаться чаще и малыми порциями. Лекарства, способствующие гипотензии, должны быть частично или полностью отменены.

В случаях, когда на фоне общих мер у больного сохраняется связанная с ИАГ выраженная клиническая симптоматика, необходимо назначение лекарственных препаратов. Применяют «тонирующие» средства: кофеин по 50 мг утром, настойку женьшеня по 15–25 капель утром и днем, пантокрин по 30 капель утром и днем, экстракт элеутерококка по 20 капель утром и днем.

Медикаментозное лечение ИАГ включает в себя применение альфа-адреномиметиков, среди которых наибольший интерес представляет мидодрина гидрохлорид. Действие мидодрина связано с избирательной стимуляцией периферических адренорецепторов симпатической нервной системы, что вызывает повышение тонуса сосудов и, следовательно, увеличение периферического сопротивления в артериальном круге кровообращения. В результате повышается АД и создается препятствие (при ортостатических нарушениях) застою крови в венозном круге. Благодаря этому на постоянном уровне сохраняются объем циркулирующей крови и АД, увеличивается доставка крови к органам и тем самым устраняются ортостатические нарушения (утренняя слабость и усталость, частая зевота, головокружение и т. д.). Препарат практически не оказывает влияния на деятельность сердца и не вызывает повышенной возбудимости ЦНС. Экстренное повышение АД при критически низких его значениях и появлении клинической симптоматики (липотимия, синкопе, церебральные нарушения) достигается с помощью парентерального введения мезатона или допмина.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ. Артериальная система обладает двумя взаимосвязанными функциями — проводящей и демпфирующей. Осуществление первой функции определяется, в основном, шириной просвета артерий и сопротивлением току крови. Стойкое нарушение проводящей функции возникает, главным образом, при сужении или окклюзии сосуда, наиболее часто — вследствие атеросклероза. Функция демпфирования заключается в сглаживании осцилляций давления, обусловленных циклическим выбросом крови из ЛЖ («эффект Виндкессела») и превращении пульсирующего артериального потока в стабильный, необходимый для нормального функционирования органов и тканей. Способность артерий мгновенно поглощать ударный объем зависит от эластических свойств артериальной стенки, которые могут быть описаны в таких терминах, как растяжимость, податливость, жесткость (ригидность). Податливость характеризуется отношением изменения объема к изменению давления. Величина, обратная растяжимости, называется жесткостью. Следовательно, низкая податливость (эластичность) артерий обусловлена повышенной жесткостью артериальной стенки.

При нарушении эластических свойств сосуда кровь выбрасывается в «жесткую» артериальную систему. При этом, во-первых, происходит генерирование повышенного САД и уменьшение диастолической отдачи, что приводит к снижению ДАД. Во-вторых, ускоренное отражение пульсовой волны способствует повышению пикового и конечного систолического давления в восходящей аорте, что сопровождается увеличени-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ем постнагрузки на ЛЖ. Смещение возвращения отраженной волны из диастолы в позднюю систолу способствует дальнейшему снижению ДАД, которое определяет распределение кровотока и тканевую перфузию. В частности, установлено нарушение коронарного кровотока и ухудшение кардиальной перфузии при повышении ригидности аорты. При низкой податливости артерий увеличивается пульсовое АД (ПАД), которое рассматривается как важный предиктор сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, повышенное систолическое и пульсовое давление ускоряют повреждение артерий, формируя «порочный круг».

В целом, нарушение демпфирующей функции является результатом развития артериосклероза. Этот процесс иногда рассматривается как физиологический феномен старения, который приводит к диффузному фиброэластическому утолщению интимы, повышению содержания коллагена в меди, фрагментации эластической мембраны с вторичным фиброзом и кальцификацией средней оболочки артерий.

Выделяют три группы факторов, оказывающих влияние на артериальную жесткость: 1) физиологические (возраст, пол, индекс массы тела, гормональный статус, АД); 2) факторы риска (особенности питания, курение, физическая активность); 3) заболевания (АГ, гиперхолестеринемия, СД, ИБС, ЦВЗ, почечная недостаточность, синдром Марфана, дефицит гормона роста). Наиболее выраженное влияние на артериальную жесткость оказывают возраст и уровень АД, значимость которых сохраняется и у здоровых, и у пациентов с перечисленными заболеваниями. В целом, артериальная ригидность — это интегративная характеристика свойств сосудов, суммирующая эффекты других повреждающих артериальную стенку факторов риска, действующих в течение длительного периода времени и флюктуирующих по выраженности.

В настоящее время имеются доказательства негативного влияния артериальной жесткости на риск сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистую смертность, общую смертность). В частности, установлено самостоятельное предиктивное значение аортальной жесткости в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности, фатальных и нефатальных коронарных осложнений, фатального инсульта у больных эссенциальной АГ, СД 2-го типа, а также в общей популяции и у пожилых лиц, причем предиктивное значение аортальной ригидности в этих когортах не зависит от других важнейших факторов сердечно-сосудистого риска.

Показано позитивное влияние ряда медикаментозных вмешательств на состояние артериальной ригидности (антигипертензивные, гиполипидемические средства, нитраты), в том числе не связанное непосредственно со снижением АД. Однако не известно, как трансформируется сердечно-сосудистый риск в процессе лечения, сопровождающегося снижением показателей артериальной ригидности.

В настоящее время оценка артериальной ригидности рекомендуется больным АГ с целью уточнения сердечно-сосудистого риска, особенно при отсутствии других маркеров поражения органов-мишеней (ГЛЖ, утолщение комплекса интима—медиа). Повышение аортальной скорости пульсовой волны (СПВ) более 12 м/с рассматривается как значимый фактор высокого сердечно-сосудистого риска.

Существуют различные методы определения артериальной жесткости/податливости. Выделяют визуализирующие (УЗИ, МРТ) и непрямые (сфигмография, плетизмография и др.) методики. Наиболее точный метод оценки изменений механических свойств сосудистой стенки — это метод УЗИ высокого разрешения, обеспечивающий одновременное измерение давления и диаметра артерии в течение всего кардиоцикла. Для этих же целей используют и другие визуализирующие методы (МРТ, мультиспиральная КТ). Одна-

ко эти методы остаются малопригодными для широкого использования вследствие дороговизны аппаратуры и трудоемкости. Наиболее часто, в том числе и в большинстве эпидемиологических исследований, для оценки статуса центральных артерий используют определение СПВ. Альтернативный метод оценки податливости сосудистой стенки основан на измерении времени распространения пульсовой волны, т. е. периода с момента открытия аортального клапана до начала фронта пульсовой волны в конкретном участке артерии. Этот метод реализован в бифункциональных мониторах АД и ЭКГ: об артериальной жесткости судят по продолжительности интервала от начала Q -волны на ЭКГ до диастолического звука Короткова (КД; оценивается величина $Q-KD$). С помощью монитора АД и прикладных программ можно рассчитывать время распространения пульсовой волны путем анализа осциллометрической кривой пульсации. Привлекает внимание простой, доступный для широкого клинического использования метод оценки общей артериальной податливости (ОАП) по соотношению ударного объема (УО) ЛЖ и ПАД – УО/ПАД. Установлено прогностическое значение этого показателя для больных АГ (см. также *Скорость пульсовой волны, Эндотелиальная дисфункция*).

АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ – давление крови в артерии, определяющееся выбросом крови из ЛЖ, ЧСС и сосудистым сопротивлением. Функцией артерии является подача крови к тканям под большим давлением. Поскольку кровь течет в артериях с большой скоростью, сосуды имеют прочную сосудистую стенку. Среднее давление в аорте поддерживается на высоком уровне (примерно 100 мм рт. ст.), однако эта величина постоянно меняется от систолического уровня 120 мм рт. ст. до диастолического уровня 80 мм рт. ст. (в норме), поскольку сердце перекачивает кровь в аорту периодически, только во время систолы. По мере продвижения крови в большом круге кровообращения среднее давление неуклонно снижается, и в месте впадения полых вен в правое предсердие оно составляет 0 мм рт. ст. Давление в капиллярах большого круга кровообращения снижается от 35 мм рт. ст. в артериальном конце капилляра до 10 мм рт. ст. в венозном конце капилляра. В среднем, «функциональное» давление в большинстве капиллярных сетей составляет 17 мм рт. ст. Этого давления достаточно для перехода небольшого количества плазмы через мелкие поры в капиллярной стенке, в то время как питательные вещества легко диффундируют через эти поры к клеткам близлежащих тканей.

В целом, системное АД контролируется независимо от регуляции местного тканевого кровотока и сердечного выброса, для чего в сердечно-сосудистой системе существуют эффективные механизмы. Например, каждый раз, когда среднее давление оказывается ниже нормального уровня, в течение нескольких секунд рефлекторные механизмы вызывают изменения деятельности сердца и состояния сосудов, направленные на возвращение АД к нормальному уровню. Нервные сигналы способствуют увеличению силы сердечных сокращений, сужению венозных сосудов и перемещению крови из емкого венозного русла к сердцу, сужению артериол в периферических органах и тканях, что затрудняет отток крови из крупных артерий и поддерживает в них высокий уровень давления. Кроме того, в течение более длительного периода времени (от нескольких часов до нескольких дней) оказывает влияние важная функция почек, связанная с секрецией гормонов, контролирующей АД, и с регуляцией объема циркулирующей крови.

За *нормальное* АД принимается САД ниже 130 мм рт. ст., ДАД – ниже 85 мм рт. ст.

Оптимальным АД считается, если САД ниже 120 мм рт. ст., ДАД – ниже 80 мм рт. ст.

При этом уровне риск развития сердечно-сосудистых осложнений минимален.

Высокое нормальное АД: САД 130–139 мм рт. ст., ДАД – 85–89 мм рт. ст. Это уровень АД, при котором, по данным эпидемиологических исследований, риск развития сердеч-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

но-сосудистых осложнений повышается. При АД свыше этих значений диагностируется АГ (см. также *Артериальная гипертензия*).

АСЕПТИЧЕСКИЙ ЭНДОКАРДИТ представляет собой заболевание, характеризующееся формированием на клапанах сердца вегетаций неинфекционной этиологии. Появление асептических клапанных отложений обычно связано с наличием тяжелых хронических заболеваний, таких как хронические лейкозы, хроническая почечная недостаточность, СД, злокачественные опухоли, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром.

Патоморфологически асептический эндокардит характеризуется формированием небольших вегетаций из фибрина и элементов крови вдоль створок клапанов. Асептические вегетации, как правило, небольшие, плотно спаяны со створками и описываются как локальное утолщение или фиброзные изменения створок. Отличительной особенностью асептических вегетаций принято считать их небольшой размер, отсутствие воспалительного компонента и тесную «спаянность» с поверхностью створок. Наиболее часто вовлекаются митральный и аортальный клапаны. Эмболические осложнения имеют место у 60% пациентов с асептическим эндокардитом, из них в половине случаев поражается головной мозг, зачастую в виде геморрагического инфаркта. Поскольку с асептическим эндокардитом ассоциируется системное протромботическое состояние, не ясно, являются ли все окклюзии артерий головного мозга эмболическими или представляют собой локальный тромбоз. Вполне вероятно, что эмболизируют не фрагменты плотно спаянных со створками вегетаций, а мелкие тромбоцитарные тромбы, формирующиеся на поверхности наложений. Другим потенциальным источником эмболий может выступать тромбоз левых отделов сердца. В одном из исследований у 6% пациентов с первичным антифосфолипидным синдромом и синусовым ритмом с помощью ЧПЭхоКГ был выявлен тромбоз ЛЖ и ушка левого предсердия (см. также *Вегетации на клапанах*).

АСИСТОЛИЯ — отсутствие электрической активности сердца или его камер (предсердий, желудочков). Первичная асистолия обусловлена нарушением функции автоматизма синусового узла, а также водителей ритма второго и третьего порядка (АВ-соединения и волокон Пуркинье). В этих случаях асистолии предшествует электромеханическая диссоциация сердца, при которой еще сохраняются признаки минимальной электрической активности в виде быстро истощающегося синусового, узлового или редкого идиовентрикулярного ритма, но критически снижается сердечный выброс. Электромеханическая диссоциация достаточно быстро переходит в асистолию. Асистолии сердца также часто предшествуют фибрилляция и трепетание желудочков.

АССОЦИИРОВАННЫЕ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ представляют собой поражения органов-мишеней с нарушением их функции. В современной классификации к АКС относятся ЦВЗ, заболевания сердца, почек, периферических артерий и выраженная гипертоническая ретинопатия. АКС необходимо учитывать при стратификации суммарного сердечно-сосудистого риска наряду со степенью АГ, наличием ФР и поражением органов-мишеней. У пациента, страдающего АГ, вне зависимости от степени повышения АД наличие АКС определяет очень высокий добавочный сердечно-сосудистый риск.

АТЕРОМА АОРТЫ представляет собой крупную атеросклеротическую бляшку, выступающую в просвет аорты более чем на 4 мм и, как правило, имеющую изъязвленную поверхность. Установлено, что атерома восходящей аорты и проксимальных отделов ее дуги (до отхождения левой подключичной артерии) ассоциируется с увеличением риска церебральных и периферических эмболических осложнений. Атерома аорты склонна к образованию мобильных тромбов и холестериновых эмболов. Наиболее оптимальная визуализация атеромы достигается с помощью ЧПЭхоКГ. Традиционно считается, что бляшки дуги

аорты, приводящие к развитию инсульта, располагаются до отхождения левой позвоночной артерии. Если они расположены дистальнее, то, как правило, не рассматриваются в качестве потенциальной причины церебрального поражения, поскольку ретроградная эмболия кажется маловероятной. Однако с помощью современных методов оценки кровотока в аорте (трехмерное картирование) было зарегистрировано движение крови из дистальной части дуги аорты в супрааортальные артерии. В специально спланированных исследованиях удалось продемонстрировать четкую взаимосвязь между наличием атеромы в нисходящем отделе грудной аорты и инфарктами головного мозга в вертебрально-базилярной системе, развитие которых нельзя было объяснить другими причинами.

АТЕРОСКЛЕРОЗ, по определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — это «вариабельная комбинация изменений интимы артерий, включающая в себя накопление липидов, липопротеинов, сложных углеводов, фиброзной ткани, компонентов крови, кальцификацию и сопутствующие изменения средней оболочки (медии) сосудистой стенки». Развитие атеросклероза ведет к образованию в интиме сосуда липидно-фиброзных бляшек, которые уменьшают просвет и ограничивают приток крови к сердцу, головному мозгу, почкам, нижним конечностям. При разрыве покрышки атеросклеротической бляшки в просвете сосуда образуется тромб, что ведет к внезапному прекращению кровотока в жизненно важных органах и наиболее часто сопровождается развитием ИМ, ишемического инсульта либо острой ишемии нижних конечностей.

На развитие и прогрессирование атеросклероза оказывают влияние многие внешние и внутренние ФР (в настоящее время известно более 30), которые подразделяются на немодифицируемые: возраст старше 50–60 лет, мужской пол, отягощенная наследственность — и модифицируемые: дислипидемия, повышенное содержание в крови холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), АГ, курение, ожирение, СД, гиподинамия и т. д. Уменьшение выраженности или ликвидация модифицируемых ФР сопровождается снижением заболеваемости и частоты осложнений. В настоящее время доказано, что наиболее значимыми ФР атеросклероза являются дислипидемия, АГ, курение, ожирение, СД, которые независимо ассоциируются с повышенной заболеваемостью ИМ, инсультом и ишемической болезнью нижних конечностей.

АТЕРОСКЛЕРОЗ СОННЫХ АРТЕРИЙ ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском. При исследовании сонных артерий структуру, выступающую в просвет артерии, описывают как атеросклеротическую бляшку, если ее высота на 0,5 мм или на 50% превышает толщину комплекса интима—медиа (ТКИМ) прилежащих сегментов артерии или же составляет более 1,3 мм.

Количественная оценка — определение процента стеноза артерии и планиметрических параметров бляшки (площадь, длина, объем) — позволяет определить степень выраженности патологии.

Было выявлено повышение в 3,5 раза риска инсульта и фатального ИМ в течение 5 лет у пациентов с наибольшими показателями площади бляшки по сравнению с пациентами, имевшими меньшие значения, сопоставимыми по основным клинико-демографическим характеристикам. Качественная оценка бляшки — структура, состояние ее поверхности, наличие осложнений — является важным параметром стратификации риска сердечно-сосудистых нарушений. К клинически значимым изменениям относят изъязвление поверхности, кровоизлияние в бляшку и гипоехогенность бляшки. Наличие гипоехогенных («мягких») атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов со стабильной стенокардией является независимым прогностическим фактором коронарных осложнений.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Увеличение объема бляшки сопровождается снижением внутрисосудистого давления и кровотока дистальнее локализации места стенозирования артерии. Гемодинамически незначимым считают стеноз менее 75% площади просвета или менее 50% поперечника артерии, гемодинамически значимым — стеноз более 75% площади просвета или более 50% поперечника сосуда. Наличие атеросклеротического стеноза экстракраниальных отделов внутренней сонной артерии 70% и более, оцененного с помощью дуплексного сканирования, ассоциируется с увеличением риска инсульта. При этом риск инсульта составляет 1,3% в год при стенозе менее 75% и 3,3% в год при стенозе свыше 75% диаметра сосуда. Вместе с тем частота инсульта у пациентов с асимптомными гемодинамически значимыми стенозами, получающих оптимальную медикаментозную терапию (АСК, статины, антигипертензивные средства), существенно ниже и составляет менее 1% в год.

АТЕРОТРОМБОЗ. Понятие атеротромбоза сформировалось в результате накопления достаточного количества доказательств того, что атеросклероз, лежащий в основе развития атеросклеротической бляшки, и тромбообразование на поврежденной ее поверхности тесно связаны друг с другом. Морфологически атеротромбоз характеризуется наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которая «прикрыта» тромбом — от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

Клинические проявления атеротромбоза зависят от локализации атеромы и размеров тромба. При поражении БЦА развиваются нарушения мозгового кровообращения, при коронарной локализации атеротромбоза возникают различные проявления ИБС — от стабильных форм до острых коронарных синдромов, при локализации процесса в артериях, кровоснабжающих нижние конечности, — перемежающаяся хромота.

Атеротромбоз — не только генерализованная, но и постоянно прогрессирующая патология. Пока сохранены покрышка и монослой эндотелия, покрывающие атеросклеротическую бляшку, проявления атеросклероза носят стабильный характер. При появлении трещины или разрыва фиброзной покрышки атеромы дефект «прикрывается» тромбом, состоящим из тромбоцитов и сети фибрина, заполненной эритроцитами. Размеры тромба могут то увеличиваться, то уменьшаться, что создает условия для нестабильности кровообращения органа. При драматическом нарастании размера тромба развивается окклюзия артерии, которая может завершиться развитием ИМ, ишемического инсульта, гангрены нижней конечности.

Тромбообразование на поверхности поврежденной атеромы происходит за счет активации тромбоцитов и каскада коагуляции. Оба процесса происходят одновременно, и мембрана тромбоцитов служит фосфолипидной поверхностью, на которой происходит активация каскада. В связи с вышесказанным препараты, ингибирующие функцию тромбоцитов и каскад коагуляции, представляются наиболее обоснованными для профилактики и лечения всех проявлений атеротромбоза.

АТРОПИНОВАЯ ПРОБА используется для разграничения функциональных и органических нарушений сердечного ритма. После регистрации исходной ЭКГ обследуемому подкожно вводят 1 мл 0,1% раствора атропина и повторно исследуют ЭКГ через 5–15–30 мин. Введение атропина блокирует действие блуждающего нерва и позволяет правильнее трактовать происхождение нарушений сердечного ритма и проводимости. Например, если на ЭКГ отмечалось удлинение интервала *P–Q* или синусовая брадикардия, а после введения атропина указанные параметры нормализовались, то имевшиеся нарушения обусловлены повышением тонуса блуждающего нерва и не являются следствием органического поражения миокарда.

АУТОРЕГУЛЯЦИЯ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА — см. *Мозговой кровоток*.

Б

БАЗИСНАЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ представляет собой неопределенно долгое (пожизненное) лечение с помощью антигипертензивных препаратов, направленное на предотвращение повышения АД у пациентов с АГ. Основными составляющими оптимальной базисной терапии являются:

- стойкое круглосуточное поддержание целевого уровня АД при нормальных значениях ЧСС, циркадного индекса ЧСС и АД, вариабельности АД;
- преимущественное использование современных препаратов длительного действия для достижения 24-часового эффекта при однократном приеме;
- использование оптимальных сочетаний препаратов для достижения максимально антигипертензивного действия и минимизации нежелательных эффектов;
- способность препарата уменьшать риски сердечно-сосудистых осложнений при сохранении хорошего качества жизни.

БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ МИОКАРДА – состояние, при котором наличие ЭКГ-признаков ишемии миокарда не сопровождается болевыми ощущениями. Безболевая ишемия миокарда (БИМ) является одной из форм ИБС. Эпизоды БИМ выявляют практически у всех больных с нестабильной стенокардией и у 40% пациентов со стабильной стенокардией напряжения. БИМ чаще возникает у пожилых людей, больных СД. Причины отсутствия болевого синдрома при ишемии в настоящее время неясны. Возможным механизмом появления БИМ считают изменение уровня болевого порога. У больных СД основная причина БИМ – поражение автономной нервной системы сердца.

В рамках стабильной ИБС выделяют два типа БИМ: I тип – только БИМ при отсутствии ангинозных приступов, II тип – сочетание БИМ и болевых эпизодов ишемии миокарда. Эпизоды БИМ обычно диагностируют во время проб с ФН и с помощью ХМ ЭКГ, а также при плановых регистрациях ЭКГ. В диагностике и оценке тяжести БИМ нагрузочные пробы и ХМ дополняют друг друга. Тредмил-тест, велоэргометрическая проба, чреспищеводная электростимуляция предсердий позволяют обнаружить БИМ и установить ее связь с АД, ЧСС, ФН. ХМ фиксирует общее количество и длительность эпизодов БИМ, а также периоды БИМ в ночные часы и вне связи с ФН. БИМ – неблагоприятный прогностический признак. Повреждающее действие ишемии на миокард определяется не наличием боли, а выраженностью и продолжительностью нарушения его перфузии. Негативное прогностическое значение имеют также количество, степень выраженности и продолжительность эпизодов ишемии миокарда вне зависимости от того, являются они болевыми или безболевыми.

Терапия БИМ осуществляется в соответствии с общими принципами лечения стенокардии напряжения, включая антитромбоцитарные препараты (АСК, тиенопиридины), кардиоселективные бета-адреноблокаторы (Конкор®, Бидоп®, Бисопролол-ратиофарм®), пролонгированные дигидропиридиновые антагонисты кальция, в том числе в комбинации с ИАПФ (Экватор®), статины (Симгал®, Атервокс®, Мертенил®). БИМ I типа наблюдается приблизительно у 18% лиц с доказанным при коронарной ангиографии атеросклерозом. БИМ II типа распространена намного больше, чем БИМ I типа. Даже у лиц с типичной стенокардией 50% эпизодов ишемии миокарда могут быть бессимптомными.

У 5–8% пациентов, перенесших ишемический инсульт, с помощью ХМ можно обнаружить эпизоды БИМ, лежащие в основе церебральных гемодинамических нарушений и свидетельствующие о коронарной нестабильности. В остром периоде инсульта инцидент-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ность БИМ увеличивается, что является отражением негативного церебрального воздействия (см. также *Ишемическая болезнь сердца, Стенокардия напряжения*).

БЕЛОК С-РЕАКТИВНЫЙ — см. *С-реактивный белок*.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ — см. *Антиангинальная терапия, Антигипертензивная терапия, Антигипертензивные препараты, Антиаритмические препараты, Терапия хронической сердечной недостаточности*.

БИГЕМИНИЯ. Состояния, при которых экстрасистола занимает место каждого второго, третьего или четвертого сокращения, называют соответственно би-, три- и квадригеминией. Бигеминия может регистрироваться у больных с инсультом, являясь следствием как цереброгенных воздействий, так и органической кардиальной патологии. Наджелудочковая бигеминия, как правило, не требует специального лечения, за исключением случаев негативных субъективных ощущений и влияния аритмии на системную гемодинамику. При желудочковой бигеминии, напротив, необходима антиаритмическая терапия, так как ее продолжительные эпизоды могут приводить к ухудшению кровоснабжения мозга вплоть до развития очаговой неврологической симптоматики (см. также *Алгоритмия*).

БИФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ — совмещенное мониторирование основных показателей центральной гемодинамики и электрокардиограммы. На практике бифункциональное мониторирование позволяет в течение длительного времени с помощью одного монитора регистрировать ЭКГ (ХМ) и АД (СМАД), что дает возможность оценить гемодинамическое значение аритмий и БИМ. Мониторирование программируется таким образом, что происходит автоматическое внеочередное измерение АД по выбранным параметрам ЭКГ: пароксизмы тахикардии, брадиаритмии, депрессии сегмента *ST*. Кроме того, очередные измерения АД также могут предоставить дополнительную информацию о гемодинамических колебаниях, происходящих на фоне аллоритмии, ФП, брадиаритмий. Результаты бифункционального мониторинга могут быть полезными в подтверждении предположения о гемодинамической природе церебральных сосудистых расстройств. Современные модификации мониторов имеют дополнительные программные опции для верификации и количественной оценки нарушений дыхания. Востребованными являются также одномоментное мониторирование и регистрация ЭКГ и электроэнцефалограммы, наиболее значимое для дифференциальной диагностики причин транзиторной утраты сознания.

БЛОКАДЫ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА представляют собой замедление или прерывание проведения электрических импульсов в любом отделе проводящей системы сердца. Различают СА-, АВ- и внутрижелудочковые блокады. Различают три степени выраженности блокады на предсердном и АВ-уровнях:

- I степень — замедление проведения электрических импульсов без прерывания;
- II степень — периодическое прерывание проведения при наличии или отсутствии в каждом периоде прогрессирующего замедления проведения от импульса к импульсу;
- III степень — полное прерывание проведения электрических импульсов.

Синоатриальная блокада характеризуется нарушением проведения между синусовым узлом и миокардом предсердий.

СА-блокада I степени характеризуется удлинением проведения импульса от синусового узла и не распознается с помощью поверхностной ЭКГ. Выявить ее можно только с помощью внутрисердечного электрофизиологического исследования.

СА-блокада II степени представляет собой выпадение отдельного предсердно-желудочкового комплекса с возникновением паузы, близкой к продолжительности двух интервалов между обычными сокращениями. Такие паузы регистрируются с помощью поверх-

ностной ЭКГ в виде пропуска очередного АВ-комплекса. Постоянную СА-блокаду II степени с проведением 2:1 трудно отличить от синусовой брадикардии.

СА-блокада III степени заключается в полном прекращении проведения от синусового узла к предсердиям и на поверхностной ЭКГ представлена, как правило, в виде постоянного замещающего наджелудочкового ритма. Причинами нарушения СА-проводимости могут быть прекращение генерации импульса синусовым узлом, уменьшение величины спонтанной деполяризации до субпороговой, блокада проведения импульса и снижение порога возбудимости миокарда предсердий. СА-блокада может оказаться одним из проявлений СССУ. Окончательное уточнение диагноза и выявление степени блокады возможны лишь при электрофизиологическом исследовании.

СА-блокада может наблюдаться у пациентов в острой фазе ишемического инсульта как проявление цереброкardiaльного синдрома (ЦКС). Наиболее часто преходящую СА-блокаду II степени как следствие ваготонии можно зарегистрировать с помощью ХМ при очаговом поражении в вертебрально-базиллярной системе. При выраженной брадикардии и эпизодах асистолии длительностью более 2–3 с может потребоваться введение холинолитиков или временная ЭКС.

Атриовентрикулярная блокада представляет собой нарушение проведения импульсов между предсердиями и желудочками по АВ-проводящей системе (АВ-узел, АВ-пучок, ножки пучка Гиса). В некоторых случаях по стандартной ЭКГ не удастся уточнить локализацию нарушения. Для решения этого вопроса регистрируют потенциалы пучка Гиса при внутрисердечном исследовании.

Причины, по которым происходит уменьшение проводимости или полная блокада проведения импульсов по АВ-соединению, следующие: 1) ишемия АВ-узла или АВ-пучка вследствие нарушения коронарного кровоснабжения; 2) сдавление АВ-пучка рубцовой тканью или кальцификатами; 3) воспалительный процесс в области АВ-узла или АВ-пучка; 4) выраженное угнетающее влияние блуждающих нервов на сердце (синдром каротидного синуса, интоксикация сердечными гликозидами).

При **АВ-блокаде I степени** замедляется предсердно-желудочковое проведение, а интервал $P-Q$ превышает 0,20 с. При этом все предсердные импульсы проводятся на желудочки. Специального лечения при неполной АВ-блокаде не требуется, однако следует учесть, что дистальный тип блокады I степени имеет неблагоприятное прогностическое значение ввиду возможности перехода в полную поперечную блокаду.

При **АВ-блокаде II степени** не все предсердные импульсы проводятся на желудочки и выпадают отдельные желудочковые сокращения. Гемодинамические нарушения могут возникнуть при появлении брадикардии. При неполной блокаде типа Венкебаха (или по типу Мобитц I) в последовательных сердечных циклах наблюдается нарастающее удлинение интервала $P-Q$, а в следующем цикле предсердный импульс не проводится на желудочки. Этот тип блокады более характерен для нарушений проводимости в области АВ-узла. Блокада II степени по типу Мобитц II характеризуется периодической блокадой проведения предсердного импульса к желудочкам без предшествующего изменения интервала $P-Q$, который чаще бывает удлиннен. Причиной такой блокады чаще являются изменения пучка Гиса и его ветвей. Лечение АВ-блокады II степени зависит от характера основного заболевания. При выраженной брадикардии (особенно при блокаде по типу Мобитц II) показана постоянная ЭКС.

АВ-блокада III степени (полная поперечная блокада) характеризуется полным прекращением проведения импульсов от предсердий к желудочкам и выраженной брадикардией. Предсердия и желудочки сокращаются в правильном ритме независимо друг от друга. Обычно источник импульсов для сокращения желудочков локализуется в АВ-узле или

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

АВ-пучке, при этом желудочковый комплекс не деформирован, а частота сокращений составляет около 50 в 1 мин.

У некоторых больных полная блокада проведения внезапно возникает и внезапно проходит. Такие приступы чаще возникают у пациентов с ишемией в области проводящей системы. Когда АВ-проведение прекращается, обычно проходит от 5 до 30 с, прежде чем у желудочков начинается собственная активность. Поскольку мозг при отсутствии кровоснабжения сохраняет функциональную активность не более 4–7 с, большинство больных теряют сознание при развитии полной АВ-блокады. Синкопе продолжается до тех пор, пока не произойдет «ускользание» желудочков, т. е. включение водителей ритма второго порядка. Редкий ритм сокращения желудочков после «ускользания» оказывается достаточным, чтобы больной пришел в сознание. Эти периодические синкопе, развивающиеся на фоне полной АВ-блокады, известны как синдром Морганьи–Адамса–Стокса.

Преходящая АВ-блокада II и III степени с невысокой инцидентностью может регистрироваться с помощью ХМ у пациентов с инсультом. При появлении в остром периоде инсульта длительных (более 2–3 с) пауз, сопровождающихся выраженным снижением АД, может понадобиться временная ЭКС. При устойчивости нарушений АВ-проводимости II и III степени необходима постоянная ЭКС. Эпизоды СА-блокады II степени и АВ-блокады II–III степени могут явиться причиной внезапного снижения АД с развитием острого очагового церебрального поражения: ТИА либо гемодинамического инсульта (ГДИ).

Нарушения внутрижелудочковой проводимости локализуются в основном стволе пучка Гиса, его ножках, передней и задней ветвях левой ножки. Данные нарушения возникают при разнообразных заболеваниях сердца, чаще при ИБС. Они могут быть также связаны с миокардитом, ИЭ, нарушениями электролитного обмена. Блокада правой ножки пучка Гиса наблюдается при легочном сердце, тромбоэмболии легочной артерии. Иногда внутрижелудочковые блокады являются врожденными и не ассоциируются с негативным прогнозом. Нарушения внутрижелудочковой проводимости не требуют специальной терапии, хотя нарушают распространение волны возбуждения в желудочках, приводя к изменениям внутрисердечной гемодинамики. Появление блокад ножек пучка Гиса следует принимать во внимание при лечении препаратами, тормозящими проведение возбуждения, такими как ААП (см. также *Проводящая система сердца, Синкопе*).

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ — см. *Антигипертензивная терапия, Антиангинальная терапия, Антигипертензивные препараты*.

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II — см. *Антигипертензивная терапия, Антигипертензивные препараты, Терапия хронической сердечной недостаточности*.

БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ занимают в России главенствующее положение среди неинфекционных заболеваний, вклад которых в 2006 г. в общую смертность составил 57%. В 2006 г. от болезней системы кровообращения (БСК) в стране умерли 1 232 182 человека. Смерти от ИБС и ЦВЗ составляют более 80% всех летальных случаев, обусловленных БСК.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) БСК соответствуют пункты I00–I99 IX класса общей классификации, которые включают острую ревматическую лихорадку, хронические ревматические болезни сердца, ИБС, другие болезни сердца, цереброваскулярные болезни, болезни вен, лимфатических сосудов и лимфатических узлов, не классифицированные в других рубриках, другие и неуточненные БСК.

В 2005 г. наметился устойчивый и быстрый рост заболеваемости БСК. Так, уровень первичной заболеваемости БСК увеличился на 4,8% по сравнению с 2004 г. Первичная заболеваемость по этому классу заболеваний составила в 2005 г. 23,1 на 1000 человек против 17,1 в 2000 г.

и 11,2 в 1990 г. Но если в структуре первичной заболеваемости этот класс болезней до сих пор занимает относительно скромное место — 3,1% больных с впервые установленным диагнозом в 2005 г. (3,3 млн человек), то в структуре общей заболеваемости — несомненно более важное: 12,5% от общего числа зарегистрированных больных (25,5 млн человек в 2004 г.). В 1990 г. БСК составляли 1,7% первичной заболеваемости (1,7 млн человек) и 9,2% общей заболеваемости (14,6 млн человек). БСК существенно ухудшают качество жизни и приводят к инвалидности, являясь одной из основных ее причин. Среди всех людей, впервые признанных инвалидами в 2005 г., 54,7% получили инвалидность именно в связи с БСК (в 1992 г. — 51,5%).

Распространенность БСК в основном зависит от распространенности ФР БСК и особенностей образа жизни, в то же время снижение уровней ФР БСК и изменение образа жизни могут замедлить развитие заболевания как до, так и после появления клинических симптомов. К основным факторам образа жизни можно отнести нерациональное питание, курение, избыточное потребление алкоголя, недостаточную физическую активность. Биохимические и патофизиологические характеристики, персональные данные также определяют риск развития и преждевременную смерть от БСК. Факторы образа жизни и окружающей среды (загрязнители воздуха, воды и почвы) в сочетании с генетическими особенностями человека приводят к изменениям биохимических и физиологических факторов, ускоряющих или замедляющих развитие БСК (см. также *Первичная профилактика, Факторы риска*).

БРАДИАРИТМИИ — все нарушения ритма сердца, протекающие с брадикардией.

БРАДИКАРДИЯ — ритм сердца (не менее трех комплексов) с частотой ниже собственной соответствующего водителя ритма сердца. Для синусового узла — ниже 50 сокращений в 1 мин в дневное время и 40 сокращений в 1 мин — в ночное время.

Брадикардия может рассматриваться как одна из причин нарушений центральной гемодинамики вследствие снижения МОС. Для пациентов в острой фазе ишемического инсульта стабильная брадикардия является неблагоприятным фактором, замедляющим процессы активизации пациента. В ряде случаев при низких значениях АД может потребоваться проведение временной или постоянной ЭКС. При хронических формах ЦВЗ в условиях нарушения ауторегуляции МК синусовая брадикардия также может негативно влиять на уровень перфузии головного мозга, способствуя прогрессированию когнитивных и других неврологических расстройств (см. также *Блокады проводящей системы сердца, Наджелудочковые аритмии, Электрокардиостимуляция*).

В

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ — см. *Суточное мониторирование артериального давления*.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА заключается в постоянных колебаниях интервала между последовательными ударами сердца или между последовательными частотами сердечных сокращений. Метод изучения вариабельности сердечного ритма (ВСР) основан на измерении временных интервалов между последовательными интервалами R—R ЭКГ, построении динамических рядов кардиоинтервалов и последующем анализе полученных числовых рядов различными математическими методами. Используются принципы спектрального и временного анализа ВСР.

Спектральный анализ ВСР позволяет оценить эффекты различных отделов ВНС на ритм сердца. Медиатором в парасимпатической нервной системе является ацетилхолин,

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

который быстро разрушается холинэстеразой. Колебания активности парасимпатической системы порождают изменения сердечного ритма с частотой 0,15–0,4 Гц и более, формируя так называемые быстрые, высокочастотные (HF) волны, и отражают активность ядра блуждающего нерва.

При стимуляции сердечных симпатических нервов ЧСС начинает повышаться, но установившийся уровень ЧСС достигается лишь через 30–60 с, поэтому формирование медленных (низкочастотных, LF) волн отражает изменение активности симпатической нервной системы. Однако чаще, согласно рекомендациям по анализу ВСР, возникновение этого компонента спектра связывают с суммарным эффектом центральной вегетативной регуляции, включающей как симпатические, так и парасимпатические влияния на ритм сердца.

Формирование очень медленных (очень низкочастотных, VLF) волн рассматривают как результат влияния надсегментарных отделов автономной нервной системы, эндокринных или гуморальных факторов на синусовый узел.

Временной анализ ВСР заключается в непрерывной детекции каждого комплекса *QRS* и вычислении интервалов нормального синусового ритма (*N–N*) между смежными комплексами *QRS*, являющимися результатом деполяризации клеток синусового узла. На основе полученных серий интервалов, зарегистрированных в течение 24 ч, вычисляются следующие статистические временные показатели:

1. Стандартное отклонение интервалов *N–N* (*SDNN*) представляет собой квадратный корень из разброса данных интервалов. Принимая во внимание, что величина под корнем математически эквивалентна общей мощности в спектральном анализе, *SDNN* отражает все циклические компоненты, ответственные за вариабельность в течение периода записи (суммарный эффект вегетативной регуляции сердечного ритма).

2. *SDNN index* — средняя 5-минутных стандартных отклонений интервалов *N–N*, вычисленных за 24 ч, отражающая вариабельность с циклическостью менее 5 мин.

3. *pNN50* — число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс, выраженное в процентах от общего числа кардиоинтервалов в массиве. Данный показатель характеризует высокочастотные колебания в структуре ВСР, а именно степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим.

В кардионеврологии изучению ВСР уделяется особое внимание. Показано, что в остром периоде инсульта происходят изменения автономной регуляции сердечно-сосудистой системы и нарушение ВСР, наиболее выраженные у лиц пожилого возраста, при КЭИ, инсульте в вертебрально-базиллярной или каротидной системе справа, наличии СД, атеросклероза БЦА, ИБС и ХСН. Нарушения ВСР ассоциируются с замедлением постинсультного восстановления и повышенной инцидентностью кардиальных осложнений в отдаленном постинсультном периоде.

ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА (син. автономная нервная система) — отдел нервной системы, регулирующий основную часть висцеральных функций организма. Эта система регулирует АД, двигательную активность ЖКТ, опорожнение мочевого пузыря, потоотделение, температуру тела и многие другие функции. Вегетативная регуляция осуществляется, главным образом, центрами, локализованными в спинном мозге, стволе мозга и гипоталамусе. Кроме того, части коры большого мозга, особенно лимбической коры, могут посылать сигналы к нижерасположенным центрам и таким образом влиять на вегетативную регуляцию. ВНС часто действует посредством висцеральных рефлексов. Это значит, что подсознательные сенсорные сигналы от внутренних органов поступают в вегетативные ганглии, ствол мозга или гипоталамус и затем возвращаются назад, непосредственно к внутренним органам, регулируя их активность путем подсознательных реф-

литорных реакций. Эфферентные сигналы к различным органам тела передаются через два основных отдела ВНС — симпатический и парасимпатический (см. также *Автономная регуляция сердца, Центральная регуляция сердечной деятельности*).

ВЕГЕТАЦИИ НА КЛАПАНАХ — патогномоничный признак эндокардита, диагностируемый с помощью ЭхоКГ. Выделяют первичный эндокардит в случае роста вегетации на неизменном клапане и вторичный — на створках, измененных в результате ревматического или дегенеративного процесса. Размеры вегетаций могут быть от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Их рыхлость и размер определяют потенциал для эмболии. Гистологически вегетации представлены аморфным фибрином, тромбоцитами и эритроцитами вместе с возбудителями и воспалительными клетками. Возбудители при ИЭ часто локализуются глубоко внутри вегетации, что объясняет сложности эрадикации инфекции при терапии антибиотиками (см. также *Асептический эндокардит, Инфекционный эндокардит*).

ВЕНОЗНО-АРТЕРИАЛЬНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ — см. *Парадоксальная эмболия*.

ВНЕЗАПНАЯ СМЕРТЬ — это неожиданная остановка кровообращения, чаще всего вызванная нарушениями ритма сердца. С клинической точки зрения непосредственной причиной ВСС являются нарушения ритма сердца: желудочковые тахикардии (80%) и реже (20%) — брадикардии. Внезапная несердечная смерть может быть следствием различных заболеваний, в том числе массивной тромбоэмболии легочной артерии, разрыва субарахноидальной аневризмы, обширного внутримозгового кровоизлияния с поражением сосудодвигательных и дыхательных центров. Чтобы ограничить спектр причин внезапной смерти аритмическими нарушениями, был предложен термин «ВСС», выступающий в качестве тяжелого, молниеносно протекающего варианта ИБС. К ВСС относят только те случаи внезапного прекращения сердечной деятельности, которые характеризуются следующими критериями:

- 1) смерть наступила в присутствии свидетелей в пределах 1 ч после возникновения первых угрожающих симптомов;
- 2) перед наступлением смерти состояние больных оценивалось окружающими как стабильное и не вызывающее серьезных опасений;
- 3) смерть произошла при обстоятельствах, исключающих другие ее причины (насиленная смерть, травмы, другие смертельные заболевания).

Популяционные исследования показали, что ФР ВСС в основном соответствуют ФР коронарного атеросклероза: пожилой возраст, мужской пол, семейный анамнез ИБС, ГЛЖ, АГ, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, СД, повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Кроме того, ФР ВСС включают систолическую дисфункцию ЛЖ, 10 или более ЖЭ в час, индуцируемые или спонтанные желудочковые тахикардии (ЖТ). Важным независимым предиктором ВСС является семейная предрасположенность. В семьях, в которых наблюдались случаи ВСС по отцовской и материнской линиям, ОР внезапной смерти возрастает в 9 раз. Чаще всего жертвами ВСС бывают мужчины старше 45 лет, женщины подвергаются риску в более позднем возрасте (65 лет и старше).

Роль нарушений ритма сердца в генезе внезапной смерти велика, но не исключительна. Кроме них должно иметься какое-либо поражение миокарда, а также воздействие фактора, непосредственно приводящего к наступлению внезапной смерти. Это способствовало разработке формулы: ВСС = субстрат + триггерные факторы. Субстрат представляет собой анатомические и/или электрические отклонения, связанные с приобретенными или врожденными заболеваниями сердца. Триггерными факторами могут являться механические, метаболические, неврологические, ишемические или ятрогенные воздействия.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

У пациентов с ЦВЗ, включая больных с ишемическим инсультом, ТИА и дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ) кардиальная патология, такая как ХСН, ИБС, пороки сердца, — достаточно распространенное явление. Многочисленные прогностические факторы ВСС, перечисленные выше, встречаются у большинства больных, перенесших ОНМК, что объясняет повышенную инцидентность фатальных сердечных нарушений в постинсультном периоде.

Одним из основных направлений борьбы с ВСС является ее профилактика: выделение контингента больных, имеющих повышенный риск ВСС, активное наблюдение за ними, назначение им адекватного лечения. В качестве первичной профилактики помимо специфического антиаритмического лечения (амиодарон, кардиовертер-дефибриллятор) применяются препараты, не оказывающие прямого воздействия на электрофизиологические свойства сердца, но улучшающие прогноз. Такими средствами являются ИАПФ, антагонисты рецепторов альдостерона, статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), антитромботические препараты.

ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК СЕРДЦА — это заболевание сердца, возникающее в период эмбрионального развития. Среди достаточно большого количества известных врожденных пороков и аномалий сердца существуют такие, с которыми больной доживает до зрелого возраста. Это объясняется тем, что существуют заболевания этой группы, которые в силу различных причин мало проявляются в детстве и длительно протекают бессимптомно или со стертой симптоматикой, но могут впервые проявляться у взрослого. В ряде случаев врожденный порок сердца (ВПС) дебютирует неврологической симптоматикой: синкопальными эпизодами, ТИА или инсультом.

К редким ВПС, с которыми больные доживают до взрослого состояния и которые могут проявить себя неврологическими симптомами, относятся врожденная митральная регургитация, врожденный субаортальный стеноз, первичный дефект МПП, открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки (МЖП), синдром Эйзенменгера, аневризма синусов Вальсальвы (см. *Митральная недостаточность, Врожденный субаортальный стеноз, Открытый артериальный проток, Дефект межпредсердной перегородки, Дефект межжелудочковой перегородки, Аневризма синусов Вальсальвы*).

ВРОЖДЕННЫЙ СУБАОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ представляет собой порок, при котором препятствие на выходе из ЛЖ создается фиброзной циркулярной мембраной (фиброзной складкой серповидной формы) либо ограниченным или распространенным фиброзно-мышечным валом. Гемодинамика у больных с такими пороками изменена так же, как и при других видах стеноза аорты. Чаще всего развивается ГЛЖ, вызывающая декомпенсацию состояния. Клинически выявляются одышка, боли в области сердца, головокружение и синкопальные состояния. Решающим методом диагностики является ЭхоКГ. Абсолютным показанием к хирургическому лечению служит градиент давления в выносящем тракте ЛЖ более 80 мм рт. ст. В остальных случаях исходят из тяжести клинической симптоматики.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА — см. *Профилактика*.

Г

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ — один из патогенетических подтипов ишемического инсульта. Стенозирующее поражение экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий с выраженным уменьшением суммарной площади их просвета приводит к нарушению потенциальных резервных возможностей ауторегуляции МК.

В результате возникает зависимость МК от уровня системного АД, что является ключевым звеном патогенеза ГДИ, развивающегося по механизму сосудистой мозговой недостаточности. Механизм сосудистой мозговой недостаточности может быть определен как диспропорция между потребностью и возможностью обеспечения полноценного кровоснабжения головного мозга. В условиях ограниченных возможностей ауторегуляции МК даже небольшие изменения перфузионного давления могут приводить к критическому снижению церебральной перфузии с развитием сосудистого коллапса и ишемии. На долю ГДИ приходится от 8 до 23% всех случаев ишемических нарушений мозгового кровообращения.

Диагностика ГДИ базируется на сочетании следующих критериев: документированная гипотензия, характерные КТ-особенности локализации церебрального ишемического поражения и наличие, как правило, окклюзирующей патологии БЦА. Развитие ГДИ может быть внезапным или ступенеобразным, как у активно действующего, так и у находящегося в покое пациента. Очаг инфаркта мозга локализуется в зонах смежного кровоснабжения. Величина инфаркта может быть различна, однако чаще инфаркты бывают средними. Патология экстра- и/или интракраниальных артерий может быть представлена атеросклеротическим поражением (обычно множественное, включая эшелонированный стеноз), деформацией артерий с септальными стенозами, аномалиями сосудистой системы мозга: разобщение артериального (виллизиева) круга, гипоплазии артерий. В качестве пускового фактора выступает снижение АД. Причиной падения АД может быть снижение ОПСС (постпрандиальная гипотензия, прием горячей ванны, ортостаз, гиповолемия) либо уменьшение сердечного выброса.

Кардиологические причины колебаний системного АД, приводящих к церебральной гипоперфузии, условно можно разделить на хронические (персистирующие) и внезапные (транзиторные, пароксизмальные). В обоих случаях основное внимание уделяется значениям сердечного выброса. За кардиогенные гемодинамические церебральные нарушения, наиболее вероятно, могут быть ответственны транзиторная БИМ, СССУ, пароксизмальная ФП, частая ЖЭ, преходящая АВ-блокада II–III степени с паузами более 2 с, арест синусового узла, остановка сердца.

Ведение больных в остром периоде ГДИ предполагает своевременную коррекцию гемодинамических нарушений, обусловленных, в том числе, кардиальной патологией. При брадиаритмиях (СССУ, АВ-блокады) может возникнуть необходимость во временной или постоянной ЭКС. Гемодинамически значимые кардиальные аритмии (ФП, частая экстрасистолия, пароксизмальные тахикардии) требуют антиаритмической терапии. Падение АД вследствие острой коронарной патологии должно быть скорректировано с помощью прессорной терапии.

Указания на специфическую вторичную профилактику ГДИ в международных рекомендациях отсутствуют, однако можно предположить, что наряду с общими принципами ведения пациентов для предотвращения повторных церебральных нарушений может оказаться полезной антиаритмическая коррекция, включая постоянную ЭКС.

ГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ – это ОНМК с развитием кровоизлияния в мозг и/или мозговые оболочки. На долю геморрагического инсульта приходится до 20% всех инсультов. В каждом втором случае причиной внутримозгового нетравматического кровоизлияния является АГ. Еще около 10–12% связано с развитием церебральной амилоидной ангиопатии, примерно 10% обусловлено приемом антикоагулянтов, 8% – опухолями. Патогенетически внутримозговые кровоизлияния могут развиваться либо вследствие разрыва сосуда, либо путем диапедеза, обычно на фоне АГ.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Геморрагический инсульт наиболее часто (в 60% случаев) возникает как осложнение АГ в результате развития дегенеративных изменений (липогиалиноз, фибриноидный некроз) в небольших перфорирующих артериях мозга и образования микроаневризм. Кровоизлияние наступает вследствие разрыва измененной перфорирующей артерии (в большинстве случаев — лентикюлостриарной артерии или корково-медуллярных артерий) или микроаневризмы либо в результате геморрагического пропитывания. При разрыве артерии или микроаневризмы кровотечение продолжается от нескольких минут до часов, пока в месте разрыва не образуется тромб. Гипертензивное внутримозговое кровоизлияние локализуется преимущественно в бассейнах перфорирующих артерий мозга: в области базальных ядер (50%), таламуса (15%), белого вещества полушарий большого мозга (15%), моста (10%) и мозжечка (10%).

Следующей по частоте причиной кровоизлияния в мозг является разрыв артериовенозной мальформации или мешотчатой аневризмы. Гематомы при артериовенозной мальформации обычно локализуются в белом веществе полушарий большого мозга или базальных ядрах. Разрыв аневризмы передней соединительной артерии может привести к образованию гематомы в передних отделах полушарий большого мозга; разрыв аневризмы задней соединительной артерии — к образованию гематомы в средней части височной доли; разрыв аневризмы средней мозговой артерии (СМА) — к образованию гематомы в области латеральной борозды (сильвиевой щели). Значительно реже внутримозговое кровоизлияние вызвано другими сосудистыми мальформациями — микотической аневризмой (при ИЭ), микроангиомами, кавернозными и венозными ангиомами.

В пожилом возрасте нередкая причина кровоизлияния в мозг — амилоидная ангиопатия, возникающая вследствие отложения амилоидного белка в средней оболочке и адвентиции мелких корковых артерий и артериол. По данным вскрытий, амилоидная ангиопатия как причина кровоизлияния в мозг обнаруживается в 8% случаев в возрасте до 60 лет и более чем в 60% случаев в возрасте 90 лет и старше. Эта форма амилоидной ангиопатии не связана с системным амилоидозом, она способствует возникновению милиарных аневризм и фибриноидному некрозу пораженных сосудов, которые могут разорваться при повышении АД или незначительной травме. Гематомы обычно локализуются в белом веществе с распространением в одну или несколько долей полушарий большого мозга (лобарная гематома), они нередко бывают множественными или повторяются через различные интервалы времени.

Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние в большинстве (70–85%) случаев вызвано разрывом мешотчатой аневризмы, диаметр которой может колебаться от 2 мм до нескольких сантиметров (чаще — 2–10 мм). Мешотчатые аневризмы наиболее часто локализуются в артериях виллизиева круга, и их образование, по-видимому, обусловлено врожденным дефектом сосудистой стенки, обычно возникающим в месте бифуркации или ветвления артерии, со временем отмечается постепенное увеличение размеров аневризмы. Основным ФР разрыва мешотчатой аневризмы является АГ, дополнительными — курение и злоупотребление алкоголем.

Значительно реже субарахноидальное кровоизлияние вызывается разрывом артериовенозной мальформации, микотической аневризмы, кавернозной мальформации (кавернозной гемангиомы), венозной мальформации (венозной гемангиомы), артериовенозного свища в твердой мозговой оболочке. У больных АГ и церебральным атеросклерозом иногда образуются веретенообразные аневризмы, преимущественно в базилярной, внутренней сонной, средней и передней мозговой артериях, однако они сравнительно редко осложняются разрывом и субарахноидальным кровоизлиянием. Иногда к субарахноидальному кровоизлиянию приводит расслоение позвоночной, реже — сонной артерии, которое может

быть следствием травмы шеи, мануальной терапии на шейном отделе позвоночника. К редким причинам субарахноидального кровоизлияния относятся гематологические заболевания (серповидно-клеточная анемия, лейкоз, тромбоцитопения, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания — ДВС-синдром), антикоагулянтная терапия, кровотечение из опухоли оболочек мозга, амилоидная ангиопатия (в пожилом возрасте), церебральный васкулит, тромбозы корковых или менингеальных ветвей, употребление кокаина, использование симпатомиметиков, сопровождающиеся повышением системного АД.

Антигипертензивная терапия в остром периоде геморрагического инсульта. При геморрагическом инсульте оптимизация АД имеет целью снижение риска повторного кровоизлияния, уменьшение отека мозга, а также поддержание необходимого уровня церебральной перфузии. При субарахноидальном кровоизлиянии оптимизация АД служит также средством предупреждения локального либо диффузного церебрального вазоспазма и вторичного ишемического повреждения мозга.

Подходы к ведению больного с АГ и геморрагическим инсультом определяются рядом факторов. Установление оптимального уровня АД должно учитывать индивидуальные характеристики больного, такие как возраст, наличие и степень предшествующей АГ, время от начала инсульта, предполагаемая причина кровоизлияния. При геморрагическом инсульте рекомендуется более решительное снижение АД, чем при ишемическом инсульте, и основной предпосылкой к активному понижению АД является уменьшение риска продолженного кровотечения. При внутримозговых кровоизлияниях традиционно целевые значения АД определяются на уровне 160/90 мм рт. ст., среднее АД — менее 110 мм рт. ст. Определение целевого уровня АД для больных в острой стадии геморрагического инсульта желательно осуществлять, располагая информацией о степени внутричерепной гипертензии. Если проводится мониторинг внутричерепного давления, полагают, что церебральное перфузионное давление (которое представляет собой разницу между средним АД и внутричерепным давлением) должно быть выше 70 мм рт. ст. При геморрагическом инсульте обнаружена U-образная зависимость между исходом заболевания и уровнем АД в острейшую фазу. Существует согласованная позиция, согласно которой, если САД выше 200 мм рт. ст. или среднее АД выше 150 мм рт. ст., необходимо агрессивное снижение АД до уровня ниже 170/100 мм рт. ст. или среднего АД менее 125 мм рт. ст. Если САД выше 180 мм рт. ст. или среднее АД выше 130 мм рт. ст. и внутричерепное давление не повышено, рекомендуется умеренное снижение АД до уровня 160/90 или среднего АД ниже 110 мм рт. ст. У больных, подвергшихся хирургическому лечению, среднее АД в ближайший послеоперационный период не должно превышать 110 мм рт. ст. Если систолическое АД ниже 90 мм рт. ст., необходимо применение вазопрессоров.

Вместе с тем в последние годы отмечается тенденция к активизации антигипертензивного лечения в острейшую фазу геморрагического инсульта, что связано с новыми доказательствами эффективности более жесткого контроля АД в отношении прогноза больных. При внутримозговом кровоизлиянии улучшение исходов ассоциировалось с более низкими значениями АД: САД менее 140–150 мм рт. ст. и ДАД менее 90 мм рт. ст.

Антигипертензивная терапия с целью профилактики повторного инсульта осуществляется в соответствии с общими принципами.

Цереброкardiaльный синдром. Нарушения ЭКГ нередко наблюдаются при внутримозговых гематомах, субарахноидальном кровоизлиянии. Преимущественно регистрируют изменения сегмента *ST*, инверсию зубца *T*. Дифференциация этих нарушений от острых коронарных расстройств осуществляется путем динамического ЭКГ-контроля и оценки уровня биомаркеров миокардиального повреждения.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Антитромботическая терапия при остром геморрагическом инсульте. Если геморрагический инсульт развивается у больного, находящегося на терапии тромбоцитарными антиагрегантами или антикоагулянтами, необходимо экстренно прервать их прием и осуществить лечение, направленное на нормализацию показателей гемостаза (контроль МНО). В зависимости от клинической ситуации используют концентрат протромбинового комплекса, свежезамороженную плазму, препараты витамина К, протаминсульфат (при гепарин-ассоциированных кровоизлияниях), переливание тромбоцитарной массы.

В случае выраженных неврологических расстройств, ожидаемой длительной обездвиженности пациента актуальным является вопрос проведения терапии прямыми антикоагулянтами, в частности, с целью профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Существует согласованная позиция, что после подтверждения отсутствия признаков (клинических, нейровизуализационных) продолжающегося кровотечения возможно назначение НМГ или НФГ в профилактической дозе обездвиженным пациентам через 3–5 дней от начала заболевания.

Антитромботическая терапия во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших геморрагический инсульт. Вопрос возобновления антитромботической терапии по завершении острой фазы геморрагического инсульта с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (у пациентов с ФП, пороками сердца, протезированными клапанами и пр.) решается индивидуально с учетом взвешенной оценки риска ишемических и геморрагических событий. Предикторами высокого риска геморрагических осложнений являются: лобарная локализация актуальной гематомы, старческий возраст (вероятность амилоидной ангиопатии), наличие множественных мелкоочаговых ишемических изменений, лейкоараоза и микрогеморрагий (по данным нейровизуализации – МРТ в режиме T2*hemo), а также прочие состояния, которые рассматриваются как ограничения к назначению антикоагулянтов. В этих случаях, а также при неклапанной ФП у больных, ранее не имевших ишемических нарушений мозгового кровообращения, средством выбора могут быть тромбоцитарные антиагреганты. В других ситуациях возобновление лечения антикоагулянтами возможно через 7–10 дней от момента развития кровоизлияния после клинической оценки состояния больного, подтверждения отсутствия продолжающегося кровоизлияния или его рецидива (см. *Антигипертензивная терапия, Антикоагулянты, Тромбоцитарные антиагреганты, Цереброкardiaльный синдром*).

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ – см. *Гомоцистеин*.

ГИПЕРМОБИЛЬНАЯ МЕЖПРЕДСЕРДНАЯ ПЕРЕГОРОДКА – состояние, при котором с каждым сердечным циклом происходит колебание МПП с отклонением от центральной оси в сторону левого или правого предсердия с амплитудой, превышающей 1 см. Верифицируется с помощью ЭхоКГ. Как правило, мобильным сегментом являются срединные отделы перегородки, соответствующие области овальной ямки. Гипермобильность является вариантом нормальной физиологии сердца, при этом она может сочетаться с незарощенным овальным окном. Выявление гипермобильности МПП у пациентов с криптогенным ишемическим инсультом служит поводом для идентификации причин парадоксальной эмболии (см. также *Открытое овальное окно, Парадоксальная эмболия*).

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ – хронически протекающее заболевание, основным проявлением которого служит АГ, не связанная с наличием потенциально устраняемых причин, обуславливающих повышение АД («симптоматические артериальные гипертензии»). В силу того что гипертоническая болезнь – гетерогенное заболевание, имеющее довольно отчетливые клиничко-патогенетические варианты с существенно различающимися

ся на начальных этапах механизмами развития, в научной литературе вместо термина «гипертоническая болезнь» используется понятие «артериальная гипертензия (гипертония)».

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ — см. *Дисциркуляторная энцефалопатия*.

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЙ КРИЗ — состояние выраженного симптомного повышения САД и/или ДАД, которое требует немедленного снижения АД (необязательно до нормальных значений). Доминирующая симптоматика гипертонического криза обычно обусловлена ухудшением кровоснабжения того или иного органа-мишени АГ. Следовательно, гипертонический церебральный криз — это состояние, связанное с острым, обычно значительным подъемом АД и сопровождающееся появлением общемозговых, реже — очаговых неврологических симптомов, вторичных по отношению к гипертензии. В отечественной классификации гипертонический криз с церебральной симптоматикой отнесен к категории переходящих нарушений мозгового кровообращения.

С учетом тактики ведения пациентов классификация подразделяет кризы на жизнеугрожающие (критические, экстренные, осложненные) и нежизнеугрожающие (некритические, неосложненные). Нежизнеугрожающие (неосложненные) кризы клинически протекают без выраженного нарушения функции органа-мишени АГ. При неврологическом осмотре очаговая неврологическая симптоматика не определяется. После купирования криза самочувствие больных нормализуется. Жизнеугрожающий гипертонический криз ассоциируется с неконтролируемой гипертензией и острой недостаточностью регионарного кровоснабжения органов-мишеней АГ. К этому типу гипертонических кризов относят такие острые формы поражения головного мозга, как острая гипертоническая энцефалопатия (ОГЭ), а также кризы, приводящие к геморрагическому инсульту (включая субарахноидальное кровоизлияние), ишемическому инсульту или ТИА. Жизнеугрожающие кризы требуют срочной госпитализации пациента и управляемого снижения АД.

Лечебная тактика при нежизнеугрожающих кризах. Целесообразно применение пероральных препаратов с быстрым развитием гипотензивного эффекта (каптоприл, гемитон, моксонидин, пропранолол, атенолол). Для большинства пациентов представляется целесообразным начать лечение с рациональной комбинации двух антигипертензивных препаратов (например, ИАПФ и бета-адреноблокатор). Рекомендуется достижение адекватного (без симптомов гипоперфузии) снижения АД в течение 24–48 ч. При безуспешности терапии возможно добавление третьего препарата. Такая схема лечения при обеспечении надлежащего контроля может применяться и в амбулаторных условиях.

Лечебная тактика при жизнеугрожающих кризах направлена на предотвращение или ограничение потенциально фатального поражения органов-мишеней (инсульта, ИМ, сердечной и почечной недостаточности). Необходима срочная госпитализация пациента в отделение интенсивной терапии. Назначается парентеральная гипотензивная терапия для достижения немедленного, но управляемого снижения АД. Используют нитропруссид, эналаприл, эсмолол, урапидил (Эбрантил®), пентамин, диазоксид, фентоламин, нитроглицерин, фуросемид, выбор которых осуществляют с учетом клинических проявлений. В начальный период (1–2 ч от начала криза) допустимо снижение среднего АД не более чем на 25%, в последующий период (2–6 ч) целесообразно снижение АД до уровня 160/100 мм рт. ст. После его стабилизации пациент может быть переведен на прием пероральных препаратов. При САД выше 180 и/или ДАД выше 120 мм рт. ст. его уровень следует контролировать каждые 15–30 мин, назначая короткодействующие пероральные препараты. Только после стабилизации состояния пациент может быть переведен на терапию препаратами длительного действия (см. также *Острая гипертоническая энцефалопатия*).

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ — см. *Кардиомиопатии*.

ГИПЕРТРОФИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА — увеличение массы миокарда ЛЖ. ГЛЖ развивается при увеличении нагрузки на ЛЖ. В норме это состояние встречается у спортсменов, лиц тяжелого физического труда. В условиях патологии оно наблюдается у больных АГ, при многих врожденных и приобретенных пороках сердца (недостаточность митрального клапана, стеноз устья аорты, субаортальный стеноз, недостаточность клапанов аорты, дефект МЖП и др.), при гипертрофической кардиомиопатии.

Диагноз гипертрофии сердца может быть установлен посмертно при патологоанатомическом исследовании. В норме масса миокарда составляет 1/215 от массы тела у мужчин и 1/250 от массы тела у женщин. Наиболее простым и доступным прижизненным методом верификации ГЛЖ является ЭКГ. Существуют следующие ЭКГ-критерии ГЛЖ:

— индекс Соколова—Лайона ($S_{V1} + R_{V5}/R_{V6} > 35$ мм; чувствительность 22%, специфичность 100%);

— Корнельский вольтажный индекс ($R_{aVL} + S_{V3} > 28$ мм у мужчин и > 20 мм у женщин; чувствительность 42%, специфичность 96%);

— $R_{aVL} > 11$ мм (чувствительность 11%, специфичность 96%).

Несмотря на высокую специфичность ЭКГ-метода (96–100%), он обладает небольшой чувствительностью (22–42%), что не позволяет эффективно использовать его для адекватной оценки ГЛЖ. В настоящее время для диагностики ГЛЖ пользуются ЭхоКГ-критериями. ЭхоКГ-метод исследования позволяет получить четкие данные, на основании которых оценивается изменение структуры и функции сердца. При диагностике ГЛЖ этот метод оказывается более чувствительным, чем ЭКГ. Обычно при ЭхоКГ определяют толщину МЖП и толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). О гипертрофии говорят в тех случаях, когда толщина МЖП и ЗСЛЖ превышает 11 мм, однако ГЛЖ может наблюдаться и при нормальных значениях МЖП и ЗСЛЖ за счет дилатации ЛЖ. Более точным ЭхоКГ-признаком ГЛЖ является увеличение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), которую рассчитывают по формуле, предложенной R. Devereux и N. Reichek (1977): $ММЛЖ = 1,04 \cdot [(МЖП^3 + ЗСЛЖ^3 + КДР^3) - КДР^3] - 13,6$, где КДР — конечный диастолический размер ЛЖ. В норме ММЛЖ у мужчин составляет 100–160 г, у женщин — 80–130 г.

На сегодняшний день известно, что у лиц с признаками ГЛЖ общая смертность в 4 раза выше, а смертность от сердечно-сосудистых причин в 7–9 раз выше по сравнению с лицами без признаков ГЛЖ. У мужчин в возрасте до 65 лет ГЛЖ увеличивает риск смерти в 7 раз по сравнению с общей популяцией. Среди лиц без клинических симптомов сердечно-сосудистой патологии, но с признаками ГЛЖ на ЭКГ 33% мужчин и 21% женщин умирают в течение 5 лет. Влияние ГЛЖ на прогноз более значимо в молодом возрасте и при отсутствии других ФР, но оно остается существенным и не зависящим от уровня АД у пожилых пациентов. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ГЛЖ является более сильным предиктором плохого прогноза, чем другие известные ФР. В то же время вопрос о механизме, благодаря которому ГЛЖ столь существенно увеличивает смертность, остается не вполне решенным. Среди наиболее очевидных причин на первый план выступает увеличение числа ИМ, инсультов и ВСС. Интересным является факт, что у женщин с ГЛЖ этот фактор риска является более значимым, чем у мужчин, в отношении увеличения сердечно-сосудистой смертности.

Гипертрофия левого желудочка и риск ишемической болезни сердца. ГЛЖ является независимым ФР развития ИБС и ИМ. Так, во Фремингемском исследовании у пациентов с ГЛЖ в возрасте 59–90 лет из 388 мужчин и 682 женщин за 4 года ИБС развилась у 86. У пациентов с ГЛЖ риск ИМ в 4 раза выше, чем у больных с сопоставимым уровнем АД.

Столь значимая связь между наличием ГЛЖ и риском ишемических событий объясняется, прежде всего, снижением на фоне ГЛЖ коронарного резерва, сопутствующей эндотелиальной дисфункцией, относительной ишемией гипертрофированного миокарда при недостаточном его кровоснабжении и микроангиопатии коронарных сосудов.

Гипертрофия левого желудочка и риск инсульта. При наличии ГЛЖ на ЭКГ риск инсульта увеличивается в 6–12 раз. В отличие от осложнений со стороны самого сердца, причина столь тесной связи между ГЛЖ и инсультом остается не вполне ясной, особенно с учетом того, что влияние ГЛЖ на риск инсульта не зависит от уровня АД и возраста пациентов. Не исключено, что данные взаимоотношения могут быть обусловлены сопутствующими изменениями в системе мозговых сосудов, поскольку между ГЛЖ и поражением крупных сосудов при АГ имеется неразрывная связь. В одном из исследований обнаружено, что концентрическая ГЛЖ является предиктором наличия у пациента доклинического поражения ЦНС.

Гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность. ГЛЖ сегодня рассматривается как основное звено в развитии сердечной недостаточности в цепи событий сердечно-сосудистого континуума. Ее признаки на ЭКГ сопровождаются увеличением частоты развития синдрома ХСН в 14 раз. При этом если такие осложнения АГ, как ИМ и инсульт, успешно предотвращаются на фоне собственно нормализации АД, то профилактика сердечной недостаточности требует более тщательно продуманной тактики лечения с выбором определенных классов АГП.

Гипертрофия левого желудочка, желудочковые нарушения ритма и внезапная смерть. Фремингемским исследованием продемонстрировано, что ГЛЖ на ЭКГ является важным независимым ФР ВСС как у мужчин (6-кратное увеличение риска), так и у женщин (3-кратное увеличение риска). Результаты проведенных исследований свидетельствуют в целом о большей частоте желудочковых аритмий у больных с ГЛЖ, чем без таковой. Это справедливо и для желудочковой экстрасистолии, и для более сложных нарушений ритма по типу парных экстрасистол, ранних ЖЭ и коротких «пробежек» ЖТ. Механизмы развития нарушений ритма при ГЛЖ окончательно не установлены, но они, очевидно, разнообразны и включают в себя как непосредственные изменения электрофизиологических свойств сердечной мышцы вследствие ее гипертрофии и фиброза, так и опосредованные причины, связанные со снижением коронарного резерва, систолической и диастолической дисфункцией, активацией симпатической нервной системы и других нейрогуморальных систем.

Гипертрофия левого желудочка и фибрилляция предсердий. Фремингемское исследование продемонстрировало увеличение частоты ФП в 1,45 раза при увеличении индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) на каждые 40 г/м². ГЛЖ увеличивает риск ФП в 3–4 раза при одинаковом возрасте пациентов, и каждые 4 мм утолщения стенки ЛЖ приводят к увеличению ФП на 28%.

Геометрия левого желудочка и ее прогностическое значение. По современным представлениям, выделяют четыре варианта ремоделирования ЛЖ, характерных для больных с АГ: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование. Деление основано на величине ИММЛЖ и значениях относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ (по отношению к диаметру полости). В Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз у больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз по сравнению с эксцентрической, далее следуют больные с концентрическим ремоделированием, которые также имеют большее количество осложнений, чем

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

больные с нормальной геометрией ЛЖ. Таким образом, определение ОТС, как и ИММЛЖ, имеет самостоятельное значение в оценке прогноза (см. также *Артериальная гипертензия, Хроническая сердечная недостаточность*).

ГИПОКИНЕЗИЯ МИОКАРДА – уменьшение амплитуды сокращения миокарда либо степени систолического утолщения. Риск церебральной эмболии повышается с прогрессирующим снижением ФВ у пациентов с левожелудочковой дисфункцией, обусловленной острым ИМ. По всей видимости, возникновению желудочкового тромбоза способствует стаз крови и, возможно, нарушение плотного субэндокардиального трабекулярного каркаса, которым отличается нормальное сердце. При этом сеть субэндокардиальных трабекул может функционировать как множество маленьких отсеков, в которых во время систолы создается высокий уровень давления, продвигающий кровь от эндотелиальной поверхности к выносящему тракту ЛЖ. Гипокинезия/акинезия может возникать при остром ИМ и постинфарктном кардиосклерозе, при кардиомиопатиях, миокардитах.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ. В основу гиполипидемической стратегии изначально была заложена идея снижения риска ССЗ путем уменьшения концентрации ХС плазмы крови.

Первичная профилактика болезней системы кровообращения. Немедикаментозные воздействия, и в первую очередь – диеты, показали вполне обнадеживающий результат и подтвердили, что любое снижение уровня ХС в крови способно положительно влиять на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее убедительным было Oslo Study, в котором соблюдение строгой диеты в сочетании с отказом от курения привело к снижению уровня ХС на 13% и сопровождалось уменьшением риска ИМ на 47%. В конце XX в. в клиническую практику были внедрены статины, причем их стали использовать задолго до того, как появились данные доказательной медицины об эффективности этих препаратов в отношении снижения показателей смертности. Первые исследования были посвящены, в основном, вторичной профилактике ССЗ. WOSCOP было первым исследованием, посвященным изучению роли статинов в первичной профилактике. В него включали мужчин в возрасте 45–64 лет с существенно повышенным уровнем ХС в крови и отсутствием в анамнезе перенесенного ИМ. Назначение правастатина в дозе 40 мг в течение 5 лет достоверно снижало риск смерти от ИБС и частоту нефатального ИМ на 35%. Аналогичные данные были получены в испытании при использовании ловастатина.

В конце прошлого столетия обширный метаанализ и крупные исследования по вторичной профилактике ИБС с применением симвастатина и правастатина выявили у пациентов с коронарной патологией снижение ОР ишемического инсульта на 19–32%. В результате 5-летнего лечения симвастатином в дозе 40 мг/сут обнаружено снижение ОР первого инсульта на 25% ($p < 0,0001$). При этом риск ишемического инсульта был еще ниже (на 30%) без существенной разницы по частоте развития геморрагического инсульта.

Последним и наиболее показательным исследованием, доказывающим пользу статинов в рамках первичной профилактики ССЗ, является рандомизированное плацебоконтролируемое исследование JUPITER (2008). В него включались практически здоровые мужчины (в возрасте 50 лет и старше) и женщины (60 лет и старше), у которых не было ни ССЗ, ни гиперхолестеринемии (уровень ХС ЛПНП ниже 3,4 ммоль/л), но были повышены концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (2,0 мг/л или выше). После рандомизации больные получали розувастатин в дозе 20 мг/сут или плацебо. Первичным комбинированным исходом считали развитие нефатального ИМ, нефатального ин-

сульта, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, вмешательство по реваскуляризации артерий или документированную смерть от сердечно-сосудистой причины. У получавших розувастатин отмечено достоверное снижение частоты всех компонентов первичного комбинированного исхода. Так, частота нефатального ИМ уменьшилась на 65%, всех случаев ИМ – на 54%, нефатального инсульта и всех случаев инсульта – на 48%. Благоприятные эффекты розувастатина не зависели от пола, возраста, расы больных, курения, индекса массы тела, наличия АГ или ИБС в семейном анамнезе. Частота нежелательных побочных эффектов в сравниваемых группах достоверно не различалась, за исключением новых случаев СД, который чаще регистрировался у лиц, получавших розувастатин, хотя абсолютный риск был незначителен (3,0% против 2,4%; $p < 0,01$).

На сегодняшний день оптимальные значения липидных параметров плазмы для здоровых людей следующие: общий ХС менее 5,0 ммоль/л, ХС ЛПНП – менее 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП – выше 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин, ТГ – менее 1,7 ммоль/л.

Вторичная профилактика болезней системы кровообращения. В настоящее время убедительно доказана превентивная эффективность длительного приема статинов при клинических проявлениях атеросклероза (ИБС, каротидный атеросклероз, облитерирующий атеросклероз нижних конечностей), СД 2-го типа. Статины по праву занимают ведущее место в рекомендациях по современной лекарственной профилактике ССЗ. Согласно результатам многочисленных исследований, смертность от ССЗ при длительном лечении статинами снижается в среднем на 30%, главным образом, за счет уменьшения развития ИМ и других проявлений ИБС. Метаанализ 14 крупных исследований, в которых участвовали более 90 тыс. больных ИБС и/или с высоким риском ее развития, показал, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1/5 приводит к достоверному снижению частоты развития основных ССЗ. Положительный эффект от лечения статинами отмечается уже через год от момента начала терапии, усиливается по мере увеличения продолжительности лечения, наблюдается при различных исходных уровнях ХС ЛПНП и зависит от степени его снижения в процессе лечения ССЗ. Считается, что сопоставимая польза может быть достигнута с помощью лечения различными статинами, а основным залогом успеха является достижение целевых значений ХС и ХС ЛПНП.

На сегодняшний день оптимальные значения липидных параметров плазмы для больных с документированным атеросклерозом, лиц высокого и очень высокого риска осложнений атеросклероза (риск SCORE 5% и более), пациентов с СД 2-го типа следующие: общий ХС – ниже 4,0 ммоль/л, ХС ЛПНП – ниже 2,0 ммоль/л, ХС ЛПВП – выше 1,0 ммоль/л для мужчин и 1,2 ммоль/л для женщин, ТГ – менее 1,7 ммоль/л.

Профилактика повторного инсульта. В первом плацебоконтролируемом исследовании SPARCL (2006) изучался риск повторного инсульта на фоне лечения статинами и агрессивного снижения уровня ХС. В течение 5 лет под наблюдением находились 4730 пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА и не страдавших ИБС. Пациенты с геморрагическим инсультом в анамнезе могли быть включены в исследование, если, по мнению исследователя, у них имел место риск развития ишемического инсульта или ИБС. Критерием исключения являлось наличие ФП, механических протезов клапанов сердца, ИБС или субарахноидального кровоизлияния. Помимо антитромботической, антигипертензивной терапии больные получали аторвастатин (в дозе 80 мг/сут) либо плацебо. При включении в исследование уровень ХС ЛПНП участников варьировал от 73 до 129 мг/дл. К концу периода наблюдения уровень ХС ЛПНП снизился на 38% в группе статина и на 7% – в группе плацебо. В результате, в группе активного лечения статистически значимо (на 16%) снизилась частота первичной конечной точки – повторного инсульта.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Кроме того, в группе аторвастатина была достоверно ниже частота ишемического, фатального и нефатального инсульта. На фоне приема аторвастатина также на 26% снизилась частота вторичных конечных точек (ТИА, коронарные события).

Вместе с тем в группе статинов отмечено небольшое увеличение риска геморрагического инсульта (в 1,66 раза по сравнению с плацебо). Это увеличение риска наблюдалось преимущественно у больных старшего возраста, ранее перенесших геморрагический инсульт, страдавших АГ. Важно подчеркнуть, что риск геморрагических осложнений не зависел ни от исходного уровня общего ХС и ХС ЛПНП, ни от достигнутых в процессе лечения их значений. Единичные случаи рабдомиолиза регистрировались со сходной частотой в группе лечения и плацебо. Повышение уровней печеночных аминотрансфераз наблюдалось у 2,2% больных.

Данные, полученные в исследовании SPARCL, позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов с целью профилактики повторного инсульта. Исходя из этого терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ишемический инсульт. Следует учесть еще и то, что у многих пациентов данной категории имеются коронарная патология, СД, визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE превышает 5%, что является самостоятельным показанием к назначению гиполипидемической терапии. Оптимальные значения липидных параметров для больных, перенесших ишемический некардиоэмболический инсульт, те же, что для пациентов с документированным атеросклерозом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений наряду с оригинальными представителями липидснижающих препаратов используются генерические формы, применявшиеся в пострегистрационных исследованиях эффективности и безопасности и прошедшие тесты на биоэквивалентность. К таким средствам относятся Симгал®, Симвастатин-Тева®, Атервокс®, Аторвастатин-Тева®, Мертенил® и другие препараты.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ предназначены для нормализации холестерина обмена и представлены статинами, ингибиторами абсорбции ХС в кишечнике, дериватами фиброевой кислоты (фибраты), никотиновой кислотой, секвестрантами желчных кислот, омега-3-ПНЖК.

Статины являются структурными ингибиторами фермента гидроксид-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, регулирующего биосинтез ХС в гепатоцитах. В результате снижения внутриклеточного содержания ХС печеночная клетка увеличивает количество мембранных рецепторов к ЛПНП на своей поверхности. Рецепторы «распознают», связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП и, таким образом, снижают концентрацию ХС в крови. Наряду с гиполипидемическим действием статины обладают плеiotропными эффектами. В частности, они улучшают функцию эндотелия, снижают уровень С-реактивного белка (СРБ), подавляют агрегацию тромбоцитов, ослабляют пролиферативную активность гладкомышечных клеток сосудистой стенки. При этом плеiotропные эффекты статинов напрямую не связаны с их гиполипидемическим действием. Статины наиболее эффективно снижают уровень ХС ЛПНП: в зависимости от дозы – до 65%. Каждое последующее удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6%. Статины в незначительной степени влияют на уровни ТГ (уменьшение на 10–15%) и ХС ЛПВП (увеличение на 8–10%).

Статины различают по способу их получения. Так, ловастатин, симвастатин и правастатин являются природно-синтезированными соединениями, полученными из продуктов жизнедеятельности некоторых видов грибов; флувастатин, аторвастатин и розувастатин – синтезированные препараты.

Влияние статинов на центральную и периферическую нервную систему изучено в равной мере в экспериментальных и клинических исследованиях, результаты которых сводятся к следующим основным положениям:

- прием статинов не сопровождается какими-либо отрицательными проявлениями со стороны периферической нервной системы;
- статины не снижают память и другие когнитивные функции;
- снижение уровня ХС ЛПНП при применении статинов не повышает риск геморрагического инсульта;
- при снижении уровня общего ХС до низких значений (менее 2,0 ммоль/л) пул ХС нервной ткани остается неизменным.

В настоящее время в России зарегистрированы и разрешены к использованию ловастатин (Мевакор®), правастатин, симвастатин (Зокор®, Симгал®, Симвастатин-Тева®, Зор-стат®), флувастатин, аторвастатин (Липримар®, Атервокс®, Аторвастатин-Тева®), розувастатин (Крестор®, Мертенил®), включающие оригинальные препараты и большое количество генерических форм.

Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике эзетимиб относится к новому классу гиполипидемических средств. После перорального приема эзетимиб подвергается в стенке тонкого кишечника быстрой глюкуронизации и в виде глюкуронида начинает циркулировать по энтеропеченочному пути. Препарат вполне достаточно назначать один раз в сутки. Ингибирование эзетимибом абсорбции ХС в эпителии тонкого кишечника вызывает снижение содержания ХС в гепатоцитах, что усиливает процесс внутриклеточного синтеза ХС, повышает число рецепторов к ХС ЛПНП на поверхности мембран печеночных клеток. Эзетимиб не влияет на абсорбцию жирных кислот (ЖК), ТГ и жирорастворимых витаминов.

Предварительные исследования, проведенные за рубежом и в Российской Федерации, показывают, что при монотерапии эзетимиб в дозе 10 мг/сут снижает уровень ХС ЛПНП на 17–19%, повышает содержание ХС ЛПВП примерно на 1,5%. Данные о влиянии эзетимиба на конечные сердечно-сосудистые точки в настоящее время отсутствуют; исследования продолжаются. Сегодня эзетимиб зарегистрирован во многих странах в качестве средства дополнительной к статинам терапии для снижения общего ХС и ХС ЛПНП.

Дериваты фибровой кислоты (фибраты) являются агонистами подкласса ядерных рецепторов – PPARs-альфа, внутриклеточных компонентов, содержащих набор ферментов, активация которых интенсифицирует процессы в ядре клетки, регулирующие синтез апо-белков, окисление ЖК. Реализация этих механизмов активизирует постгепариновую и печеночные липопротеидлипазы, ферменты, регулирующие гидролиз хиломикрон, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП). Терапия фибратами сопровождается достоверным повышением концентрации ХС ЛПВП вследствие усиления синтеза белка апоА-I.

К фибратам относятся клофибрат, гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат и фенофибрат. Из перечисленных препаратов клофибрат не используется из-за высокой частоты осложнений (в частности, холелитиаза).

В клинических исследованиях по первичной профилактике фибраты снижали смертность от основных ССЗ на 25–26%. В исследовании по вторичной профилактике

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

было получено достоверное снижение смертности от ИБС и других сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема гемфиброзила у больных с низким содержанием ХС ЛПВП, умеренной гипертриглицеридемией и нормальным уровнем ХС ЛПНП. Использование фибратов последнего поколения (фенофибрат) также показано при низком содержании ХС ЛПВП и высокой концентрации ТГ.

Никотиновая кислота (ниацин) в высоких дозах (2–4 г/сут) обладает гиполипидемическим действием, снижая в большей степени уровень ТГ, в меньшей – общего ХС и ХС ЛПНП, но существенно повышает содержание ХС ЛПВП и является единственным препаратом, уменьшающим концентрацию липопротеина(а). Никотиновая кислота снижает синтез ЛПОНП в печени и частично блокирует высвобождение ЖК из жировой ткани. В исследовании CDP (Coronary Drug Project) в группе больных, леченных никотиновой кислотой, в отдаленном периоде смертность от всех причин была на 11% ниже по сравнению с группой плацебо. В России зарегистрирована пролонгированная форма никотиновой кислоты эндурацин, в которой активное вещество фиксировано на восковидной матрице, что обеспечивает медленное высвобождение (МВ) активной субстанции и постепенное нарастание концентрации препарата в крови.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты в дозе 3–4 г/сут используют для лечения гипертриглицеридемии. В 1999 г. были опубликованы результаты многоцентрового исследования GISSI-Prevenzione, в котором сравнивали высокоочищенные омега-3-ПНЖК, витамин Е и плацебо у больных с недавно перенесенным ИМ. В исследование было включено более 11 тыс. больных. Результаты исследования показали, что терапия омега-3-ПНЖК сопровождалась снижением общей смертности на 20%, сердечно-сосудистой смертности на 30% и риска ВСС на 45%. Концентрация ТГ при этом существенно не изменялась. В настоящее время один из препаратов (Омакор®), содержащий 84% высокоочищенных омега-3-ПНЖК, зарегистрирован в России.

Основное показание для препаратов омега-3-ПНЖК – вторичная профилактика сердечно-сосудистой смерти и ВСС у пациентов, перенесших ИМ, в дополнение к стандартной терапии статинами, ИАПФ, АСК, бета-адреноблокаторами. Монотерапия гипертриглицеридемии препаратами омега-3-ПНЖК с точки зрения соотношения стоимость/эффективность лечения не является оптимальной; длительная терапия чревата повышенным риском диареи и желудочных кровотечений.

ГОМОЦИСТЕИН представляет собой деметилированное производное незаменимой аминокислоты метионина, поступающего в организм с пищей. Циркулирующий в крови гомоцистеин подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием цистатионина, который в дальнейшем превращается в цистеин. Нормальный метаболизм гомоцистеина возможен только с участием ферментов, кофакторами которых являются витамины В₆, В₁₂ и фолиевая кислота. Дефицит этих витаминов приводит к повышению содержания в крови гомоцистеина. Механизм атерогенного действия гомоцистеина пока не выяснен. Предполагают, что в присутствии гомоцистеина протеогликаны клеток сосудистой стенки теряют способность к поперечной сшивке и формированию нормальной здоровой ткани. Поврежденные гомоцистеином, они образуют в стенке артерий не волокнистую, а гранулированную структуру и, склеиваясь друг с другом, формируют своеобразные крупные «комки», на поверхности которых откладываются атерогенные липопротеины. Повышенное содержание гомоцистеина активирует перекисное окисление липидов и образование модифицированных ЛПНП, повреждающих эндотелий сосудистой стенки, ингибирующих продукцию эндотелиального вазодилатирующего фактора (NO) и способствующих пролиферации гладкомышечных клеток и образованию пенистых клеток.

Нормальные значения гомоцистеина в сыворотке крови находятся в достаточно широком диапазоне, потому что зависят от возраста, пола, этнической принадлежности. Уровень гомоцистеина увеличивается на протяжении жизни: в детстве концентрация составляет 5 мкмоль/л, затем эта величина повышается. Оптимальный уровень гомоцистеина для практически здоровых взрослых лиц составляет 8,5–11,0 мкмоль/л. В зависимости от величины повышения выделяют три степени гипергомоцистеинемии: умеренная – 11,1–15,0 мкмоль/л, средняя – 15,1–20,0 мкмоль/л, высокая – более 20,0 мкмоль/л.

Результаты исследований последних лет позволили установить, что наличие гипергомоцистеинемии повышает риск раннего развития атеросклероза, венозных и артериальных тромбозов независимо от традиционных ФР. Риск развития тромбозов существенно возрастает при уровне гомоцистеина выше 10 мкмоль/л.

Одной из основных причин нарушения метаболизма гомоцистеина (около 40% случаев) являются генетические дефекты, приводящие к полиморфизму ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. Другой причиной развития гипергомоцистеинемии является нарушение функции почек, играющих важную роль в метаболизме и выведении гомоцистеина. Также увеличение концентрации гомоцистеина отмечается при заболеваниях, сопровождающихся нарушением всасывания или повышенным потреблением фолиевой кислоты и витаминов В₆, В₁₂ (воспалительные заболевания кишечника, злокачественные опухоли). Развитию гипергомоцистеинемии способствует ряд фармацевтических препаратов (метотрексат, метилпреднизолон, эстрогенсодержащие контрацептивы, противосудорожные препараты, фибраты, метформин), курение, чрезмерное потребление кофе, психоэмоциональные нагрузки, малоподвижный образ жизни, неправильное питание, хронический алкоголизм, нерациональное питание (низкое содержание в рационе овощей и свежих фруктов).

Д

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА, ответственные за эмболическое церебральное поражение, включают в себя кальцифицирующий сенильный аортальный стеноз и кальциноз митрального кольца. Эти пороки объединяют отсутствие воспалительного компонента, первичное отложение кальция в подклапанные структуры, первичное поражение опорного клапанного кольца и вторичное вовлечение створок в патологический процесс, обусловленный оссификацией. В результате формируется порок сердца – как стеноз, так и недостаточность. Возможно присоединение ФП, что значительно усиливает эмбологенный потенциал. При выраженных нарушениях функции клапана необходимо протезирование (см. также *Аортальный стеноз, Кальциноз митрального кольца*).

ДЕМЕНЦИЯ. Согласно DSM-111-R (1987) деменция определяется как нарушение кратковременной и долговременной памяти, сочетающееся с нарушениями абстрактного мышления, суждения, другими нарушениями высших корковых функций и личностными нарушениями. Нарушения мешают больному работать, выполнять свои социальные функции и нормально контактировать с другими людьми.

Различают три степени тяжести деменции:

1) легкая – трудовая и социальная активность нарушена, однако сохранена способность жить самостоятельно при адекватной личной гигиене и относительной сохранности суждений;

2) умеренная – при относительно сохранной способности жить самостоятельно необходима некоторая степень присмотра;

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

3) тяжелая — больной требует постоянного наблюдения и ухода, неспособен поддерживать личную гигиену.

Деменцией страдают 10% лиц старше 65 лет и 20% лиц старше 75 лет. В качестве причины возрастной деменции более чем в 50% случаев обнаруживается болезнь Альцгеймера, в 12–20% — ЦВЗ и в 16–20% — сочетание атрофического и сосудистого заболеваний (см. также *Кардиогенная деменция, Когнитивные расстройства, Сосудистые когнитивные расстройства*).

ДЕПРЕССИЯ СЕГМЕНТА ST — см. *Безболевая ишемия миокарда*.

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ — врожденный порок сердца, при котором имеется отверстие в перегородке между правым и левым желудочками. Порок характеризуется наличием сброса крови из одного желудочка в другой, что зависит от преобладания давления в одном из желудочков. Градиент давления между желудочками достаточно высок, поэтому шунтирующий кровоток имеет направление слева направо, и только при значительной дилатации правого желудочка и значительном возрастании в нем давления возможна инверсия кровотока через дефект.

Дефекты могут быть изолированными либо сочетаться с другими врожденными пороками сердца. Изолированные дефекты делятся на единичные и множественные. В литературе можно встретить упоминание о врожденных дефектах МЖП как причине парадоксальной церебральной эмболии, однако этот вариант артериальной эмболизации встречается крайне редко и его можно отнести в разряд казуистики.

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ представляет собой отверстие (сообщение) в МПП, через которое осуществляется сброс крови, как правило, слева направо. Однако при повышении давления в правом предсердии возможно появление движения крови из правого в левое предсердие, что создает условия для парадоксальной эмболии (ПЭ).

Классификация дефектов МПП основана на их эмбриологическом происхождении и включает первичные, вторичные дефекты и единственное предсердие. Первичный дефект МПП возникает вследствие незаращения первичного сообщения между предсердиями и расположен в нижней части МПП непосредственно над предсердно-желудочковыми отверстиями. Изолированно данный порок встречается редко и, как правило, сочетается с общим АВ-каналом (в сочетании с дефектом МЖП и расщеплением передней створки митрального клапана). Вторичный дефект встречается значительно чаще и составляет 85–95% от общего числа изолированных дефектов МПП. Он характеризуется сохраненным краем перегородки в нижнем ее отделе и локализацией дефекта центрально либо в верхних отделах (всего выделяется шесть форм). Следует отметить, что открытое овальное окно (ООО) хотя и является формой межпредсердного сообщения, его не следует считать дефектом как таковым, поскольку при этом нет дефекта ткани перегородки, а сообщение между предсердиями осуществляется через клапан овального окна (см. также *Открытое овальное окно, Парадоксальная эмболия*).

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ — нарушение расслабления и увеличение ригидности миокарда желудочков. Под изолированной диастолической дисфункцией понимают неспособность желудочков полноценно наполниться кровью для поддержания адекватного ударного объема без компенсаторного повышения давления в желудочках в условиях нормальной систолической функции. Диастолическая дисфункция ЛЖ часто является единственным функциональным нарушением сердца и рассматривается в качестве самостоятельного компонента, необходимого для постановки диагноза сердечной недостаточности.

ЭхоКГ играет ключевую роль в верификации диастолической дисфункции. На основании данного исследования выделяют три типа нарушения наполнения:

1) тип с «замедленным» расслаблением миокарда — соответствует начальной стадии диастолической дисфункции и характеризуется снижением максимальной скорости раннего трансмитрального диастолического кровотока (Е), компенсаторным увеличением максимальной скорости трансмитрального кровотока во время систолы предсердий (А) и соответствующим снижением соотношения Е/А. Данный тип наполнения чаще всего обнаруживается у больных АГ и у лиц пожилого возраста;

2) псевдонормальный тип наполнения — характеризуется нормальным соотношением Е/А и удлинением времени замедления раннего диастолического наполнения;

3) рестриктивный тип наполнения — характеризуется повышением скорости Е, укорочением времени замедления раннего диастолического наполнения и существенным увеличением соотношения Е/А (см. также *Диастолическая сердечная недостаточность*).

ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — синдром, характеризующийся нарушением диастолической функции сердца, нормальной систолической функцией, наличием симптомов сердечной недостаточности. Клинически данный тип ХСН может проявляться как незначительным ограничением физической активности, так и наличием симптомов в покое (IV ФК, II–III стадия).

В ряде случаев диастолическая дисфункция является единственным признаком сердечной недостаточности (I стадия ХСН). В настоящее время распространенность диастолической ХСН, или ХСН с сохраненной систолической функцией (ССФ), в общей популяции пациентов с ХСН достигает 40–55%, а в нашей стране, по данным исследования ЭПОХА-О-ХСН, — 73% и более. Распространенность диастолической ХСН стремительно увеличивается с возрастом, ее чаще диагностируют у женщин. У больных с ЦВЗ ХСН с ССФ составляет подавляющее большинство всех форм ХСН и встречается у 50–70% пациентов. У половины из них диастолическая дисфункция может быть единственным признаком наличия ХСН, причиной развития которой служит АГ и, реже, ИБС.

Длительное время прогноз у пациентов с ХСН и ССФ рассматривался как более благоприятный, чем у больных с редуцированной ФВ ЛЖ. Однако результаты последних эпидемиологических исследований свидетельствуют, что кривые смертности пациентов с обеими формами ХСН достоверно не различаются, причем если в случае систолической ХСН лечение на основе ИАПФ и бета-адреноблокаторов может значительно улучшить прогноз, то при диастолической ХСН этого не наблюдается. Более того, последний тип ХСН характеризуется как фатальное заболевание с 5-летней смертностью, в среднем достигающей 50%, а декомпенсация происходит стремительно и проявляется отеком легких.

Несмотря на значительные достижения в лечении ХСН со сниженной ФВ, следует признать, что до сих пор не удалось определить препараты для лечения диастолической ХСН, эффективность которых была бы доказана в крупных рандомизированных клинических исследованиях. Лечение данного типа ХСН остается эмпирическим, а основным направлением является воздействие на ведущее ССЗ. Современные рекомендации по лечению ХСН с ССФ включают:

- осуществление ежедневного мониторинга массы тела (в случае выраженных отеков), изменение стереотипов питания (уменьшение потребления поваренной соли), дозированная физическая активность;
- контроль АД согласно существующим рекомендациям;
- контроль ЧСС у пациентов с ФП с использованием сердечных гликозидов;
- применение диуретиков для устранения застоя в легких и периферических отеков;

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

• использование бета-адреноблокаторов, ИАПФ и БРА для уменьшения симптомов сердечной недостаточности, уменьшения числа госпитализаций, связанных с ХСН, и улучшения качества жизни (см. также *Диастолическая дисфункция, Хроническая сердечная недостаточность*).

ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ — см. *Кардиомиопатии*.

ДИЛАТАЦИЯ ПОЛОСТЕЙ СЕРДЦА — увеличение размеров или объемов полостей сердца. Дилатация левого предсердия или желудочка может быть следствием гипертонического ремоделирования, постинфарктного и постмиокардитического кардиосклероза, врожденных или приобретенных пороков сердца, ДКМП, нарушений ритма сердца. Дилатация левого предсердия часто ассоциируется с ФП, нарушением внутрисердечных токов крови, митральной недостаточностью, повышенным риском тромбообразования в полости предсердия, включая его ушко. Дилатация ЛЖ сочетается, как правило, с нарушением систолической и/или диастолической функции, повышенным риском пристеночного тромбообразования.

ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ — наследственные нарушения соединительной ткани мультифакторной природы, объединенные в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся многообразием проявлений — от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессивным течением (см. также *Малые аномалии развития, Наследственные нарушения соединительной ткани*).

ДИСЦИРКУЛЯТОРНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ — хроническое прогрессирующее сосудистое заболевание головного мозга, обусловленное нарушением его кровоснабжения.

Термин «ДЭ» был предложен в конце 50-х годов XX столетия Г.А. Максудовым и Е.В. Шмидтом для обозначения прогрессирующего диффузного поражения головного мозга, обусловленного нарастающим ухудшением кровоснабжения мозговой ткани. Термин «ДЭ» представляет собой широкое понятие и подразумевает развитие энцефалопатии в результате поражений артерий, кровоснабжающих мозг, различного характера (АГ, атеросклероз, врожденные аномалии, деформации), перенесенного инсульта, кардиальной патологии, артериальной гипотензии, нарушений в системе гемостаза и пр. Термин «гипертоническая энцефалопатия» (ГЭ) близок понятию ДЭ, но отличается лишь конкретизацией причины (АГ), приведшей к церебральной патологии.

В настоящее время по-прежнему актуальна клиническая классификация ДЭ по стадиям заболевания. Для больных ДЭ I стадии помимо жалоб на утомляемость, головные боли, головокружение, снижение внимания, памяти характерно наличие рассеянной органической неврологической микросимптоматики в сочетании с эмоционально-аффективными нарушениями, чаще — астеническим синдромом. При ДЭ II стадии наблюдается увеличение интенсивности жалоб, более отчетливая неврологическая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, координаторных и двигательных расстройств с формированием вестибулоатактического, пирамидного, псевдобульбарного, экстрапирамидного синдромов, а также усиление мнестико-интеллектуальных и эмоциональных нарушений. У больных ДЭ III стадии неврологические расстройства значительно более выражены, при этом, как правило, имеется сочетание нескольких перечисленных синдромов. В этой стадии заболевания нарушается социальная и бытовая адаптация, больные утрачивают трудоспособность.

Лечебные мероприятия при ДЭ должны быть направлены на терапию основного сосудистого заболевания. Во главу угла должна быть поставлена антигипертензивная, антитромботическая и гиполипидемическая терапия с достижением целевых значений АД и

показателем липидного обмена. Немаловажное значение имеют поддержание нормального ритма сердца, лечение СД, устранение симптомов сердечной недостаточности, отказ от курения, нормализация массы тела, увеличение физической активности. Заметную роль играют улучшение микроциркуляции (Кавинтон®) и церебрального метаболизма (Актовегин®), заместительная нейротрансмиттерная терапия (Цераксон®) (см. также *Сосудистые когнитивные расстройства*).

ДИУРЕТИКИ – см. *Антигипертензивная терапия, Антигипертензивные препараты, Хроническая сердечная недостаточность*.

ДОППЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ – см. *Ультразвуковая диагностика*.

Ж

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ – сердечные комплексы или ритмы, возникающие ниже разветвления пучка Гиса. Клинический спектр желудочковых аритмий весьма широк – от крайне неблагоприятных злокачественных форм, представляющих непосредственную угрозу для больного, опасных развитием ВСС и выраженных расстройств гемодинамики, до относительно «благоприятных» малосимптомных вариантов, редко приводящих к развитию серьезных осложнений.

Желудочковые нарушения ритма довольно часто встречаются в клинической практике и в большинстве случаев требуют тщательного обследования пациентов не только для уточнения характера и источника аритмии, но и с целью определения индивидуального прогноза этих аритмий и возможного риска развития фибрилляции желудочков (ФЖ) и ВСС. У 20% пациентов с инсультом регистрируются желудочковые аритмии, которые являются отражением не только органической кардиальной патологии, но и церебrogenного влияния в острой фазе инсульта (ЦКС). Появление частой и парной ЖЭ, а также ЖТ расценивается как неблагоприятный признак, ассоциирующийся с ухудшением церебральной гемодинамики и повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки инсульта.

К желудочковым аритмиям относятся:

- желудочковая экстрасистолия;
- желудочковая пароксизмальная тахикардия, в том числе ЖТ типа «пируэт»;
- трепетание и фибрилляция желудочков;
- ускоренный идиовентрикулярный ритм.

Желудочковая экстрасистолия – это преждевременное возбуждение сердца, возникающее под влиянием импульсов, исходящих из различных участков проводящей системы желудочков. Источником ЖЭ в большинстве случаев являются разветвления пучка Гиса и волокна Пуркинью. Это ведет к значительному нарушению процесса распространения волны возбуждения по правому и левому желудочкам: вначале возбуждается тот желудочек, в котором возник экстрасистолический импульс, и только после этого с большим опозданием происходит деполяризация другого желудочка. Это приводит к значительному увеличению общей продолжительности экстрасистолического желудочкового комплекса *QRS*. Экстрасистолические комплексы при этом очень напоминают по форме комплексы *QRS* при блокадах ножек пучка Гиса. При ЖЭ изменяется также последовательность реполяризации, в связи с чем наблюдается смещение сегмента *RST–T* выше или ниже изолинии, а также формирование асимметричного отрицательного или положительного зубца *T*. При этом смещение сегмента *RST–T* и полярность

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

зубца *T* дискордантны основному зубцу желудочкового комплекса, т. е. направлены в сторону, противоположную этому зубцу.

Важным признаком ЖЭ является отсутствие перед экстрасистолическим комплексом *QRS* зубца *P*, а также наличие полной компенсаторной паузы. При ЖЭ обычно не происходит «разрядки» синусового узла, поскольку эктопический импульс, возникающий в желудочках, как правило, не может ретроградно пройти через АВ-узел и достичь предсердий и синусового узла. В этом случае очередной синусовый импульс беспрепятственно возбуждает предсердия, проходит по АВ-узлу, но в большинстве случаев не может вызвать очередной деполяризации желудочков, так как после ЖЭ они находятся еще в состоянии рефрактерности. Обычное нормальное возбуждение желудочков произойдет только после следующего (второго после ЖЭ) синусового импульса. Поэтому продолжительность компенсаторной паузы при ЖЭ заметно больше продолжительности неполной компенсаторной паузы. Расстояние между нормальным (синусового происхождения) желудочковым комплексом *QRS*, предшествующим ЖЭ, и первым нормальным синусовым комплексом *QRS*, регистрирующимся после экстрасистолы, равно удвоенному интервалу *R–R* нормальных комплексов и свидетельствует о полной компенсаторной паузе.

Желудочковая пароксизмальная тахикардия в большинстве случаев — это внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения желудочковых сокращений свыше 100 уд/мин (обычно до 150–180 уд/мин, реже — более 200 уд/мин) при сохранении правильного регулярного сердечного ритма. В большинстве случаев у взрослых ЖТ развиваются по механизму *re-entry*, т. е. являются реципрокными. Для реципрокных ЖТ характерно внезапное острое начало сразу после ЖЭ (реже после предсердной экстрасистолы), индуцирующей начало приступа. Обрывается пароксизм реципрокной тахикардии так же внезапно, как и начался. Очаговые автоматические ЖТ не индуцируются экстрасистолами и нередко развиваются на фоне учащения сердечных сокращений, вызванного физической нагрузкой и увеличением содержания катехоламинов. Наконец, триггерные ЖТ возникают после ЖЭ или учащения сердечного ритма. Для автоматической и триггерной ЖТ характерен так называемый период разогрева тахикардии с постепенным достижением частоты ритма, при котором сохраняется устойчивая ЖТ.

Практически во всех случаях ЖТ возникает у лиц с кардиальной патологией (острый ИМ, постинфарктная аневризма, кардиомиопатии, миокардит, аритмогенная дисплазия правого желудочка, пороки сердца, пролапс митрального клапана, дигиталисная интоксикация). Чаще всего (около 85% случаев) ЖТ развивается у больных ИБС, причем у мужчин в 2 раза чаще, чем у женщин. Только в 2% случаев ЖТ регистрируется у пациентов, не имеющих достоверных клинических и инструментальных признаков органического поражения сердца («идиопатическая» форма ЖТ).

Трепетание и фибрилляция желудочков. Трепетание желудочков (ТЖ) — это частое (до 200–300 в 1 мин) и ритмичное их возбуждение и сокращение. ФЖ — столь же частое (до 200–500 в 1 мин), но беспорядочное, нерегулярное возбуждение и сокращение отдельных мышечных волокон, ведущее к прекращению систолы желудочков (асистолии желудочков).

Основными ЭКГ-признаками этих тяжелых нарушений сердечного ритма являются: при ТЖ — частые (до 200–300 в 1 мин) регулярные и одинаковые по форме и амплитуде волны трепетания, напоминающие синусоидальную кривую; при ФЖ — частые (до 200–500 в 1 мин), но нерегулярные беспорядочные волны, отличающиеся друг от друга различной формой и амплитудой. Основным механизмом ТЖ является быстрое и ритмичное круговое движение волны возбуждения по миокарду желудочков (*re-entry*), например по периметру инфарктированной зоны или участка аневризмы ЛЖ. В основе ФЖ

лежит возникновение множественных беспорядочных волн микро-re-entru, образующихся в результате выраженной электрической негомогенности миокарда желудочков.

Причинами ТЖ и ФЖ являются тяжелые органические поражения миокарда желудочков (острый ИМ, хроническая ИБС, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническое сердце, миокардиты, кардиомиопатии, аортальные пороки сердца и др.). Различают первичную и вторичную ФЖ. Первичная фибрилляция связана с остро развивающейся электрической нестабильностью миокарда у больных, не имеющих фатальных нарушений кровообращения, т. е. выраженной сердечной недостаточности, кардиогенного шока и др. Причинами первичной ФЖ могут быть острая коронарная недостаточность (ИМ, нестабильная стенокардия), реперфузия миокарда после эффективной реваскуляризации сердечной мышцы, хирургические манипуляции на сердце (например, коронароангиография) и др. Первичная ФЖ в большинстве случаев успешно устраняется с помощью электрической кардиоверсии, хотя в последующем у больных сохраняется высокий риск рецидивов ФЖ. Вторичная ФЖ по сути является механизмом смерти больных с тяжелой органической патологией: кардиогенным шоком, ХСН, постинфарктным кардиосклерозом, ДКМП, пороками сердца и т. д. Вторичная ФЖ обычно очень плохо поддается лечению и в большинстве случаев заканчивается смертью больного (см. также *Антиаритмическая терапия*).

ЖЕСТКОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ – см. *Артериальная жесткость*.

3

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ – см. *Сердечно-сосудистые заболевания*.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ – комплекс оздоровительных мероприятий, обеспечивающих гармоничное развитие и укрепление здоровья, повышение работоспособности людей, продление их творческого долголетия. Основные элементы здорового образа жизни – плодотворная трудовая деятельность, оптимальный двигательный режим, личная гигиена, рациональное питание, закаливание, отказ от вредных привычек.

В докладе ВОЗ, получившем название «Глобальные факторы риска здоровью человека», была выдвинута концепция пяти ключевых факторов риска, которые влияют на продолжительность человеческой жизни. Это: низкая масса тела при рождении, чрезмерное увлечение алкоголем, небезопасный секс, нестабильное АД (повышение или понижение), плохие санитарные условия (грязная питьевая вода и т. п.). И если на первый ФР человек сам повлиять не может, то остальные четыре находятся под его контролем. Устранив их, можно гарантированно продлить свою жизнь. Однако существуют и другие факторы риска, всего их 24, которые влияют на жизнь человека. Их можно условно разделить на три группы:

- 1) персональная гигиена человека и его привычки;
- 2) состояние окружающей среды;
- 3) особенности здоровья конкретного человека.

Все три группы факторов применимы к любому индивиду, хотя есть и различия. К примеру, в бедных странах третьего мира на первое место выходят риски гигиены. Отсутствие чистой питьевой воды, грязь – все это провоцирует инфекции, которые преждевременно уносят жизни многих людей. По этой причине, к примеру, в Африке очень высокая детская смертность. Однако факторы привычек более сильны в развитых странах, где курение и алкоголь укорачивают продолжительность жизни многих миллионов людей. Так, 71% заболевших раком легких избежали бы этого заболевания, если бы не курили.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ — подъем АД выше 180/110 мм рт. ст. при наличии одного из следующих симптомов: отек соска зрительного нерва, геморрагии или экссудаты на глазном дне, нарушение деятельности ЦНС, быстро прогрессирующее ухудшение функции почек.

Злокачественное течение АГ чаще наблюдается у пациентов с вторичной или тяжелой АГ. В развитии злокачественной АГ принимают участие различные нейрогормональные системы. Активация их деятельности увеличивает натрийурез, гиповолемию, а также повреждает эндотелий и вызывает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. Все эти изменения сопровождаются дальнейшим выбросом в кровяное русло вазоконстрикторов и еще большим повышением АД.

Эффективное и своевременное лечение улучшает прогноз, тогда как при отсутствии адекватной терапии значительно повышается летальность. Наличие злокачественной АГ расценивается как тяжелое состояние и требует снижения ДАД до 100–110 мм рт. ст. в течение 24 ч. Пациентам со злокачественной АГ показано лечение комбинацией из трех и более АГП. Следует помнить о возможности избыточного выведения из организма натрия, особенно при интенсивном назначении диуретиков, что сопровождается дальнейшей активацией РААС и повышением АД. Большой со злокачественной АГ должен быть тщательно обследован на предмет наличия вторичной АГ.

И

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ — см. *Артериальная гипотензия*.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ (ИЗОЛИРОВАННАЯ) ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ — см. *Фибрилляция предсердий*.

ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ РЕГИСТРАТОРЫ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ. В случае возникновения синкопе с большими перерывами между приступами более информативным является событийное мониторирование ЭКГ с помощью имплантированного регистратора с активацией прибора пациентом либо автоматической записью фрагментов и возможностью дальнейшей передачи сигнала ЭКГ по телефону. Аппарат для «петлевого» мониторирования также наиболее целесообразно использовать при нечастых, нетяжелых, но повторяющихся обмороках, которые могут быть обусловлены аритмией.

Техника событийного мониторирования заключается в имплантации портативного монитора под кожу передней поверхности грудной клетки с последующей активацией рекордера. В современных мониторах заряд портативной батареи рассчитан на 3 года непрерывного функционирования. Осуществляется автоматическое определение и сохранение ЭКГ во время асистолии, брадикардии, при пароксизмах ФП и ЖТ.

При автоматическом обнаружении патологического эпизода записываются предшествующие 5 мин ЭКГ и 0,5 мин после эпизода. Возможно активирование жесткой памяти самим пациентом с помощью наружного устройства, прикладываемого к грудной клетке к месту имплантации монитора. При этом записывается 6,5 мин ЭКГ до активации пациентом и 1 мин после активации. После синкопального случая пациент может обратиться к врачу и с помощью считывающего устройства получить всю записанную информацию без деимплантации прибора.

Объединенные данные четырех исследований, выполненных с помощью имплантируемого «петлевого» мониторирования и включивших 247 пациентов с синкопе, проде-

монстрировали наличие переходящих ЭКГ-изменений у 84 (34%) пациентов. Из них у 52% больных выявлены брадикардия или асистолия, а у 11% пациентов – пароксизмальные тахикардии. В другое рандомизированное исследование было включено 60 пациентов с неуточненным синкопе, у половины из которых выполнены традиционное ХМ, тилт-тест и электрофизиологическое обследование. Другой половине больных осуществлено длительное имплантируемое мониторирование. Результаты показали, что имплантация событийного регистратора ЭКГ позволяет выявить причину синкопе у 50% больных по сравнению с 20% пациентов, которым проведено иное обследование.

В настоящее время применение имплантируемого длительного событийного мониторирования ЭКГ рекомендуется следующим категориям пациентов:

- больным, у которых подозревалась эпилепсия, но ее лечение оказалось неэффективным;
- с повторными необъяснимыми синкопе без структурных кардиальных нарушений в случае, когда уточнение механизма синкопе может повлиять на последующее лечение;
- с рефлекторными синкопе в случае, когда уточнение механизма синкопе может повлиять на последующее лечение;
- с блокадой одной из ножек пучка Гиса, у которых подозревается переходящая АВ-блокада, не обнаруживаемая с помощью электрофизиологических тестов;
- с выявленными структурными нарушениями сердца, у которых подозревается ЖТ, не обнаруживаемая с помощью электрофизиологических тестов;
- с необъясненными синкопе (см. также *Синкопе*).

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА – см. *Антигипертензивные препараты, Антигипертензивная терапия, Хроническая сердечная недостаточность*.

ИНФАРКТ МИОКАРДА – это некроз сердечной мышцы вследствие нарушения коронарного кровотока. На основании клинических, морфологических и других признаков течение ИМ разделяют на несколько периодов:

- развивающийся ИМ – от 0 до 6 ч;
- острый ИМ – от 6 ч до 7 сут;
- заживающий (рубцующийся) ИМ – от 7 до 28 сут;
- заживший ИМ – начиная с 29-х суток.

Острый ИМ является одной из причин кардиогенной эмболии. Ишемический инсульт развивается у 2,5–4,9% больных, не получавших антикоагулянтную терапию. Риск эмболических осложнений наиболее высок в первые 3 мес и особенно – в первые 10 дней от развития ИМ. Известно, что гипокинетический сегмент способен вызвать внутрижелудочковые циркуляторные нарушения и привести к образованию между трабекулами мелких тромбов с последующей их эмболией. Так, при аутопсических исследованиях тромбы выявлялись при ИМ у каждого четвертого больного, не получавшего антикоагулянты. Высокая частота тромбозов при постинфарктных изменениях обусловлена, помимо циркуляторных нарушений, эндокардиальным поражением. После ИМ поверхность эндотелия оголяется до базальной пластинки на несколько дней, что подвергает циркулирующую кровь действию лежащего в основе базальной пластинки коллагена II типа, вызывая активацию и адгезию тромбоцитов.

Тромбообразование в ЛЖ всегда считалось убедительным, но не безоговорочным свидетельством в пользу произошедшей кардиогенной эмболии. Так, в ранее проведенных ЭхоКГ-исследованиях была установлена взаимосвязь степени эмболического риска с формой пристеночного тромба и видом нарушения движения стенок ЛЖ. Поэтому при оценке тромбоза ЛЖ как возможной причины эмболии должно учитываться место тром-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

бообразования. Так, выступающий в полость ЛЖ пристеночный тромб, особенно расположенный на пути высокоскоростного потока крови в выносящем тракте (септальный, переднесептальный и передний сегменты в базальном и частично медиальном отделах), сформировавшийся вследствие переднеперегородочного ИМ, намного чаще ассоциируется с эмболическими осложнениями. Помимо риска отрыва самого тромба или его фрагмента следует учитывать и то, что поверхность недавно образованного тромба высоко тромбогенна. Тромб создает внутрисполостные неровности, ведущие к возникновению регионов повышенной турбулентности и последующему повышению «режущей» нагрузки, что способствует активации и отложению тромбоцитов. Отсутствие тромбов при ЭхоКГ-исследовании в большинстве случаев может объясняться не только их малым размером, но и тем, что они уже покинули сердце, трансформировавшись в эмболы.

Профилактика тромбообразования и эмболических осложнений осуществляется с помощью терапии антикоагулянтами: прямыми – в течение острого периода ИМ и непрямыми – в течение по крайней мере 3 мес (см. также *Антикоагулянтная терапия, Кардиоэмболический инсульт, Источники кардиогенной эмболии, Ишемическая болезнь сердца*).

ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ представляет собой инфекционное поражение кардиальных структур (клапанов сердца, желудочкового или предсердного эндокарда), включая эндартериит крупных внутригрудных сосудов или поражение имплантированных устройств (протезированные клапаны, зонд-электрод ЭКС). Характерный патологический признак ИЭ – наличие вегетаций, наиболее часто поражающих створки клапанов. Рост вегетаций возможен как на изначально неизмененных створках (первичный эндокардит), так и на фоне ревматических или дегенеративных изменений (вторичный эндокардит). Гистологически вегетации состоят из аморфного фибрина, тромбоцитов и эритроцитов вместе с возбудителями и воспалительными клетками. Возбудители часто локализуются глубоко внутри вегетации, что обуславливает сложности эрадикации инфекции при антибактериальной терапии.

Инсульт является наиболее частой неврологической манифестацией ИЭ. Неврологические осложнения ИЭ связаны с количеством, размером, локализацией и инфицированностью эмболов. Риск эмболических осложнений увеличивается при больших вегетациях (более 10 мм), но особенно высок риск при мобильных и гигантских вегетациях, превышающих 15 мм. Приблизительно 70% неврологических осложнений развиваются до начала антимикробной терапии. Так, частота инсульта среди больных ИЭ, получающих адекватную противомикробную терапию, составляет 4,8 на 1000 пациентов в день в течение первой недели терапии и снижается до 1,7 на 1000 пациентов в день на второй и последующих неделях продолжающегося лечения.

Однако церебральное повреждение не ограничивается инфарктом мозга. Экспериментальные исследования позволили обнаружить в течение первого дня после эмболии появление септического артериита. Считается, что сосудистая деструкция возникает вследствие проникновения микроорганизмов из просвета сосуда в адвентицию, разрушая медиальные слои до тех пор, пока не будет достигнута внутренняя эластическая пластинка. Вероятно, причиной внутрисосудистой геморрагии, ассоциирующейся с ИЭ, является изолированный эрозивный артериит. Геморрагический инфаркт составляет около 10% всех инсультов, развившихся на фоне ИЭ. Патологический механизм геморрагической трансформации некротизированного участка мозга связывают с лизисом тромба, последующей реперфузией и кровотечением через пораженную стенку артерии. Микотические аневризмы как следствие артериита имеют место у 5–12% лиц с ИЭ. Примерно половина подобных аневризм разрывается с развитием интрацеребральной гемор-

рагии или субарахноидального кровоизлияния. Иногда разрыв аневризмы происходит спустя месяцы после излечения эндокардита. У 30% больных при адекватной антибактериальной терапии аневризмы подвергаются обратному развитию. Еще одним из неврологических осложнений ИЭ является острая энцефалопатия, патофизиологический механизм которой представлен мультифокальной септической микроэмболией с последующим образованием микроинфарктов и микроабсцессов.

Инструментальная диагностика ИЭ базируется на ЭхоКГ-исследовании, позволяющем верифицировать вегетации. К наиболее часто выявляемым эмбологенным клапанным поражениям относятся вегетации на створках митрального клапана, несколько реже — аортального. Считается, что инфекционные вегетации имеют большой размер (свыше 10 мм), подвижны и кальцинированы. Однако ЭхоКГ-идентификация вегетаций значительно затрудняется в случаях небольших наложений на створках. Вегетации малого размера (1–2 мм), как правило, не визуализируются при трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ), и тогда необходимо прибегать к ЧПЭхоКГ (см. *Антибактериальная терапия*).

ИСКУССТВЕННЫЙ ВОДИТЕЛЬ РИТМА СЕРДЦА — см. *Электрокардиостимуляция*.

ИСТОЧНИКИ КАРДИОГЕННОЙ ЭМБОЛИИ. К настоящему времени описано более 20 видов кардиальной патологии, обладающих эмболической активностью. В соответствии с общепринятой классификацией, основанной на топической гетерогенности эмбологенеза, выделяют три основных типа кардиоэмболических источников: патология камер сердца, патология клапанов сердца и варианты ПЭ.

К патологии камер сердца относят постоянную и пароксизмальную формы ФП, острый ИМ и постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), кардиомиопатии, миокардиты, АМПП, опухоли сердца, аневризму синусов Вальсальвы, нитеобразные дополнительные образования в левом предсердии. Эмбологенный субстрат в данной группе заболеваний формируется на участках эндотелиального повреждения, в области циркуляторного стаза на фоне акинезии или дискинезии стенки сердца. Формирующиеся тромбы, как правило, включают в себя большое количество склеенных или гемолизированных эритроцитов и небольшое количество тромбоцитов, расположенных среди фибрина. Исключение составляют эмболы, формирующиеся при опухолях сердца и представленные как фрагментами опухоли, так и тромбоцитарными агрегатами. Камеры сердца являются источником большинства случаев КЭИ. Так, на долю неревматической ФП, ИМ и аневризмы ЛЖ приходится приблизительно 70% КЭИ.

К патологии клапанов сердца относят ревматические пороки сердца, инфекционный и асептический эндокардиты, пролапс митрального клапана (ПМК) с миксоматозной дегенерацией створок, кальциноз митрального кольца, искусственные клапаны сердца, кальцифицирующий аортальный стеноз. Эмболы, формирующиеся при клапанной патологии, более разнообразны по своему составу, чем эмболы, формирующиеся при патологии камер сердца. Они могут быть представлены вегетациями, фрагментами измененных створок клапанов, белыми тромбоцитарно-фибринозными массами без примеси элементов красной крови, кальцифицированными частицами пораженного участка клапана. Заболевания клапанов сердца обуславливают развитие КЭИ примерно в 10–35% случаев.

Парадоксальная кардиогенная эмболия возможна при наличии право-левого шунтирования вследствие дефектов МПП и МЖП. Вторым необходимым условием является наличие эмболов в венозной системе (см. также *Кардиоэмболический инсульт, Легочный шунт, Открытое овальное окно, Парадоксальная церебральная эмболия*).

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА — это заболевание миокарда, обусловленное острым или хроническим несоответствием потребности миокарда в кислороде и коронар-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ного кровоснабжения, которое выражается в развитии в миокарде участков ишемии, ишемического повреждения, некрозов и рубцовых участков, сопровождается нарушением систолической и/или диастолической функции сердца, нарушениями сердечного ритма.

ИБС является одним из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы во всех экономически развитых странах. По данным проспективных исследований, ИБС страдают около 5–8% мужчин в возрасте от 20 до 44 лет и 18–24,5% – в возрасте от 45 до 69 лет. Распространенность ИБС у женщин несколько меньше, и в старшей возрастной группе она обычно не превышает 13–15%. На долю ИБС приходится более половины всех смертей от ССЗ.

Морфологической основой ИБС более чем в 90% случаев является атеросклероз коронарных артерий. Атеросклеротические бляшки, суживающие просвет венечных артерий, локализуются, главным образом, в проксимальных коронарных артериях, преимущественно в области их устья. У 10–15% больных с типичной клинической картиной ИБС и верифицируемыми объективными признаками преходящей ишемии миокарда явного атеросклеротического сужения крупных проксимальных коронарных артерий не обнаруживают. Такой вариант течения ИБС получил название «синдром X». Его возникновение связывают с поражением мелких коронарных артерий, которые не визуализируются при коронароангиографии. В зарубежной литературе к относительно редким причинам ИБС причисляют некоторые заболевания и синдромы, сопровождающиеся ишемическими поражениями сердечной мышцы: врожденные аномалии коронарных артерий, коронариты, сифилитический аортит, расслаивающая аневризма грудной аорты, эмболии коронарных артерий (при ИЭ, ФП, ревматических пороках сердца), аортальные пороки сердца и др.

Выделяют четыре механизма острой или хронической коронарной недостаточности:

- 1) сужение проксимальных коронарных артерий атеросклеротической бляшкой с ограничением коронарного кровотока и/или его функционального резерва и невозможностью адекватного расширения венечных артерий в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде;
- 2) выраженный спазм коронарных артерий;
- 3) тромбоз коронарных артерий, в том числе образование микротромбов в микроциркуляторном сосудистом русле;
- 4) микроваскулярная дисфункция.

У пациентов с цереброваскулярной патологией ИБС является одним из наиболее частых кардиальных нарушений. При ишемическом инсульте частота выявления ИБС составляет 20–25%, преимущественно в виде стенокардии, ПИКС, БИМ и, реже, острого ИМ. Постинфарктные изменения ЛЖ и острый ИМ могут явиться причиной пристеночного тромбообразования и эмболических нарушений, приводя к развитию КЭИ. БИМ и острый ИМ могут вызывать резкие нарушения центральной гемодинамики, приводя к падению АД, критическому снижению МК с развитием ГДИ. Наличие ИБС в виде учащения приступов стенокардии и эпизодов БИМ может существенно ограничивать постинсультное восстановление. ПИКС, сопровождающийся снижением глобальной сократимости ЛЖ и развитием ХСН, ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки после инсульта.

Общепринятой клинической классификации ИБС не существует. Это связано с быстро меняющимися представлениями о механизмах развития коронарной недостаточности, общностью морфологического субстрата различных форм ИБС и возможностью быстрого и часто непредсказуемого перехода одной клинической формы этого заболевания в другую.

В настоящее время принята рабочая классификация ИБС, разработанная на основе рекомендаций экспертов ВОЗ (1974) и дополненная в 1995 г.:

1. Внезапная сердечная смерть
2. Стенокардия
 - 2.1. Стабильная стенокардия напряжения с указанием ФК от I до IV
 - 2.2. Нестабильная стенокардия
 - 2.2.1. Впервые возникшая стенокардия
 - 2.2.2. Прогрессирующая стенокардия
 - 2.2.3. Ранняя постинфарктная или послеоперационная стенокардия
 - 2.3. Спонтанная (вазоспастическая, вариантная) стенокардия
3. Безболевого ишемия миокарда
4. Микроваскулярная стенокардия (кардиальный синдром X)
5. Инфаркт миокарда
 - 5.1. Инфаркт миокарда с зубцом Q (крупноочаговый, трансмуральный)
 - 5.2. Инфаркт миокарда без зубца Q (мелкоочаговый)
6. Постинфарктный кардиосклероз
7. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии)
8. Нарушения сердечного ритма и проводимости (с указанием формы) (см. также *Антиангинальная терапия, Инфаркт миокарда, Острый коронарный синдром, Постинфарктный кардиосклероз, Стенокардия*).

ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ – острое нарушение мозгового кровообращения с развитием инфаркта мозга и неврологической симптоматикой, длящейся по меньшей мере 24 ч. По существу, инсульт – это клинический синдром острого сосудистого поражения мозга, являющийся исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения – сосудов, сердца, крови.

На долю ишемических инсультов приходится около 80% всех случаев ОНМК. За внешним единообразием клинических симптомов ишемического инсульта скрывается его выраженная патогенетическая гетерогенность – неоднородность непосредственных причин и патогенетических механизмов развития острой церебральной ишемии. Гетерогенностью обусловлены выраженный полиморфизм клинической картины ишемического инсульта, различия в характере и темпах восстановления, неоднозначность прогноза. В клинической практике общепринятым является деление ишемического инсульта на подтипы, базирующееся на ведущих патогенетических механизмах очагового церебрального поражения. Целесообразность такого деления обусловлена не только особенностями ведения пациентов в остром периоде инсульта, но и различиями вторичной профилактики. Согласно международным критериям (классификация TOAST) для унификации эпидемиологического учета предложено разделение пациентов с ишемическим инсультом на следующие подтипы: КЭИ, поражение крупных артерий (атеротромботический инсульт), поражение мелких артерий (лакунарный инсульт), прочие уточненные инсульты и неуточненные инсульты. В отечественной классификации помимо КЭИ, атеротромботического и лакунарного инсульта выделяются ГДИ и инсульт по типу гемореологической микроокклюзии.

На долю КЭИ, по результатам международных исследований, приходится 20–40% всех ишемических инсультов. Различия в частоте верификации данного подтипа обусловлены характером инструментального обследования и возрастом больных исследуемой когорты. Так, широкое активное использование ЭхоКГ и ХМ позволяет верифицировать скрытые, ранее не известные кардиальные нарушения, ассоциированные с эмболическими осложнениями. У пациентов молодого возраста (до 46 лет) в отсутствие выраженного атеросклероза и гипер-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

тензивных изменений КЭИ занимает лидирующие позиции. ГДИ, развивающийся по механизму сосудистой мозговой недостаточности, приблизительно в половине наблюдений также обусловлен кардиальной патологией, сопряженной с гемодинамическими расстройствами, обусловленными падением сердечного выброса. Поэтому своевременная диагностика кардиогенных причин произошедшего инсульта является одной из основных задач кардионеврологии (см. также *Гемодинамический инсульт, Кардиоэмболический инсульт*).

К

КАЛЬЦИНОЗ МИТРАЛЬНОГО КОЛЬЦА. Кальцификация митрального кольца представляет собой хронический невоспалительный дегенеративный процесс, поражающий опорное кольцо митрального клапана. По данным литературы, митральный кальциноз различной степени выраженности обнаруживается в 10% всех аутопсий, а также у 3% пожилых пациентов, обследованных с помощью ЭхоКГ. Наличие кальциноза митрального кольца коррелирует с пожилым и старческим возрастом, АГ, женским полом и распространенным атеросклерозом. Кальцификация фиброзного кольца митрального клапана при исследовании в одномерном режиме проявляется в виде интенсивного сигнала, движущегося позади задней митральной створки. Этот сигнал может распространяться на заднюю стенку левого предсердия. Такое же интенсивное отражение может регистрироваться и позади аорты. При исследовании в двухмерном режиме сигнал повышенной интенсивности чаще всего обнаруживается в области прикрепления задней створки. Как правило, при этом нарушается сфинктерная функция митрального клапана, ограничивается его подвижность, что приводит к развитию митральной недостаточности.

О возможности церебральной эмболии вследствие митральной кальцификации было впервые сообщено в 1946 г. Позже в ряде клинических исследований была установлена связь кальциноза митрального кольца со случаями церебральной ишемии, включая ТИА, а также с эпизодами эмболии сетчатки. Кроме того, эмболия кальцифицированным материалом из массивного митрального кальциноза была документально подтверждена в отдельных патоморфологических исследованиях. Существует также мнение, что кальциноз митрального кольца является маркером других сосудистых заболеваний, вызывающих инсульт. Так, установлено, что кальциноз митрального кольца может играть самостоятельную роль в расширении левых отделов сердца, развитии ФП, нарушений сердечной проводимости, митрального стеноза и недостаточности, гипертрофической кардиомиопатии и ИЭ. Кроме того, митральная кальцификация рассматривается в качестве важного маркера атеросклеротического поражения сонных артерий.

КАЛЬЦИФИЦИРУЮЩИЙ АОРТАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ – см. *Аортальный стеноз*.

КАРДИОГЕННАЯ ДЕМЕНЦИЯ – термин, обозначающий сосудистые когнитивные расстройства, основными причинами которых послужила хроническая кардиальная патология. Ранее предполагалось, что к развитию хронической церебральной гипоперфузии приводят заболевания, ассоциированные со снижением сердечного выброса (систолическая сердечная недостаточность). Однако в последнее время внимание стало уделяться влиянию на когнитивные функции ряда хронических ССЗ, протекающих с нормальной систолической функцией сердца и АД, но, тем не менее, оказывающих прямое или опосредованное негативное воздействие на церебральную гемодинамику (гипоперфузия, микроэмболия): ревматические пороки сердца, ИБС, ХСН, постоянная форма ФП и ИАГ (см. также *Деменция*).

КАРДИОГЕННЫЕ СИНКОПЕ. **Нарушения ритма сердца** относятся к наиболее частым причинам кардиогенных синкопальных состояний (СС). Гемодинамические нару-

шения при аритмиях обусловлены критическим снижением МОС. Развитие аритмогенных синкопе ассоциируется с рядом факторов: ЧСС, типом аритмии (наджелудочковая или желудочковая), сократимостью ЛЖ, положением тела в момент аритмии и адекватностью сосудистой компенсации. Провоцирующими факторами являются физическое или эмоциональное напряжение, реже такие синкопе возникают при длительном стоянии в душном помещении, при действии болевых раздражителей. Синкопе развиваются в различных положениях больного, нередко — лежа, повторяются при попытке встать после первого пароксизма при отсутствии стабилизации сердечного ритма.

При анализе стадийности развития СС обращает на себя внимание короткий пресинкопальный период с неприятными ощущениями или болями в области сердца, ощущениями «остановки», «замирания» сердца или сердцебиением, несистемным головокружением, резкой общей слабостью, потемнением перед глазами, звоном в ушах, чувством жара в голове, неприятными ощущениями в эпигастральной области. У отдельных больных пресинкопальный период может отсутствовать, в результате чего имеют место быстрое падение и травматизация, что делает эти состояния сходными с эпилептическими припадками. Во время синкопе отмечаются бледность кожных покровов, нередко с акроцианозом, липкий холодный пот, частое поверхностное дыхание с затрудненным выдохом, брадикардия с частотой сокращений сердца 32–48 в 1 мин, нарушения ритма, реже — тахикардия до 150–180 ударов в 1 мин. АД снижается до 90/60 мм рт. ст. и ниже (может не определяться). Продолжительность потери сознания обычно 1–2 мин, реже — до 3 мин. В отличие от эпилептических припадков, сознание к больному возвращается сразу и полностью, явлений амнезии нет. В постсинкопальном периоде, продолжительностью от 5 мин до 1 ч, отмечаются резкая общая слабость, диффузная головная боль, несистемное головокружение, боли и неприятные ощущения в области сердца. В отдельных наблюдениях постсинкопальный период может отсутствовать. Как правило, все синкопе развиваются стереотипно, часто отмечается их серийность (по 3–4 подряд при попытке встать после первого приступа в условиях отсутствия стабилизации сердечного ритма). Частота аритмогенных СС составляет 1–2 раза в год и более. Основной причиной аритмогенного синкопе является СССУ в виде синусовой брадикардии, СА-блокады, остановки синусового узла, пароксизмальных предсердных тахиаритмий, сменяющихся асистолией. Кроме того, у многих больных с СССУ имеются нарушения АВ-проводимости.

Нарушения АВ-проводимости ассоциируются с наиболее тяжелыми формами аритмогенных синкопе. Типичным аритмогенным синкопе является синдром Морганьи—Адамса—Стокса как результат острой церебральной гипоперфузии вследствие значительного урежения частоты сокращений ЛЖ до 25–40 ударов в 1 мин. Данный синдром обусловлен развитием полной поперечной блокады, т. е. полным нарушением проведения импульсов от предсердий к желудочкам сердца.

Структурную кардиальную патологию, являющуюся другой причиной кардиогенных синкопе, характеризует снижение или невозможность увеличения МОС вследствие нескольких факторов. Во-первых, это обструкция выносящего отдела ЛЖ (стеноз устья аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, дисфункция протеза аортального клапана). Во-вторых, недостаточное наполнение ЛЖ вследствие стеноза левого АВ-отверстия (миксома или шаровидный тромб левого предсердия) либо неспособности к полноценной диастоле (гипертрофическая кардиомиопатия, констриктивный перикардит, тампонада сердца). И, наконец, причиной синкопе может быть резкое падение сократимости ЛЖ (острый инфаркт или ишемия миокарда). СС, развивающиеся в результате транзиторной глобальной церебральной ишемии, отмечаются у 13% больных с острым ИМ. Потеря сознания может

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

быть первым симптомом развивающегося ИМ, предшествовать возникновению кардиогенного шока; она осложняет его течение и затрудняет диагностику основного заболевания. В клинической картине СС можно отметить некоторые особенности: развитие переходящей потери сознания (ППС) в любом положении больного, сочетание с признаками кардиогенного коллапса, глубокая потеря сознания, склонность к серийному протеканию при попытке встать после первого приступа. Диагностика возможна при динамическом исследовании ЭКГ и биомаркеров повреждения миокарда (см. также *Блокады проводящей системы сердца, Синдром слабости синусового узла, Синкопе, Терапия синкопе*).

КАРДИОГЕННЫЙ ИНСУЛЬТ — ишемический инсульт, этиологически обусловленный кардиальной патологией. Кардиогенный инсульт не является самостоятельным патогенетическим подтипом, а служит собирательным термином, объединяющим КЭИ и кардиогенный ГДИ (см. также *Гемодинамический инсульт, Кардиоэмболический инсульт*).

КАРДИОМИОПАТИЯ — первичное поражение миокарда неизвестной этиологии, вызывающее нарушение функции сердца и не являющееся следствием заболеваний коронарных артерий, клапанного аппарата, перикарда, системной или легочной гипертензии, а также некоторых редких вариантов поражения проводящей системы сердца. Если ранее кардиомиопатии определялись как заболевания сердечной мышцы с неизвестной причиной и дифференцировались от специфических заболеваний миокарда с известной причиной, то на сегодняшний день этиологические и патогенетические различия между кардиомиопатиями и специфическими заболеваниями миокарда не являются определяющими. Современная классификация кардиомиопатий основывается на патофизиологических признаках.

Дилатационная кардиомиопатия представляет собой заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся расширением всех камер сердца, нарушением сократительной функции желудочков и ХСН. Обычно ДКМП проявляется сердечной недостаточностью, которая часто прогрессирует. Заболеваемость ДКМП составляет 5–8 случаев на 100 тыс. населения в год. При ДКМП не выявлено никаких специфических морфологических, гистохимических или иммунологических признаков. Обсуждается значение генетических, цитотоксических и иммунологических факторов в этиологии ДКМП. У 20–25% больных ДКМП имеется семейный анамнез, причем заболевание может передаваться как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу. По данным аутопсий, сердце больных ДКМП гипертрофировано: его масса составляет около 600–800 г (норма — около 300–400 г). При гистологическом исследовании выявляются неспецифические изменения: дегенерация и некроз кардиомиоцитов, инфильтрация миокарда мононуклеарными клетками, зоны фиброза.

ДКМП является причиной тромбообразования в полости ЛЖ вследствие нарушения его сократимости, расширения, формирования зон турбулентности, а также присоединяющихся аритмий. Более чем у 60% лиц с ДКМП можно обнаружить пристеночный тромб ЛЖ. ДКМП характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и плохим прогнозом. Смертность больных, по данным 5-летнего наблюдения, составляет около 50%. Основными причинами смерти являются фатальные аритмии, прогрессирующая сердечная недостаточность и тромбоэмболические осложнения. Риск тромбоэмболий увеличивается по мере снижения сократимости миокарда и появления ФП.

Гипертрофическая кардиомиопатия встречается, по разным оценкам, у 0,02–0,05% населения. Течение этой патологии может быть асимптомным. В качестве клинических проявлений выступают одышка, загрудинная боль, предсинкопе или синкопе. Основным морфологическим признаком данного заболевания является ГЛЖ, которая обычно имеет асимметричный характер с преимущественным утолщением МЖП. У ряда больных обнаруживается концентрическая ГЛЖ. Полость ЛЖ обычно сужена.

Выделяют две основные формы гипертрофической кардиомиопатии: обструктивную и необструктивную. Основу гемодинамических нарушений при обеих формах составляет диастолическая дисфункция ЛЖ, обусловленная ригидностью стенок вследствие гипертрофии, фиброза и аномальной ориентации сократительных элементов. Ригидность ЛЖ приводит к повышению в его полости конечного диастолического давления, увеличению нагрузки на левое предсердие и венозному застою в малом круге кровообращения. ЭхоКГ является основным методом верификации диагноза гипертрофической кардиомиопатии, поскольку позволяет установить наличие, степень и локализацию гипертрофии миокарда, визуализировать признаки обструкции выносящего тракта ЛЖ. При УЗИ отмечаются выраженное утолщение, ригидность и повышение эхогенности МЖП, а также дилатация левого предсердия.

Перегрузка и дилатация левого предсердия являются причиной развития ФП, которая, собственно, и определяет риск эмболических осложнений. Гипертрофическая кардиомиопатия ассоциируется с низкой частотой инсульта – 0,6% ежегодно, – если существует изолированно и не сочетается с постоянной ФП. Поэтому пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, перенесших ишемический инсульт на фоне синусового ритма, необходимо обследовать с помощью ХМ с целью верификации пароксизмальной ФП.

Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется нарушением наполнения и уменьшенным диастолическим объемом одного или обоих желудочков с нормальной или почти нормальной систолической функцией и толщиной стенок. Возможен массивный интерстициальный фиброз. Клиническими проявлениями могут быть сердечная недостаточность и кардиальные аритмии. Высока вероятность ВСС.

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия – прогрессирующее фиброзно-жировое замещение миокарда правого желудочка вначале с типичным регионарным, а затем с глобальным вовлечением правого и левого желудочков с относительно интактной МЖП. Чаще всего это семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и неполной пенетрантностью; описана и рецессивная форма. Клиническими проявлениями данной патологии служат рецидивирующие ЖТ и повышение риска ВСС.

Неклассифицированные кардиомиопатии. Они включают небольшое количество случаев, которые не относятся ни к одной из предыдущих групп: фиброэластоз, некомпактный миокард, систолическая дисфункция с минимальной дилатацией, митохондриальная патология. Клинические проявления: сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, системные тромбоэмболии, включая КЭИ.

Специфические кардиомиопатии – заболевания миокарда, которые ассоциируются со специфическими сердечными или системными заболеваниями. Ранее они определялись как специфические заболевания сердечной мышцы. Ишемическая кардиомиопатия представлена ДКМП с ухудшенными сократительными свойствами, которая не связана с коронарной патологией. Вальвулярная кардиомиопатия представлена нарушением функции желудочков на фоне пороков сердца, не пропорциональным повышенной нагрузке. Гипертензивная кардиомиопатия часто ассоциируется с ГЛЖ и АГ и сопровождается проявлениями ДКМП или рестриктивной кардиомиопатии с сердечной недостаточностью.

Специфического лечения кардиомиопатий не существует. Осуществляется антигипертензивная, антитромботическая, антиаритмическая терапия и устранение или уменьшение симптомов сердечной недостаточности согласно общепринятым рекомендациям (см. также *Кардиомиопатия такотсубо*, *Кардиоэмболический инсульт*, *Хроническая сердечная недостаточность*).

КАРДИОМИОПАТИЯ ТАКОТСУБО – транзиторное шарообразное расширение верхушки ЛЖ, стрессовая кардиомиопатия – самостоятельный вид неишемической

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

кардиомиопатии, при котором развивается внезапное преходящее снижение сократимости миокарда.

Стрессовая кардиомиопатия — одна из причин острой сердечной недостаточности, летальных желудочковых аритмий и разрыва стенки ЛЖ. В типичных случаях кардиомиопатия такотсубо проявляется внезапным развитием сердечной недостаточности или ангинозными приступами в сочетании с изменениями на ЭКГ, характерными для переднего ИМ. При ЭхоКГ часто отмечается выбухание верхушки ЛЖ с гиперкинезом его основания. Картина выбухания верхушки сердца, сочетающегося с сохраненной функцией его основания, дала синдрому японское название *tako tsubo* («ловушка осьминога»).

В качестве причины развития кардиомиопатии рассматривается повышение содержания в крови катехоламинов (преимущественно адреналина). При коронарографии не выявляется гемодинамически значимых стенозов, способных привести к левожелудочковой дисфункции. При благоприятном исходе заболевания функция ЛЖ восстанавливается в течение 2 мес. Обычно кардиомиопатия такотсубо наблюдается у женщин в постменопаузе. Часто в анамнезе больных отмечается недавний тяжелый эмоциональный или физический стресс.

Этиология кардиомиопатии такотсубо ясна не полностью, однако предполагается несколько механизмов, включающих вазоспазм, недостаточность микроциркуляции и патологический катехоламиновый ответ. При наблюдении больших групп пациентов указывается, что у некоторых из них кардиомиопатия такотсубо развивалась после эмоционального стресса или, в иных случаях, после предшествующего физического стресса (астматического статуса или внезапного заболевания). Примерно у 1/3 пациентов стрессовый фактор отсутствовал. Наблюдение больших групп пациентов в Европе показало, что кардиомиопатия такотсубо имеет несколько большую частоту встречаемости в зимнее время. Это может быть обусловлено двумя возможными патофизиологическими причинами: спазмом мелких ветвей коронарных артерий, преобладающим в холодную погоду, и вирусными инфекциями, например *Parvovirus B19*, которые чаще наблюдаются в зимний сезон.

Кардиомиопатия такотсубо обнаруживалась у 1,7–2,2% пациентов с острым коронарным синдромом. Хотя первые случаи описаны у пациентов в Японии, кардиомиопатия такотсубо регистрировалась также в США и Западной Европе. Вероятно, синдром не диагностировался до тех пор, пока не был детально описан в японской литературе. Существует мнение, что ЦКС и кардиомиопатию такотсубо объединяют общие патогенетические звенья и клинико-электрокардиографические особенности. Кардиомиопатия такотсубо в настоящее время позиционируется как любое состояние, вызывающее стенированный (оглушенный) миокард.

Диагностика кардиомиопатии такотсубо может быть затруднена нечеткостью клинической картины. Изменения на ЭКГ часто ошибочно трактуют как проявления переднего ИМ. Картина описывается острым началом преходящей дисфункции подвижности верхушки (выбухание) в сочетании с болью в груди, диспноэ, элевацией сегмента *ST*, инверсией зубца *T* или удлинением интервала *Q–T* на ЭКГ. Подъем кардиоспецифических ферментов умеренный; отсутствует выраженная коронарная недостаточность.

Диагноз устанавливается на основании патогномичных изменений подвижности сердечной стенки — нормального сокращения или гиперкинеза основания ЛЖ в сочетании с акинезом или дискинезом остальных его отделов. Это сопровождается отсутствием признаков выраженной коронарной недостаточности, которая могла бы объяснить указанные нарушения сократимости. Хотя классическое ангиографическое описание кардиомиопатии такотсубо включает шарообразное расширение верхушки, встречаются и другие варианты — выбухание МЖП или, в более редких случаях, выбухание других сегментов.

Есть сообщения, что патоморфологические изменения при этом виде кардиомиопатии представлены фокальным миоцитолизом; ассоциированных микробиологических агентов не выявляется. В некоторых случаях обнаруживалась инфильтрация малыми моноклеарными; эти патологические находки позволяют предположить, что стрессовая кардиомиопатия является вариантом воспалительного заболевания сердца, а не коронарной патологией.

Терапия кардиомиопатии такотсубо в большинстве случаев симптоматическая. У пациентов с артериальной гипотензией используется поддержка инотропными препаратами или внутриаортальная баллонная контрпульсация. Стандартно назначают ИАПФ или БРА с целью нормализации повышенного АД, АСК, а также бета-адреноблокаторы для контроля ЧСС и нитраты для устранения ангинозных приступов. У многих пациентов функция ЛЖ восстанавливается в течение 2 мес.

Несмотря на грозные исходные клинические проявления у некоторых больных, большинство пациентов переживают начальный приступ с очень низким уровнем больной летальности или осложнений. После перенесенной острой стадии заболевания пациентов ожидает благоприятный исход с хорошим долгосрочным прогнозом. Даже при тяжелой систолической дисфункции в начале заболевания сократительная способность миокарда начинает восстанавливаться уже в первые несколько суток и нормализуется в течение нескольких месяцев. В 5% случаев возникает рецидив заболевания, вероятно, провоцируемый ассоциированным пусковым механизмом.

КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ – интегративное направление в медицине, основной целью которого является исследование сердца при острых и хронических формах сосудистых поражений головного мозга и исследование мозга при заболеваниях сердца, нарушениях центральной гемодинамики и кардиохирургических операциях. В рамках кардионеврологии в настоящее время решается ряд актуальных клинических проблем, которые требуют консолидации усилий кардиологов, неврологов, кардиохирургов, специалистов по интервенционной медицине, а также представителей лучевой и функциональной диагностики. Научная проблематика кардионеврологии весьма широка и включает следующие основные направления:

- эпидемиология, факторы риска и первичная профилактика БСК;
- кардиальные аспекты патогенеза ишемического инсульта;
- кардиальные нарушения в остром периоде инсульта и влияние кардиальной патологии на течение постинсультного периода;
- антигипертензивная терапия в остром периоде инсульта;
- увеличение продолжительности жизни и снижение риска сердечных нарушений после инсульта;
- изучение цереброваскулярных эффектов антигипертензивной терапии при хронических формах сосудистой патологии головного мозга;
- диагностика и профилактика цереброваскулярных заболеваний и когнитивных нарушений при хронической кардиальной патологии;
- предотвращение церебральных осложнений во время и после операций на открытом сердце, а также кардиальных нарушений при реконструктивных операциях на артериях головы;
- разработка рациональных подходов к диагностике, лечению и профилактике кардиогенных синкопальных состояний;
- внедрение современных методов кардиологической диагностики в ангионеврологию.

КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ – один из основных и наиболее часто идентифицируемых патогенетических подтипов ишемического инсульта. Внедрение в 80-е годы

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

XX в. в широкую клиническую практику ультразвуковых методов исследования, в первую очередь ЭхоКГ, привело к тому, что одним из основных критериев диагностики КЭИ стали считать наличие потенциального эмболического источника в сердце при отсутствии признаков стенозирующего поражения экстра- и/или интракраниальных артерий либо иных этиологических факторов. После введения в ангионеврологическую практику ЧПЭхоКГ эмбологенную патологию сердца стали обнаруживать у 40–50% больных с ишемическим инсультом. Соответственно, существенно изменился и расширился перечень нозологических форм и конкретных видов кардиальных нарушений, сопряженных с эмболическими осложнениями и инсультом, — на сегодняшний день их описано свыше двадцати. Согласно регистрам инсульта последних десятилетий, включая отечественные исследования, до 22–40% всех ишемических инсультов являются по своей природе кардиоэмболическими.

Благодаря ультразвуковым и гистологическим сопоставлениям существенно модифицировались и представления о морфологии эмболического субстрата. Если ранее единственной причиной эмболических осложнений считался сгусток крови (тромб), то в настоящее время доминирует концепция морфологической гетерогенности кардиогенного эмболического материала. Он может быть представлен различными по составу тромбами, частицами опухолей, бактериальными и небактериальными вегетациями, кальцинированными и миксоматозными фрагментами, кристаллами ХС, атероматозными частицами.

Наиболее частыми причинами КЭИ являются неревматическая ФП, ПИКС, ревматические пороки сердца, ИЭ. К менее частым причинам можно отнести протезированные клапаны сердца, АМПП, кальциноз митрального кольца, ПМК с миксоматозной дегенерацией створок и асептический эндокардит. В качестве более редких причин кардиогенной эмболии выступают кальцифицирующий аортальный стеноз, атерома дуги аорты, миксома левого предсердия, ДКМП, миокардиты, ООС, острый ИМ, аневризма синусов Вальсальвы, нитеобразные волокна митрального клапана, паразитарное поражение сердца, сифилитический мезаортит.

Дебют КЭИ характеризуется внезапным появлением неврологической симптоматики у бодрствующего, активного пациента. Неврологический дефицит максимально выражен в начале заболевания. Ишемический очаг локализуется преимущественно в зоне васкуляризации СМА. Инфаркт — чаще средний или большой, корково-подкорковый. Характерно наличие геморрагического компонента (по данным КТ головы). Обязательным должно быть наличие кардиального источника эмболии и отсутствие грубого атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии. Нередко обнаруживаются КТ-признаки множественного очагового поражения мозга (в том числе «немые» кортикальные инфаркты) в его различных бассейнах, вне зон смежного кровоснабжения. В анамнезе могут быть указания на тромбоэмболические осложнения в других органах.

Ведение пациентов в остром периоде КЭИ определяется особенностями выявляемой кардиальной патологии. Если постоянная ФП протекает с высокой частотой желудочковых сокращений, то основной задачей терапии является нормализация ЧСС. Наличие пароксизмальной ФП предполагает не только урежение ЧСС во время приступа, но и предупреждение пароксизмов. Наличие других нарушений ритма сердца требует соответствующей антиаритмической терапии. Лечение острого ИМ, ИЭ, сердечной недостаточности проводится с учетом современных рекомендаций. Пациентам с обширным церебральным повреждением, которым планируется длительное пожизненное лечение оральными антикоагулянтами (варфарин, аценокумарол), их назначение откладывается не менее чем на 2 нед из-за высокого риска внутримозговых кровоизлияний. Все это время больные должны получать прямые антикоагулянты.

Вторичная профилактика КЭИ включает обязательное назначение АВК для длительного (бессрочного) приема у пациентов с ФП, протезированными клапанами, митральным стенозом и острым ИМ в течение 3 мес от его развития. В остальных случаях назначаются тромбоцитарные антиагреганты, как правило, АСК (см. также *Источники кардиогенной эмболии*).

КАРОТИДНАЯ ЧРЕСКОЖНАЯ ТРАНСЛЮМИНАЛЬНАЯ АНГИОПЛАСТИКА со стентированием наряду с каротидной эндартерэктомией (КЭ) является интервенционным способом восстановления проходимости сонных артерий с целью профилактики ишемического инсульта. Каротидная ангиопластика со стентированием в настоящее время рассматривается как альтернатива КЭ при необходимости хирургической реконструкции магистральных артерий головы у больных с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Исследования последних лет показывают, что стентирование имеет сопоставимый с КЭ риск послеоперационных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (церебральных, кардиальных), причем наибольшее количество осложнений регистрируется в течение раннего послеоперационного периода (до 1 мес). Так, по данным метаанализа пяти исследований (SPACE, SAPPHIRE, EVA-3S, Wallstent, Kentucky), включивших 2122 больных с симптомным каротидным стенозом, показатели 30-дневной летальности, инсульта, суммарного риска смерти и инсульта были сопоставимы в группах пациентов, подвергшихся каротидному стентированию и эндартерэктомии. В исследовании CREST (США и Канада), завершеном в 2009 г., была подтверждена тождественность открытого и закрытого способов реконструктивных вмешательств при атеросклеротических каротидных стенозах в отношении суммарного трехмесячного сердечно-сосудистого риска (инсульт, ИМ, сосудистая смерть). При этом после открытого вмешательства чаще регистрировался ИМ (2,3% больных) по сравнению с инсультом (1,1%), а после стентирования, напротив, — инсульт (4,1%) по сравнению с ИМ (1,1%).

Таким образом, каротидная ангиопластика со стентированием сопряжена с большим риском послеоперационных церебральных осложнений. Кроме того, при МРТ головного мозга в режиме диффузионно-взвешенного изображения приблизительно у 40–50% больных регистрируется асимптомное очаговое поражение.

Методика стентирования сонных артерий имеет также ряд специфических осложнений, таких как диссекция сосуда (5%), нефропатия из-за контраста (2%), транзиторный вазоспазм (до 15%), гипотензия и брадикардия (5–10%). Развитие неврологических и сердечно-сосудистых нарушений связано как с местными внутрисосудистыми изменениями, так и с системными факторами, включая изменения сердечно-сосудистой регуляции вследствие синокаротидных реакций.

Каротидная чрескожная транслюминальная ангиопластика и/или стентирование рекомендованы для пациентов с диссекцией артерий, а также при тяжелом симптомном стенозе сонных артерий и ряде сопутствующих условий:

- наличие противопоказаний для КЭ,
- стенозы сонных артерий в хирургически недоступном месте,
- рестеноз после КЭ,
- стенозы после лучевой терапии,
- тяжелая сердечно-легочная патология (острый ИМ, нестабильная стенокардия, ХСН III–IV ФК, выраженная дыхательная недостаточность).

При асимптомном каротидном стенозе каротидная ангиопластика со стентированием не рекомендуется.

КАРОТИДНАЯ ЭНДАРТЕРЭКТОМИЯ — см. *Эндартерэктомия*.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ — это многогранное понятие, под которым подразумевают степень удовлетворенности человека своим физическим, психическим и социальным состоянием. Качество жизни (КЖ) характеризуют два фундаментальных свойства: многокомпонентность и субъективизм в оценке. КЖ включает физические, психические, социальные аспекты жизни человека и отражает субъективную оценку им своего состояния.

В последнее десятилетие секцией ВОЗ выработаны следующие шесть основных критериев, которые необходимо учитывать при оценке КЖ: 1) физический; 2) психологический; 3) уровень самостоятельности; 4) общественная жизнь; 5) окружающая среда; 6) духовность.

Для объективизации показателя КЖ наиболее удачным оказался тестологический подход, который был заимствован из психологии и получил дальнейшее развитие и широкое распространение. С целью обобщенной оценки возможно применение батареи опросников, каждый из которых измеряет отдельную сферу жизни больного, и использование многоаспектных опросников, совмещающих блоки вопросов по указанным сферам жизнедеятельности. К ним можно отнести «Индекс удовлетворенности жизнью», «Шкалу жизненных функций», «Индекс благополучия», «Ноттингемский профиль здоровья», «Профиль влияния болезни-68» и др. В последние годы многие исследователи в качестве универсального общего опросника стали применять Item Short-Form Health Survey (SF-36), предложенный Бостонским институтом здоровья. Опросник содержит восемь шкал, по которым оценивают физическую, психическую и социальную сферы жизнедеятельности человека.

КЖ — важный параметр, который необходимо учитывать при лечении пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией. Одним из направлений лечебной стратегии, увеличивающим приверженность больных базисной сердечно-сосудистой терапии, является одновременное применение лекарственных средств, уменьшающих субъективную выраженность неврологических симптомов: улучшающих когнитивные и вегетативные функции, уменьшающих головную боль. Несмотря на отсутствие доказательства эффективности этой терапии в отношении улучшения прогноза заболевания, она направлена на коррекцию локальных патофизиологических механизмов: нарушение тонуса мозговых артерий, церебральной перфузии, метаболических процессов в мозге.

Перечень используемых средств весьма обширен, и выбор конкретного лекарства зависит как от его предполагаемого симптом-ориентированного действия, так и от личного опыта врача. Существенное влияние на КЖ оказывает степень сохранности высших мозговых функций: внимания, памяти, обучаемости, мышления и пр. Для коррекции когнитивных расстройств предложено большое количество лекарственных средств, традиционно обозначаемых как ноотропы. Применяются препараты с воздействием на различные специфические нейромедиаторные системы: холина альфосцерат (глиатилин), цитиколин (Цераксон®), мемантин (акатинола мемантин), пикамилон (комбинация аминалона с никотиновой кислотой) и др. Имеется положительный клинический опыт применения таких ноотропов, как пирацетам и церебролизин.

Для улучшения метаболизма тканей мозга длительное время в клинической практике применяют препарат Актовегин®, представляющий собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Под влиянием этого препарата улучшаются транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большого количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки. Под действием Актовегина® активируются переносчики глюкозы, причем отмечено усиление транспорта глюкозы до 50% от максимального эффекта инсулина. Но это действие Актовегина® является

инсулиннезависимым: благодаря наличию гликолипидов в своем составе Актовегин® непосредственно вызывает активацию переносчиков глюкозы.

Одним из препаратов с полимодальным действием является винпоцетин (Кавинтон®). Ведущий фармакологический эффект винпоцетина проявляется в нормализации сосудистого тонуса, улучшении реологических свойств крови, что сопровождается восстановлением оптимального уровня микроциркуляции и улучшением МК. Это связано с тем, что препарат препятствует поглощению вазодилатора аденозина эритроцитами и таким образом увеличивает его содержание в крови. Ингибируя фосфодиэстеразу, винпоцетин повышает концентрацию цАМФ в гладкой мускулатуре, причем по степени выраженности данного эффекта значительно превосходит все прочие вазодилаторы. Положительный эффект применения винпоцетина в наибольшей степени выражен в отношении коррекции нарушений высших корковых функций, памяти, эмоционально-волевой сферы. Более чем в 50% наблюдений отмечено уменьшение вестибулоатактических расстройств, выраженности цефалгического синдрома. Все это сопровождалось значимым улучшением физических, психических и социальных аспектов качества жизни. Максимальная эффективность Кавинтона® наблюдается у больных с негрубым неврологическим дефицитом, на ранних стадиях формирования сосудистых церебральных расстройств, тогда как у пациентов старших возрастных групп, при наличии грубого атрофического процесса, локальных структурных поражений мозгового вещества эффект препарата может снижаться (см. также *Сосудистые когнитивные расстройства*).

КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА представляют собой субъективное и/или объективно выявляемое ухудшение познавательных функций (внимания, памяти, гнозиса, праксиса, речи, мышления и др.) по сравнению с исходными индивидуальным или средним возрастным и образовательным уровнями, влияющее на эффективность обучения, профессиональной, бытовой и социальной деятельности.

Современная классификация когнитивных расстройств подразделяет их на легкие, умеренные и выраженные (деменцию). Критериями диагностики той или иной степени заболевания служат нарушения профессиональной, бытовой и социальной адаптации пациента. Кроме того, принимают во внимание возраст, социальный статус больного, его образовательный уровень. Необходимо также исключить состояния, которые могут имитировать познавательные затруднения, в частности, депрессивные расстройства. Легкая степень когнитивных расстройств определяется, если у пациента с жалобами на снижение внимания, памяти выявляются нарушения, превышающие возрастную норму. Умеренные когнитивные расстройства характеризуются более выраженными мнестическими трудностями, эмоционально-волевыми нарушениями и сопровождаются профессиональной дезадаптацией больного, однако бытовые навыки остаются сохранными. Выраженные когнитивные нарушения (деменция) приводят к глобальной социальной (профессиональной и бытовой) дезадаптации больного.

Известно свыше 100 различных заболеваний, которые могут сопровождаться развитием когнитивных расстройств, ведущими причинами которых являются нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона и др.) и сосудистые заболевания головного мозга. ЦВЗ, включая инсульт, являются второй по значимости причиной когнитивных расстройств и деменции после болезни Альцгеймера. Кроме того, острый сосудистый церебральный эпизод может спровоцировать развитие когнитивных расстройств в рамках дебюта болезни Альцгеймера. Поэтому нередко происхождение когнитивных расстройств определяют как «смешанное» (см. также *Кардиогенная деменция, Сосудистые когнитивные расстройства*).

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

КОМПЛЕКС ИНТИМА—МЕДИА сонных артерий при УЗИ представляет собой двухслойную структуру с прилежащим к просвету гиперэхогенным и подлежащим гипоэхогенным слоями. Для получения достоверных результатов измерения необходимо соблюдение ряда положений, касающихся аппаратуры, персонала, методики проведения исследования и интерпретации полученных результатов.

В многочисленных исследованиях показано увеличение толщины комплекса интима—медиа (ТКИМ) с возрастом. Российскими экспертами в качестве пороговой величины ТКИМ, отграничивающей норму от патологии, рекомендовано считать у мужчин и женщин до 40 лет — 0,7 мм, для мужчин от 40 до 50 лет — 0,8 мм, старше 50 лет — 0,9 мм, для женщин 40—60 лет — 0,8 мм, старше 60 лет — 0,9 мм.

При анализе результатов восьми исследований (2007), включивших 37 197 пациентов, показано, что различие в ТКИМ в 0,1 мм ассоциируется с увеличением риска развития ИМ на 10—15%, риска инсульта — на 13—18%.

Измерение ТКИМ используется не только для выявления атеросклеротического процесса, но и для оценки эффективности проводимого лечения. Продемонстрировано, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТКИМ и даже привести к уменьшению данного параметра. Кроме статинов, на величину ТКИМ может оказывать позитивное действие антигипертензивная терапия с использованием АК, БРА, ИАПФ.

КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ — операция по реваскуляризации миокарда. Выделяют два показания к КШ: улучшение прогноза и уменьшение (устранение) приступов стенокардии. Снижение смертности и риска развития ИМ с помощью КШ убедительно не доказано. По влиянию на прогноз операция КШ не выявила преимуществ перед фармакотерапией у пациентов группы низкого риска (ежегодная смертность менее 1%). По данным метаанализа, КШ улучшало прогноз только в группах среднего и высокого риска. Доказано, что хирургическое вмешательство уменьшает симптомы и ишемию миокарда и улучшает КЖ больных стабильной стенокардией. Эти эффекты наблюдаются чаще, чем улучшение прогноза. Следует тщательно взвешивать риск и пользу оперативного вмешательства у пациентов группы низкого риска, у которых его целью является только устранение симптомов.

Одна из ключевых проблем кардионеврологии — профилактика неврологических осложнений операций на открытом сердце. Наряду с КШ подобные операции осуществляются для коррекции различных клапанных пороков сердца. В последние годы количество операций КШ существенно увеличилось, в том числе и в связи с постарением населения. Более чем 40-летний мировой опыт коронарной и еще больший опыт клапанной хирургии показал, что серьезные неврологические осложнения, возникающие периоперационно и в течение госпитального периода, могут свести на нет успех сложной высокотехнологичной операции. Несмотря на совершенствование оперативной техники, сокращение времени искусственного кровообращения, улучшение качества анестезии, добиться значимого снижения послеоперационных неврологических осложнений не удается с 80-х годов XX в., в связи с чем проблема защиты мозга остается весьма актуальной (см. также *Неврологические осложнения кардиальной хирургии*).

КУРЕНИЕ. Табакокурение — одно из наиболее агрессивных и вредных человеческих пристрастий, которое приводит к развитию болезней, несущих большое социальное бремя. Установлено, что дым от одной сигаретной затяжки содержит приблизительно 1015 свободных радикалов и около 4700 различных химических соединений. Размеры отдельных частичек, входящих в состав табачного дыма, составляют менее одного микрона, что позволяет классифицировать их как наночастицы. Они проникают через дыхательные пути, свободно проходя альвеолярно-капиллярную мембрану. Эндотелиальные клетки

капилляров подвергаются повреждению, при этом запускается каскад взаимодействий, обозначаемый как эндотелиальная дисфункция, который приводит к снижению реактивности и повышению жесткости артерий сосудистого русла. Курение также ассоциируется с увеличением уровня фибриногена, агрегации тромбоцитов, гематокрита, гомоцистеина, снижением содержания ЛПВП. Каждая выкуренная сигарета увеличивает уровень гомоцистеина на 1% у женщин и на 0,5% у мужчин. У женщин, выкуривающих 20 и более сигарет в день, уровень гомоцистеина выше, чем у некурящих, на 18%. Кроме того, продемонстрирована генотоксичность табачного дыма, а также его роль в ускорении процесса старения организма. Табакокурение индуцирует окислительный и генотоксический стресс, сопровождающийся повреждением ДНК активными формами кислорода.

Патофизиологические эффекты курения имеют значительный негативный потенциал и реализуются в масштабный добавочный сердечно-сосудистый риск. Метаанализ 22 исследований обнаружил двукратное возрастание относительного риска ишемического инсульта среди курящих лиц по сравнению с некурящими. Популяционный добавочный риск от курения составляет около 18% для всех инсультов. Среди бывших курильщиков также имеет место индивидуальное возрастание риска инсульта, поэтому попытки предотвратить начало курения является важной задачей первичной профилактики. По данным Центра по контролю болезней и профилактики (США), 23% лиц взрослой популяции являются бывшими курильщиками, что выражается в 6% добавочном риске инсульта. Тем не менее риск инсульта у лиц, бросивших курить, уменьшается с увеличением времени от момента отказа от курения. По данным Фремингемского исследования, риск инсульта через 5 лет после отказа от курения приближается к таковому у некурящих. Более того, прекращение курения ассоциируется со значительной и быстрой пользой в отношении снижения риска инсульта, особенно у «легких» курильщиков (менее 20 сигарет в день).

Врач должен убедить больного прекратить любую форму курения, используя для этого все необходимые аргументы. В настоящее время разработан алгоритм помощи больному в отказе от курения, включающий пять принципов:

- 1) установление факта курения, его интенсивности, длительности и т. п. у любого обратившегося пациента;
- 2) оценка степени привыкания и мотивации к отказу от вредной привычки;
- 3) детальное информирование пациента о вреде курения, его влиянии на сердечно-сосудистую систему и другие органы, а также на здоровье окружающих, в том числе детей;
- 4) настойчивый совет прекратить курение и при необходимости назначение никотин-заместительной терапии (например, курсовой прием агониста никотина варениклина тартрата);
- 5) длительный контроль, с обязательным регулярным посещением врача больным-курильщиком.

Отказ от курения сопровождается снижением уровня ХС ЛПНП и заметным повышением – ХС ЛПВП уже через 1 мес. Прекращение курения приводит в течение 2 лет к снижению риска инсульта на 50%, коронарной смерти – на 36%, нефатального ИМ – на 32% (см. также *Модификация образа жизни*).

Л

ЛЕГОЧНЫЙ ШУНТ рассматривается в качестве одной из причин некардиогенной парадоксальной эмболии. Легочный шунт (ЛШ) представляет собой прямое сообщение между одной и более легочными артериями и легочными венами и часто ассоциируется с

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

геморрагическими телеангиэктазиями, или синдромом Рандю—Ослера—Вебера. Анатомические телеангиэктазии — это одиночные образования мешотчатой формы, диаметром от 1 до 10 мм, с одной приносящей артерией и одной отводящей веной. К основным осложнениям ЛШ относят церебральные эмболические события, такие как инсульт и абсцесс мозга, возникающие вследствие шунтирующего кровотока справа налево (см. также *Парадоксальная эмболия*).

ЛИПОПРОТЕИНЫ представляют собой водорастворимые липидно-белковые глобулярные структуры, в состав которых входят молекулы апобелков, свободного ХС, эфиров ХС, ТГ и фосфолипидов. Липопротеины составляют около 95% всех липидов плазмы крови и в зависимости от размеров, плотности и состава входящих в них липидов видообразуются в ЛПОНП, ЛПНП, ЛППП и ЛПВП.

Липопротеины очень низкой плотности по структуре и составу сходны с хиломикронами, но синтезируются в печени. ЛПОНП в основном состоят из эндогенных ТГ и, в меньшей степени, из эфиров ХС, поэтому их повышение в плазме крови проявляется гипертриглицеридемией. ЛПОНП подвергаются в плазме липолизу и превращаются в ЛПНП.

Липопротеины низкой плотности состоят, в основном, из эфиров ХС. Повышенное содержание в плазме ЛПНП отчетливо связано с развитием атеросклероза в коронарных артериях. Для того чтобы ЛПНП стали атерогенными, они должны подвергнуться модификации. Причиной модификации является процесс перекисного окисления липидов. Окисленные ЛПНП изменяют свои свойства: нарушается их взаимодействие с рецепторами печени, и они становятся активными раздражителями для моноцитов. Активированные моноциты крови проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, превращаясь в макрофаги, которые фагоцитируют модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки, т. е. клетки, переполненные эфирами ХС. Активированные макрофаги и пенистые клетки высвобождают биологически активные вещества — факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии. В результате усиливаются процессы проницаемости эндотелия, что ведет к росту атеросклеротической бляшки и, в конечном итоге, к сужению просвета сосуда и разрыву покрышки бляшки с образованием тромба. Именно ХС ЛПНП, учитывая его важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, является главной мишенью гиполипидемической терапии.

Липопротеины высокой плотности являются антиатерогенными липопротеиновыми частицами, которые осуществляют обратный транспорт ХС из сосудистой стенки и макрофагов в печень, откуда он выводится из организма в составе ЖК. Уровень ЛПВП в плазме имеет обратную связь с развитием атеросклероза.

М

МАЛЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ — врожденные отклонения органов от нормального анатомического строения, не сопровождающиеся клинически значимыми нарушениями их функции. Часть малых аномалий исчезают с возрастом, другие при определенных условиях способны стать причиной развития патологии. К малым аномалиям сердца, с которыми приходится встречаться в ангионеврологической практике, относятся АМПП, ПМК, ООС (см. также *Наследственные нарушения соединительной ткани*).

МАЛЫЕ АНОМАЛИИ СЕРДЦА — см. *Дисплазии соединительной ткани сердца, Малые аномалии развития, Наследственные нарушения соединительной ткани*.

МАССАЖ КАРОТИДНОГО СИНУСА — функциональная проба для идентификации причин синкопе. Проба заключается в надавливании на область бифуркации общей сонной артерии (место локализации каротидного синуса), что приводит к снижению ЧСС и АД. Обязательными условиями выполнения пробы являются непрерывный контроль ЭКГ и повторные измерения АД. У ряда лиц при выполнении массажа каротидного синуса может регистрироваться избыточная реакция. Появление эпизода асистолии более 3 с и падение АД более чем на 50 мм рт. ст. свидетельствуют о гиперчувствительности каротидного синуса; дополнительное развитие синкопального эпизода позволяет предположить наличие синдрома каротидного синуса. Постановка окончательного диагноза базируется на воспроизводимости патологической симптоматики при последовательном массаже правого и левого синусов, выполненном в горизонтальном и вертикальном положении больного для лучшей инициации вазодепрессорного компонента. Так, более чем у 30% пациентов патологические симптомы можно вызвать только в вертикальном положении.

Исследования показывают, что гиперчувствительность каротидного синуса характерна для пожилых субъектов, тогда как клинический синдром каротидного синуса свойствен лицам моложе 40 лет. Вопрос о взаимосвязи между патологическими ответами на массаж каротидного синуса и синкопе обсуждался долгое время, однако сегодня аномальные кардиоваскулярные реакции при выполнении пробы у пациентов с СС считаются веским маркером наличия спонтанных эпизодов асистолии.

Основные осложнения проведения пробы с массажем каротидного синуса относятся к разряду неврологических и достаточно редки. По объединенным данным трех исследований, включивших 7139 пациентов, неврологические нарушения при выполнении пробы отмечены всего у 21 (0,29%) пациента. Показано, что выполнение данного теста должно осуществляться с осторожностью у больных с недавними ТИА или инсультом и атеросклерозом сонных артерий. Наличие выраженного стеноза сонных артерий является противопоказанием к проведению массажа каротидного синуса.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НОРМАЛИЗОВАННОЕ ОТНОШЕНИЕ — способ представления результатов протромбинового теста, используемого для оценки эффективности терапии АВК (Варфарин Никомед®). Протромбиновый тест основывается на определении протромбинового времени (ПВ), требуемого для образования фибринового сгустка после добавления в декальцифицированную плазму тканевого тромбoplastина и кальция. В настоящее время в мире создана единая стандартная шкала выражения интенсивности гипокоагуляции. Единый показатель результатов определения ПВ получил название МНО.

Определенные в процессе стандартизации тромбoplastинов калибровочные константы, так называемый Международный индекс чувствительности (МИЧ), дали возможность сравнивать результаты ПВ независимо от используемого тромбoplastина. Как правило, в инструкции к тромбoplastину указывается МИЧ, с помощью которого можно определить МНО по следующей формуле: $МНО = (ПВ \text{ больного} / ПВ \text{ донора})^{МИЧ}$. В подавляющем большинстве клинических ситуаций на фоне терапии АВК целевые значения МНО находятся в диапазоне 2–3.

МЕРЦАТЕЛЬНАЯ АРИТМИЯ — термин, объединяющий две формы предсердных аритмий: трепетание и фибрилляцию предсердий (см. также *Наджелудочковые аритмии, Фибрилляция предсердий*).

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ — синдром, характеризующийся увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и повышение АД. Основным признаком метаболического синдрома (МС) является центральное (абдоминальное) ожирение, при котором объем та-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

лии составляет более 80 см у женщин и свыше 94 см у мужчин. Дополнительными критериями МС являются:

- наличие АГ;
- повышение уровня ТГ более 1,7 ммоль/л;
- снижение концентрации ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л у мужчин; ниже 1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение содержания ХС ЛПНП более 3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак — уровень глюкозы в плазме крови натощак более 6,1 ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе.

Наличие у пациента центрального ожирения и двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики МС.

Ожирение является основным компонентом МС и ассоциируется с ведущими факторами сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, АГ, дислипидемия) и более низким качеством жизни. Висцеральное ожирение, специфическое для МС, связано с нарушением толерантности к инсулину, воспалением, диабетом и другими метаболическими и сердечно-сосудистыми расстройствами. Гиперинсулинемия либо резистентность к инсулину также является важным маркером МС.

МС ассоциируется с повышением риска первого инсульта. Распространенность МС была выше у лиц, перенесших инсульт (43,5%), чем у лиц с отсутствием ССЗ в анамнезе (22,8%; $p \leq 0,001$). Связь между МС и инсультом была прослежена во всех группах населения, в том числе у пожилых пациентов, а частота МС была выше у пациентов, перенесших ишемический инсульт. Однако существует ли связь между риском инсульта и МС как таковым, не зависящим от суммы рисков, связанных с отдельными компонентами МС, на сегодняшний день остается спорным. В большинстве проспективных исследований риск инсульта оценивался в качестве комбинированной конечной точки наряду с другими сердечно-сосудистыми осложнениями, что затрудняет верификацию конкретных компонентов риска инсульта, включая МС. Например, в одном из исследований МС ассоциировался с двукратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, но не инсульта.

На сегодняшний день недостаточно испытаний, где бы исследовалась эффективность лечения пациентов с МС в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Имеются указания, что наличие МС у пациентов с коронарной патологией, получающих статины, сопряжено с более высоким риском цереброваскулярных осложнений при сопоставимом достигнутом уровне холестерина.

Таким образом, рекомендуется коррекция отдельных компонентов МС, включая изменение образа жизни, увеличение физической активности, нормализацию массы тела, рациональное питание и фармакотерапию (антигипертензивные, гиполипидемические и антитромботические средства, гликемический контроль). Эффективность препаратов, используемых для лечения резистентности к инсулину, в отношении снижения риска инсульта неизвестна.

МИКРОЭМБОЛИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ — транзиторные сигналы высокой интенсивности, лоцирующиеся при ультразвуковой доплерографии артериального кровотока. В основе метода ультразвуковой доплерографии лежит эффект Доплера, суть которого состоит в изменении частоты посланных ультразвуковых волн при перемещении или источника, или среды, от которой они отражаются. При исследовании кровотока ультразвуковые волны отражаются от форменных элементов крови, в основном от эритроцитов. Кровь, как и любая другая среда, имеет свою акустическую плотность (акустический импеданс), равную произведению плотности среды и скорости распространения ультразву-

ка в данной среде. Физически эмбол представляет собой субстанцию, отличающуюся по размеру или акустическому сопротивлению от эритроцитов крови. При прохождении эмбола через лоцируемую зону на пути ультразвука возникает граница раздела двух сред — крови и эмбола. Интенсивность, т. е. количество отраженного сигнала, в данном случае будет зависеть от того, насколько велика разница между акустическими сопротивлениями этих сред. Чем выше данный показатель, тем выше интенсивность отраженного ультразвукового сигнала. Увеличение интенсивности отраженного ультразвука кратковременно, поскольку эмбол находится в движении и через определенное время покидает зону локации. Данный феномен получил название «высокоинтенсивного транзитного сигнала» или «микроэмболического сигнала» (МЭС). Обнаружение эмболов при помощи ультразвуковой доплерографии возможно лишь при условии, что их размер и/или акустический импеданс отличается от подобных характеристик эритроцитов крови.

Эмбол по составу может быть воздушным либо материальным. Воздушные МЭС лоцируются при протезированных клапанах сердца как следствие эффекта кавитации. Также они определяются во время проведения операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и при проведении пробы с контрастированием для выявления центрального венозно-артериального шунта. Материальные эмболы по своему составу гетерогенны, что обусловлено разнообразием их источников. Кардиальные МЭС могут быть представлены фибриново-эритроцитарными, тромбоцитарными, кальцифицирующими, миксоматозными фрагментами. Аортальные и артериальные источники приводят к появлению холестериновых и тромбоцитарных эмболов. Качественные характеристики МЭС (интенсивность и продолжительность сигнала) позволяют дифференцировать воздушные и материальные эмболы, однако верифицировать состав материального эмбола не представляется возможным.

Выявление МЭС у пациентов с потенциальными источниками церебральной эмболии большинство исследователей рассматривают как показатель активности эмболического процесса, выступающий независимым маркером увеличенного риска развития ишемического инсульта.

Церебральная микроэмболия играет также патогенетическую роль в развитии когнитивной дисфункции у больных после кардиальных и сосудистых оперативных вмешательств. Более того, ряд авторов высказывают мнение о кумулятивном эффекте церебральной микроэмболии, который может быть клинически важен. Через определенный период времени такая перманентная микроэмболизация может вызывать диффузную ишемию в зоне кровоснабжения мелких сосудов.

МИКСОМА СЕРДЦА — наиболее часто встречающаяся доброкачественная опухоль сердца овоидного или дольчатого строения, растущая из овальной ямки МПП, как правило, имеющая ножку или капсулу. Миксомы могут развиваться в течение нескольких десятилетий до момента появления клинических симптомов заболевания. Нередко подобные опухоли являются случайной находкой. ЭхоКГ-диагностика миксом включает оценку формы опухоли, ее локализации и места прикрепления. В большинстве случаев (80% наблюдений) опухоли прорастают из овальной ямки МПП в левое предсердие. Среди разнообразных клинических проявлений миксомы левого предсердия наиболее часто встречается сердечная недостаточность, обусловленная обструкцией левого АВ-отверстия вследствие пролабирования миксомы в ЛЖ. Нередко регистрируются нарушения ритма сердца, синкопе, кардиалгии.

Одним из самых грозных осложнений миксомы является эмболический синдром. Миксома левого предсердия отличается особо высоким риском КЭИ — более 6% новых случаев в год. Столь значительному риску эмболизации способствуют рыхлость опухоли и выстояние ее в просвет предсердия. Эмбологенный материал может быть представлен как

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

фрагментами опухоли, так и тромбоцитарными («белыми») тромбами. КЭИ в ряде случаев является первой и единственной клинической манифестацией миксомы левого предсердия, при этом данные физикального обследования и лабораторные показатели не позволяют даже заподозрить наличие новообразования. Причиной этого парадокса могут служить небольшие размеры опухоли и особенности ее локализации. ЭхоКГ остается основным неинвазивным информативным и доступным методом диагностики миксомы левого предсердия (см. также *Источники кардиогенной эмболии, Кардиоэмболический инсульт*).

МИНУТНЫЙ ОБЪЕМ СЕРДЦА — см. *Сердечный выброс*.

МИОКАРДИТ — воспалительное заболевание сердечной мышцы, причиной которого обычно служит инфекция, чаще вирусная, однако миокардит может также развиваться при коллагенозах, васкулитах, аллергических состояниях. Миокардит часто протекает бессимптомно; нередко клиническая картина завуалирована первичным инфекционным процессом. Вирусному миокардиту часто предшествуют инфекции верхних дыхательных путей.

В настоящее время считается, что диагноз миокардита может быть признан обоснованным только при его подтверждении данными пункционной биопсии миокарда. Наибольшим признанием пользуются диагностические критерии, предложенные группой американских морфологов и принятые на конференции в Далласе в 1986 г. Обязательным диагностическим критерием миокардита является наличие воспалительной клеточной инфильтрации и некроза или повреждения кардиомиоцитов. При выявлении клеточной инфильтрации и нормальных кардиомиоцитов диагноз миокардита считается сомнительным (вероятным). Данные повторной биопсии миокарда позволяют определить динамику или исход процесса и говорить о персистирующем, разрешающемся или разрешившемся миокардите.

В подавляющем большинстве случаев миокардиты протекают abortивно, без выраженной симптоматики и заканчиваются клиническим выздоровлением в течение нескольких недель. Подозревать миокардит следует при нарушениях ритма сердца и/или сердечной недостаточности неясного генеза, хотя в большинстве случаев миокардит протекает бессимптомно и заканчивается полным выздоровлением. Острые вирусные миокардиты могут протекать с выраженным болевым синдромом, инфарктоподобными изменениями ЭКГ и с выбросом в кровь миокардиальных ферментов, обусловленным некрозом миокарда. При ЭхоКГ наблюдаются появление зон гипокинезии, дилатация и снижение ФВ ЛЖ. Если имеются клинические проявления, то прогноз при миокардитах неблагоприятный: полное выздоровление наступает только в половине случаев, у остальных пациентов развивается синдром ДКМП.

Миокардит считается одной из причин кардиогенной церебральной эмболии. Тромбы формируются в зонах повреждения, некроза и фиброза ЛЖ. Также возможно развитие ФП, являющейся дополнительным фактором тромбообразования в левых отделах сердца. Появление желудочковой аритмии является предиктором ВСС.

Специфические методы лечения миокардитов не разработаны. Нестероидные противовоспалительные препараты считаются противопоказанными, назначение глюкокортикоидов и иммуносупрессоров бесперспективно. Проводится терапия ХСН с помощью ИАПФ, диуретиков и сердечных гликозидов. По показаниям назначается антиаритмическая и антитромботическая терапия.

МИТРАЛЬНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — состояние, при котором нарушается запирающая функция митрального клапана и в систолу часть крови из ЛЖ возвращается в левое предсердие. Причинами врожденной митральной недостаточности могут стать: дилатация фиброзного кольца митрального клапана, что делает невозможным плотный контакт створок в систолу; расщепление створок; аномалия хорд митрального клапана, приводящая к ПМК; дефекты в створках и разнообразные аномалии хорд, папиллярных

мышц и створок. Приобретенная митральная недостаточность возникает на фоне ревматического поражения, ИЭ, асептического эндокардита, дегенеративных изменений (кальциноз митрального кольца), разрыва хорд, инфаркта папиллярных мышц, расширения левого предсердия при АГ и ИБС.

Митральная недостаточность приводит к перегрузке и дилатации левого предсердия, что может явиться причиной развития ФП, сердечной недостаточности и церебральных тромбоэмболических осложнений. При гемодинамически значимой врожденной митральной недостаточности и соответствующей клинической картине лечение должно быть хирургическим.

МИТРАЛЬНЫЙ КЛАПАН – АВ-клапан сердца, расположенный между левым предсердием и ЛЖ и препятствующий обратному току крови из желудочка в предсердие во время систолы. Структура митрального клапана включает фиброзное кольцо, две створки, сухожильные нити и папиллярные мышцы. Клапан закрывается и открывается пассивно. Это значит, что клапан закрывается, когда градиент давления способствует обратному току крови, и открывается, когда градиент давления обеспечивает ток крови в нужном направлении. Папиллярные мышцы сокращаются одновременно с сокращением стенки желудочков, но не способствуют захлопыванию клапана. Наоборот, они тянут створки по направлению к ЛЖ и препятствуют выбуханию их в сторону предсердий во время систолы. Повреждение сухожильных нитей или паралич папиллярных мышц приводит к нарушению функции митрального клапана и развитию сердечной недостаточности.

По этиологическому принципу пороки митрального клапана разделяются на врожденные и приобретенные, по нарушению функции – на стеноз и недостаточность. При этом возможны различные комбинации (см. также *Врожденный порок сердца, Митральная недостаточность, Митральный стеноз*).

МИТРАЛЬНЫЙ СТЕНОЗ. Митральный стеноз представляет собой порок сердца, характеризующийся обструкцией, ограничивающей поступление крови в ЛЖ из левого предсердия на уровне створок митрального клапана и/или его подклапанных структур. Порок обусловлен структурными изменениями аппарата клапана, приводящими к нарушению его функции открытия в момент диастолического наполнения ЛЖ. Основными ЭхоКГ-признаками митрального стеноза являются уменьшение площади левого АВ-отверстия, утолщение створок митрального клапана, утолщение подклапанных структур (хорд и папиллярных мышц), сращение створок клапана по комиссурам, сращение хорд и папиллярных мышц, отложение кальция в клапанном аппарате.

Ревматический митральный стеноз давно и традиционно считается патологией, обладающей высоким эмбологенным потенциалом. Приблизительно 20% пациентов переносят эмболические осложнения, при этом инцидентность КЭИ составляет около 4% в год. Стенозирование левого АВ-отверстия, приводя к стазу крови, способствует тромбообразованию в полости левого предсердия и его ушке, что можно визуализировать при ЭхоКГ-исследовании. У больных с ревматическим митральным стенозом в ходе чресперегородочной катетеризации для проведения митральной баллонной вальвулопластики были обнаружены регионарные нарушения свертываемости крови в левом предсердии. Уровни фибринопептида А, комплекса тромбин/антитромбин III и протромбинового фрагмента F 1.2 в левом предсердии оказались повышены по сравнению с уровнем этих маркеров в правом предсердии и бедренной вене, что указывает на местную активацию каскада свертывания. Не ясно, связано ли такое повышение с ФП путем перегрузки давлением левого предсердия или с каким-либо другим механизмом, однако установлено, что местное нарушение свертываемости сопряжено со спонтанным эхоконтрастированием в левом предсердии.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Однако механическое препятствие кровотоку — далеко не единственная причина тромбогенеза. Плацдармом для формирования тромбов являются также собственно деформированные створки клапана, о чем свидетельствует сходная частота эмболизации при различных степенях митрального стеноза. Основным и единственным ассоциированным состоянием, значительно (в 3–7 раз) повышающим эмбологенный риск при митральном стенозе, является ФП. Фремингемское исследование выявило 18-кратное повышение частоты инсульта у пациентов с митральным стенозом и ФП по сравнению с контрольной группой. С течением времени первостепенное значение ревматического митрального стеноза как патологии, сопряженной с высокой частотой эмболических осложнений, постепенно утратилось. Невысокое место этого сердечного порока в современном перечне причин КЭИ, по-видимому, можно объяснить уменьшением заболеваемости ревматизмом в популяции, своевременной и правильной диагностикой начальных проявлений заболевания и адекватной терапией, направленной на снижение риска эмболических осложнений.

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ включает в себя целый комплекс изменений поведенческих реакций, направленных на уменьшение риска ССЗ. Основным негативным фактором, способствующим развитию и прогрессированию кардиальной и церебральной патологии, является курение.

Отказ от курения. При курении сигарет задействовано множество механизмов, лежащих в основе патогенеза ишемического инсульта. Первым является необратимый кумулятивный процесс, связанный с прогрессированием атеросклеротического поражения сонных артерий. Другим, возможно, наиболее важным механизмом являются такие кратковременные реакции, как увеличение содержания фибриногена, возрастание агрегационной способности тромбоцитов и гематокрита. Значимость этих кратковременных эффектов подтверждается быстрым и резким снижением частоты ишемического инсульта и субарахноидального кровоизлияния после отказа от курения. К сожалению, у бывших заядлых курильщиков (20 сигарет в день и более) риск инсульта все же остается выше, чем у тех, кто никогда не курил. Тем не менее факт снижения риска развития инсульта более чем на 50% у лиц, бросивших курить, подтверждает актуальность борьбы с курением на любом этапе.

Исключение пассивного курения также имеет значение в профилактике инсульта. Обнаружено, что около 90% некурящих лиц имеют в плазме крови следы субстанций, вызывающих на ингаляционный контакт с табачным дымом. Так как в популяционном исчислении количество людей, контактирующих с табачным дымом, велико, даже небольшое увеличение относительного риска инсульта может сопровождаться значительным добавочным риском. ОР от пассивного курения также весьма ощутим. Показано, что регулярный пассивный контакт с табачным дымом увеличивает риск коронарных событий на 20–70%. По некоторым оценкам, в США в 1985 г. 62 тыс. коронарных смертей явились следствием пассивного курения.

Соблюдение диеты. В обсервационных исследованиях было выявлено, что употребление в пищу большого количества фруктов и овощей ассоциировано со сниженным риском инсульта по сравнению с их употреблением в незначительном количестве. Также риск ишемического инсульта был ниже у лиц, регулярно употреблявших в пищу рыбу. Однако в последующих исследованиях не было выявлено взаимосвязи между употреблением жиров и риском инсульта. Тем не менее традиционно рекомендуется рационализация питания в виде оптимизации калорийности пищи в зависимости от энергозатрат, увеличение доли овощей, фруктов, злаков, рыбы, растительных масел, спрэдов, уменьшение потребления соли, углеводов.

Нормализация массы тела. Данные относительно связи между избыточной массой тела и развитием инсульта ограничены. Не вполне ясно, подвержены ли более высокому ри-

ску развития инсульта люди с незначительным или умеренным превышением массы, чем люди с нормальной массой тела. Общий анализ данных демонстрирует наличие U-образной связи между массой тела и инсультом: в частности, люди с экстремальным индексом массы тела — слишком худые или слишком полные — относятся к группе высокого риска развития инсульта. ОР, связанный с высоким индексом массы тела, уменьшается с возрастом, и у людей пожилого возраста риск смерти или развития инсульта остается сходным при широком диапазоне значений массы тела. Несмотря на ожидаемую пользу от уменьшения избыточной массы тела, оно не влечет за собой снижения риска инсульта. Тем не менее, с учетом того что ожирение связано с АГ, дислипидемией и нарушением толерантности к глюкозе, должны приветствоваться усилия, направленные на снижение массы тела, особенно у молодых людей с наличием других ФР ССЗ.

Увеличение физической активности. Метаанализ когортных и исследований случай—контроль показал, что у физически активных лиц риск ишемического инсульта или смерти от сосудистых причин ниже, чем у лиц с низкой физической активностью или физически неактивных индивидуумов. Четкие критерии интенсивности и частоты выполнения физических упражнений пока не разработаны, однако высокие физические нагрузки сопряжены с повышенным риском ВСС. Поэтому умеренная физическая активность может оказаться эффективной в плане достоверного снижения риска как ИБС, так и инсульта (см. также *Физические нагрузки*).

МОЗГОВОЙ КРОВОТОК — количество крови, протекающей через 100 г мозговой ткани за 1 мин. В норме у взрослого человека МК в среднем составляет 50–65 мл/100 г/мин. Несмотря на то что масса мозга составляет всего 2–2,5% массы тела, в мозг поступает до 15% крови, циркулирующей в кровеносной системе организма. Столь высокий уровень кровоснабжения определяется метаболической потребностью мозга и поддерживается при соответствующем уровне перфузионного давления. Для всего мозга кровоток составляет 750–900 мл/мин. Соотношение МК между серым и белым веществом составляет 3–3,5:1. При этом в передних отделах полушарий уровень кровотока выше, чем в остальных областях мозга, т. е. имеется так называемая фронтальная гиперперфузия, величина которой варьирует от 5 до 40%.

Как в большинстве других сосудистых областей тела, МК тесно связан с метаболизмом тканей. Так, МК в каждом отдельном сегменте мозга в течение нескольких секунд изменяется в диапазоне от 100 до 150% в ответ на локальные изменения нервной активности. Например, простое сжатие кисти в кулак вызывает немедленное увеличение кровотока в моторной коре противоположной стороны мозга. Чтение книги увеличивает кровоток, наиболее заметно в зрительных областях затылочной коры и в областях восприятия речи височной коры.

По крайней мере, три метаболических фактора играют важную роль в регуляции МК: 1) концентрация углекислого газа; 2) концентрация ионов водорода; 3) концентрация кислорода. Кроме того, система мозгового кровообращения имеет мощную симпатическую иннервацию, исходящую из верхнего шейного симпатического ганглия, откуда симпатические волокна входят в мозг вместе с мозговыми артериями. Эта иннервация обеспечивает и артерии поверхности мозга, и артерии, проникающие в вещество мозга. Если среднее АД резко возрастает до значительного уровня, симпатическая нервная система в норме приводит к сужению мозговых артерий крупного и среднего размера в достаточной степени, чтобы предупредить распространение высокого давления до более мелких кровеносных сосудов, что предупреждает геморрагические осложнения. Однако перерезка симпатических нервов или их стимуляция от слабой до умеренной степени обычно ведет

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

лишь к незначительному изменению МК, поскольку механизм ауторегуляции может перекрывать нервные влияния.

Под ауторегуляцией кровотока понимают присущую данному органу или сосудистой системе способность поддерживать постоянный уровень перфузии при изменениях кровяного давления за счет изменений сосудистой резистентности или калибра сосудов. МК очень хорошо саморегулируется при изменениях АД, составляющих в норме для среднего АД от 60 до 140 мм рт. ст. Это означает, что в норме среднее АД может резко снижаться вплоть до 60 мм рт. ст. или подниматься до 140 мм рт. ст. без существенного изменения МК.

Длительное существование АГ вызывает характерные структурно-функциональные изменения церебрального сосудистого русла и приводит к сдвигу верхнего и нижнего пределов диапазона ауторегуляции МК вправо, т. е. в сторону более высоких значений АД. Это обуславливает довольно высокую устойчивость больных к эпизодам дополнительно повышения АД и, с другой стороны, нарушение толерантности к состоянию гипотензии, даже относительной. Так, у некоторых больных с АГ ауторегуляция МК осуществляется даже при подъеме среднего АД до величин 160–180 мм рт. ст.

У 1/3 лиц с АГ, не имеющих неврологических нарушений, выявляются признаки фокальной или диффузной церебральной гипоперфузии, а у больных АГ и ДЭ отмечается выраженная « мозаичность » кровоснабжения различных областей головного мозга. При этом у нелеченых пациентов с АГ наиболее отчетливая редукция МК отмечается в лобных и височных отделах, и существует тесная обратная корреляция между уровнем среднего АД и параметрами регионарного МК. Преимущественное снижение МК фронтальной, фронто-темпоральной и темпоро-париетальной локализации предположительно связывают с частотой предпочтительной территориальной локализации гипертонических мозговых лакун.

В настоящее время среди методов изучения МК основными являются позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная КТ, КТ с ксеноновым усилением, перфузионно-взвешенная МРТ с контрастом, перфузионная МРТ с маркировкой артериальных спинов и перфузионная КТ.

МОРГАНЬИ–АДАМСА–СТОКСА СИНДРОМ — см. *Блокады проводящей системы сердца, Синкопальные состояния.*

Н

НАДЖЕЛУДОЧКОВЫЕ АРИТМИИ — аритмии, источник которых расположен выше разветвлений пучка Гиса, а именно в синусовом узле, миокарде предсердий, АВ-узле или общем стволе пучка Гиса. Кроме этого, к данной группе относят аритмии, исходящие из устьев полых или легочных вен, а также аритмии, возникающие в результате функционирования в сердце аномальных АВ-проводящих путей.

Синусовая тахикардия — это увеличение ЧСС до 100 уд/мин и более при сохранении правильного синусового ритма. Синусовая тахикардия обусловлена повышением автоматизма синусового узла. Диагностическое и прогностическое значение синусовой тахикардии определяется конкретной клинической ситуацией, при которой она возникает. Так, синусовая тахикардия является нормальным ответом сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, психоэмоциональный стресс, употребление крепкого кофе и т. п. В этих случаях синусовая тахикардия носит временный характер и, как правило, не сопровождается неприятными ощущениями. Восстановление нормальной ЧСС происходит вскоре после прекращения действия факторов, вызывающих тахикардию. Клиническое

значение имеет синусовая тахикардия, сохраняющаяся в покое. Нередко она сопровождается неприятными ощущениями сердцебиений, чувством нехватки воздуха, хотя некоторые больные могут не замечать увеличения ЧСС. Причинами такой тахикардии могут быть как экстракардиальные факторы, так и собственно заболевания сердца.

Для пациентов с ишемическим инсультом синусовая тахикардия, как правило, не характерна. В остром периоде инсульта уменьшается плотность бета-адренергических рецепторов, поэтому, несмотря на активизацию симпатoadреналовой системы, увеличения ЧСС не наблюдается. Появление синусовой тахикардии свидетельствует о наличии декомпенсированной коронарной и сердечной недостаточности, инфекционно-воспалительном поражении сердца (эндокардиты, миокардиты и перикардиты) и других органов (легкие, почки). В качестве церебральных причин тахикардии выступает обширное полушарное поражение с выраженным отеком мозга и вторичным влиянием на стволовые структуры, первичное вовлечение в патологический процесс сосудодвигательного центра либо внутримозговое кровоизлияние. Синусовая тахикардия сопряжена с ухудшением ВСП и увеличением риска ближайших и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Синусовая брадикардия – это урежение ЧСС менее 50 уд/мин в дневные часы и/или менее 40 уд/мин в ночные часы при сохранении правильного синусового ритма. Синусовая брадикардия обусловлена понижением автоматизма синусового узла. У здоровых людей синусовая брадикардия обычно свидетельствует о хорошей тренированности сердечно-сосудистой системы и часто встречается у спортсменов. Причинами экстракардиальной формы синусовой брадикардии, обусловленной токсическими воздействиями на синусовый узел или преобладанием активности парасимпатической нервной системы (вагусные воздействия), являются: гипотиреоз, повышение внутричерепного давления, передозировка лекарственных средств (бета-адреноблокаторов, сердечных гликозидов, верапамила и др.), некоторые инфекции (вирусный гепатит, грипп, брюшной тиф, сепсис), гиперкальциемия или выраженная гиперкалиемия, метаболические нарушения и др. Интракардиальная форма синусовой брадикардии возникает при органическом или функциональном повреждении синусового узла и встречается при ИМ, ПИКС и других заболеваниях сердца. Интракардиальная форма синусовой брадикардии нередко сопровождается другими признаками СССУ.

Синусовая брадикардия в остром периоде ишемического инсульта чаще наблюдается при локализации поражения в вертебрально-базилярной системе. При существенном урежении ЧСС и снижении АД может потребоваться медикаментозная коррекция нарушений центральной гемодинамики, а в критических ситуациях – временная ЭКС.

Синусовая аритмия – неправильный синусовый ритм, характеризующийся периодами учащения и урежения ритма. Синусовая аритмия вызывается нерегулярным образованием импульсов в синусовом узле в результате: 1) рефлекторного изменения тонуса блуждающего нерва в связи с фазами дыхания; 2) самопроизвольного изменения тонуса вагуса вне связи с дыханием; 3) органического повреждения синусового узла. Различают дыхательную и недыхательную формы синусовой аритмии. Дыхательная синусовая аритмия часто встречается у здоровых молодых людей и детей. Она характеризуется учащением сердцебиений на вдохе и замедлением на выдохе, причем колебания интервалов $R-R$ на ЭКГ превышают 0,15 с и ритм сердца становится неправильным. Недыхательная форма синусовой аритмии обусловлена органическим повреждением синусового узла или прилегающего миокарда, что приводит к аperiodичности образования импульсов, не зависящей от дыхательных движений.

Синдром слабости синусового узла представляет собой клинико-патогенетическое понятие, объединяющее ряд нарушений сердечного ритма, обусловленных снижением функциональной способности синусового узла с брадикардией/брадиаритмией.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

СССУ — это описательный термин, введенный В. Lown (1966) для обозначения совокупности признаков, симптомов и ЭКГ-изменений, которые могут быть представлены:

- синусовой брадикардией;
- остановкой синусового узла (синус-арест);
- СА-блокадой;
- чередованием брадиаритмии и тахиаритмии (синдром тахи-бради);
- повышенной чувствительностью каротидного синуса;
- хронотропной недостаточностью (неспособностью сердца увеличить частоту ритма в ответ на физическую и эмоциональную нагрузку).

В клинической практике основным манифестирующим признаком СССУ является синкопе (глобальная церебральная ишемия) или ТИА и ГДИ (очаговое церебральное поражение).

Различают первичный и вторичный СССУ. Первичный («истинный») СССУ развивается в результате органического повреждения синусового узла у больных ИБС, ИМ, миокардитом, кардиомиопатией и др., а также при выраженной интоксикации сердечными гликозидами, бета-адреноблокаторами и другими ААП. СССУ может возникнуть в результате гормонально-обменных нарушений, а также после купирования приступа пароксизмальной тахикардии или ФП. Вторичный СССУ характеризуется снижением функции синусового узла, обусловленным, главным образом, выраженным нарушением вегетативной регуляции с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы («вагусный» СССУ).

Наджелудочковая (суправентрикулярная) экстрасистолия — это преждевременное возбуждение всего сердца или какого-либо его отдела, вызванное внеочередным импульсом, исходящим из предсердий или АВ-соединения. Причины экстрасистолии разнообразны. Различают экстрасистолы функционального, органического и токсического характера. Экстрасистолы функционального характера возникают в результате вегетативной реакции на эмоциональное напряжение, курение, употребление кофе, алкоголя или даже у здоровых лиц. Экстрасистолы органического происхождения — это, как правило, результат морфологических изменений в сердечной мышце в виде очагов некроза, дистрофии, кардиосклероза или метаболических нарушений (ИБС, острый ИМ, ГЛЖ, миокардит, кардиомиопатии, ХСН и др.). Экстрасистолы токсического происхождения возникают при лихорадочных состояниях, дигиталисной интоксикации, при воздействии антиаритмических препаратов (проаритмический побочный эффект) и т. д.

Ускоренные наджелудочковые эктопические ритмы, или наджелудочковая непароксизмальная тахикардия, — это неприступообразное учащение сердечного ритма не более 100 уд/мин, вызванное относительно частыми эктопическими импульсами, исходящими из предсердий и АВ-соединения. ЧСС при ускоренных эктопических ритмах выше, чем при синусовом ритме, и ниже, чем при пароксизмальной тахикардии. Возникновение ускоренных эктопических ритмов связано с усилением автоматизма центров второго порядка (ускорение спонтанной диастолической деполяризации пейсмекеров) или с триггерной активностью АВ-соединения (появление поздних постдеполяризаций).

Основными причинами наджелудочковых ускоренных эктопических ритмов являются дигиталисная интоксикация, острый ИМ (преимущественно в первые 1–2 сут), хронические формы ИБС, легочное сердце, операции на сердце (в том числе протезирование клапанов) и др. ЭКГ-признаками являются неприступообразное постепенное учащение сердечного ритма, не превышающее 100 уд/мин, правильный ритм желудочков с нормальными комплексами *QRST* и наличие предсердного комплекса несинусового происхождения (предсердного или из АВ-соединения).

Наджелудочковая экстрасистолия, включая одиночные и парные экстрасистолы, а также короткие эпизоды ускоренного наджелудочкового ритма, достаточно часто регистрируются в острой фазе инсульта, что является отражением ЦКС. В большинстве случаев это не требует специальной антиаритмической терапии, за исключением частой парной наджелудочковой экстрасистолии, сопряженной с ухудшением раннего неврологического восстановления.

Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии — это внезапно начинающийся и так же внезапно заканчивающийся приступ учащения сердечных сокращений свыше 100 уд/мин (обычно до 140–250 уд/мин) при сохранении в большинстве случаев правильного регулярного ритма. Основными механизмами пароксизмальных тахикардий являются: 1) повторный вход и круговое движение волны возбуждения (re-entry) и 2) повышение автоматизма клеток проводящей системы сердца — эктопических центров второго и третьего порядка. Оба механизма реализуются в условиях существования выраженной электрической гетерогенности различных участков сердца и его проводящей системы. Причинами последней являются органические локальные повреждения сердечной мышцы и проводящей системы сердца при остром ИМ, хронической ИБС, миокардитах, кардиопатиях, пороках сердца и других заболеваниях; дополнительные аномальные пути проведения (синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта); выраженные вегетативно-гуморальные расстройства.

В зависимости от локализации эктопического центра повышенного автоматизма или постоянно циркулирующей волны возбуждения (re-entry) различают предсердную и АВ-пароксизмальную тахикардию, которые объединяются термином «наджелудочковая (суправентрикулярная) пароксизмальная тахикардия».

Наджелудочковые пароксизмальные тахикардии у пациентов с ишемическим инсультом, как правило, носят неустойчивый характер: продолжительность пароксизмов редко превышает 30 с. Однако даже этого короткого периода может быть достаточно для того, чтобы привести к существенному уменьшению МК. У больных, переживающих острый период инсульта, это может негативно отразиться на темпах неврологического восстановления.

Фибрилляция и трепетание предсердий — два близких по механизму возникновения нарушения ритма сердца, которые нередко трансформируются друг в друга у одного и того же больного. Чаше встречается ФП, которая может быть пароксизмальной или постоянной. По распространенности и частоте возникновения ФП уступает только экстрасистолии, занимая первое место среди аритмий, требующих госпитализации и лечения в условиях стационара.

ФП представляет собой состояние, при котором наблюдается частое (до 400–700 в 1 мин) беспорядочное, хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий. При трепетании предсердий (ТП) последние возбуждаются и сокращаются также с большой частотой (около 300 в 1 мин), но при этом обычно сохраняется правильный предсердный ритм.

В обоих случаях АВ-узел не может «пропустить» к желудочкам столь большое количество предсердных импульсов, так как часть их достигает АВ-узла, когда тот находится в состоянии рефрактерности. Поэтому при ФП наблюдается неправильный хаотичный желудочковый ритм («абсолютная аритмия желудочков»), причем число сокращений желудочков зависит от продолжительности эффективного рефрактерного периода АВ-соединения. При брадисистолической форме ФП число желудочковых сокращений меньше 60 в 1 мин; при нормосистолической — от 60 до 100 в 1 мин; при тахисистолической форме — от 100 до 200 в 1 мин и выше.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

При ТП к желудочкам проводится обычно каждый второй (2:1) или каждый третий (3:1) предсердный импульс. Такая функциональная АВ-блокада, развивающаяся при ТП, предотвращает слишком частую и неэффективную работу желудочков. Например, если частота регулярных возбуждений предсердий составляет 300 в 1 мин, то при соотношении 2:1 частота ритма желудочков составит 150 в 1 мин. Если степень замедления АВ-проводимости остается постоянной, на ЭКГ регистрируется правильный желудочковый ритм, характеризующийся одинаковыми интервалами $R-R$ (правильная форма ТП). Если у одного и того же больного наблюдается скачкообразное изменение степени АВ-блокады и к желудочкам проводится то каждый второй, то лишь третий или четвертый предсердный импульс, на ЭКГ регистрируется неправильный желудочковый ритм (неправильная форма ТП).

При постоянной и пароксизмальной формах ФП с увеличением частоты желудочковых сокращений создаются условия для недостаточного диастолического наполнения желудочков, снижения их ударного объема и редукции АД. Складывающаяся гемодинамическая ситуация негативно отражается на состоянии мозгового кровообращения, что может привести к ухудшению репаративных церебральных процессов и замедлению постинсультного восстановления (см. также *Антиаритмическая терапия, Фибрилляция предсердий*).

НАРУЖНОЕ ПЕТЛЕВОЕ СОБЫТИЙНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ представляет собой один из способов длительной регистрации поверхностной ЭКГ с фиксацией текущей информации в оперативной памяти и интеграцией интересующих аритмических событий в постоянную память. Прибор для записи может быть выполнен в виде наручных часов и соединяется с пациентом посредством накожных электродов. При этом во время автоматической или ручной активации записывается фрагмент предшествующей ЭКГ, ЭКГ во время и после события. Недавние исследования показали, что наружное событийное мониторирование улучшает диагностику аритмий по сравнению с суточным ХМ.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ – гетерогенная группа моногенных заболеваний, обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани. Все проявления наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) разделяют на группы в зависимости от того, какие органы, системы и ткани вовлечены в диспластический процесс. Признаками ННСТ сердечно-сосудистой системы являются:

- расширение восходящего отдела аорты;
- двустворчатый аортальный клапан или выраженная асимметрия трехстворчатого аортального клапана;
- малые аномалии сердца – пролапс митрального, трикуспидального и аортального клапанов, АМПП, дополнительные хорды ЛЖ, ООО, увеличение евстахиева клапана сердца.

ННСТ обнаруживаются при рождении или в раннем детском возрасте, часть из них поддается обратному развитию (ООО, увеличенный евстахиев клапан). Другие аномалии сохраняются в течение жизни, однако с возрастом могут приобретать самостоятельное клиническое значение, становясь ФР или способствуя развитию ССЗ. Например: 1) развитие экстрасистолии при дополнительных хордах ЛЖ; 2) тромбоэмболические осложнения при ООО, АМПП, нитеобразных волокнах митрального клапана; 3) ИЭ при двустворчатом аортальном клапане и т. д. (см. также *Аневризма межпредсердной перегородки, Дисплазии соединительной ткани, Малые аномалии развития, Открытое овальное окно, Парадоксальные эмболии, Пролапс митрального клапана*).

НАЧАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МОЗГА относятся к одной из форм сосудистой патологии головного мозга и представляют собой клинический синдром, который характеризуется появлением комплекса «церебральных»

жалоб у лиц с общим сосудистым заболеванием и диагностируется в том случае, когда пациента беспокоят головная боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти и работоспособности. Критериями диагностики начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) является наличие у пациента одновременно двух или более из указанных выше жалоб в любом сочетании. Субъективные нарушения должны отмечаться постоянно или часто (еженедельно) в течение длительного периода (не менее трех последних месяцев), исчезают после отдыха. Важным критерием диагностики НПНКМ является отсутствие объективной неврологической симптоматики. При этом с помощью психологического тестирования могут выявляться легкие либо умеренные когнитивные расстройства. В основе клинических проявлений начальных стадий цереброваскулярных заболеваний лежит недостаточное гемодинамическое обеспечение мозга при повышении его функциональной активности, что объясняется неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций сосудистого русла. В качестве одной из причин НПНКМ рассматривают хроническую кардиальную патологию: стабильные формы ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия), пороки сердца, постоянную форму ФП, ХСН.

Лечение НПНКМ должно быть направлено на коррекцию основного сосудистого заболевания. Ведущей является антигипертензивная, антитромботическая и гиполипидемическая терапия с достижением целевых значений АД и показателей липидного обмена. Решающее значение имеет также модификация образа жизни, включая отказ от курения, нормализацию массы тела, увеличение физической активности. Немаловажную роль играет улучшение микроциркуляции (Кавинтон®) и церебрального метаболизма (Актовегин®). Интерес клиницистов вызывает возможность этих препаратов активно воздействовать на церебральный метаболизм за счет повышения утилизации глюкозы в условиях ишемии головного мозга (см. также *Кардиогенная деменция, Сосудистые когнитивные расстройства*).

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ согласно общепринятой классификации подразделяют следующим образом:

1) осложнения со стороны ЦНС – фатальное повреждение мозга, нефатальная диффузная энцефалопатия (снижение уровня сознания, изменения поведения, интеллектуальная дисфункция), припадки, офтальмологические осложнения, инсульт, повреждение спинного мозга;

2) осложнения со стороны периферической нервной системы – повреждение плечевого сплетения и другие периферические невральные нарушения.

Церебральные осложнения кардиохирургических вмешательств принято делить на два типа:

I тип – обусловленные очаговым повреждением мозга: смерть вследствие инсульта и гипоксической энцефалопатии, нефатальный инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, кома;

II тип – нефатальная диффузная энцефалопатия: преходящая спутанность сознания, дезориентация, возбуждение, снижение интеллектуальных функций, нарушение памяти, неметаболические судорожные припадки без признаков фокального повреждения мозга.

Показатели частоты неврологических осложнений значительно варьируют, что, в основном, связано с различиями в организации исследования, применяемых методов и критериев диагностики. Так, частота фатального инсульта составляет менее 0,1%, нефатальной диффузной энцефалопатии – менее 12%, различных изменений поведения – от 5 до 40%, интеллектуальной дисфункции – от 12 до 79%, судорожных припадков – 0,3%, инсульта – 4,8%. В целом частота инсульта в периоперационном периоде колеблется от 0,5 до 6%. Другое тяжелое церебральное осложнение – персистирующее вегетативное состо-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

яние — развивается у 6% больных, подвергшихся операции в условиях искусственного кровообращения. Периоперационная летальность составляет от 1 до 4%.

Непосредственными механизмами интра- и постоперационного церебрального поражения в условиях искусственного кровообращения являются эмболия, снижение МК, контактная активация клеток крови в процессе искусственного кровообращения и метаболические нарушения.

Современные стратегии профилактики неврологических осложнений операций на открытом сердце базируются на точном знании их причин.

Атеросклероз грудного отдела аорты является одним из основных предикторов неврологических осложнений, в связи с чем необходима точная дооперационная оценка состояния восходящей части дуги аорты. Выявление атеромы служит показанием к применению альтернативных хирургических подходов (протезирование пораженного участка дуги аорты в условиях гипотермической остановки кровообращения).

Кардиальные аритмии, которые после операции на открытом сердце регистрируются у 50% больных, также представляют серьезную проблему. Наиболее значимой представляется ФП, в том числе возникшая впервые. При хронической ФП целесообразно дооперационное обследование с целью визуализации тромбоза левого предсердия, при верификации которого необходима отсрочка операции для проведения антикоагулянтного лечения, направленного на снижение риска послеоперационных осложнений. ФП, впервые возникшая в раннем послеоперационном периоде (чаще на 2–3-й день), требует неотложного начала терапии антикоагулянтами и восстановления синусового ритма.

Недавно перенесенный ИМ повышает риск периоперационной церебральной эмболии вследствие образования пристеночных тромбов в месте локальных нарушений сократимости ЛЖ. Поэтому необходимо нацелить внимание на идентификацию пристеночного тромбоза, обнаружение которого при ЧПЭхоКГ является обоснованием отсрочки операции и проведения длительной антикоагулянтной терапии.

Цереброваскулярные нарушения (инсульт, ТИА), перенесенные в течение предшествующих 6 мес, также требуют отсрочки времени операции на сердце, что способствует снижению риска периоперационных мозговых осложнений у этой категории больных.

НЕЗАРАЩЕННОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО — см. *Открытое овальное окно*.

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ СИНКОПЕ — см. *Рефлекторные синкопе*.

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ — см. *Острый коронарный синдром*.

НИТЕОБРАЗНЫЕ ВОЛОКНА аортального и митрального клапанов представляют собой подвижные волокна в виде нитей, фиксирующиеся на митральном клапане и расценивающиеся как патогенетический фактор риска КЭИ. В 1856 г. V.A. LambI первым описал обнаруженные при аутопсии небольшие нитеобразные наросты на желудочковой поверхности створок аортального клапана. F.R. Magarey (1949) после изучения результатов аутопсии 250 пациентов сообщил о наличии подобных выростов на предсердной поверхности митрального клапана и показал, что наросты состоят из клеточной соединительной ткани, покрытой эндотелием, и обусловлены фибринозным отложением на клапанных створках. Позже D. Fitzgerald и соавт. (1982) сообщили о развившемся в ходе оперативного лечения случае кардиогенной периферической окклюзии эмболическим материалом, состоящим из конгломерата тонких нитеобразных структур. Прижизненная верификация этой клапанной патологии стала возможной благодаря внедрению ЧПЭхоКГ, при которой волокна митрального клапана, определяемые со стороны левого предсердия, визуализируются как тонкие (менее 1 мм шириной), высоко мобильные, не превышающие по длине 10 мм дополнительные нитеобразные образования. По результатам ЧПЭхоКГ, выполненной

968 больным, было установлено, что волокна митрального клапана являются самостоятельным фактором риска КЭИ у пациентов моложе 50 лет. У больных старше 60 лет данное нарушение в большинстве наблюдений сочетается с другими потенциальными источниками эмболии и не ассоциируется с дополнительным увеличением риска КЭИ.

О

ОБМОРОК — см. *Преходящие потери сознания, Синкопе.*

ОБЩЕЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ — сопротивление, которое сосудистая система оказывает кровотоку. В основном ОПСС определяется степенью сужения резистивных сосудов, к которым относятся артериолы и венулы, расположенные в пре- и посткапиллярных областях сосудистого русла. ОПСС зависит от длины сосудов, числа параллельно включенных сосудов и диаметра сосудов. Прямо оно измерено быть не может, но может быть вычислено, исходя из МОС и среднего АД. ОПСС ($\text{дин} \cdot \text{см}/\text{с}^5$) рассчитывается с помощью формулы Пуазейля: $\text{ОПСС} = \text{АД}_{\text{ср.}} \cdot 1333t/\text{МОС}$, где 1333 — множитель для перевода давления, выраженного в мм рт. ст., в дины; t — время, с.

Величина ОПСС дает возможность судить о функциональном состоянии терминальных участков сосудов. Повышение ОПСС характерно для АГ и ХСН. Сниженные значения данного показателя свойственны для пациентов с ИАГ, ортостатической гипотензией, ортостатическими синкопе.

ОЖИРЕНИЕ диагностируется при значениях индекса массы тела 30 и выше и относится к числу наиболее значимых модифицируемых ФР, являясь пусковым механизмом АГ, гиперлипидемии, инсулинорезистентности, СД. Выявлена прямая зависимость между уровнем смертности от БСК и массой тела. Анализ результатов Фремингемского исследования показал, что на протяжении 26 лет частота заболеваний БСК в целом, ИБС, ИМ, ВСС возрастала в зависимости от величины избыточной массы тела, как у мужчин, так и у женщин (см. также *Модификация образа жизни*).

ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ — см. *Антикоагулянты.*

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПОТЕНЗИЯ — см. *Артериальная гипотензия, Ортостатические синкопе, Синкопе, Терапия синкопе.*

ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ. Изменение положения тела с горизонтального на вертикальное является причиной перемещения крови из грудной клетки в нижние конечности, что приводит к уменьшению венозного возврата к сердцу и снижению сердечного выброса. В отсутствие компенсаторных механизмов прогрессирующее падение АД может приводить к синкопе. В настоящее время имеется два различных способа оценки изменений кровообращения при переходе в вертикальное положение. Это так называемое активное стояние, когда пациенты самостоятельно встают из горизонтального положения, и пассивное придание пациенту положение наклона под углом 60° или 70° с помощью специального поворотного стола (тилт-тест).

Активное стояние. Данный тест наиболее прост и не требует сложной подготовки и дорогостоящего оборудования. С помощью автоматического сфигмоманометра, настроенного на частые повторные измерения АД и ЧСС с возможностью записи показателей, производится измерение АД в горизонтальном положении и в течение 3 мин после перехода пациента в вертикальную позицию. На наличие ортостатических синкопе указывает симптомное или асимптомное снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. от исходных значений и/или ДАД на 10 мм рт. ст. и более. Также тест считается позитивным при снижении САД до 90 мм рт. ст. и менее.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Тилт-тест (англ. tilt — наклон) — метод, наиболее часто используемый в изучении механизмов нарушения автономной регуляции и развития синкопе. Данный метод позволяет воспроизвести невральный медиаторный рефлекс в лабораторной ситуации. В наиболее простой форме тилт-тест состоит в изменении положения тела пациента с горизонтального на полувертикальное с углом наклона 60–70° и сохранении такого положения в течение 30–40 мин. Пациент фиксируется с помощью специальных держателей (лямок), что позволяет ему не опираться на ноги и исключить тем самым повышение мышечного тонуса нижних конечностей. При этом под действием гравитационных сил происходит депонирование крови в нижней части тела, снижается давление наполнения правых отделов сердца, что запускает целый каскад компенсаторных рефлексов. В норме такое изменение положения тела увеличивает симпатический ответ с артериолярной вазоконстрикцией и увеличением сократительной способности миокарда. У пациентов с синдромом каротидного синуса при этом повышается кардиовегетальный тонус и возникает артериолярная вазодилатация, что может привести к внезапной системной гипотензии и асистолии с приступом потери сознания.

В большинстве исследований основным показанием для проведения тилт-теста являлось подтверждение рефлекторного генеза синкопе у пациентов, у которых этот диагноз был наиболее вероятен, однако не имел доказательной основы при первоначальной оценке. Тилт-тест обычно не проводится пациентам, у которых рефлекторный тип СС диагностирован на основании клинической картины, или у больных с одиночным или редкими синкопе, развивающимися в специфической ситуации (инъекции, страх, профессиональные перегрузки и т. д.). У пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений или при подозрении на аритмогенный характер синкопе тилт-тест может быть информативен в выявлении кардиальных аритмий. При наличии ППС с судорожным синдромом тилт-тест позволяет дифференцировать синкопе от эпилепсии. Данный метод также может оказаться полезным у больных с частыми эпизодами ППС и признаками психических нарушений, последствиями травмы головного мозга для исследования состояния рефлекторных реакций. Также тилт-тест может быть использован у пожилых лиц для отличия синкопе от приступов падения, обусловленных дискоординацией или потерей мышечного тонуса.

Выделяют несколько типов патологических реакций при проведении тилт-теста:

— **тип I — смешанный:** ЧСС во время синкопе не бывает ниже 40 уд/мин (но если последнее происходит, то продолжается не более 10 с). При этом возможны периоды асистолии продолжительностью менее 3 с. АД снижается до урежения ЧСС;

— **тип II — кардиоингибиторный:** ЧСС менее 40 уд/мин продолжительностью более 10 с; продолжительность асистолии до 3 с (тип IIA) или более 3 с (тип IIB). Параллельно снижается АД;

— **тип III — вазодепрессорный:** ЧСС уменьшается не более чем на 10% от исходных значений, однако существенно снижается АД.

Диагностическим критерием положительного теста является индуцирование рефлекторной гипотонии/брадикардии, сопровождающейся синкопе либо прогрессирующей ортостатической гипотензией, что в отсутствие структурных кардиальных нарушений позволяет диагностировать рефлекторное либо ортостатическое синкопе. Появление аналогичного сердечно-сосудистого ответа, но без развития утраты сознания свидетельствует о наличии рефлекторного СС. Развитие ППС в отсутствие гипотензии и/или брадикардии характерно для психогенных псевдосинкопе.

ОРТОСТАТИЧЕСКИЕ СИНКОПЕ. При ортостатических синкопе имеется хроническая недостаточность эфферентной активности симпатической нервной системы, приводящей к дефицитарности вазоконстрикторных реакций. Несмотря на то что патофизиологические ме-

ханизмы развития рефлекторных и ортостатических синкопе различны, их клиническая манифестация может быть сходной, затрудняя тем самым дифференциальную диагностику.

Ортостатические синкопе характеризуются выраженным снижением АД при переходе в вертикальное положение. При этом утрата сознания является только одним из многочисленных симптомов. Ортостатические расстройства наиболее часто сопровождаются головокружением, слабостью, утомлением, вялостью, сильным сердцебиением, повышенным потоотделением. Также характерны зрительные расстройства (потемнение в глазах, затуманивание и сужение зрения), слуховые нарушения (потрескивание, звон в ушах), боль в области шеи или сердца. Рассматривается несколько клинических вариантов ортостатических синкопе. Так, «классическая» ортостатическая гипотензия диагностируется при снижении систолического АД более чем на 20 мм рт. ст. и диастолического АД более чем на 10 мм рт. ст. в течение 3 мин после перехода в вертикальную позицию. Вариант «первичной» ортостатической гипотензии характеризуется быстрым снижением АД более чем на 40 мм рт. ст. с последующим возвращением к норме, поэтому период гипотензии и клинической симптоматики обычно непродолжителен и составляет менее 30 с. «Отсроченная» ортостатическая гипотензия нередко отмечается у пожилых пациентов и характеризуется постепенным прогрессирующим снижением САД в процессе стояния. Отсутствие брадикардического компонента (признака повышенного парасимпатического тонуса) является признаком, позволяющим отличить ортостатическое синкопе от рефлекторного (см. также *Синкопе, Терапия синкопе*).

ОСТРАЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ – синдром острого церебрального повреждения, развивающийся вследствие резкого повышения АД, характеризующийся головной болью, зрительными расстройствами, нарушением сознания, эпилептиформными припадками.

Патогенез. Основным патогенетическим фактором ОГЭ является значительное и быстрое повышение АД, уровень которого может достигать 250–300/130–170 мм рт. ст. и выше. При этом вследствие срыва реакции ауторегуляции МК нарушается гематоэнцефалический барьер и на фоне нарастания внутрисосудистого гидродинамического давления возникает фильтрация в ткань мозга богатых белком компонентов плазмы, т. е. развивается вазогенный отек головного мозга. Происходит компрессия участков микроциркуляторного русла отечной тканью мозга, что вызывает редукцию локального кровотока. Нарушения церебральной микроциркуляции в этих условиях усугубляются также вследствие ухудшения реологических свойств крови и повышения ее вязкости за счет уменьшения плазменной составляющей и деформируемости эритроцитов, повышения агрегационной активности тромбоцитов. Указанные дисгемические расстройства ведут к возникновению участков циркуляторной гипоксии мозга и его ишемии.

Во время тяжелого церебрального гипертонического криза могут происходить также значительные структурные повреждения стенок внутримозговых артериол (плазморрагии, фибриноидный некроз с формированием милиарных аневризм, осложняющихся образованием пристеночных и обтурационных тромбов) и окружающего их вещества головного мозга (периваскулярный энцефалолизис, очаги неполного некроза мозговой ткани и др.). Совокупность этих структурно-функциональных изменений головного мозга и его сосудов, определяемых как острая гипертоническая ангиоэнцефалопатия, обуславливает клинические проявления заболевания.

Клинические проявления. Ведущим клиническим синдромом ОГЭ является неуклонно нарастающая головная боль, к которой присоединяются светобоязнь, тошнота, вторичная рвота. Наблюдаются выраженные вестибулярные расстройства в виде головокру-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

жения, неустойчивости. Другим не менее частым симптомом ОГЭ являются зрительные расстройства в виде фотопсий либо кратковременных частичных выпадений полей зрения вплоть до корковой слепоты, обусловленные поражением структур затылочных долей, а также зрительного нерва и ретинопатией. Возможно возникновение судорожного синдрома, наиболее часто наблюдаются генерализованные тонико-клонические приступы, которые могут быть как одиночными редкими, так и повторными серийными.

Отражением тяжести развивающегося поражения головного мозга при ОГЭ считаются прогрессирующие нарушения сознания: первоначальное беспокойство больного сменяется вялостью, появлением спутанности, дезориентации. Возможно дальнейшее снижение уровня бодрствования вплоть до развития комы.

Таким образом, ключевыми клиническими критериями диагностики ОГЭ являются нарастающая головная боль с тошнотой, рвотой, изменения сознания, включая снижение уровня бодрствования, судорожный синдром и зрительные расстройства, ассоциированные с повышением АД и быстро регрессирующие на фоне снижения АД.

Диагностика. Стойких очаговых неврологических симптомов, как правило, не наблюдается, если у больного до развития ОГЭ не было нарушений мозгового кровообращения. В противном случае отмечается углубление ранее имевшегося неврологического дефекта (например, гемипареза). Вместе с тем возможно появление таких симптомов, как онемение и парестезии конечностей, носа, языка, губ, преходящей слабости в конечностях и другой многоочаговой рассеянной неврологической микросимптоматики, что связывают с формированием очаговой церебральной гипоксии и ишемии. Возможно появление менингеальных симптомов — ригидности затылочных мышц, симптома Кернига.

При нейровизуализации (КТ и МРТ) в головном мозге определяются симметричные множественные очаговые изменения или сливающиеся гиподенсивные поля, соответствующие субкортикальному белому веществу затылочной или теменно-затылочной локализации. Намного реже аналогичные изменения выявляются в других областях больших полушарий, мозжечке, стволе мозга. Кроме того, можно обнаружить умеренно выраженные признаки масс-эффекта, иногда — компрессию боковых желудочков. Все эти находки являются признаками отека мозгового вещества. МРТ в T2-режиме обеспечивает максимально раннюю визуализацию типичных для ОГЭ церебральных изменений, однако целесообразно проводить повторные динамические исследования, что позволяет более четко дифференцировать изменения вследствие вазогенного отека мозгового вещества от ишемического очагового поражения. Как и клиническая симптоматика, нейрорадиологические изменения при ОГЭ подвергаются отчетливому обратному развитию на фоне адекватного лечения, прежде всего — быстрого снижения повышенного АД.

Лечение. Современный подход к лечению ОГЭ требует обязательной госпитализации этих больных в палату интенсивной терапии или реанимационное отделение, где имеется необходимое оборудование для проведения интенсивной терапии и непрерывного мониторинга витальных функций. Пациенты с ОГЭ должны наблюдаться неврологом и реаниматологом, по показаниям — врачами других специальностей.

Принципы медикаментозного вмешательства у данной категории больных базируются на ведущих патогенетических механизмах развития ОГЭ и особенностях ее клинических проявлений. Основные направления первоочередной терапии включают в себя: снижение АД, мероприятия, направленные на борьбу с отеком мозга, противосудорожное лечение.

Рекомендуется первоначальное снижение среднего АД на 20–25% от исходного уровня или ДАД до 100–110 мм рт. ст. (что не выходит за рамки границ ауторегуляции

МК), а затем при необходимости – до показателей АД на 10–15% выше привычных цифр. Средствами выбора являются ИАПФ (каптоприл, эналаприл), альфа-адреноблокаторы (урапидил, Эбрантил®), периферические вазодилататоры (нитропруссид натрия). Не исключается назначение гипотензивных препаратов центрального действия (клонидин) и ганглиоблокаторов (пентамин, арфонад). При ОГЭ, ассоциированной с феохромоцитомой, препаратом первой линии является фентоламин (регитин). Выбор перечисленных средств обусловлен, прежде всего, быстро наступающим гипотензивным эффектом. Купирование отека мозга при ОГЭ осуществляется при помощи салуретиков – фуросемид, торасемид (Диувер®), этакриновая кислота, которые также способствуют снижению АД. При наличии метаболического ацидоза может быть показано внутривенное введение бикарбоната натрия. При судорожном синдроме используют диазепам.

Критерием эффективности лечения ОГЭ является обратное развитие клинической симптоматики в ответ на быстрое снижение АД, что может также рассматриваться в качестве дифференциально-диагностического признака отличия от инсультов (см. также *Гипертонический криз*).

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ – клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов нарушения систолической и/или диастолической функции сердца (сниженного сердечного выброса, недостаточной перфузии тканей, повышенного давления в капиллярах легких, застоя в тканях). Выделяют впервые возникшую острую сердечную недостаточность (ОСН) у больных без известного нарушения функции сердца в анамнезе, а также острую декомпенсацию ХСН. При быстром развитии ОСН, в отличие от постепенно нарастающей симптоматики и острой декомпенсации ХСН, признаки задержки жидкости в организме обычно отсутствуют.

Клинические варианты:

- впервые возникшая декомпенсация ХСН;
- гипертензивная ОСН (симптомы ОСН у больных с относительно сохранной функцией ЛЖ в сочетании с высоким АД и рентгенологической картиной венозного застоя в легких или отека легких);
- кардиогенный шок – клинический синдром, характеризующийся гипоперфузией тканей из-за ОСН, которая сохраняется после коррекции преднагрузки;
- сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом – симптомы ОСН у больных с высоким МОС, обычно в сочетании с тахикардией, теплыми кожными покровами и конечностями, застоем в легких и иногда низким АД (септический шок).

Причины. ОСН возникает за счет сердечных и несердечных причин, которые могут быть преходящими или вызывать необратимое повреждение сердца. Дисфункция сердца может быть связана с расстройством систолической или диастолической функции миокарда (ишемия, инфекция, выраженная гипертрофия и другие причины нарушенного расслабления миокарда), острой дисфункцией клапанов, тампонадой сердца, нарушениями ритма или проводимости, а также несоответствием пред- или постнагрузки. Многочисленные несердечные заболевания способны привести к ОСН, в основном, за счет влияния на пред- и постнагрузку: увеличение постнагрузки при системной АГ или легочной гипертензии, массивной тромбоэмболии легочной артерии; увеличение преднагрузки при повышенном поступлении жидкости или ее сниженном выведении (почечная недостаточность, эндокринные заболевания); синдром высокого сердечного выброса при инфекции, тиреотоксикозе, анемии, болезни Педжета, ятрогениях.

Диагноз ОСН основывается на клинических симптомах и результатах дополнительных методов обследования: ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ, определение

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

уровня биомаркеров в крови. Основным симптомом ОСН является одышка, а ведущим клиническим синдромом — низкий сердечный выброс или симптомы застоя крови. Необходимо также оценить наличие и выраженность систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ или правого желудочка.

Неотложное лечение ОСН заключается в быстрой стабилизации гемодинамики и уменьшении симптомов (одышки и/или слабости). Улучшение параметров гемодинамики, прежде всего сердечного выброса и ударного объема ЛЖ, давления заклинивания легочной артерии и давления в правом предсердии, подтверждает эффективность лечения. Лечение больных включает оксигенотерапию, использование наркотических анальгетиков, вазодилататоров (нитраты, нитропруссид натрия), петлевых диуретиков (фуросемид, Диувер®), ИАПФ, инотропных средств (допамин, добутамин, левосимендан). При некоторых заболеваниях срочное хирургическое вмешательство способствует улучшению прогноза. Хирургические методы лечения включают реваскуляризацию миокарда, коррекцию анатомических дефектов сердца, в том числе протезирование и реконструкцию клапанов, механические средства временной поддержки кровообращения.

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ. Термин «острый коронарный синдром» получил широкое распространение в последние 10 лет для обозначения обострения ИБС. По определению Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), ОКС — «термин, обозначающий любую группу клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый ИМ или стенокардию. Включает в себя понятия нестабильной стенокардии, острого ИМ, ИМ без подъема или с подъемом сегмента *ST*, ИМ, диагностированный по изменениям ферментов и/или биомаркеров, по поздним ЭКГ-признакам».

Термин «ОКС» был введен в клиническую практику, когда выяснилось, что вопрос о применении некоторых активных методов лечения, в частности тромболитической терапии, должен решаться быстро, нередко до постановки окончательного диагноза ИМ. Тогда же было установлено, что характер необходимого экстренного вмешательства определяется положением сегмента *ST* относительно изоэлектрической линии на ЭКГ: при смещении сегмента *ST* вверх тромболитическая терапия является эффективной, при отсутствии подъема *ST* эта терапия неэффективна. Подъем сегмента *ST* является, как правило, следствием трансмуральной ишемии миокарда и возникает при наличии полной окклюзии одной из магистральных коронарных артерий. Другие изменения конечной части желудочкового комплекса обычно наблюдаются при стенозах коронарных артерий пристеночным тромбом.

Термин «ОКС» используется, когда диагностической информации еще недостаточно для окончательного суждения о наличии или отсутствии очагов некроза в миокарде, и является рабочим диагнозом в первые часы или сутки заболевания, тогда как понятия «инфаркт миокарда» и «нестабильная стенокардия» (ОКС, не закончившийся появлением признаков некроза миокарда) сохраняются для использования при формулировании окончательного диагноза.

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО представляет собой клапанное сообщение между предсердиями, обеспечивающее в эмбриональном периоде прохождение артериальной крови в левое предсердие из правого, минуя нефункционирующие сосуды легких. Данный механизм необходим для снабжения эмбриона кислородом, и преждевременное внутриутробное закрытие овального окна ведет к гибели плода.

Возникновение ООО связано с процессом эмбриогенеза МПП, формирующейся к концу 4-й недели внутриутробного развития плода. Сердце к этому сроку состоит из двух отделов — предсердия и желудочка. Между ними с вентральной и дорсальной сторон формиру-

ются две эндокардиальные подушки. Из краниальной стенки предсердия развивается первичная МПП, которая на 6-й неделе сливается с дорсальной и вентральной подушками и завершает разделение предсердий. Изначально в МПП сохраняется первичное отверстие, которое впоследствии закрывается. В краниальной части первичной МПП формируется вторичное межпредсердное отверстие, после образования которого справа от первичной перегородки появляется вторичная МПП. В дальнейшем вторичная перегородка принимает участие в формировании овальной ямки и клапанного аппарата между двумя предсердиями, обеспечивающего поступление крови из правого предсердия в левое. В момент рождения ребенка усиливается кровоток по легочным венам, поток из правого предсердия в левое уменьшается и вскоре прекращается. Вследствие изменения градиента давления клапан ООО плотно прилегает к МПП и межпредсердная коммуникация перестает функционировать.

У большинства людей после рождения овальное окно закрывается на 1–2-м году жизни, однако у 27–30% лиц в популяции оно остается открытым. Незаращение овального окна у взрослых является отражением нормального эмбриогенеза МПП, при этом наличие клапана над овальной ямкой препятствует сбросу крови справа налево, поскольку давление в левом предсердии больше, чем в правом.

ООО рассматривается в качестве одной из основных причин ПЭ. Отмечено значительное преобладание ООО у больных, перенесших инсульт, по сравнению с группой здоровых лиц. Также была выявлена большая распространенность ООО у больных, перенесших криптогенный инсульт, по сравнению с пациентами с установленной причиной нарушения мозгового кровообращения. У лиц в возрасте до 55 лет с криптогенным инсультом ООО обнаруживается достаточно часто – в 31–66% наблюдений. С другой стороны, с учетом относительно широкой распространенности ООО у здоровых лиц наличие его оценивается не как патология, а как вариант нормального строения сердца. Этому соответствуют популяционные исследования, продемонстрировавшие, что риск инсульта у здоровых молодых лиц с ООО составляет менее 0,1% в год и сопоставим с таковым у лиц без ООО. Вероятно, для реализации механизма ПЭ у пациентов с ООО необходимо сочетание нескольких факторов, включая наличие коагулопатии, тромбообразования в венозной системе, а также индивидуальные морфологические (окончатый тип строения) и функциональные (выраженный шунт) характеристики ООО.

Вторичная профилактика у пациентов с криптогенным инсультом и ООО основывается на применении тромбоцитарных антиагрегантов. По мнению экспертов АНА/ASA 2011 г., оснований для того, чтобы рекомендовать транскатетерное закрытие ООО пациентам с первым инсультом, сегодня явно недостаточно (см. также *Парадоксальная эмболия*).

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК – это врожденный порок сердца, характеризующийся наличием аномального сосудистого сообщения между аортой и легочной артерией. Открытый артериальный проток может встречаться в изолированной форме либо сочетаться с другими сердечно-сосудистыми аномалиями. Ранее он носил название «незаращенный боталлов проток» по имени врача Leonardo Botallo. Однако первые описания открытого артериального протока были сделаны тысячелетием ранее и принадлежат Галену. Во внутриутробном периоде открытый артериальный проток есть у всех, это нормальный компонент кровообращения плода. У плода смешанная кровь поступает в правые отделы сердца и изгоняется правым желудочком в легочную артерию, а оттуда через открытый артериальный проток (так как легкие не функционируют) попадает в нисходящую аорту. После первого вдоха легочные сосуды раскрываются, давление в правом желудочке падает, открытый артериальный проток постепенно перестает функционировать и закрывается

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

(облитерируется). Облитерация протока происходит в различные сроки. У 1/3 детей он закрывается к двум неделям, у остальных — в течение восьми недель жизни.

Нарушения гемодинамики при открытом артериальном протоке связаны с аномальным сбросом крови из аорты в легочную артерию, так как давление в аорте гораздо выше, чем в легочной артерии. Объем сбрасываемой крови зависит от размеров протока. В результате нарушений кровообращения в большой круг циркуляции поступает меньший, чем положено, объем крови, от чего страдают жизненно важные органы (мозг, почки), скелетная мускулатура. Проходя через сосуды легких, эта кровь возвращается в левое предсердие, ЛЖ, которые, испытывая чрезмерную нагрузку, увеличиваются в размерах (гипертрофируются), затем под влиянием все возрастающего объема перенасыщенной кислородом крови происходят изменения сосудов легких и возникает легочная гипертензия.

Наиболее тяжелыми периодами являются фаза адаптации в период новорожденности и фаза терминальной легочной гипертензии у детей старшего возраста. В эти периоды дети погибают от сердечной недостаточности, ОНМК, пневмоний, ИЭ. Средняя продолжительность жизни при открытом артериальном протоке без оперативного лечения — 25 лет, хотя многие больные при узком и длинном открытом артериальном протоке доживают до пожилого возраста. Опасным осложнением открытого артериального протока даже в случае его асимптомного (скрытого) течения является ИЭ, который развивается вследствие того, что аномальный поток крови, поступающей через проток, травмирует его стенку, зачастую недоразвитую, и стенку легочной артерии. В травмированной зоне сосуда развивается инфекция, растут тромботические массы, которые могут отрываться от сосуда и уноситься кровью в другие места, закупоривая сосуды жизненно важных органов. Наличие открытого артериального протока достоверно подтверждается при ЭхоКГ, которую необходимо проводить детям с подозрением на ВПС, независимо от возраста (см. также *Врожденные пороки сердца, Парадоксальная эмболия*).

П

ПАРАДОКСАЛЬНАЯ ЭМБОЛИЯ. Термин «парадоксальная эмболия» применяют для обозначения факта проникновения эмбола из венозной системы в артериальную. Необходимыми условиями ПЭ являются артериовенозные сообщения в сердце или малом круге кровообращения и источник эмболов в венозной системе. При ПЭ эмболы, поступающие из венозной системы или возникающие непосредственно в правом предсердии (например, при сопутствующей АМПП), проникают в левые камеры сердца, а затем — в систему большого круга кровообращения. Попадание эмбола в сосуды головного мозга может приводить к развитию ишемического инсульта или ТИА.

К основным причинам, обуславливающим существование механизма ПЭ, относят истинные дефекты МЖП, МПП и ООС. Дефекты МЖП обнаруживаются реже и могут выявляться как в виде изолированных пороков, так и в комплексе с другими анатомическими изменениями камер сердца. Встречаются врожденные и приобретенные (например, после перенесенного ИМ) дефекты МЖП, которые без труда выявляются с помощью ТТЭхоКГ. К врожденным изменениям, сопровождающимся септальными дефектами, относят порок Эйзенменгера (дефект МЖП с расширением легочного ствола и недостаточностью его клапана), единый желудочек сердца, общий АВ-канал. Кроме того, описана ПЭ через открытый артериальный проток и ЛШ.

Предлагаются различные методы инструментальной диагностики, которые могли бы с максимальной точностью и достоверностью выявлять причины ПЭ. В настоящее время лидирующие позиции среди методов верификации ПЭ занимают такие неинвазивные методы исследования, как ТТЭхоКГ и ЧПЭхоКГ, а также транскраниальная доплерография (ТКД). Все эти методики широко используются в клинической практике и зарекомендовали себя как безопасные и информативные.

Чреспищеводная эхокардиография обладает преимуществом перед трансторакальной вследствие расположения датчика максимально близко к перегородке, а высокая частота ультразвукового луча обеспечивает наилучшую визуализацию. Этот метод позволяет изучить состояние МПП и не только выявить ООС, но и оценить его анатомический размер и тип строения. С помощью цветового доплеровского кодирования можно получить представление о направлении и объеме шунтирующего потока крови. Также можно визуализировать сопутствующие нарушения: тромбоз, АМПП и т. д.

Методики исследований с контрастом. Для скрининговой оценки наличия шунтирующего кровотока предложены различные методики внутривенного контрастирования с использованием индифферентных растворов, содержащих микрочастицы (обычно газовые микропузырьки), которые наилучшим образом отражают ультразвуковой луч. Возникающее при этом усиление акустического отражения ведет к значительному увеличению амплитуды эхосигнала. Используемые вещества не оказывают токсического воздействия на организм и не вызывают побочных эффектов. В большинстве исследований в качестве основы для контраста используют 0,9% раствор хлорида натрия (физиологический раствор).

Приготовление и введение контрастного вещества, содержащего газовые пузырьки, проводится следующим образом. В кубитальную вену устанавливают катетер, к которому с помощью гибкой полимерной трубки присоединяют тройник с двумя фиксированными к нему шприцами объемом 20 мл каждый. В первый шприц набирается 9 мл физиологического раствора и 0,5 мл крови пациента, во второй — 1 мл стерильного воздуха. После этого специальной заглушкой перекрывается доступ к вене и открывается доступ к другому шприцу. При помощи поршней содержимое двух шприцев в течение 15–20 с интенсивно смешивалось до образования контраста с микропузырьками воздуха, и им наполняется один из шприцев. Затем открывают интравенозный доступ, и приготовленный контраст вводится в течение 4–5 с.

Контрастное билатеральное транскраниальное доплеровское мониторирование — один из методов регистрации МЭС в СМА. Используется головной шлем с фиксированными к нему двумя ультразвуковыми датчиками с частотой сигнала 2 МГц. При наличии адекватных акустических височных окон на глубине 50–60 мм от поверхности головы лоцируют сигнал от обеих СМА, затем активируют режим эмболдетекции и производят мониторинг кровотока в течение 30 мин для исключения фоновых МЭС. После этого в продолжающемся режиме эмболдетекции осуществляют вышеописанную пробу с контрастированием. МЭС в артериях регистрируются в виде высокоинтенсивных сигналов, выходящих за верхнюю огибающую кривую доплеровского спектра, что характерно для воздушной микроэмболии.

Трансторакальная контрастная эхокардиография также может быть применена в качестве диагностики механизма ПЭ. Визуализация осуществляется из апикальной четырехкамерной позиции, которая наиболее оптимальна для регистрации контраста во всех отделах сердца. Исследование проводится как в покое, так и с использованием пробы Вальсальвы. На наличие ООС указывает появление эхосигналов в левом предсердии в течение первых трех кардиоциклов после полного заполнения контрастом правого предсердия. Сигналы,

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

зарегистрированные после окончания третьего кардиоцикла, считаются поздними и свидетельствуют в пользу ЛШ (см. также *Легочный шунт, Открытое овальное окно*).

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА — см. *Профилактика*.

ПЕРИКАРДИТ — инфекционное или неинфекционное (асептическое) воспаление висцерального и париетального листков перикарда. Перикардит встречается при многих заболеваниях внутренних органов, являясь или их осложнением, или одним из клинических проявлений болезни. Все перикардиты в зависимости от этиологии можно подразделить на три большие группы: идиопатические, инфекционные и неинфекционные. Наибольшее значение в практике врача имеют перикардиты, развивающиеся при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах, нарушениях метаболизма (почечной недостаточности, подагре), травме сердца, метастазах опухолей в органы грудной клетки. Перикардит сопутствует, как правило, ревматическим порокам сердца, эндокардитам, декомпенсированной ХСН, постоянной форме ФП. Гемодинамическое значение перикардиального выпота определяется объемом и скоростью его накопления, а также состоянием листков перикарда. Медленное накопление воспалительного экссудата сопровождается постепенным растяжением наружного листка перикарда, заполнением перикардиальных карманов и медленным увеличением объема полости. В этих случаях повышения внутривнутриперикардиального давления долго не происходит и внутрисердечная гемодинамика заметно не изменяется.

Диагноз перикардита ставится на основании анамнеза, физикального исследования, рентгенографии грудной клетки и характерной динамики ЭКГ. Для перикардита характерна сильная, острая боль за грудиной, иррадирующая в шею, плечи, спину. Для перикардита патогномоничен шум трения перикарда, лучше всего выслушивающийся снизу у левого края грудины. Изменения ЭКГ заключаются в динамике сегментов *PQ*, *ST* и зубца *T*. При рентгенографии грудной клетки выявляется расширение сердечной тени, что указывает на перикардиальный выпот. В этом случае показана ЭхоКГ.

Терапевтическая тактика заключается в лечении основного кардиального заболевания. Если перикардиальный выпот накапливается быстро, то растяжения наружного листка перикарда, адекватного увеличенному объему жидкости, не происходит и давление в полости перикарда существенно возрастает. Это приводит к сдавлению камер сердца и резкому уменьшению диастолического наполнения желудочков с последующим развитием тампонады сердца. В этих случаях может потребоваться перикардиоцентез.

ПОЛИПРАГМАЗИЯ — назначение пациенту более четырех препаратов одновременно. Полипрагмазия в реальной практике имеет место у 56% пациентов моложе 65 лет и у 73% больных старше 65 лет. Полипрагмазия делает непредсказуемым результат фармакодинамического и фармакокинетического лекарственного взаимодействия. Прием двух препаратов приводит к лекарственным взаимодействиям у 6% пациентов, пяти препаратов — увеличивает их частоту до 50%. При приеме 10 препаратов риск нежелательных лекарственных взаимодействий достигает 100%.

Стратегией индивидуализации фармакотерапии при полиморбидной патологии является минимизация количества лекарственных препаратов, подбор оптимальных комбинаций с потенцирующим положительным эффектом на орган и/или параметр-мишень для коррекции каждой из нозологий, профилактика взаимоусиления побочных эффектов. Многие лекарственные препараты, применяемые у больных с сочетанием цереброваскулярной и кардиальной патологии, могут вызывать негативные гемодинамические эффекты, вступать во взаимодействие с рядом лекарственных средств других групп и в результате — оказывать нежелательное действие при приеме в обычных дозах. В практике кардионеврологии представляется целесообразным приоритетное использование препаратов, перечень показаний к

приему которых максимально совпадает с верифицированными у пациента патологическими процессами. Подход «один препарат для нескольких заболеваний» позволяет снизить риск полипрагмазии, а также оптимизировать фармакоэкономические аспекты лечения.

Учитывая множественность клинических симптомов и многоплановость механизмов их появления, существует высокий риск полипрагмазии, поэтому предпочтение отдается препаратам с полимодальным действием. Один из них — Кавинтон[®], ведущий фармакологический эффект которого проявляется в нормализации сосудистого тонуса и улучшении МК. Препарат способен улучшать реологические свойства крови, восстанавливая оптимальный уровень микроциркуляции, обладает селективным церебральным сосудорасширяющим, метаболическим, нейропротективным и антиагрегантным эффектом. Выпускается в ампулированной и таблетированной формах.

Знание рациональных, нерациональных и опасных комбинаций очень важно, так как повышает эффективность лечения и способствует снижению риска побочных реакций комбинированной фармакотерапии. В настоящее время имеется достаточное количество комбинированных препаратов, обладающих синергическими свойствами, таких как лизиноприл в сочетании с гидрохлоротиазидом (Ко-Диротон[®]), лизиноприл с амлодипином (Экватор[®]) и т. д., что помогает улучшить приверженность пациентов лечению.

ПОРОК СЕРДЦА — стойкое патологическое изменение в строении сердца, нарушающее его функцию. Пороки сердца бывают врожденные и приобретенные. Врожденные пороки сердца возникают в результате нарушения нормального развития сердца и магистральных сосудов во внутриутробном периоде или связаны с сохранением после рождения особенностей внутриутробного кровообращения. В возникновении приобретенных пороков сердца основная роль принадлежит ревматическому, инфекционному и асептическому эндокардитам, дегенеративным изменениям, сифилису, травмам, опухолям (см. также *Аортальная недостаточность, Аортальный стеноз, Врожденные пороки сердца, Дегенеративные пороки сердца, Митральная недостаточность, Митральный стеноз, Ревматическая болезнь сердца*).

ПОСТИНФАРКТНЫЙ КАРДИОСКЛЕРОЗ — одна из форм ИБС, которая является прямым следствием перенесенного ИМ. ПИКС — это поражение сердечной мышцы вследствие развития в ней рубцовой ткани в виде участков фиброза различной величины и распространенности, замещающих миокард.

Критериями ранее перенесенного ИМ служат:

- появление новых патологических зубцов Q на ЭКГ. Больной может помнить или не помнить предшествующие симптомы. Биохимические маркеры некроза миокарда могут нормализоваться в зависимости от времени, прошедшего с момента начала ИМ;

- полученные с помощью визуализирующих методов свидетельства потери жизнеспособного миокарда, локальное истончение стенки и нарушение локальной сократимости при отсутствии указаний на их неишемическую природу;

- признаки зажившего или заживающего ИМ, выявленные при патологоанатомическом исследовании.

Локальный гипокинез/акинез и аневризма ЛЖ, являющиеся следствием ПИКС, рассматриваются в качестве самостоятельных источников церебральной эмболии (см. также *Инфаркт миокарда, Источники кардиогенной эмболии, Ишемическая болезнь сердца, Кардиоэмболический инсульт*).

ПРЕССОРНАЯ ТЕРАПИЯ — мероприятия, направленные на повышение АД. Это может быть необходимо при выраженных нарушениях центральной гемодинамики. Причиной низкого АД, сопровождающегося неврологической симптоматикой, могут послу-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

жить идиопатическая и ортостатическая артериальная гипотензия, кардиогенный коллапс и шок, кардиальные аритмии, ятрогенная артериальная гипотензия, анафилактические реакции, кровопотеря.

В остром периоде ишемического инсульта прессорная терапия может понадобиться при относительно низких значениях АД. Существует U-образная зависимость между уровнем АД в острейшую фазу инсульта и исходом заболевания. Уровень САД ниже 120 мм рт. ст. сопряжен с увеличением объема инфаркта мозга и увеличением частоты фатальных кардиальных осложнений. При артериальной гипотензии у больных с кровоизлиянием церебральная гемодинамика существенно ухудшается из-за снижения перфузионного давления. Артериальная гипотензия может быть следствием различных причин, из которых важнейшими являются острый ИМ, нарушение ритма сердца с резким падением сердечного выброса, тромбоэмболия легочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, гиповолемия другого происхождения, неконтролируемая терапия диуретиками и другими АГП. При артериальной гипотензии (САД ниже 110 мм рт. ст.) назначают объемозамещающую терапию (низкомолекулярные декстраны, плазму, солевые растворы). Если после коррекции дефицита объема циркулирующей крови сохраняется артериальная гипотензия (особенно при значительном снижении САД – менее 90 мм рт. ст.), применяют препараты вазопрессорного действия: допамин, норэпинефрин, фенилэфрин, мидодрин (см. также *Артериальная гипотензия, Терапия синкопе*).

ПРЕХОДЯЩИЕ ПОТЕРИ СОЗНАНИЯ – эпизоды утраты сознания с потерей мышечного тонуса, характеризующиеся быстрым началом, короткой продолжительностью и полным спонтанным восстановлением. В отечественной литературе синонимом ППС служит термин «обморок».

В современной классификации, принятой Европейским сообществом кардиологов в 2009 г., все ППС разделяются на травматические и нетравматические формы. К первым можно отнести сотрясение головного мозга, которое обычно сопровождается кратковременной потерей сознания. В свою очередь, нетравматические ППС подразделяются на синкопе, эпилептические припадки, психогенные ППС и другие редкие причины: варианты каталепсии, чрезмерная дневная сонливость (см. также *Синкопе*).

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ (комплаентность) – это степень совпадения поведения пациента с рекомендациями врача. Наиболее часто приверженность в отношении лекарственной терапии определяется как прием по крайней мере 80% препаратов от рекомендованного списка. Примерами неприверженности терапии являются прием несоответствующей дозы лекарственного препарата, неправильное время приема, перерывы, полное несоблюдение рекомендаций, пропуски визитов к врачу.

ПРОБА ВАЛЬСАЛЬВЫ. Проба состоит в следующем: больного просят натужиться в течение некоторого времени. Для стандартизации пробы пациент дует через мундштук с манометром до тех пор, пока давление в нем не достигнет уровня 40 мм рт. ст. Продолжается проба в течение 15 с, и все это время измеряется ЧСС. Проба проводится в положении обследуемого сидя либо лежа на спине.

При проведении пробы выделяют четыре фазы. Первая фаза наступает сразу после начала напряжения. В этот момент быстро увеличивается внутригрудное давление, что вызывает незначительный подъем АД в течение 2–3 с, а также может снижаться ЧСС. Вторая фаза характеризуется снижением венозного возврата, вызывающим прогрессивное снижение сердечного выброса и АД. В результате повышаются ЧСС и ОПСС. ЧСС увеличивается в первые 10 с, уровень АД восстанавливается через 5 с. Третья фаза – это период начала расслабления, во время которого происходит снижение внутригрудного да-

вления, сопровождающееся увеличением венозного наполнения легких, что, в свою очередь, приводит к дальнейшему снижению сердечного выброса, уменьшению давления крови и рефлекторному увеличению ЧСС. В четвертой фазе повышается сердечный выброс и увеличивается АД, в то время как ОПСС все еще остается увеличенным. Это, в свою очередь, вызывает рефлекторную брадикардию и расширение периферических сосудов для нормализации гемодинамики.

В кардионеврологии описываемая проба проводится для оценки состояния ВСР с помощью коэффициента отношения Вальсальвы, определяемого как отношение самого длинного интервала $R-R$ после пробы к самому короткому интервалу $R-R$ во время периода напряжения (2–3-я фаза). В норме коэффициент должен превышать 1,2. Пробу также используют для идентификации шунтирующего кровотока между правыми или левыми камерами сердца при подозрении на парадоксальную церебральную эмболию (см. также *Парадоксальная эмболия*).

ПРОВОДЯЩАЯ СИСТЕМА СЕРДЦА предназначена для ритмической генерации импульсов, вызывающих ритмическое сокращение миокарда, и проведения этих импульсов по сердцу. Благодаря проводящей системе предсердия и желудочки сокращаются последовательно: предсердия сокращаются на 1/16 с раньше желудочков, что способствует полному наполнению желудочков кровью до начала их систолы. Кроме того, проводящая система сердца обеспечивает одновременное сокращение всех участков желудочков для мощного подъема давления в них во время систолы. В состав проводящей системы входят: синусовый узел, предсердные межузловые пучки, АВ-узел, АВ-пучок, левая и правые ножки АВ-пучка, состоящие из волокон Пуркинью.

Синусовый (синоатриальный) узел — это водитель синусового ритма, представляющий собой небольшую эллипсовидную пластинку шириной 3 мм, длиной 15 мм и толщиной 1 мм, состоящую из атипических кардиомиоцитов. Он расположен в месте впадения верхней полой вены в правое предсердие и обладает свойством автоматизма.

Клетки синусового узла не содержат сократительных филаментов, непосредственно контактируют с близлежащими сократительными волокнами предсердий, поэтому потенциал действия, возникающий в синусовом узле, распространяется по миокарду предсердий во всех направлениях и достигает АВ-узла. Скорость проведения потенциала действия в сократительных волокнах составляет в среднем 0,3 м/с, однако в некоторых небольших пучках предсердных волокон скорость значительно выше — до 1 м/с. Всего в предсердиях имеется четыре пучка: передний межпредсердный и передний, средний и задний межузловые. Высокая скорость проведения в межпредсердных пучках объясняется тем, что они состоят из волокон специализированной проводящей системы, сходных с волокнами Пуркинью желудочков.

Атриовентрикулярный узел располагается в переднемедиальной части правого предсердия перед устьем коронарного синуса и обеспечивает проведение электрического импульса от предсердий к желудочкам. Проводящая система сердца организована таким образом, что сердечный импульс от предсердий к желудочкам переходит не слишком быстро. Эта задержка (0,09 с) позволяет предсердиям перекачать кровь в желудочки до того, как начнется систола желудочков. Именно в АВ-узле и прилежащих к нему проводящих волокнах происходит задержка проведения возбуждения к желудочкам.

Атриовентрикулярный пучок служит продолжением АВ-узла и состоит из двух частей: часть, проводящая АВ-фиброзную перегородку, где происходит еще небольшая (0,04 с) задержка проведения импульса, и дистальная часть. Особой характеристикой АВ-пучка является его полная неспособность (за исключением патологических состояний) проводить потенциалы действия в обратном направлении — от желудочков к предсердиям, что

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

делает невозможным обратный ход сердечных импульсов. Помимо АВ-пучка миокард предсердий отделен от миокарда желудочков непрерывной фиброзной перегородкой, которая является надежным барьером для распространения импульсов от предсердий к желудочкам по любым другим путям. В случае редкой патологии дополнительный мышечный мостик проходит через АВ-перегородку, способствуя проведению сердечного импульса от желудочков к предсердиям и развитию аритмий.

Ветви атриоventрикулярного пучка. После прохождения через фиброзный барьер дистальная часть АВ-пучка следует вдоль МЖП на 5–15 мм по направлению к верхушке сердца и делится на правую и левую ветви (ножки пучка Гиса), которые лежат под эндокардом по обе стороны МЖП. Каждая ножка направляется к верхушке сердца, разветвляясь на многочисленные мелкие веточки, состоящие из волокон Пуркинье, которые пронизывают примерно 1/3 толщины стенки желудочков и, в конце концов, контактируют с сократительными миокардиальными волокнами.

Волокна Пуркинье имеют свойства, прямо противоположные свойствам узловых волокон. Они представляют собой крупные волокна и проводят возбуждение со скоростью от 1,5 до 4 м/с, которая в 6 раз больше скорости проведения в миокарде желудочков и в 150 раз больше, чем скорость проведения в волокнах АВ-узла. От момента, когда сердечный импульс по ножкам АВ-пучка поступает к МЖП, до момента, когда он достигает конечных волокон Пуркинье, проходит всего 0,03 с. Такая высокая скорость проведения сердечных импульсов обуславливает практически одномоментный охват возбуждением всей массы миокарда желудочков (см. также *Блокады проводящей системы сердца*).

ПРОГНОЗ – предсказание будущего течения болезни. Прогноз может быть сделан как для клинического, так и для естественного течения болезни. Под клиническим течением подразумевается развитие болезни при оказании пациенту медицинской помощи, т. е. когда на ход событий влияет лечение. В отсутствие медицинского вмешательства прогноз относится к естественному течению болезни – к тому, что произойдет с больным, если он не будет лечиться. Так, даже в странах с развитой системой медицинской помощи многие больные не получают лечения, так как не обращаются за помощью или отказываются от нее. Прогноз может быть ближайшим и отдаленным. Например, по отношению к инсульту ближайший прогноз отражает клиническое течение заболевания в острой фазе и определяется, в первую очередь, выживаемостью больных. Отдаленный прогноз при инсульте складывается из многих факторов и учитывает степень инвалидизации, повторные инсульты, кардиальные осложнения, смертельные исходы и их причины. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений в отдаленные сроки после инсульта являются одной из основных задач кардионеврологии (см. также *Кардионеврология*).

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ – состояния, связанные с конкретными исходами заболевания. Прогностические факторы изучаются у больных и помогают идентифицировать группы пациентов с одной болезнью, но с разным прогнозом. Это является принципиальным отличием от ФР, исследование которых проводят на здоровых людях. ФР не обязательно совпадают с прогностическими факторами, причем для одного и того же заболевания эти факторы могут быть совершенно разными. Например, низкое АД снижает риск возникновения острого ИМ или инсульта, но служит неблагоприятным прогностическим фактором в остром периоде ИМ или ишемического инсульта (см. также *Факторы риска*).

ПРОЛАПС МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА. Термин «пролапс митрального клапана» был предложен в 1966 г. J. Criley и соавт. и обозначает клапанную аномалию, при которой одна или обе створки митрального клапана прогибаются во время систолы желудочков в левое предсердие. Данная патология считается одной из самых распространенных клапанных ано-

малый, ее частота в популяции составляет, по данным разных источников, от 1,8–3,8 до 15%. Гистологически и гистохимически у половины больных с ПМК обнаруживают миксоматозное перерождение структур клапанного аппарата, проводящей системы сердца и внутриклеточных структур. Миксоматозная дегенерация характеризуется диффузным поражением фиброзного слоя, деструкцией и фрагментацией коллагеновых и эластических волокон, усиленным накоплением гликозаминогликанов во внеклеточном матриксе. Макроскопически створки клапана выглядят утолщенными, увеличенными в размере. Прикрепляющиеся к створкам хорды на всем протяжении фрагментарно утолщены, имеют участки надрывов.

Считается, что у 1–2% больных с ПМК в течение года возникают серьезные осложнения в виде прогрессирующей митральной недостаточности, сердечной недостаточности, ИЭ и тромбоэмболического синдрома. Неврологические осложнения при ПМК могут быть представлены ТИА, ишемическими инсультами и мигренью. Наиболее актуальной у этих больных является проблема нарушений мозгового кровообращения, обусловленных тромбоэмболией с миксоматозно измененных створок клапана, которые выступают как основной субстрат для формирования микро- и макротромбов. Кроме того, нельзя исключить возможность отрыва фрагментов самих створок. ПМК часто ассоциируется с другими потенциальными источниками эмболии. К ним относится, прежде всего, пароксизмальная или постоянная ФП. Наличие пролапса в рамках синдрома дисплазии соединительной ткани сердца сочетается также с ООС и АМПП. Все это необходимо учитывать при диагностике причин вероятного КЭИ, особенно у молодых пациентов.

ПРОТЕЗИРОВАННЫЕ КЛАПАНЫ СЕРДЦА. Тромбоэмболия является одним из самых серьезных осложнений протезированных клапанов сердца. Появление новых современных модификаций искусственных клапанов в значительной мере было обусловлено попытками уменьшения эмболических осложнений, прежде всего, церебральных. Давно ушли в прошлое вентильные (шаровые и полушаровые) протезы, отличавшиеся наиболее высокой эмбологенностью, и это позволяет сегодня пересмотреть место и значимость искусственных клапанов в ряду причин КЭИ. В настоящее время протезирование производят лепестковыми, шарнирными дисковыми, двустворчатými и разнообразными биологическими протезами. Последние изготавливаются из трупной твердой мозговой оболочки людей, из перикарда телят, из аортальных клапанов внезапно умерших молодых людей или из аортальных клапанов свиней, извлеченных непосредственно после забоя. В определенной степени, имплантация искусственного клапана по сути своей – компромисс, при котором один патологический клапан заменяется другим. Устанавливаемый протез имеет все черты аномального клапана: на нем всегда имеется градиент давления (следовательно, имеется его умеренный стеноз), различной степени регургитация (чаще незначительная), вещество протеза небезразлично для окружающих тканей и способно вызвать тромбоз.

Предпосылки к тромбообразованию создаются уже во время операции, обусловлены активацией тромбоцитарного и коагуляционного каскадов при контакте крови с искусственными материалами и поврежденной эндотелиальной поверхностью. Однако своевременная адекватная антикоагулянтная терапия минимизирует риск эмболических осложнений. Так, риск инсульта у больных с механическими клапанными протезами в аортальной позиции и получающих ОАК невелик и составляет менее 1% в год. Риск эмболических осложнений при протезированном митральном клапане несколько выше, чем при аортальном. Вероятно, именно поэтому среди больных с КЭИ пациенты с имплантированным митральным протезом встречаются чаще. Биопротезированные клапаны имеют более низкий эмболический потенциал по сравнению с механическими протезами. Ряд факторов способствует увеличению риска тромбоэмболии у лиц с протезированными клапанами сердца: неадекватная гипокоагуляция, лево-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

желудочковая недостаточность, ФП, тромбоз левых отделов сердца, предшествующая эмболия. Необходимо отметить, что сопутствующая ФП увеличивает риск эмболии при всех видах протезированных клапанов, особенно установленных в митральной позиции (см. также *Антикоагулянтная терапия, Источники кардиогенной эмболии, Кардиоэмболический инсульт*).

ПРОФИЛАКТИКА — действие, направленное на предупреждение события. Для снижения заболеваемости и смертности от ССЗ используются три стратегии профилактики:

- популяционная — воздействие на те особенности жизни и окружающей среды, которые увеличивают риск развития ССЗ среди всего населения;
- высокого риска — выявление и снижение уровней ФР у людей с повышенным риском развития ССЗ;
- вторичная профилактика — комплекс вмешательств, направленных на то, чтобы замедлить или остановить развитие заболевания у больных (выявление лиц с ранними стадиями заболевания и/или проведение соответствующих профилактических и лечебных мероприятий).

Первичная профилактика в первую очередь должна осуществляться на государственном уровне, в том числе и вне системы здравоохранения (запрет на курение в общественных местах, йодирование продуктов питания, хлорирование и фторирование воды). Первичная профилактика требует общественных и других усилий, направленных на уменьшение вероятности появления у человека ФР, которые могут привести к появлению заболевания. Четырехкратное преимущество первичной профилактики, по сравнению с вторичной, становится 12-кратным при учете сохранных лет жизни, а не только отсрочки летального исхода. Адекватная первичная профилактика БСК сохраняет в среднем 21 год жизни.

Первичная профилактика особенно важна с учетом того, что более 77% всех инсультов являются первичными. Имеются сведения о снижении частоты инсульта на 40% за 20-летний период наблюдения (Великобритания) благодаря внедрению превентивной терапии и популяционному снижению воздействия ФР. Практическое использование принципов здоровой жизни может привести к 80% снижению риска первого инсульта по сравнению с лицами, не модифицирующими свой образ жизни. Поэтому идентификация лиц с повышенным риском инсульта, разработка индивидуальных профилактических программ является основой предупреждения развития ОНМК.

Первичная профилактика инсульта является частью глобальной профилактики БСК, так как церебральные и коронарные осложнения имеют сходные сосудистые ФР, а пациенты с ишемическим инсультом отличаются повышенной угрозой развития ИМ, и наоборот. Это объясняет, почему в большинстве проспективных наблюдений в качестве суммарной конечной точки выступает комбинация частоты ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти.

Стратегия первичной профилактики БСК основывается на немедикаментозных и медикаментозных вмешательствах. Первые включают модификацию образа жизни, в том числе отказ от курения, избегание пассивного курения, соблюдение диеты, увеличение физической активности, нормализацию массы тела, умеренное употребление алкогольных напитков. Медикаментозные мероприятия включают лечение СД, антигипертензивную, антитромботическую и гиполипидемическую терапию. Доказано, что модификация образа жизни и снижение уровней ФР могут замедлить развитие ССЗ до появления клинических симптомов.

Вторичная профилактика. В кардионеврологии вторичная профилактика не ограничивается только профилактикой повторного ИМ или повторного инсульта. Под вторичной профилактикой подразумевается также предотвращение церебральных осложнений у пациентов с кардиальной патологией (ФП, АГ, ИБС и т. д.) и предупреждение кардиальных нарушений у пациентов, перенесших инсульт. Так, для улучшения прогноза отдален-

ного постинсультного периода во главу угла должны быть поставлены своевременное обнаружение и адекватная терапия заболеваний сердца, зачастую протекающих асимптомно. Однонаправленная тенденция к значительному возрастанию риска повторных инсультов и ИМ у пациентов с ССЗ обусловлена мультифокальным характером атеросклеротического процесса. Так, у больных с постинфарктным кардиосклерозом в 3–4 раза повышен риск ОНМК, а у пациентов с инсультом — в 2–3 раза риск ИМ, нестабильной стенокардии или ВСС. Поэтому у больных с инсультом обоснованно применение общетерапевтических принципов вторичной профилактики, направленной на предотвращение не только церебральных, но и кардиальных осложнений. При этом базовые позиции обнаруживают тесную параллель вторичной профилактики инсульта и ИБС и включают следующие стратегические направления:

- модификацию поведенческих факторов риска и лечение СД;
- антитромботическую терапию;
- антигипертензивную терапию;
- гиполипидемическую терапию;
- реконструктивные операции на брахиоцефальных и коронарных артериях.

Р

РЕВМАТИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА — это заболевание, характеризующееся, прежде всего, поражением клапанов сердца в виде краевого фиброза клапанных створок или развитием порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшихся после перенесенной острой ревматической лихорадки. Ревматическая болезнь сердца остается наиболее частой причиной смерти от ССЗ большей части населения земного шара в возрасте до 40 лет. Во многих развивающихся странах ревматическая болезнь сердца составляет почти половину всех случаев БСК. Заболеваемость ревматизмом в экономически развитых странах в настоящее время составляет менее 5 на 100 тыс. населения, в слаборазвитых — 27–100 на 100 тыс. населения в год.

Этиология и патогенез. Результаты эпидемиологических данных, клинических наблюдений, микробиологических, иммунологических и экспериментальных исследований убедительно показывают связь стрептококковой носоглоточной инфекции (бета-гемолитического стрептококка группы А) с ревматизмом. Подтверждением стрептококковой этиологии ревматизма являются: предшествующая атаке ревматизма стрептококковая инфекция (ангина, фарингит); увеличение заболеваемости ревматизмом во время вспышек ОРЗ, вызванной бета-гемолитическим стрептококком группы А; повышение титров стрептококковых антител; возможность резкого снижения заболеваемости ревматизмом и его рецидивов в результате противострептококковой профилактики и активного лечения стрептококковых очагов инфекции. Многими клинико-экспериментальными исследованиями показано, что некоторые вирусные инфекции (энтеровирусы, особенно кокки, вирус гриппа типа В и др.) также могут приводить к развитию острых, хронических или рецидивирующих поражений миокарда и клапанного аппарата сердца с формированием пороков сердца. Допускается возможность ассоциации вирусной и стрептококковой инфекции.

Важную роль в развитии болезни играет индивидуальная чувствительность организма к стрептококковой инфекции, что, очевидно, связано с генетически детерминированными изменениями в гуморальном и клеточном иммунитете. Определенное значение отводится наследственной предрасположенности к заболеванию. Встречаются так называемые

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

мые ревматические семьи, где заболеваемость в 2–3 раза выше, чем в обычной популяции. Установлен полигенный тип наследования данного заболевания.

Морфологически при ревматизме выделяют следующие фазовые изменения соединительной ткани: мукоидное набухание, фибриноидные изменения, некроз, клеточные реакции (инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами, образование гранулем Ашоффа–Талалаева), склероз. Ревматический процесс заканчивается, как правило, склерозированием. Об ограничении или обратимости процесса можно говорить только на стадии мукоидного набухания. При рецидивирующем течении ревматизма возникающие изменения соединительной ткани локализуются чаще всего на месте склероза или в процесс вовлекаются новые участки соединительной ткани.

Клиническая картина ревматизма чрезвычайно многообразна и зависит в первую очередь от остроты процесса, выраженности экссудативных, пролиферативных явлений, характера поражения органов и систем, срока обращения больного за медицинской помощью от начала заболевания и предшествующего лечения. В типичных случаях первая атака ревматизма возникает спустя 1–2 нед после перенесенной острой или обострения хронической стрептококковой инфекции (ангины, фарингита, острого респираторного заболевания). Заболевание может также развиться после сильного охлаждения без предшествующей инфекции. У части больных установить связь начала ревматизма с каким-либо воздействием не представляется возможным. Рецидивы ревматизма нередко возникают при интеркуррентных болезнях или вслед за ними, оперативных вмешательствах, нервно-психических и физических перенапряжениях.

Поражение сердца при ревматизме является ведущим синдромом. Ревматизм без явных сердечных изменений встречается редко. Ревматический процесс может поражать эндокард и перикард, но наиболее часто развивается по типу эндомиокардита. Клинические проявления болезни зависят от преобладания воспалительного процесса в том или ином слое сердца. В связи с тем что на практике нередко трудно выделить симптомы, свойственные ревматическому миокардиту, эндокардиту или перикардиту, используется термин «ревмокардит», под которым подразумевается одновременное поражение ревматическим процессом мио- и эндокарда, что чаще наблюдается при первой атаке ревматизма в первые недели от ее начала. Несмотря на трудности, все же желательно уточнить локализацию процесса.

Различают первичный ревмокардит, отражающий начальные проявления ревматизма, и возвратный, возникающий при рецидивах ревматического процесса, чаще на фоне поражения клапанного аппарата сердца.

Клиническими признаками ревмокардита являются боли в области сердца, одышка, тахикардия, ослабление тонов и шумы в сердце, перикардит, увеличение размеров сердца, объективные симптомы сердечной недостаточности, снижение или потеря трудоспособности. На ЭКГ может регистрироваться удлинение интервала $P-Q$, нарушения ритма и проводимости сердца.

Миокардит — обязательный компонент ревмокардита. Примерно у 2/3 больных он непременно сочетается с поражением эндокарда. При диффузном миокардите со значительным расширением полостей сердца может выслушиваться мезодиастолической или протодиастолический шум. Возникновение данных шумов связывается с развитием относительного митрального стеноза из-за резко выраженного расширения ЛЖ при повышенном сердечном выбросе вследствие лихорадки. Шумы эти в процессе лечения, как правило, исчезают. Диффузный миокардит встречается все реже. Чаще наблюдается очаговый миокардит, который характеризуется более легким клиническим течением. Это нередко приводит к ошибочной диагностике кардионевроза, тонзиллогенной кардиомиопатии.

Способствуют этому и незначительные изменения клинико-лабораторных показателей. Физикальные данные при этом, как правило, скудные. Границы сердца не изменены. При аускультации отмечаются ослабление I тона над областью верхушки сердца, иногда появление III тона, короткий систолический шум.

Ревматический эндокардит вовлекает в патологический процесс клапанный аппарат сердца и приводит к развитию порока сердца. При латентном течении ревматизма пороки развиваются чаще, чем при остром течении (соответственно 22 и 15%). Это объясняется трудностью своевременного выявления и ликвидации латентно текущего эндокардита. При ревматизме клапан аорты поражается более чем в 2 раза реже, чем митральный. Еще реже поражается трикуспидальный клапан, и очень редко – клапан легочной артерии.

Клиническая диагностика эндокардита (первичного вальвулита) основывается на эволюции систолического шума, выслушиваемого над областью верхушки сердца, реже в третьем межреберье слева от грудины. В ранней стадии ревматического вальвулита также может появиться непостоянный диастолический шум, что можно объяснить набуханием створок клапанов.

Ревматический перикардит обычно сочетается с ревматическим мио- и эндокардитом (панкардит), развивается при наиболее тяжелом течении ревматического процесса. Встречается крайне редко. Различают сухой (фибринозный) и экссудативный (серозно-фибринозный) перикардит. При сухом перикардите больные жалуются на постоянные тупые боли в области сердца. При объективном исследовании выслушивается шум трения перикарда у основания сердца, слева от грудины во втором-третьем межреберье. Грубое систолодиастолическое трение может определяться пальпаторно, держится оно чаще короткое время и исчезает в течение нескольких часов.

Диагностика. ЭхоКГ в сочетании с доплеровским исследованием обладает высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики ревмокардита и ревматических пороков сердца. Метод позволяет выявить структурные и функциональные изменения клапанов сердца, околочлапанных структур, оценить размеры камер сердца, состояние сердечной сократимости, вовлечение в процесс перикарда. Доплеровское исследование предоставляет важную информацию о степени стеноза и/или недостаточности пораженного клапана посредством измерения градиента давления крови в зоне пораженного клапана.

Лечение. При острой ревматической лихорадке все больные независимо от возраста должны быть госпитализированы для установления диагноза и проведения первоначально-го лечения. Лечебные мероприятия включают в себя постельный режим, диету и этиотропную противострептококковую терапию, препаратом выбора является пенициллин. В качестве противовоспалительной терапии используются нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак). Глюкокортикоиды (преднизолон) назначают только больным с признаками панкардита и выраженными изменениями лабораторных показателей. Для вторичной профилактики ревматизма у больных с пороком сердца применяется бензилпенициллин в течение не менее 10 лет после последней атаки или до 40-летнего возраста либо пожизненно. Для профилактики тромбоэмболических осложнений при синусовом ритме используется АСК, за исключением митрального стеноза, где необходимо назначение варфарина (МНО 2–3) (см. также *Аортальный стеноз, Аортальная недостаточность, Источники кардиогенной эмболии, Митральный стеноз, Митральная недостаточность*).

РЕЗИСТЕНТНАЯ (РЕФРАКТЕРНАЯ) АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – АГ, при которой применение не менее трех антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в дозах, близких к максимальным, не позволяет достичь целевого АД. Частота резистентной АГ варьирует в широких пределах. У пациентов, обращающихся к врачу поликлиники, АГ

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

оказывается резистентной в 5–10% случаев. Среди пациентов, госпитализированных для лечения АГ, она рефрактерна к проводимой терапии примерно у 25–30% больных. Повышение требований к целевым значениям АД ассоциируется с увеличением количества больных рефрактерной АГ, особенно среди пациентов с ЦВЗ, СД и почечной недостаточностью.

Различают истинную резистентную и псевдорезистентную гипертензию. Об истинной форме речь идет в тех случаях, когда значения АД действительно высокие. В основе этого обычно лежат неадекватная терапия, сопутствующие заболевания и вторичная АГ. При псевдорезистентной АГ АД в действительности находится в пределах целевых значений, а имеет место гипертензия белого халата или некорректное измерение АД (использование манжеты несоответствующего размера). Диагностический алгоритм при резистентной АГ включает следующие позиции:

- убедиться в правильности измерений АД;
- провести СМАД;
- проконтролировать всю терапию с учетом препаратов, повышающих АД либо ослабляющих эффективность гипотензивных средств;
- оценить потребление соли и жидкости;
- дать рекомендации по уменьшению массы тела;
- оценить приверженность лечению;
- исключить вторичный характер АГ.

У больных, перенесших инсульт, истинные формы резистентной АГ могут быть обусловлены стабильной тяжелой эссенциальной гипертензией и симптоматической АГ на фоне выраженного атеросклероза брахиоцефальных и почечных артерий. Антигипертензивное лечение в этих случаях должно быть тщательно спланировано из-за повышенного риска ятрогенных церебральных осложнений. Необходимо помнить, что снижение АД даже на 10/5 мм рт. ст. уже приводит к снижению риска повторного инсульта, поэтому не всегда следует добиваться общепринятых нормальных значений АД. В случаях хирургического либо эндоваскулярного восстановления проходимости БЦА или почечных артерий АД может спонтанно редуцироваться, что значительно упрощает подбор антигипертензивной терапии.

РЕФЛЕКТОРНЫЕ СИНКОПЕ (син. нейромедиаторные) представляют собой гетерогенную группу патологических состояний, характеризующихся нормальным базовым состоянием автономного контроля системы циркуляции с периодическим срывом реакций в ответ на раздражение. Это проявляется выраженной вазодилатацией и/или брадикардией. Патофизиологическая классификация рефлекторных синкопе строится с учетом степени вовлеченности эфферентных вегетативных путей – симпатического или парасимпатического. Так, термин «вазодепрессорный тип» обычно используется, если причиной гипотензии преимущественно является падение периферического сосудистого тонуса. В основе кардиоингибиторного типа рефлекторного синкопе лежит брадикардия или асистолия. Смешанный тип предполагает вовлечение обоих патологических механизмов. Рефлекторные синкопе классифицируют по виду провоцирующего фактора, т. е. афферентного раздражителя. Распознавание конкретной причины синкопе, или триггера, является существенным моментом в диагностике рефлекторных СС.

В клинической практике выделяют несколько типов рефлекторных синкопе.

Вазовагальные синкопе являются самым частым вариантом кратковременной потери сознания и, по некоторым данным, составляют 30–80% всех СС. Они провоцируются эмоциями или ортостатической нагрузкой. Им обычно предшествуют предприступные вегетативные симптомы: потливость, бледность, тошнота. Ведущим фактором патогенеза этих синкопе является резкое снижение ОПСС. Синкопе развиваются при воздействии

различных провоцирующих факторов, таких как пребывание в душном помещении, длительное стояние, болевые раздражения, эмоциональные реакции (вид крови, подготовка к инъекциям, лечение зубов), перегревание на солнце, в бане и т. д.

Ситуационные синкопе ассоциируются со специфическими обстоятельствами. Например, СС после физической нагрузки как проявление рефлекторных нарушений чаще имеют место у молодых спортсменов. Напротив, утрата сознания, связанная с физическими упражнениями и возникающая в среднем и пожилом возрасте, свидетельствует о нарушении автономной регуляции и может считаться предвестником ортостатических СС.

Синдром каротидного синуса является причиной синкопе, триггером которого служит механическое воздействие на область синуса сонных артерий. При отсутствии четких указаний на связь синкопе с механическим раздражением каротидной зоны способом верификации служит массаж каротидного синуса.

К атипичным формам СС относятся рефлекторные синкопе с неизвестным триггером или даже его отсутствием. Диагностика в этом случае базируется на описании события и на исключении других возможных причин СС (органическая патология сердца и т. д.), а также на получении похожей симптоматики, сопровождающейся гемодинамическими нарушениями во время тилт-теста (см. также *Массаж каротидного синуса, Синкопе*).

РИСК. Под риском обычно понимают вероятность какого-то неблагоприятного события. В медицине термин «риск» используется как вероятность того, что у лиц, подвергшихся влиянию некоторых факторов (ФР), возникает определенное заболевание. По сути дела, оценка риска совпадает с оценкой заболеваемости, которая определяется как число новых случаев заболевания, возникших в популяции в течение заданного срока. Существует несколько способов оценки взаимосвязи между воздействием ФР и заболеванием. Они соответствуют разным концепциям риска и применяются для разных целей. Различают четыре вида оценки эффекта.

Добавочный риск — определяется как заболеваемость у лиц, подвергавшихся воздействию ФР, минус заболеваемость у лиц, не подвергавшихся этому воздействию. Другими словами, добавочный риск — это дополнительные случаи развития заболевания, обусловленные воздействием ФР.

Относительный риск — отношение заболеваемости среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию ФР. ОР показывает силу связи между воздействием и заболеванием, но не несет информации о величине абсолютного риска (заболеваемости). Даже при высоких значениях относительного риска абсолютный риск может быть небольшим, если заболевание редкое.

Добавочный популяционный риск — отражает заболеваемость в популяции, связанную с распространенностью ФР, и рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность ФР в популяции. Этот показатель отражает дополнительную заболеваемость в популяции, связанную с ФР.

Добавочная доля популяционного риска — доля заболеваемости (смертности, инвалидности) в популяции, связанная с данным ФР. Рассчитывается путем деления добавочного популяционного риска на общую заболеваемость в популяции (см. также *Факторы риска*).

С

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК — белок, впервые обнаруженный в плазме крови при ревматоидных заболеваниях и получивший свое название за способность вступать в реакцию

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

преципитации с С-полисахаридом пневмококков. СРБ синтезируется в печени, его уровень в плазме быстро изменяется при воспалительных процессах, он не разрушается в замороженной плазме, его индивидуальные колебания в крови в течение длительного времени невелики. В последние годы разработаны и внедрены в практику высокоточные лабораторные методы определения СРБ, позволяющие выявлять даже небольшие изменения его содержания в крови.

Данные метаанализа семи проспективных исследований свидетельствуют, что у лиц с изначально высоким уровнем СРБ в плазме (выше 0,24 мг/100 мл) суммарный риск осложнений ИБС был повышен в среднем в 1,7 раза по сравнению с лицами, чей уровень СРБ плазмы не превышал такового в общей популяции. У лиц со стабильной и нестабильной стенокардией высокий уровень СРБ является предиктором ИМ и смерти от ССЗ. При сравнении предсказательной роли уровня СРБ плазмы показано, что она практически не отличается от значимости уровня ХС ЛПВП, а информативность одновременного определения уровней СРБ, общего ХС и ХС ЛПВП выше, чем предиктивное значение каждого из этих показателей в отдельности. Интересно, что прогностическая ценность маркеров и медиаторов воспаления в отношении осложнений атеросклероза сохраняется при нормальных или незначительно повышенных уровнях общего ХС и нормальном уровне ХС ЛПВП.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — комплекс расстройств, обусловленных, главным образом, ухудшением сократительной способности сердечной мышцы (см. также *Острая сердечная недостаточность*, *Хроническая сердечная недостаточность*).

СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ — обобщающее понятие, которым объединяют ряд состояний, характеризующихся изменениями в частоте, регулярности и источнике генерации электрических импульсов сердца из-за нарушения процессов их возникновения и/или проведения. По определению рабочей группы экспертов ВОЗ, нарушения ритма сердца — это любые отклонения от нормального синусового ритма.

СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС — количество крови, выбрасываемой сердцем в сосуды в единицу времени, является произведением ударного объема ЛЖ на ЧСС. В отечественной литературе синонимом сердечного выброса выступает термин «минутный объем сердца». В норме сердечный выброс у взрослых, измеренный с помощью ЭхоКГ, составляет 4,0–6,0 л/мин. Снижение сердечного выброса может приводить к редукции МК, что в сочетании со стенозирующим поражением экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий с выраженным уменьшением суммарной площади их просвета ограничивает потенциальные резервные возможности ауторегуляции МК. В результате возникает зависимость МК от уровня системного АД, что является ключевым звеном патогенеза ГДИ. Снижение сердечного выброса у больных с ИБС может сопровождаться ухудшением церебральной гемодинамики, нарушением сосудистого мозгового резерва и приводить к формированию острой или хронической ишемии головного мозга (см. также *Гемодинамический инсульт*).

СЕРДЕЧНЫЙ ИНДЕКС — это отношение величины сердечного выброса (л/мин) к площади поверхности тела (m^2). Введение в практику данного параметра позволило нивелировать влияние индивидуальных антропометрических различий на величину сердечного выброса. В норме сердечный индекс у взрослых, измеренный с помощью ЭхоКГ, составляет 2,0–4,0 л/мин/ m^2 .

СИНДРОМ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ КАРОТИДНОГО СИНУСА. О гиперчувствительности каротидного синуса свидетельствует появление эпизода асистолии длительностью более 3 с и падения АД более чем на 50 мм рт. ст. во время надавливания (массажа) на область бифуркации общей сонной артерии (место расположения каротидного

синуса). Дополнительное развитие синкопального эпизода позволяет предположить наличие синдрома каротидного синуса. Постановка окончательного диагноза базируется на воспроизводимости патологической симптоматики при последовательном массаже правого и левого синусов, выполненном в горизонтальном и вертикальном положении больного для лучшей инициации вазодепрессорного компонента (см. также *Массаж каротидного синуса, Рефлекторные синкопе*).

СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА – см. *Наджелудочковые аритмии*.

СИНКОПЕ представляет собой преходящую потерю сознания, возникающую вследствие транзиторной глобальной церебральной гипоперфузии, характеризующуюся быстрым началом, короткой продолжительностью и полным спонтанным восстановлением. Именно уточнение причины синкопе как *транзиторной глобальной церебральной гипоперфузии* характеризует СС и отличает их от других ППС.

Синкопе являются распространенным состоянием. Частота их увеличивается с возрастом. В то же время имеется закономерность регистрации первого синкопе в зависимости от возраста. Уже в дошкольном периоде около 1% детей могут иметь различные рефлекторные СС, а пик первого синкопе приходится на возрастной диапазон между первой и третьей декадами жизни с максимумом, относящимся к 15-летнему возрасту. При этом СС чаще развиваются у девушек. Наиболее частыми в этом периоде жизни являются рефлекторные синкопе, тогда как кардиогенные СС относятся к редким событиям. В 40–50 лет дебют синкопе не является частым случаем: только у 5% взрослых лиц отмечено впервые возникшее синкопе, как правило, нейромедиаторного типа. И, наконец, следующий период нарастания впервые возникших синкопальных состояний приходится на возраст 65 лет и старше, одинаково для мужчин и для женщин. По данным Фремингемского исследования, частота первого синкопе для мужчин в возрасте 60–69 лет составляет 5,7 случая на 1 тыс. лиц в год, а для мужчин 70 лет и старше – 11,1 случая.

В современной Европейской классификации (2009) выделяют три основных типа СС, каждый из которых подразделяется в соответствии с патофизиологическими механизмами. Объединяющим началом всех перечисленных ниже причин СС является падение системного АД с быстрым развитием глобального уменьшения МК. Внезапное прекращение церебральной циркуляции является коротким (6–8 с), но успевает привести к полной утрате сознания. Исследования с проведением тилт-теста позволили зарегистрировать синкопе при снижении САД до 60 мм рт. ст. и ниже. Системное АД определяется МОС и ОПСС, поэтому причиной синкопе может стать снижение значений каждого из этих показателей или сочетание двух патологических компонентов.

Европейская классификация синкопе (2009) включает:

1. Рефлекторные (нейромедиаторные) синкопе

Вазовагальные:

- Индуцированные эмоциональным стрессом: страхом, болью, инструментальными вмешательствами, боязнью вида крови

- Индуцированные ортостатическим стрессом

Ситуационные:

- Кашель, чиханье

- Гастроинтестинальная стимуляция (рвота, дефекация, абдоминальные боли)

- Никтурические (постниктурические)

- После физической нагрузки

- Постпрандиальные

- Другие (такие как сильный смех, игра на духовых инструментах)

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Синдром каротидного синуса

Атипичные формы (без связи с провоцирующим фактором и/или атипичной клинической картиной)

2. Ортостатические синкопе

Первичная автономная недостаточность:

- Прогрессирующая вегетативная недостаточность
- Мультисистемная атрофия
- Болезнь Паркинсона с вегетативными нарушениями

Вторичная автономная недостаточность:

- СД
- Амилоидоз
- Уремия
- Спинальное поражение

Лекарственно-индуцированные ортостатические:

- Вазодилататоры, диуретики, фенотиазины, антидепрессанты

Потеря объема циркулирующей крови:

- Кровотечения, диарея, рвота и т. д.

3. Кардиогенные синкопе

Аритмии:

- Брадикардия (СССУ, АВ-блокады, нарушение в системе ЭКС)
- Тахикардия (наджелудочковые и желудочковые тахикардии, синдром удлиненного интервала $Q-T$, лекарственно-индуцированные аритмии)

Структурные кардиальные нарушения:

- Стеноз устья аорты или легочной артерии
- Гипертрофическая кардиомиопатия
- Острая ишемия миокарда или ИМ
- Дисфункция искусственных клапанов сердца
- Тетрада Фалло
- Миксома предсердий
- Заболевания перикарда, тампонада сердца
- Врожденная аномалия коронарных артерий

Прочие сосудистые причины:

- Эмболия легочной артерии, легочная гипертензия
- Диссекция аорты

При диагностике причин ППС принципиально соблюдение двух условий: определение принадлежности развившегося пароксизма к СС и его генеза. ХМ продолжительностью 24–48 ч, в ряде случаев вплоть до 7 сут, является обязательным методом обследования при подозрении на кардиогенные обмороки и при СС неясного генеза. Всем пациентам с подозрением на кардиогенные синкопе вне зависимости от результатов физикального обследования необходимо проведение ЭхоКГ, что позволяет идентифицировать структурную патологию сердца как причину развития синкопе (аортальный стеноз, опухоли, тромбоз и тампонада сердца, диссекция аорты) (см. также *Кардиогенные синкопе, Ортостатические синкопе, Рефлекторные синкопе, Терапия синкопе*).

СИНОАТРИАЛЬНАЯ БЛОКАДА — см. *Блокады проводящей системы сердца*.

СИСТЕМА КРОВООБРАЩЕНИЯ. Функцией кровообращения является обеспечение всех потребностей тканей: транспорт питательных веществ к тканям, транспорт конечных продуктов метаболизма от тканей, перенос гормонов от одних тканей к другим. За

счет кровообращения поддерживается постоянство состава тканевой жидкости, необходимое для оптимального существования и функционирования клеток организма.

Вся система кровообращения делится на системное (большой круг) и легочное (малый круг) кровообращение. Поскольку системное кровообращение снабжает кровью все ткани организма, кроме легких, его называют также большим, или периферическим, кругом кровообращения.

Сердце. В основе функционирования системы кровообращения находится деятельность сердца, и прежде всего — его насосная функция. С точки зрения механики сердце представляет собой два отдельных насоса: правая половина сердца, которая прокачивает кровь через легкие, и левая половина, которая прокачивает кровь через периферические органы. Оба насоса, в свою очередь, представлены двумя пульсирующими камерами: предсердиями и желудочками. Каждое предсердие является довольно слабым насосом, продвигающим кровь в желудочек. Главную насосную функцию выполняют желудочки, благодаря чему кровь из правого желудочка поступает в малый (легочный) круг кровообращения, а из левого — в большой (системный) круг кровообращения. Совокупность процессов, происходящих в сердце от начала одного сердечного сокращения до начала следующего сокращения, представляет собой сердечный цикл. Каждый цикл начинается за счет спонтанной генерации потенциала действия в клетках синусового узла.

Сердечная мышца для своей сократительной деятельности использует химическую энергию, которая высвобождается, главным образом, при окислении ЖК и в меньшей степени — при окислении других субстратов, таких как лактат и глюкоза. В процессе сокращения большая часть высвободившейся химической энергии превращается в тепло, а меньшая часть энергии затрачивается на совершение работы. Отношение рабочих энергозатрат к общему количеству выделенной энергии характеризует эффективность сердечных сокращений, или коэффициент полезного действия сердца, который у здоровых людей составляет примерно 20–25%. В случае сердечной недостаточности этот показатель может уменьшаться до 5–10%.

Артериальная система. Функцией артерий является подача крови к тканям под большим давлением. Поскольку кровь течет в артериях с большой скоростью, артерии имеют прочную сосудистую стенку. Сосуды эластического типа — аорта и ее главные ветви — выполняют демпфирующую функцию, распределяя кровь в большом круге кровообращения. Эластичность аортальной стенки позволяет ей растягиваться под действием систолического давления. При этом кинетическая энергия крови, изгоняемой из ЛЖ в систолу, переходит в потенциальную энергию напряжения аортальной стенки. В диастолу под действием упругих сил аорта сужается, и потенциальная энергия вновь переходит в кинетическую. Благодаря этому антеградный кровоток поддерживается в течение всего сердечного цикла.

Еще одна функция аорты — участие в поддержании ОПСС. Импульсы с барорецепторов в восходящей аорте и дуге аорты через блуждающий нерв передаются в сосудодвигательные центры головного мозга. При повышении давления в аорте происходит рефлекторное снижение ЧСС и уменьшение ОПСС, а при снижении давления в аорте — наоборот.

Артериолы являются мелкими концевыми ветвями артериального русла и контролируют поступление крови в капилляры, имеют сравнительно толстую гладкомышечную стенку, при сокращении которой просвет артериол может полностью закрываться. При расслаблении артериол их просвет увеличивается в несколько раз, что позволяет существенно увеличить объем крови, поступающей в сосудистое русло различных тканей в соответствии с их потребностями.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Функцией капилляров является осуществление обмена воды, питательных веществ, электролитов, гормонов и других веществ между кровью и тканевой жидкостью, поэтому стенка капилляров тонкая, имеет множество капиллярных пор, проницаемых для воды и других низкомолекулярных веществ.

Движение крови в большом круге кровообращения определяет понятие центральной гемодинамики. Основным параметром, характеризующим состояние центральной гемодинамики, является АД (САД и ДАД). Слагаемыми значений АД служат ЧСС, УО ЛЖ и ОПСС. Косвенно на состояние центральной гемодинамики может влиять объем циркулирующей крови. Физиологическая сбалансированность основных сердечно-сосудистых компонентов центральной гемодинамики ответственна, в конечном итоге, за поддержание нормального АД.

Венозная система. Вены собирают кровь из капилляров и, сливаясь, образуют более крупные венозные сосуды. По венам кровь направляется к сердцу. Вены – это емкий резервуар, куда вмещается дополнительный объем крови. Стенка вен тонкая, поскольку давление в венозных сосудах очень низкое, однако в ней достаточно мышечных элементов, чтобы сокращаться или расслабляться. Таким образом, вены представляют собой контролируемую емкость, способную вмещать больший или меньший объем крови в зависимости от потребностей системы кровообращения (см. также *Центральная регуляция сердечной деятельности*).

СКОРОСТЬ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ – параметр, отражающий эластические свойства артерии и характеризующий состояние стенки артериальных сосудов; интегрирует в себе геометрию артерий и их функциональные свойства. Он прямо связан с жесткостью артерий и имеет обратную зависимость от их эластичности. Принцип метода заключается в следующем: из физических закономерностей следует, что чем жестче стенка трубки с жидкостью (в данном случае артерии), тем быстрее по артериальному сосуду будет передаваться деформация стенки (пульсация), возникающая в фазу изгнания крови из ЛЖ. Показано, что повышение ригидности аорты, оцениваемое по степени увеличения в ней СПВ, является независимым предиктором риска ССЗ в общей популяции и независимым предиктором кардиоваскулярной смертности у пациентов с АГ и почечной недостаточностью. Аортальная СПВ более 12 м/с считается независимым предиктором высокого сердечно-сосудистого риска у больных АГ. Повышение аортальной ригидности рассматривается также в качестве самостоятельного предиктора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ИБС. При этом СПВ более 13,35 м/с может стать основанием для выбора лечения с целью снижения жесткости артерий. Выделяют понятие интегральной и регионарной СПВ, причем величина последней менее стабильна, нежели первой.

Определение СПВ – метод выявления повышенной ригидности магистральных артерий, в том числе в большинстве эпидемиологических исследований. В последнее десятилетие методика сфигмографии претерпела некоторые модификации. Наряду с применением стандартного каротидно-фemorального способа наложения сфигмоматчиков стал использоваться плечелодыжечный метод определения СПВ. Его преимуществами являются простота и лучшая воспроизводимость. Также предпринимаются попытки создания новых индексов, где математическими методами минимизируется влияние уровня АД на СПВ. Таким примером может служить кардио-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI – Cardio-Ankle Vascular Index). В формулу расчета CAVI, помимо СПВ, введены значения САД и ДАД. Считается, что, в отличие от СПВ, этот показатель позволяет оценить истинную жесткость артерии, а не степень ее растянутости АД. Следовательно, при разных уровнях АД у одного и того же пациента СПВ будет меняться, а CAVI – оставаться на одном уровне (см. также *Артериальная жесткость*).

СОМАТОФОРМНЫЕ РАССТРОЙСТВА — группа психогенных заболеваний, характеризующихся патологическими симптомами, напоминающими соматическое заболевание, но при этом не обнаруживается никаких органических проявлений, которые можно было бы отнести к известной в медицине болезни, хотя часто имеются неспецифические функциональные нарушения. Среди ФР развития соматоформных расстройств (СР) выделяют внутренние и внешние.

К внутренним ФР СР относят врожденные свойства эмоционального реагирования на дистресс любой природы. Эти реакции регулируются подкорковыми центрами. Существует большая группа людей, которые на эмоциональный дистресс реагируют соматическими симптомами. К внешним факторам СР относят микросоциальные (семейные) и культурно-этнические, основанные на национальных традициях.

В качестве **патогенетической теории формирования СР** принято рассматривать нейрорпсихологическую концепцию, в основе которой лежит предположение о том, что лица с СР имеют низкий порог переносимости физического дискомфорта. То, что одни ощущают как напряженность, при СР воспринимается как боль. Эта оценка становится условно-рефлекторным подкреплением возникающего порочного круга, мнимо подтверждая мрачные ипохондрические предчувствия больного. В качестве пускового механизма необходимо рассматривать лично значимые стрессовые ситуации. При этом чаще встречаются не очевидные, такие как смерть или тяжелая болезнь близких людей, неприятности на работе, развод и т. п., а мелкие неурядицы, хронические стрессовые ситуации дома и на работе, на которых здоровые лица не фиксируются.

В число СР входят:

- соматизированное расстройство;
- недифференцированное соматоформное расстройство;
- ипохондрическое расстройство;
- соматоформная вегетативная дисфункция (сердца и сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, дыхательной и урогенитальной систем, других органов и систем).

Клинические проявления СР разнообразны. Пациенты обращаются, как правило, в первую очередь к участковым терапевтам, затем, будучи не удовлетворенными отсутствием результатов лечения, — к узким специалистам. Однако за всеми этими жалобами стоят нарушения психической сферы, которые могут быть выявлены при тщательном расспросе: сниженное настроение, не достигающее уровня депрессии, упадок физических и умственных сил. Кроме того, часто присутствуют раздражительность, чувство внутренней напряженности и неудовлетворенности.

Обострение заболевания провоцируется не физической нагрузкой или изменением погодных условий, а эмоционально значимыми стрессовыми ситуациями.

Соматизированное и недифференцированное СР (синдром Брике) обычно начинается в возрасте около 20 лет, а к 30 годам больные уже уверены в наличии у них тяжелой болезни и имеют богатый опыт общения с врачами, целителями, знахарями. Основным признаком являются множественные повторно возникающие и часто видоизменяющиеся соматические симптомы, имеющие место в течение нескольких лет. Больные постоянно или периодически жалуются на самые разнообразные нарушения, обычно при последовательном опросе удается выявить не менее 13 жалоб. При этом характерна постоянная смена ведущего соматического синдрома.

Критериями СР являются:

- наличие множественных, меняющихся соматических симптомов в отсутствие каких-либо соматических заболеваний, которые могли бы эти симптомы объяснить;

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

– постоянная озабоченность в связи с симптомом ведет к затяжному страданию и многократным (три и более) консультациям и обследованиям в поликлинической службе, при недоступности консультативной помощи по каким-либо причинам — многократное обращение к представителям парамедицины;

– упорный отказ принять медицинское заключение об отсутствии достаточных соматических причин имеющих симптомов или лишь кратковременное согласие с ним (до нескольких недель);

– наличие не менее шести симптомов из двух и более различных групп, включая сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные, мочеполовые, кожные и болевые симптомы.

Для постановки диагноза в первую очередь необходимо исключить соматические причины, которые могут вызвать данные жалобы, и лишь потом ставить вопрос о наличии СР. Если больной предъявляет множество нечетких жалоб, которые не находят инструментального и лабораторного подтверждения, в анамнезе — многочисленные обследования и консультации, результатами которых он остается неудовлетворен, то можно предположить, что он страдает СР. Такие пациенты проходят сложные диагностические процедуры, нередко врачи склоняются к оперативному лечению, здесь часты случаи зависимости от анальгезирующих средств. Нередко временное облегчение наступает от нетрадиционных методов терапии или в результате инвазивных вмешательств (хирургическое лечение). В пользу СР свидетельствует и своеобразие реакций на диагностические вмешательства и симптоматическую терапию:

- парадоксальное облегчение от диагностических манипуляций;
- тенденция к смене ведущего соматического синдрома;
- нестойкость полученного терапевтического эффекта;
- склонность к идиосинкразическим реакциям.

Лечение должен предшествовать тщательный поиск возможной органической причины страдания, отсутствие которой подкрепляет диагноз СР. Больные почти никогда не способны принять мысль о психической природе мучительных соматических ощущений. Поэтому программа лечения должна быть строго индивидуализирована с оптимальным сочетанием фармакотерапии, психотерапии, поведенческих методов, социальной поддержки и проводиться в содружестве с психиатром и психотерапевтом, преимущественно в амбулаторных условиях.

Фармакотерапия СР включает:

- транквилизаторы — кратковременный (до 1,5 нед) или прерывистый курс лечения;
- бета-адреноблокаторы;
- трициклические антидепрессанты — малые и средние дозы в комбинации с транквилизаторами и/или бета-адреноблокаторами;
- селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (малые и средние дозы) в комбинации с транквилизаторами, предпочтителен циталопрам, можно также применять флувоксамин. Из прочих антидепрессантов — миансерин. Эти препараты показаны при СР с тревогой и нарушениями сна;
- нейролептики — тиоридазин, хлорпротиксен, сульпирид, в том числе парентерально. Эти препараты назначают при выраженной тревоге с ажитацией или при неэффективности транквилизаторов;
- карбамазепин в малых дозах (50–200 мг/сут), особенно при нарушениях вегетативной регуляции, при рецидивирующем и хроническом течении.

Следует учитывать, что пациенты с СР склонны преувеличивать тяжесть побочных эффектов, принимая их за ухудшение тех соматических симптомов, на которые направле-

на терапия. У таких больных часто выявляются реакции непереносимости, которые при детальном анализе нередко оказываются эпизодами тревоги, осложненными вегетативной дисфункцией. Лечение должно длиться не менее 4–6 нед, так как симптомы СР имеют тенденцию рецидивировать при быстрой отмене препаратов; рекомендована поддерживающая терапия длительностью до 3 мес (в среднем 1–1,5 мес) с постепенным снижением доз каждые 3 дня.

СОСУДИСТЫЕ КОГНИТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА – нарушения высших мозговых функций, обусловленные цереброваскулярной патологией. Это понятие объединяет как сосудистую деменцию, так и менее тяжелые нарушения когнитивных функций сосудистой этиологии. Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) имеют характерные особенности патогенеза и клинической картины, а также течения, которые позволяют отличать данный вид нарушений когнитивных функций от также весьма распространенных когнитивных нарушений нейродегенеративной природы.

Факторы риска. К числу основных ФР СКР отнесены возраст пациента, АГ, СД, ИБС, ФП, МС, дислипидемия, депрессия и курение. АГ рассматривается в настоящее время как ведущий фактор риска СКР. Когнитивные нарушения при АГ могут быть обусловлены обширным ишемическим поражением мозга, мультиинфарктным состоянием и даже ограниченным повреждением по типу лакунарного инфаркта в стратегически важной зоне. К функционально значимым для когнитивных функций относят следующие регионы головного мозга: лобные доли; теменно-височно-затылочные области; медиально-базальные отделы височной доли; передние и средние отделы зрительных бугров, связанные с лобными долями мозга и лимбической системой; задненижнебоковой отдел и зубчатое ядро полушария мозжечка, контралатерального доминантному полушарию головного мозга; бледные шары. Другим морфологическим субстратом когнитивных расстройств при АГ могут быть диффузное поражение белого вещества, кортикальная атрофия и мозговая гипоперфузия вследствие специфических структурных изменений мелких интрацеребральных артериол. Кортикальная (гранулярная) атрофия полушарий развивается вследствие гибели нейронов коркового вещества мозга, что и объясняет возникающие при этом функциональные нарушения. В случае множественного мелкоочагового поражения глубоких отделов мозга и спонгиоза белого вещества нарушения высших психических функций обусловлены разобщением структур головного мозга, в частности, повреждением связей лобных отделов с височными, теменными, а также структурами лимбико-ретикулярного комплекса.

Лечение и профилактика. Терапевтические мероприятия при СКР должны быть направлены на лечение основного сосудистого заболевания, а также на улучшение микроциркуляции и церебрального метаболизма. Поражение головного мозга, приводящее к формированию СКР, всегда является осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому в первую очередь необходимо осуществлять коррекцию сосудистых ФР. Во главу угла должна быть поставлена антигипертензивная, антитромботическая и гиполлипидемическая терапия с достижением целевых значений АД и показателей липидного обмена. Немаловажное значение имеют поддержание нормального ритма сердца, лечение СД, устранение симптомов сердечной недостаточности, отказ от курения, нормализация массы тела, увеличение физической активности.

Когнитивный тренинг и физическая активность. По данным систематизированного обзора исследований, в которых изучались различные групповые и индивидуальные программы когнитивного тренинга у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами амнестического типа, обнаружено статистически значимое улучшение объективных и

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

субъективных показателей памяти, КЖ и настроения. Повышение физической активности также оказывало благоприятное влияние на когнитивную функцию.

Антигипертензивная терапия. Эффективным способом предупреждения развития и прогрессирования СКР является адекватная антигипертензивная терапия. Впервые возможность профилактики развития деменции в процессе лечения АГ была убедительно продемонстрирована в исследовании Syst-Eur. Длительное применение дигидропиридинового антагониста кальция нитрендипина у очень пожилых больных с изолированной систолической АГ привело к снижению риска деменции альцгеймеровского типа на 50%, хотя общее количество случаев деменции, зарегистрированных в этом исследовании, было весьма небольшим — всего 32. При неосложненной АГ улучшение когнитивных функций (причем у лиц не только среднего, но и пожилого и старческого возраста) отмечено также в процессе лечения ИАПФ, БРА, бета-адреноблокаторами, что доказывает протективное значение собственно снижения АД.

У больных, ранее перенесших нарушения мозгового кровообращения, превентивная эффективность лечения АГП с целью снижения риска когнитивных расстройств впервые была продемонстрирована в исследовании PROGRESS. В когорте больных достигнуто значимое уменьшение риска когнитивных нарушений — на 19% — и менее отчетливое снижение риска деменции — на 12%. При этом у больных с повторным инсультом риск развития деменции снизился на 34%, а выраженных когнитивных нарушений — на 45%. В исследовании MOSES на протяжении 4 лет наблюдения, несмотря на постарение группы наблюдения, не зарегистрировано заметного прогрессирования когнитивных расстройств. Оценка по шкале MMSE в сравниваемых когортах практически не изменилась, что можно расценить как сопоставимый положительный эффект лечения эпросартаном и нитрендипином.

Гиполипидемическая терапия. Протективное влияние на состояние когнитивных функций оказывает употребление в пищу рыбы с большим содержанием моно- и полиненасыщенных жирных кислот, строгое соблюдение средиземноморской диеты. В клинических исследованиях препараты омега-3-ПНЖК также оказывали благоприятное воздействие на когнитивную функцию у пациентов с начальными стадиями болезни Альцгеймера и умеренными когнитивными расстройствами. Среди больных с гиперлипидемией наименьший риск деменции отмечен на фоне терапии статинами, он достоверно отличался от показателей больных, лечившихся фибратами или никотиновой кислотой либо вообще не лечившихся гиполипидемическими препаратами. Аналогичные данные о позитивном влиянии статинов получены и в отношении болезни Альцгеймера.

Улучшение церебральной гемодинамики и микроциркуляции. Ведущее значение имеет оптимизация системной гемодинамики: коррекция АД, сократительной функции сердца, поддержание нормальной частоты сердечного ритма и предупреждение кардиальных аритмий. Другое направление — улучшение реологических свойств крови и оптимизация сосудистого тонуса, что способствует восстановлению микроциркуляции и повышению цереброваскулярного резерва. Одним из препаратов, с помощью которых достигается улучшение мозгового кровообращения при хронических сосудистых заболеваниях головного мозга, является Кавинтон®. Положительный эффект применения Кавинтона® у больных с СКР в наибольшей степени выражен в отношении коррекции нарушений высших корковых функций, памяти, эмоционально-волевой сферы, а также астенического синдрома. Более чем в 50% наблюдений отмечено улучшение при вестибулоатактических нарушениях. В дополнение к этому, у большинства больных, пролеченных Кавинтоном®, значительно уменьшалась степень выраженности цефалгического синдрома и улучшались физические, психические и социальные аспекты КЖ.

Улучшение церебрального метаболизма. Для коррекции когнитивных расстройств предложено большое количество лекарственных препаратов, традиционно обозначаемых как ноотропы. Улучшение когнитивных функций возможно при применении средств, усиливающих активность холинергических, норадренергических, дофаминергических, серотонинергических систем, а также средств, блокирующих глутаматные рецепторы. Можно говорить о том, что каждая система воздействует на определенный спектр когнитивных функций, а каждая функция зависит от взаимодействия нескольких систем, что следует учитывать при выборе лекарственных средств.

В настоящее время широко применяются препараты с воздействием на различные специфические нейромедиаторные системы: холина альфосцерат (глиатилин), пирибедил, мемантин (акатинол мемантин), ривастигмин и др. Имеется положительный клинический опыт применения таких ноотропов, как пирацетам, церебролизин и пикамилон.

Для улучшения метаболизма тканей мозга длительное время в клинической практике применяют Актовегин®, представляющий собой высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит органические низкомолекулярные соединения: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, олигосахариды и гликолипиды, а также электролиты (натрий, кальций, фосфор, магний). Технология получения гемодиализата исключает наличие белковых и других компонентов, обладающих антигенными и пирогенными свойствами. Основой фармакологического действия Актовегина® является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма: улучшается транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях, активируются процессы аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки. Применение препарата у пациентов с умеренным снижением памяти обнаружило достоверное, по сравнению с плацебо, улучшение памяти, внимания и некоторых параметров мышления. В группе пациентов с болезнью Альцгеймера и мультиинфарктной деменцией уже на третьей неделе активного лечения отмечено улучшение когнитивных процессов, общего самочувствия, уменьшение выраженности симптомов деменции и потребности в уходе.

Заместительная нейротрансмиттерная терапия. На стадии выраженных СКР патогенетически оправдано применение ацетилхолинергических и глутаматергических препаратов. В настоящее время имеются клинические доказательства эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, ривастигмин). В то же время при легких и умеренных СКР терапия указанными средствами не снижала риск развития деменции, хотя и задерживала их прогрессирование при сочетании с депрессией. Получены доказательства эффективности применения цитиколина (Цераксон®) в терапии когнитивных нарушений у пациентов с хроническими ЦВЗ. Продемонстрировано, что цитиколин может устранять возрастные изменения в мембране нейронов, восстанавливая, таким образом, функцию памяти. Установленное влияние цитиколина на отложение бета-амилоида, играющего важную роль в развитии болезни Альцгеймера, позволяет ожидать положительного эффекта при использовании препарата у пациентов с хроническим поражением мозга смешанного (сосудисто-дегенеративного) генеза.

Таким образом, СКР являются распространенной патологией в неврологической практике, часто встречаются у людей пожилого возраста, постепенно прогрессируют и в среднем у 1/3 больных трансформируются в деменцию. Важную роль в патогенезе деменции играют сердечно-сосудистые нарушения, такие как АГ, перенесенный инсульт, хронические прогрессирующие цереброваскулярные заболевания, кардиальная патология. Терапия СКР, направленная как на лечение основного заболевания, так и на нейрохимические

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

механизмы когнитивных нарушений, способствует улучшению качества жизни при любой выраженности нарушений. К эффективным методам профилактики сосудистой деменции относят модификацию факторов риска и применение средств, улучшающих церебральный метаболизм. Наибольшего эффекта терапии следует ожидать при ее начале на этапе легких и умеренных когнитивных расстройств, не достигающих стадии деменции (см. также *Дисциркуляторная энцефалопатия, Кардиогенная деменция, Качество жизни, Когнитивные нарушения, Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга*).

СПОНТАННОЕ ЭХОКОНТРАСТИРОВАНИЕ КРОВИ. Этот ультразвуковой признак описывается в литературе как кружащийся водоворот низкоинтенсивных эхосигналов или «дымка», имеющая расплывчатые очертания и движущаяся с низкой скоростью в полости сердца. Данный феномен – сложное явление, которое зависит от концентрации сывороточных белков, в том числе фибриногена, скорости кровотока и уровня гематокрита и объясняется повышением внутрисердечной агрегабельности тромбоцитов. Наиболее часто спонтанное эхоконтрастирование визуализируется в левом предсердии при митральном стенозе, снижении МОС, постоянной ФП, сердечной недостаточности и расширении левого предсердия. У больных с ФП независимыми предикторами спонтанного эхоконтрастирования являются размер левого предсердия, скорость кровотока в ушке левого предсердия, дисфункция ЛЖ, уровень фибриногена, повышенный гематокрит и выраженность атеросклероза аорты.

Эхоконтрастирование рассматривается в качестве фактора, наиболее тесно сопряженного с тромбозом ушка левого предсердия и эмболическими осложнениями. Более того, спонтанное эхоконтрастирование ассоциируется с предшествующим инсультом в той же степени, что и ФП, митральный протез и расширение левого предсердия. Этот гемореологический феномен может представлять собой эхокардиографический эквивалент местной коагулопатии и имеет значение в клинической практике для выявления больных ФП с высоким риском тромбоэмболии, особенно если эхоконтрастирование достаточно плотное. Однако значение этого явления для проспективной стратификации риска тромбоэмболии до сих пор не определено.

СТАТИНЫ – см. *Антиангинальная терапия, Гиполипидемическая терапия, Гиполипидемические препараты*.

СТЕНОКАРДИЯ. Стенокардия напряжения относится к числу наиболее распространенных клинических форм ИБС. Она возникает на фоне стенозирующего коронарного атеросклероза при наличии в крупных эпикардиальных коронарных артериях «неосложненной» атеросклеротической бляшки, имеющей плотную и прочную соединительнотканную капсулу. В этих случаях возникновение стенокардии напряжения обычно провоцируется повышением потребности миокарда в кислороде, не сопровождающимся адекватным расширением резистивных коронарных артерий. К числу факторов, способствующих повышению потребности миокарда в кислороде, относятся увеличение ЧСС, повышение сократимости миокарда на фоне активизации симпатoadреналовой системы, повышение постнагрузки и систолического давления в полости ЛЖ, увеличение массы миокарда. Стенокардия напряжения провоцируется физической нагрузкой и другими факторами, повышающими потребность миокарда в кислороде: эмоциональным напряжением, стрессом, повышением АД, увеличением венозного притока к сердцу, сердечной недостаточностью, тахикардией любого генеза.

В основе болевого синдрома при стенокардии лежит возникновение преходящей кратковременной ишемии миокарда, вызванной абсолютным или относительным уменьшением коронарного кровообращения и/или увеличением потребности миокарда в кис-

лорде. В очаге ишемии происходит высвобождение ряда химических субстанций, обладающих свойствами медиаторов боли (серотонин, гистамин, брадикинин), источниками которых служат тромбоциты, базофильные лейкоциты и тучные клетки. Из очага ишемии импульсы переносятся по афферентным волокнам сердечных нервов к паравerteбральной цепочке шейных и грудных ганглиев, затем по спиноталамическому тракту к заднебоковым и передним ядрам таламуса и к коре головного мозга, где и формируется болевое ощущение. Между степенью ишемии миокарда и интенсивностью боли нет прямой зависимости, поскольку на ее восприятие существенное влияние оказывают состояние рецепторного аппарата, индивидуальный порог болевой чувствительности и уровень эндогенных опиоидов в момент возникновения ишемии.

Стенокардия, в соответствии с классификацией ИБС, представлена стабильной стенокардией напряжения (с указанием ФК от I до IV), нестабильной стенокардией (впервые возникшая стенокардия, прогрессирующая стенокардия и ранняя постинфарктная или послеоперационная стенокардия) и спонтанной (вазоспастическая, вариантная) стенокардией.

Клинический диагноз стенокардии ставится на основании данных детального квалифицированного опроса больного и внимательного изучения анамнеза. Типичной стенокардии свойственны загрудинная боль или дискомфорт характерного качества и продолжительности, возникновение ощущений при ФН или эмоциональном стрессе и окончание приступа в покое и/или после приема нитроглицерина. Все другие методы исследования используют для подтверждения или исключения диагноза, уточнения тяжести заболевания, прогноза, оценки эффективности лечения.

Наиболее часто при лечении больных с ЦВЗ приходится иметь дело со стабильной стенокардией напряжения, как правило, II–III ФК (около 20% пациентов). У пациентов, перенесших ишемический инсульт, вследствие ряда причин коронарная недостаточность далеко не всегда сопровождается характерными жалобами. Так, больные из-за речевых нарушений могут не иметь возможности высказать свои жалобы или игнорируют их. Может быть также изменен порог болевой чувствительности. Поэтому во время ФН необходимо тщательно оценивать косвенные признаки коронарной недостаточности: бледность кожных покровов, повышенную потливость, утомляемость, слабость, снижение АД, неадекватное увеличение ЧСС. Своевременной диагностике преходящих нарушений коронарного кровоснабжения помогает ХМ.

Лечение стенокардии преследует две основные цели. Первая – улучшить прогноз и предупредить возникновение ИМ и ВСС, соответственно увеличив продолжительность жизни. Вторая – уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии, таким образом улучшив КЖ пациента. Поэтому, если различные терапевтические стратегии равно эффективны в облегчении симптомов болезни, следует предпочесть лечение с доказанным или очень вероятным преимуществом в улучшении прогноза в плане профилактики осложнений и смерти.

К лекарственным препаратам, улучшающим прогноз у больных стабильной стенокардией, относятся АСК (Кардиомагнил® 75–150 мг/сут), статины (Симгал®, Мертенил®), ИАПФ (рамиприл, периндоприл), бета-адреноблокаторы при ПИКС и систолической ХСН (Конкор®, Карветренд®, Бидоп®, Бисопролол-ратиофарм®). Медикаментозная терапия для купирования симптомов стенокардии включает использование нитратов, бета-адреноблокаторов и пролонгированных АК (Амлодипин-Тева®, Нормодипин®). В качестве дополнительного средства при отсутствии удовлетворительного эффекта от комбинированной антиангинальной терапии целесообразно использование триметазида (Предизин®) как препарата, улучшающего миокардиальный метаболизм. Недавно был создан

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

новый класс антиангинальных препаратов — ингибиторы I_f-каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм. Их первый представитель ивабрадин способен самостоятельно оказывать антиангинальный эффект (уменьшение частоты и продолжительности ангинозных приступов), что позволило рекомендовать его больным с противопоказаниями к приему бета-адреноблокаторов или при невозможности принимать бета-адреноблокаторы из-за побочных эффектов (см. также *Антиангинальная терапия, Ишемическая болезнь сердца*).

СТЕНТИРОВАНИЕ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ — см. *Каротидная чрескожная транслюминальная ангиопластика*.

СУТОЧНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ — это автоматическое измерение АД в течение суток через заранее установленные интервалы времени в условиях обычной активности пациента. СМАД имеет целый ряд преимуществ перед ручным измерением АД. Выполняется большое количество измерений с регистрацией АД в обстановке обычной жизни пациента во время привычной физической и психологической активности и во время сна. Метод позволяет рассчитать среднесуточные показатели АД, средние значения АД в дневной и ночной период, оценивать двухфазный (суточный) ритм, вариабельность АД в течение суток, объем гипертонической нагрузки на органы-мишени, выявить эпизоды пониженного давления.

Показаниями к проведению СМАД являются:

- подозрение на гипертонию белого халата;
- необычные колебания АД во время одного или нескольких визитов;
- высокое офисное АД у пациента с низким риском ССЗ;
- симптомы гипотензии, особенно у пожилых и у больных СД;
- резистентная АГ;
- повышенное офисное АД у беременных и подозрение на преэклампсию;
- обследование в рамках клинического исследования.

Дополнительными показаниями служат необходимость контроля эффективности антигипертензивной терапии, уточнение диагноза у пациентов с пограничной гипертензией, диагностика ночной гипертензии, подозрение на наличие дисфункции ВНС, наличие признаков поражения органов-мишеней АГ и отсутствие значимого повышения АД при традиционном офисном измерении.

К стандартным параметрам, регистрирующимся при СМАД, относятся показатели САД, ДАД, ЧСС. Автоматически рассчитываются значения среднего АД и ПАД, усредненные показатели всех указанных параметров за сутки, активный (день) и пассивный (ночь) периоды. Вычисляются максимальные и минимальные значения САД, ДАД и ЧСС, показатели их вариабельности. Специальными параметрами СМАД являются показатели нагрузки давлением, суточный индекс, индекс гипотензии, величина и скорость утреннего подъема АД, двойное произведение ($АД \cdot ЧСС / 100$).

При определении АГ на основании данных СМАД следует ориентироваться в первую очередь на среднесуточные показатели АД. Принято считать, что критериями АГ являются среднесуточное САД 125 мм рт. ст. и выше и/или среднесуточное ДАД 80 мм рт. ст. и более (средние дневные показатели — выше 130/85 мм рт. ст. и средние ночные показатели — выше 120/70 мм рт. ст.). Среднесуточное АД остается единственным показателем, на который необходимо ориентироваться при решении вопроса о начале и коррекции антигипертензивной терапии.

Суточный профиль артериального давления. Анализ уровня АД в периоды бодрствования и сна дает понятие о двухфазном ритме АД. В течение суток как у гипертоников, так и

у нормотоников регистрируется два пика АД — утренний и менее выраженный вечерний, когда АД обычно достигает максимальных значений, в то время как ночью обычно регистрируются самые низкие значения. Ночной минимум АД, как правило, приходится на время сна между 2 и 4 часами, после чего наблюдается подъем АД и к 6–10 часам достигается его дневной уровень. Выраженность двухфазного ритма АД оценивается по степени ночного снижения АД (суточный индекс). Суточный индекс — показатель, характеризующий перепад АД «день/ночь», рассчитывается по формуле отдельно для САД и ДАД. Например, суточный индекс САД вычисляется как $(\text{ср. САД}_{\text{день}} - \text{ср. САД}_{\text{ночь}}) \cdot 100\% / \text{ср. САД}_{\text{день}}$.

В соответствии с численным значением суточного индекса (обычно САД) пациенты могут быть разделены на следующие категории:

- со снижением АД во время сна (dipper) — 10–20%;
- без снижения АД во время сна (non-dipper) — 0–10%;
- с ночным подъемом АД (night-peaker) — <0%;
- с чрезмерным ночным снижением АД (over-dipper) — более 20%.

Недостаточное снижение АД в ночные часы является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Лица с чрезмерным снижением АД в ночное время также имеют потенциально высокий риск гипоперфузионных осложнений со стороны сердца и головного мозга, особенно при дальнейшем снижении АД в ночные часы на фоне приема АГП круглосуточного действия. Доказана взаимосвязь суточного АД с факторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений: ГЛЖ, нарушением функции ЛЖ, протеинурией, цереброваскулярными осложнениями, тяжестью ретинопатии. Нарушения суточного индекса даже у нормотоников ассоциированы с большей частотой инсультов, более частым развитием микроальбуминурии, ГЛЖ. У женщин без снижения АД ночью выше частота развития ИБС и смерти от ИМ.

Нагрузка давлением. Процент времени, в течение которого АД превышает нормальный уровень за отдельные периоды (днем 140/90 мм рт. ст., ночью 125/75 мм рт. ст.), носит название «индекс времени гипертензии». Индекс измерений — процент измерений выше пограничных значений, отражает частоту повышения АД за определенные интервалы времени. Индекс площади — площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и линией нормального АД.

Индексы времени (измерений) имеют самостоятельное значение для диагностики АГ. У здоровых лиц они не превышают 10–25%. Стабильная АГ диагностируется при индексе времени гипертензии не менее 50% в дневное и ночное время. Показатели «нагрузки давлением» сильнее коррелируют с индексом ММЛЖ, максимальной скоростью наполнения ЛЖ и размером левого предсердия, чем традиционные показатели АД.

Вариабельность артериального давления. АД, как и многие другие физиологические параметры организма, обладает изменчивостью (вариабельностью), т. е. подвержено колебаниям, которые могут быть выявлены при СМАД. Обычно вариабельность АД рассчитывается как стандартное отклонение от средней или коэффициент вариабельности средней за день или ночь. Оценка среднесуточной вариабельности АД не корректна, так как включает компоненты суточного ритма. Предельные допустимые значения для заключений о повышенной вариабельности находятся в стадии разработки. Большинство исследователей формируют их на основе средних величин, характерных для различных групп наблюдения. Ориентировочные нормальные значения вариабельности САД, рассчитанной как стандартное отклонение, составляют 11,9 мм рт. ст. в дневные часы и 9,5 мм рт. ст. в ночное время. В качестве критических нормативов вариабельности для пациентов с мягкой и умеренной формами АГ определены значения вариабельности для САД — 15/15 мм рт. ст.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

(день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь). Вариабельность АД считается повышенной, если она превышает нормальные показатели хотя бы за один период времени.

Для большинства больных АГ характерна высокая вариабельность АД. Роль этого фактора в поражении органов-мишеней продолжает изучаться, но уже сегодня имеется достаточно оснований считать высокую вариабельность АД самостоятельным ФР поражения органов-мишеней.

Утренний подъем артериального давления. Известно, что максимальная частота ИМ и инсультов, а также ВСС наблюдается в часы пробуждения и подъема. В период с 4 до 10 часов происходит подъем АД от минимальных ночных значений до дневного уровня, который часто рассматривается как пусковой механизм развития сердечно-сосудистых осложнений. В утренние часы отмечается физиологическая активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к повышению тонуса сосудов, повышению агрегации тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови. Все эти физиологические реакции, относительно безопасные для здорового человека, приобретают критическое значение для лиц, страдающих ССЗ, особенно учитывая тот факт, что величина утреннего подъема АД увеличивается с возрастом. Нормативные величины утреннего повышения САД и ДАД составляют соответственно менее 56 и 36 мм рт. ст. Дополнительную информацию об утреннем пике АД дает анализ скорости изменения АД, которая в норме не превышает 10 мм рт. ст. в час для САД и 6 мм рт. ст. в час для ДАД.

Индекс времени гипотензии – процент измерений, при которых определялся уровень АД ниже нормальных значений. За нижние границы нормы для показателей СМАД принимаются: среднесуточное АД 97/57 мм рт. ст., дневное 101/61 мм рт. ст., ночное – 86/48 мм рт. ст. Оценка индекса гипотензии представляется особо важной у больных с суточным индексом 20% и более, для которых дополнительное снижение АД чревато развитием гипоперфузионных осложнений.

С помощью СМАД можно оценить эффективность антигипертензивной терапии, которая, прежде всего, не должна изменять нормальный двухфазный ритм АД. Но фоне терапии должно происходить улучшение характеристик измененного суточного индекса АД, нормализация вариабельности, адекватный контроль АД, включая ранние утренние часы. АГП для однократного приема в сутки должны сохранять не менее 50% максимального эффекта в конце междозового интервала.

Т

ТАХИКАРДИОМИОПАТИЯ – развитие вторичной дилатации полостей сердца со снижением ФВ ЛЖ и возникновением симптомов ХСН у больных с длительными (иногда многолетними) тахиаритмиями: непароксизмальная непрерывнорецидивирующая ЖТ, персистирующая и постоянная ФП. В ряде случаев тахикардиомиопатия диагностируется после развития инсульта и дает неправильную посылку для постановки диагноза ДКМП. Однако, в отличие от ДКМП, на фоне адекватной терапии с помощью антиаритмических препаратов, ИАПФ, сердечных гликозидов и диуретиков ремоделирование сердца может быть обратимо.

ТАХИКАРДИЯ – ритм сердца (не менее трех импульсов, исходящих из одного источника) с частотой, превышающей 100 в 1 мин. Тахикардия представляет собой широкое понятие, включающее различные виды наджелудочковых и ЖТ. У больных с инсультом можно столкнуться с синусовой тахикардией, наджелудочковой пароксизмальной тахи-

кардий, тахисистолической формой ФП и пароксизмальной ЖТ (см. также *Антиаритмическая терапия, Желудочковые аритмии, Наджелудочковые аритмии*).

ТЕРАПИЯ СИНКОПЕ. Кардиогенные синкопе. Целью лечения *аритмогенных синкопе* является, прежде всего, увеличение продолжительности и качества жизни, а также профилактика повторных СС. Патофизиологическая основа для развития аритмогенных синкопе гетерогенна. Поэтому задачи лечения включают нормализацию показателей ЧСС, улучшение сократимости ЛЖ и восстановление адекватности сосудистой компенсации (в том числе состояние вазодепрессорных реакций).

Средством выбора лечения для больных с брадиаритмиями, сопровождающимися синкопе, является постоянная ЭКС. Данный способ устраняет симптомы заболевания, однако не ассоциируется с увеличением продолжительности жизни. Кроме того, у 20% пациентов при адекватной кардиостимуляции синкопе могут рецидивировать, что объясняется сочетанием дисфункции синусового узла с вазодепрессорным и рефлекторным механизмами.

У пациентов с пароксизмальной узловой тахикардией или типичным трепетанием предсердий, ассоциированными с синкопе, средством выбора является катетерная абляция. При этом роль медикаментозной терапии становится второстепенной: она осуществляется только в период подготовки к операции либо при невозможности выполнения абляции. В случае когда синкопе ассоциируются с ФП или атипичным трепетанием левого предсердия, выбор тактики терапии основывается на индивидуальных показаниях.

Пароксизмальная ЖТ неуточненной этиологии (типа «пируэт») либо приобретенная как результат использования препаратов, удлиняющих интервал $Q-T$, является нередкой причиной аритмогенных СС. В этом случае лечение заключается в немедленной отмене лекарственных средств, потенциально индуцирующих аритмию. Катетерная абляция либо консервативная антиаритмическая терапия может быть одинаково эффективна у пациентов с синкопе и пароксизмальной ЖТ в случае нормальной или незначительно сниженной сократимости ЛЖ.

У пациентов с синкопе, ассоциированными с *органической патологией сердца*, включая врожденные пороки или сердечно-легочные нарушения, целью лечения должно быть не только предотвращение повторных синкопальных эпизодов, но и терапия основного заболевания для профилактики ВСС. Структурные сердечные нарушения или сердечно-легочные заболевания могут присутствовать у ряда пациентов с синкопе, и частота этих нарушений увеличивается с возрастом. Однако наличие хронической кардиальной патологии не означает, что именно она стала причиной синкопе. У некоторых из этих больных могут развиваться типичные рефлекторные СС. С другой стороны, такая патология, как ИМ или аортальный стеноз, может выступать в качестве триггера для развития рефлекторного синкопе. Кроме того, у многих пациентов органические изменения в сердце являются причиной развития пароксизмальных тахикардий, которые в конечном итоге и приводят к приступам потери сознания.

Лечение синкопе, ассоциированных со структурной кардиальной патологией, имеет особенности в зависимости от основного диагноза. При СС вследствие выраженного аортального стеноза или предсердной миксомы безусловно необходимым является хирургическое лечение. У больных с синкопе вследствие острой сердечно-сосудистой патологии, такой как тромбоэмболия легочной артерии, ИМ, тампонада сердца, лечение должно быть направлено на основной патологический процесс. При синкопе, связанных с ИМ, в большинстве случаев основным стратегическим направлением является фармакологическая терапия и/или реваскуляризация. При гипертрофической кардиомиопатии (с обструкцией выносящего тракта ЛЖ или без нее) обычно бывает успешным антиаритмическое лечение,

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

тем более что отсутствуют данные по эффективности уменьшения градиента в выносящем тракте ЛЖ (в том числе и хирургическим путем) в отношении снижения рецидивов СС. У большинства таких пациентов имплантация кардиовертера-дефибриллятора способна уменьшить риск ВСС. В случае развития синкопе при первичной легочной гипертензии или рестриктивной кардиомиопатии часто бывает невозможно осуществить адекватную патогенетическую терапию и проводится только симптоматическое лечение. Другие редкие причины синкопе, такие как обструкция приносящего тракта ЛЖ вследствие митрального стеноза, обструкция выносящего тракта правого желудочка и право-левый внутрисердечный шунт вследствие легочной гипертензии, корригируются хирургическими способами.

Ортостатические синкопе. Терапия ортостатических синкопе базируется на исключении препаратов, вызывающих недостаточность ВНС и уменьшение объема циркулирующей крови. В отсутствие АГ пациенты должны быть проинструктированы о необходимости приема увеличенного количества жидкости и поваренной соли. Целевыми значениями является 2–3 л различных жидкостей в сутки и до 10 г NaCl. Быстрое принятие холодной воды может быть эффективно в борьбе с ортостатической интолерантностью и постпрандиальной гипотензией. Сон в постели с поднятым на 10–30° головным концом предотвращает постуральную полиурию, способствует оптимальному распределению жидкости в организме и уменьшает ночную гипертензию. Указывается на эффективность использования абдоминального бандажа, компрессионных чулок или механических контуров с созданием повышенного давления в конечностях.

В отличие от фармакологической терапии рефлекторных синкопе, мидодрин рекомендуется использовать как средство второй линии для добавления к основной терапии, так как этот препарат не приносит существенной пользы большинству пациентов с хронической недостаточностью автономной нервной системы, хотя у некоторых из них может оказаться эффективным. Мидодрин приводит к повышению АД в любом положении тела, и это может улучшить переносимость ортостатической нагрузки. В ряде плацебо-контролируемых исследований мидодрин в дозе 5–20 мг 3 раза в день оказался эффективным средством в лечении ортостатической гипотензии. Имеются также сведения о пользе применения минералокортикоидов как средств задержки натрия и жидкости в организме, эритропоэтина при анемиях, дозированных физических нагрузок с вовлечением мышц нижних конечностей и брюшного пресса, особенно плавания.

Рефлекторные синкопе. Необходимость лечения рефлекторных синкопе возникает при непредсказуемости и высокой частоте эпизодов утраты сознания, особенно в тех случаях, когда частые СС значительно ухудшают качество жизни, а повторные синкопе с очень коротким предприступным периодом или вообще без него сопровождаются травматизацией. Также важно осуществлять адекватную терапию лицам с СС, возникающими во время действий, несущих в себе угрозу для пациента и окружающих (вождение автомобиля, работа оператором на механическом производстве, пилотирование самолета, занятия спортом и т. д.).

Механические контуры с созданием повышенного давления относятся к развивающимся новаторским методикам. Показано, что создание изометрического положительного давления с помощью специальных манжет для нижних или верхних конечностей способно увеличить АД в течение депрессорной фазы рефлекторного синкопе и предотвратить потерю сознания. Также продемонстрировано, что использование контуров с созданием повышенного давления в конечностях у пациентов с рефлекторными синкопе значительно уменьшает число ежегодных СС.

Тилт-тренировка. При наличии высокой мотивации к лечению у молодых пациентов с повторной вазовагальной симптоматикой, связанной с ортостатическим напряжением,

проведение физических тренировок в виде постепенно увеличивающегося периода вынужденного стояния (тилт-тренировка) может уменьшить частоту повторных СС. Данное упражнение нацелено на отдаленный результат, поэтому требует продолжительных тренировок, определенного упорства и хорошей комплаентности.

Фармакологическая терапия. На сегодняшний день только для лечения мидодрином получены убедительные доказательства пользы. Назначение данного средства показано пациентам с вазовагальными синкопе для уменьшения рецидивов синкопе, уменьшения травматизации и улучшения качества жизни.

Электрокардиостимуляция. Использование ЭКС для лечения рефлекторных синкопе оказалось противоречивым. Подробный анализ исследований показал, что ЭКС играет незначительную роль в терапии рефлекторных синкопе, за исключением случаев с транзиторной выраженной спонтанной брадикардией и при синдроме каротидного синуса с доминирующим кардиоингибиторным компонентом. В последнем случае предпочтительной является двухкамерная ЭКС.

ТЕРАПИЯ ТРОМБОЦИТАРНЫМИ АНТИАГРЕГАНТАМИ является неотъемлемой частью лечения, а также первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта.

Первичная профилактика инсульта с помощью антитромбоцитарных препаратов основывается на применении АСК, эффективность которой изучалась в серии крупных рандомизированных исследований, которые объединили в общей сложности 55 580 человек (в основном мужчин) без сердечно-сосудистой патологии. Было продемонстрировано достоверное снижение на 32% относительного риска ИМ. При этом не наблюдалось существенного влияния на частоту сосудистой смерти, риска возникновения несмертельного инсульта и ишемического инсульта, но отмечена тенденция к увеличению частоты геморрагического инсульта. Клиническое исследование WHS «Исследование здоровья женщин» включило 39 876 женщин в возрасте 45 лет и старше, не имевших в анамнезе коронарного или цереброваскулярного заболевания, онкологической и другой серьезной патологии. Через 10 лет после ежедневного приема АСК (100 мг/сут) не было отмечено снижения риска ИМ, но уменьшился ОР инсульта на 17%. Это произошло за счет 24% уменьшения риска ишемического инсульта на фоне аналогичного статистически значимого возрастания на 24% риска геморрагического инсульта. При анализе подгрупп оказалось, что профилактическое действие АСК в отношении риска ишемического инсульта проявляется у женщин 65 лет и старше при наличии АГ, гиперлипидемии, СД, а также 10-летнем риске коронарной смерти и ИМ как минимум 10%. Причина различной эффективности АСК в зависимости от половой принадлежности пациентов, что выражалось в способности предупреждать ИМ у мужчин (но не у женщин) и инфаркт мозга у женщин (но не у мужчин), не известна и дискутируется.

Таким образом, основываясь на данных перечисленных исследований, использование АСК в рамках первичной профилактики у здоровых лиц является дискуссионным. Низкие дозы АСК (75–150 мг), в том числе в специально созданных формах (Кардиомагнил®), могут быть полезными у мужчин старше 55 лет и у женщин старше 75 лет в случае умеренного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE (приблизительно 6–10% осложнений в ближайшее десятилетие). Целесообразность назначения других антиагрегантов как в монотерапии, так и в сочетании с АСК для первичной профилактики в специально спланированных исследованиях не оценивалась.

По-иному представляется очевидность назначения АСК у больных, не имеющих сосудистого церебрального поражения, но с инструментальными или клиническими проявлениями атеротромбоза или его ФР. К этой категории можно отнести пациентов с асимп-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

томным стенозом сонных артерий, коронарной патологией, ишемией нижних конечностей и идиопатической формой ФП (у лиц моложе 65 лет без дополнительных ФР).

Контролируемых исследований целесообразности использования АСК при асимптомном каротидном атеросклерозе в рамках профилактики инсульта специально спланировано не было. Однако использование АСК в сравнительной оценке эффективности хирургического и консервативного лечения сопровождалось отчетливым снижением риска ИМ по сравнению с больными, не получавшими антиагрегантную терапию, что позволило рекомендовать АСК при бессимптомном атеросклеротическом поражении БЦА.

Наличие коронарного или периферического атеросклероза также сопряжено с повышенным риском инсульта, что требует адекватной медикаментозной профилактики. По данным метаанализа, применение АСК в первый месяц после ИМ способно предотвратить 3 ишемических инсульта на 1000 пролеченных, а при продолжении профилактики до 2 лет — до 5 инсультов. У больных со стабильной стенокардией использование АСК также ассоциируется со снижением частоты инсульта. Более того, у больных с клиническими проявлениями атеросклероза любой локализации тромбоцитарные антиагреганты (в основном АСК) способствуют снижению суммарного риска сосудистых осложнений (сосудистая смерть, несмертельный ИМ и инсульт), и эта польза превосходит риск кровотечений.

Лечение острого ишемического инсульта. Результаты двух больших рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований (CAST, IST) и последующий их метаанализ продемонстрировали эффективность и безопасность АСК при назначении в первые 48 ч после развития инсульта. Было выявлено достоверное уменьшение риска повторного ишемического инсульта в группе больных, получавших АСК (1,6% против 2,3%; $p < 0,0001$). Также, хотя и несколько меньше, отмечалось снижение числа смертельных исходов, не обусловленных инсультом (5,0% против 5,4%; $p = 0,05$). В противовес очевидной пользе при назначении АСК зарегистрировано небольшое, статистически незначимое увеличение риска геморрагического инсульта или геморрагической трансформации инфаркта мозга (1,0% против 0,8%; $p = 0,07$). Тем не менее, в общем итоге с учетом риска повторного инсульта и госпитальной летальности, при лечении АСК суммарные события зарегистрированы у 8,2% больных против 9,1% пациентов, получавших плацебо ($p = 0,001$). В абсолютных цифрах это означало дополнительно 13 выживших и независимых в повседневной жизни пациентов на каждую 1000 пролеченных больных. Более того, лечение увеличивало отношение шансов благоприятного исхода: полное восстановление наблюдалось у дополнительных 10 пациентов на каждую 1000 пролеченных пациентов. Исследования клопидогрела, дипиридамола или их комбинации с АСК в остром периоде ишемического инсульта в настоящее время продолжаются.

Вторичная профилактика. Антитромбоцитарные препараты являются средством выбора в профилактике повторных артериальных сосудистых событий и широко применяются при некардиоэмболическом инсульте. В метаанализе АТС, включившим 135 000 пациентов из 287 исследований, антитромбоцитарные препараты уменьшали комбинированный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 25%. В этих исследованиях были проанализированы четыре антитромбоцитарных препарата: АСК, клопидогрел, дипиридамол и антагонисты гликопротеиновых рецепторов П₂/П_{1а}.

Ацетилсалициловая кислота относится к наиболее изученным антитромбоцитарным средствам, используемым во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта. Прием АСК снижает риск сосудистых событий в широком диапазоне терапевтической дозы (50–1300 мг/сут), хотя высокие дозы (более 150 мг) увеличивают риск побочных явлений (язвенное поражение ЖКТ, кровотечения). Поэтому в рекомендациях указывается,

что дозировки АСК для рутинного использования не должны превышать 75–150 мг. Вероятно, нецелесообразно в качестве длительной базисной терапии использовать дозировки АСК свыше 150 мг, так как это не приносит дополнительной пользы, а риск геморрагических осложнений может увеличиться. Кишечнорастворимые формы АСК не имеют преимуществ перед простыми формами, так как не обладают дополнительной защитой ЖКТ от эрозивно-язвенного повреждения, но характеризуются замедленным всасыванием. В повседневной практике для длительного регулярного приема оптимальной дозировкой АСК может считаться 75–150 мг, в том числе и в специально созданной лекарственной форме с добавлением гидроксида магния (Кардиомагнил®).

Дипиридамол за более чем 30-летнюю историю изучения во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта не продемонстрировал своего преимущества перед АСК при использовании форм как с быстрым, так и с медленным высвобождением. Однако при непереносимости АСК дипиридамол МВ в дозе 400 мг/сут является равноценной заменой.

Тиклопидин оценивался в трех рандомизированных испытаниях пациентов, перенесших ишемический инсульт или ТИА. По сравнению с плацебо тиклопидин в дозе 250 мг дважды в день приводил к снижению ОР повторного инсульта. Сравнение эффективности тиклопидина и АСК у пациентов с недавно перенесенным малым инсультом при назначении тиклопидина показало 21% снижение ОР возникновения инсульта на протяжении 3-летнего наблюдения, а также незначительное 9% снижение риска наступления конечных событий (инсульт, ИМ, смерть, обусловленная сосудистой патологией). И, наконец, в третьем исследовании, включавшем больных, недавно перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт и получавших тиклопидин или АСК, не было выявлено различий по риску наступления комбинации событий (инсульт, ИМ, смерть из-за сосудистой патологии) на протяжении 2 лет.

Клопидогрел изучался в ряде клинических исследований, посвященных вторичной профилактике ССЗ. В крупном многоцентровом исследовании CAPRIE у пациентов с факторами высокого риска ССЗ клопидогрел был более эффективен, чем АСК, в уменьшении комбинированного ОР ишемического инсульта, ИМ и сосудистой смерти на 8,7%. Частота развития сосудистых осложнений составила 5,3% среди пациентов, получавших клопидогрел, в сравнении с 5,8% среди пациентов, получавших АСК ($p=0,043$). У больных с инсультом в анамнезе влияние клопидогрела было не столь убедительным: частота комбинированной конечной точки составила 7,2% по сравнению с 7,7% в группе АСК ($p=0,26$). У больных с ИМ при лечении клопидогрелом частота повторных осложнений составила 5,0%, а при лечении АСК – 4,8%. И только в подгруппе больных с периферическим атеросклерозом лечение клопидогрелом по сравнению с АСК сопровождалось дополнительным снижением относительного риска сердечно-сосудистых осложнений на 23,8%. Частота всех побочных явлений при приеме клопидогрела не превышала таковую при лечении АСК, при этом нежелательные явления со стороны ЖКТ наблюдались чаще при приеме АСК, а кожные высыпания и диарея – при лечении клопидогрелом.

На сегодняшний день список тромбоцитарных антиагрегантов, нашедших свое применение в отечественной медицине, исчерпывается вышеперечисленными средствами. Однако в мировой практике перечень препаратов значительно шире. Попытки поиска новых антитромбоцитарных препаратов обусловлены известной ограниченностью эффективности имеющихся средств. В ряде случаев это связано с таким феноменом, как «резистентность», под которой понимают, с одной стороны, неспособность препарата предотвратить тромботический эпизод, а с другой – недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов по результатам различных лабораторных тестов.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Прасургел. На сегодняшний день получены результаты рандомизированного сравнительного двойного слепого исследования TRITON-TIMI 38, включившего 13 608 больных с ОКС и высоким риском развития неблагоприятных исходов. Применение прасургела по сравнению с клопидогрелом сопровождалось статистически значимым снижением частоты ишемических осложнений, но более высокой частотой развития тяжелых и смертельных кровотечений. Результаты дополнительного анализа показали, что в целом частота нефатальных ИМ и инсульта, а также крупных кровотечений при лечении прасургелом была выше в подгруппе больных с ранее перенесенными инсультами или ТИА. Эта подгруппа пациентов была единственной, в которой прасургел уступил по эффективности клопидогрелу.

Тикагрелор. Сравнение эффективности тикагрелора и клопидогрела в предупреждении сердечно-сосудистых событий выполнено в многоцентровом двойном слепом рандомизированном испытании у больных с ОКС. Через 12 мес композитная конечная точка, включавшая смерть от всех причин, ИМ или инсульт, имела место у 9,8% больных, получавших тикагрелор, и 11,7% больных, получавших клопидогрел ($p < 0,001$). При этом лечение тикагрелором не сопровождалось увеличением частоты развития всех тяжелых кровотечений, не связанных с выполнением инвазивных вмешательств. Заранее запланированный анализ вторичных конечных точек продемонстрировал достоверные различия в частоте ИМ (5,5% в группе тикагрелора и 6,9% в группе клопидогрела; $p = 0,005$), а также случаев смерти от сосудистых причин (4,0% против 5,1% соответственно; $p = 0,001$). Однако частота инсульта была сопоставимой в обеих группах: 1,5 и 1,3% больных соответственно.

Трифлузал ранее уже продемонстрировал свою превентивную эффективность при атеротромботических осложнениях. Прием трифлузала уменьшал риск ИМ у пациентов с нестабильной стенокардией, в комбинации с АСК предупреждал тромбозы после аортокоронарного шунтирования и коронарной ангиопластики, был эффективен при периферическом атеросклерозе и предупреждении венозных тромбозов после ортопедических и хирургических операций. По итогам пяти плацебоконтролируемых и сравнительных испытаний был осуществлен метаанализ, не обнаруживший достоверного различия между трифлузалом и АСК по эффективности во вторичной профилактике серьезных сосудистых осложнений у пациентов после инсульта, ТИА или острого ИМ. Наряду с этим лечение АСК продемонстрировало более высокий риск геморрагических осложнений, хотя неблагоприятные гастроинтестинальные явления (диспепсия) чаще регистрировались при лечении трифлузалом. Будущие исследования призваны изучить эффективность и безопасность трифлузала в других группах пациентов с высоким сосудистым риском и оценить возможную дополнительную пользу от комбинированной антиагрегантной терапии во вторичной профилактике серьезных сердечно-сосудистых осложнений.

Цилостазол. Одними из основных показаний к применению цилостазола (в том числе в сочетании с АСК) являются стентирование коронарных артерий и периферический атеросклероз. В настоящее время рассматриваются перспективы его применения для предупреждения повторного инсульта. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом пилотном исследовании, посвященном профилактике повторного инсульта, цилостазол выступил в качестве альтернативы АСК. Частота повторных инсультов в обеих группах была сопоставима, однако при лечении АСК чаще развивались церебральные кровоизлияния. Однако необходимо отметить, что у всех пациентов, перенесших геморрагический инсульт, имелись указания на предшествующие церебральные микрокровоизлияния в тех же областях мозга, в которых впоследствии локализовалась гематома.

Сарпогрелат. В экспериментальной модели сарпогрелат показал свою эффективность в предотвращении тромбообразования и в течение многих лет в ряде стран (Китай,

Япония) активно используется в лечении периферического атеросклероза. В клинических фармакологических исследованиях у больных с ишемическим инсультом препарат вызывал отчетливую редукцию агрегации тромбоцитов, что и послужило поводом для расширения показаний к его использованию.

В первом рандомизированном двойном слепом испытании S-ACCESS была оценена эффективность и безопасность сарпогрелата по сравнению с АСК после ишемического инсульта. Регистрировалась частота повторного инсульта, ОКС и смерти, включая сосудистые и несосудистые причины. Фиксировались различные побочные эффекты и осложнения, включая геморрагический инсульт. Полуторалетнее наблюдение продемонстрировало сопоставимую эффективность АСК и сарпогрелата в предотвращении повторного инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений. Несерьезные геморрагические осложнения (подкожные гематомы, носовые кровотечения) чаще отмечались при приеме АСК, но частота геморрагических инсультов в обеих группах была одинаковой. Был сделан вывод, что АСК остается средством выбора для предотвращения повторных серьезных сосудистых осложнений, но необходимо продолжение исследований по оценке клинического значения сарпогрелата в профилактике инсульта.

Таким образом, разработка целого ряда «новых» антитромбоцитарных антиагрегантов вызвана необходимостью улучшить прогноз у пациентов после ИМ и ишемического инсульта и преодолеть такие проблемы, как резистентность и нежелательные явления. Однако для широкого внедрения этих средств в кардиологическую и ангионеврологическую практику требуются дополнительные исследования. Другим перспективным направлением антитромбоцитарной терапии является комбинированное использование двух или трех хорошо изученных препаратов.

Комбинация АСК с клопидогрелом впервые была изучена в исследовании CURE, включившим 12 562 больных, перенесших не-Q-образующий ИМ. Клопидогрел на 3–12 мес (в среднем 9 мес) добавляли к терапии АСК при ОКС без стойких подъемов сегмента *ST* на ЭКГ. За этот срок суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, не смертельного ИМ и инсульта на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии достоверно уменьшился на 20%. Существенного изменения частоты инсульта не произошло, хотя у получавших клопидогрел он встречался несколько реже (1,2% в группе клопидогрела и 1,4% в группе плацебо). На сегодняшний день комбинированное использование АСК и клопидогрела показано всем больным с ОКС, как с подъемом, так и без подъема сегмента *ST*, длительностью до 4 нед и даже до 1 года при отсутствии повышенного риска кровотечений.

Отдельную позицию занимает комбинированная антитромбоцитарная терапия в профилактике сердечно-сосудистых осложнений после недавно выполненного коронарного или каротидного стентирования. После транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий лечение клопидогрелом в сочетании с АСК рекомендуется продолжать до 1 года, при аналогичном вмешательстве на каротидных артериях — до 3 мес.

Наибольшее число завершившихся испытаний посвящено изучению эффективности комбинированной антитромбоцитарной терапии при стабильных проявлениях атеротромбоза. В исследовании CHARISMA, включившим 15 603 пациента с высоким риском кардиоваскулярных заболеваний, комбинированная терапия клопидогрелом и АСК не обнаружила своего преимущества перед монотерапией АСК. В ходе двухлетнего наблюдения частота серьезных сердечно-сосудистых событий составила 6,8% для комбинированной терапии и 7,3% для монотерапии АСК. Тем не менее в подгруппе больных с предше-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ствующим ишемическим инсультом комбинированное лечение сопровождалось уменьшением относительного риска повторного инсульта на 22% с небольшим увеличением числа случаев умеренных кровотечений: 2,1% против 1,3% случаев.

В исследовании MATCH оценивали эффективность комбинации АСК с клопидогрелом по сравнению с монотерапией клопидогрелом у 7599 пациентов, перенесших в предшествующие 3 мес некардиоэмболический инсульт или ТИА. После 2,5-летнего наблюдения не было отмечено достоверного различия между группами по частоте ИМ, ишемического инсульта, смерти от сосудистых причин. Кроме того, в группе комбинированной терапии зарегистрировано увеличение числа случаев жизнеугрожающих кровотечений: 2,6% против 1,3% в группе монотерапии. Таким образом, отсутствие пользы от длительного приема АСК в сочетании с клопидогрелом наряду с увеличением риска геморрагических осложнений ограничивает применение комбинации клопидогрела и АСК в рутинной практике за исключением ОКС и недавнего сосудистого (коронарного или каротидного) стентирования.

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ. Ни в одном из проведенных исследований лечение дипиридамолом быстрого высвобождения (от 150 до 300 мг/сут) в сочетании с АСК (от 150 до 1300 мг/сут) не показало преимущества перед монотерапией АСК, но сопровождалось худшей переносимостью. Напротив, в испытаниях ESPS2 и ESPRIT эффективность комбинированной терапии дипиридамолом МВ (400 мг/сут) в сочетании с АСК (50 мг/сут) была достоверно выше, чем монотерапии АСК (50 мг/сут). В исследовании ESPS2 комбинированное лечение сопровождалось снижением риска повторного инсульта по сравнению с плацебо на 37%, а по сравнению с АСК (75 мг/сут) – на 18%. Частота геморрагических осложнений была одинакова во всех группах. Более того, по данным метаанализа этих исследований, ОР комбинированной конечной точки, включая инсульт, ИМ и смерть от сосудистых событий, также был достоверно ниже в группах комбинированной терапии, несмотря на существующие опасения, что у «коронарных» пациентов с развитой коллатеральной сетью дипиридамолом может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием.

Комбинация АСК с дипиридамолом МВ против клопидогрела. В исследовании PROFESS проводилось сравнение эффективности комбинации АСК и дипиридамола МВ против монотерапии клопидогрелом в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших некардиоэмболический инсульт или ТИА. В ходе наблюдения, продолжавшегося 2,4 года, повторный инсульт развивался в изучаемых группах с одинаковой частотой (около 9% пациентов). То же самое можно сказать и в отношении комбинации инсульта, ИМ и смерти, зарегистрированных у 13% пациентов в обеих группах. В группе комбинированной терапии была отмечена более высокая частота геморрагических осложнений, хотя общее число таких пациентов было незначительным, а также у 6% больных отмечались выраженные головные боли, потребовавшие отмены препарата.

В настоящее время АСК является основой профилактики артериального тромбоза у пациентов с ишемическим инсультом, ТИА и ИБС. Оптимальная доза АСК при этом составляет 75–150 мг/сут (Кардиомагнил®). В качестве альтернативы возможно назначение клопидогрела или тиклопидина. Тиклопидин не уступает (а возможно, и опережает) АСК в профилактике повторного инсульта, но нежелательные эффекты в виде тромбоцитопенической пурпуры и желудочно-кишечных расстройств ограничивают его использование в рутинной практике. Клопидогрел хорошо переносится, имеет преимущество перед АСК при мультифокальном атеросклерозе, является незаменимым при непереносимости АСК (аллергия, гастроинтестинальные расстройства), но в то же время не показал существен-

ных преимуществ в профилактике повторного инсульта, ИМ и имеет высокую стоимость. Комбинация АСК с дипиридамолом МВ по сравнению с АСК более эффективна после ишемического некардиоэмболического инсульта (но не при ИБС), так как может предотвратить дополнительно одно сердечно-сосудистое осложнение на 100 пролеченных пациентов в год, однако побочные эффекты от лечения дипиридамолом (головные боли, головокружение) нередко являются причиной отказа от такого лечения.

Рациональная комбинация двух антитромбоцитарных средств (за исключением дипиридамола МВ в сочетании с АСК) имеет определенные преимущества при нестабильных проявлениях атеротромбоза, т. е. у пациентов с высокой вероятностью повторных атеротромботических осложнений, превышающей риск кровотечений. Сочетание клопидогрела с АСК предпочтительно у больных с ОКС, ИМ или недавним стентированием, но в типичных ситуациях не рекомендуется из-за повышенного риска геморрагических осложнений. Другие варианты комбинированной терапии находятся в стадии изучения (см. также *Антиангиальная терапия, Тромбоцитарные антиагреганты*).

ТИЛТ-ТЕСТ – см. *Ортостатические пробы*.

ТРАНЗИТОРНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ АТАКА – клинический синдром, представленный очаговыми неврологическими нарушениями, развивающимися внезапно вследствие кратковременной локальной ишемии мозга, с полным восстановлением нарушенных функций в течение 24 ч.

В 2009 г. европейскими экспертами было предложено новое определение ТИА, которое расценивается как преходящий эпизод с развитием неврологической симптоматики, вызванной ишемией головного мозга, спинного мозга или сетчатки *без признаков инфаркта мозга при нейровизуализации*. Новое определение подразумевает обязательное выполнение всем пациентам МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений для раннего выявления повреждения и некроза мозговой ткани. При наличии нейровизуализационных признаков инфаркта мозга даже при полном регрессе неврологической симптоматики в течение суток от ее развития диагностируется ишемический инсульт.

Причины ТИА, как правило, те же, что и причины ишемического инсульта. Основными из них являются атеросклероз брахиоцефальных и/или интракраниальных артерий и кардиальные нарушения, приводящие к формированию эмбологенного субстрата. У пациентов с ТИА имеется высокий риск развития инсульта (более 10% больных в первые 48 ч). Поэтому при ТИА необходимы срочная госпитализация в специализированное отделение, быстрая диагностика причин неврологических нарушений и экстренное начало лечения, включающего антигипертензивные, антитромботические и гиполипидемические (статины) препараты. В течение первой недели при соответствующих показаниях необходимо выполнение КЭ. Подобная тактика при ТИА позволяет, по данным 3-месячного наблюдения, снизить ОР инсульта на 80% по сравнению с неэкстренной тактикой (госпитализация на следующий день, отсроченная терапия, недостаточные дозировки или неадекватный выбор препаратов).

ТРЕПЕТАНИЕ – ритмическая электрическая импульсация предсердий или желудочков с частотой более 250 в 1 мин. При этом по крайней мере на одном из отведений ЭКГ должна отсутствовать изоэлектрическая линия между последовательными электрическими сокращениями камер сердца, находящихся в состоянии трепетания. Для трепетания предсердий выделяют I тип, при котором частота не достигает 340 в 1 мин, и II тип – с частотой 340 и более в 1 мин. Трепетание желудочков приводит к остановке кровообращения и развитию клинической смерти, что требует реанимационных мероприятий (см. также *Наджелудочковые аритмии, Желудочковые аритмии*).

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

ТРИГЛИЦЕРИДЫ представляют собой сложные эфиры трехатомного спирта глицерина с тремя высшими ЖК. ТГ накапливаются в жировой ткани и являются резервным источником энергии, которая расходуется в случае длительной физической нагрузки или при недостаточном питании (голодании). Распад ТГ в жировых депо осуществляется с помощью специфических липаз. В плазме крови ТГ находятся в составе наиболее крупных липопротеиновых частиц — хиломикронов и ЛПОНП. Липолиз хиломикронов и ЛПОНП осуществляется при участии фермента периферической липопротеинлипазы, молекулы которой связаны с эндотелием капилляров. В результате распада ТГ, находящихся в ядре хиломикронов и ЛПОНП, образуются более мелкие и плотные частицы, которые называются ремнантами хиломикронов и ЛППП. С участием другого фермента — печеночной липазы — происходит частичный липолиз триглицеридного ядра ЛППП, в результате чего образуются ЛПНП и свободные ЖК.

В норме уровень ТГ сыворотки крови, взятой натощак, колеблется от 0,5 до 2,0 ммоль/л у мужчин и до 1,5 ммоль/л у женщин. Уровень ТГ в крови резко возрастает в первые часы после приема пищи, особенно жирной. Такое состояние обозначают как постпрандиальная липемия. Уровень ТГ свыше 1,7 ммоль/л считается ФР ССЗ.

ТРОМБОЦИТАРНЫЕ АНТИАГРЕГАНТЫ, применяющиеся в ангионеврологии, представлены несколькими классами, изученными в рамках лечения и/или профилактики инсульта, как в монотерапии, так и в различных комбинациях.

Ацетилсалициловая кислота — эффективный антитромботический препарат, который необратимо ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез тромбоксана A_2 — индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстриктора. Тромбоциты — безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Необратимое ингибирование ЦОГ 1, невозможность ее ресинтеза из-за отсутствия ядра, а также лишь 10% ежедневное обновление пула тромбоцитов приводят к тому, что блокада синтеза тромбоксана на фоне терапии АСК сохраняется на протяжении периода жизни тромбоцитов (в течение 7–10 дней). ЦОГ имеет две изоформы (ЦОГ 1 и ЦОГ 2). АСК блокирует обе изоформы, однако ее активность в отношении ЦОГ 1 в тромбоцитах в 50–100 раз выше, чем влияние на ЦОГ 2 в моноцитах и других клетках воспаления. Для осуществления противовоспалительного (ЦОГ 2-зависимого) эффекта требуются значительно большие дозы АСК, нежели для ингибирования функции тромбоцитов. Это связано, с одной стороны, с меньшей чувствительностью ЦОГ 2 к АСК, а с другой — с более коротким действием АСК на ЦОГ 2 в лейкоцитах вследствие возможности ресинтеза ЦОГ 2 в период жизни лейкоцитов в кровотоке. Угнетение ЦОГ приводит к уменьшению образования циклических эндоперекисей, из которых в дальнейшем образуется не только тромбоксан, но и простаглицлин — важнейший антиагрегант и вазодилататор. Угнетение образования простаглицлина увеличивает риск тромбоза. Блокада тромбоксана осуществляется преимущественно вследствие воздействия АСК на ЦОГ 1 в тромбоцитах, в то время как влияние АСК на образование простаглицлина осуществляется за счет ЦОГ 1 и ЦОГ 2. Малые и даже средние дозы АСК при достаточном воздействии на образование тромбоксана минимально угнетают синтез простаглицлина — как за счет возможности ресинтеза ЦОГ 1 в клетках эндотелия, так и вследствие более низкой чувствительности ЦОГ 2 к АСК. АСК быстро всасывается в желудке и тонком кишечнике, ее период полужизни в кровотоке составляет всего 15–20 мин. Концентрация АСК в плазме достигает пика через 30–40 мин, а подавление функции тромбоцитов происходит через час после приема.

Трифлузал представляет собой аналог АСК, ингибирует ЦОГ 1 тромбоцитов, не влияя на ЦОГ 2 эндотелия. В результате такого избирательного действия значительно снижается продукция тромбоксана A_2 , но сохраняется образование простаглицина. Прием трифлузала внутрь значительно снижает летальность при ИМ, частоту ишемического инсульта у пациентов с постоянной ФП. Препарат эффективен для вторичной профилактики инсульта и профилактики тромбоэмболических осложнений после ортопедических и хирургических операций.

Дипиридамол представляет собой производное пиримидо-пиримидина с вазодилатирующими и антитромбоцитарными свойствами. Известно два механизма антитромбоцитарного действия дипиридамола: первый связан с повышением содержания в тромбоцитах цАМФ за счет ингибирования фосфодиэстеразы — фермента, превращающего цАМФ в $5'$ -АМФ, второй — с блокадой захвата аденозина и стимуляцией аденилатциклазного механизма тромбоцитов. Абсорбция дипиридамола варьирует, поэтому его системная биодоступность низкая. Для улучшения биодоступности создана лекарственная форма дипиридамола МВ в дозировке 200 мг. Период полужизни дипиридамола МВ составляет около 10 ч, поэтому его принимают дважды в день. У коронарных больных с развитой коллатеральной сетью препарат может вызывать «синдром обкрадывания», обусловленный его коронародилатирующим действием.

Производные тиенопиридина включают тиклопидин и клопидогрел, механизм действия которых связан с селективным ингибированием АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Оба препарата превращаются в печени в активные метаболиты. Тромбоциты имеют три вида рецепторов к АДФ: регулируемый лигандами ионный канал $P2X_1$, связанный с G-белком рецептор $P2U_1$ и изученный в меньшей степени рецептор $P2U_{12}$. Тиклопидин и клопидогрел необратимо модифицируют рецептор $P2U_{12}$, что в свою очередь приводит к ингибированию стимуляции аденилатциклазного механизма и блокированию связанного с ним сигнала, направленного на усиление агрегации тромбоцитов. Начало действия тиенопиридинов отсрочено, и связано это с необходимостью их превращения в печени в активные метаболиты, которые и осуществляют воздействие на тромбоциты. Описываются случаи устойчивости к действию тиенопиридинов, в большинстве своем связанные с нулевыми мутациями генов цитохрома P450 (CYP), которые могут усиливать нежелательное взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Тиклопидин — эффективное антитромботическое средство, обладающее, однако, нежелательными побочными эффектами, среди которых возможность развития гиперхолестеринемии и нейтропении. На фоне терапии тиклопидином описаны случаи тромбоцитопении, анемии и тромботической тромбоцитопенической пурпуры.

Клопидогрел имеет лучший профиль безопасности, и он практически заменил тиклопидин в большинстве клинических ситуаций. Клопидогрел быстро всасывается и превращается в активный метаболит — SR 26334 с периодом выведения из плазмы, равным 8 ч. Начало действия у клопидогрела наступает быстрее, чем у тиклопидина. Так, при использовании нагрузочной дозы в 300 мг ингибирование агрегации тромбоцитов начинается через 2 ч и достигает пика через 48 ч. Подавление вызванной АДФ агрегации тромбоцитов зависит от дозы клопидогрела, после приема первой дозы агрегация тромбоцитов подавляется на 40%. На фоне регулярного приема препарата подавление агрегации тромбоцитов усиливается, а через 7 дней после отмены препарата полностью исчезает. Величина нагрузочной дозы клопидогрела окончательно не установлена и составляет 300–600 мг, поддерживающая доза в большинстве случаев составляет 75 мг, однако в ряде случаев она может быть увеличена до 150 мг в сутки.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Прасугрел — новый тиенопиридиновый антиагрегант, характеризующийся быстрым развитием и более устойчивым подавлением агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. Особая химическая структура обуславливает меньшую зависимость превращения в активные метаболиты от ферментов CYP по сравнению с клопидогрелом. Насыщающая доза составляет 60 мг, поддерживающая — 10 мг/сут.

Тикагрелор — нетиенопиридиновый обратимый блокатор рецепторов аденозиндифосфата P2U₁₂ с прямым механизмом действия, которое приводит к более быстрому, выраженному и стойкому подавлению активности P2U₁₂ по сравнению с приемом клопидогрела. Результаты исследования, в котором оценивались эффекты применения различных дозировок тикагрелора и клопидогрела, свидетельствуют об отсутствии существенных различий по частоте развития кровотечений при использовании тикагрелора по 90 или 180 мг 2 раза в сутки, а также клопидогрела 75 мг/сут. Однако зависимое от дозы увеличение частоты развития одышки и эпизодов асистолии при использовании тикагрелора обусловило выбор для дальнейших исследований дозы 90 мг 2 раза в сутки.

Цилостазол представляет собой **производное хинолинона**, первичным механизмом фармакологического действия которого является ингибирование фосфодиэстеразы 3-го типа и, следовательно, повышение внутриклеточного содержания цАМФ. В печени цилостазол метаболизируется под воздействием основного изофермента системы цитохрома P450 — CYP3A4 и в меньшей степени — CYP2C19 и CYP1A2. Цилостазол обратимо угнетает агрегацию тромбоцитов, вызванную различными стимулами, превосходя в этом отношении АСК, дипиридамом и тиклопидин. Он также предотвращает формирование артериальных тромбов и пролиферацию гладкомышечных клеток, обладает сосудорасширяющим действием. Дополнительными потенциально полезными эффектами цилостазола, обнаруженными при проведении клинических исследований, были снижение сывороточного уровня ТГ и повышение концентрации ХС ЛПВП.

Сарпогрелат вследствие своего антагонистического селективного действия на 5-НТ-рецепторы ингибирует агрегацию тромбоцитов и обладает вазоконстрикторным эффектом. В экспериментальной модели сарпогрелат показал свою эффективность в предотвращении тромбообразования, и в течение многих лет в ряде стран (Китай, Япония) он активно используется в лечении периферического атеросклероза. В клинических фармакологических исследованиях у больных с ишемическим инсультом препарат вызывал отчетливую редукцию агрегации тромбоцитов, что и послужило причиной расширения показаний к его использованию (см. также *Терапия тромбоцитарными антиагрегантами*).

ТРОПОНИН — регуляторный глобулярный белок, состоящий из трех субъединиц, который участвует в процессе мышечного сокращения. Тропонин присоединен к белку тропомиозину и расположен в желобке между актиновыми нитями в мышечном волокне. В расслабленной мышце тропомиозин блокирует место присоединения миозиновой головки к актину, предотвращая, таким образом, мышечное сокращение. Когда на мышечную клетку подается потенциал действия, стимулируя ее сокращение, кальциевые каналы открываются в саркоплазматический ретикулум и выпускают ионы кальция в саркоплазму. Часть этого кальция присоединяется к тропонину, вызывая его структурное изменение, в результате которого тропомиозин сдвигается таким образом, что миозиновая головка может присоединиться к актиновой нити и вызвать мышечное сокращение. Тропонин содержится в скелетных мышцах и миокарде, но

некоторые элементы тропонина могут присутствовать в разных типах мышечной ткани. Главное из этих отличий в том, что тропонин С в составе тропонина в скелетных мышцах имеет четыре места присоединения ионов кальция, тогда как в сердечной мышце таких мест всего три.

И сердечная, и скелетные мышцы управляются с помощью изменения внутриклеточной концентрации кальция. Когда концентрация возрастает, мышцы сокращаются, а когда падает — расслабляются. Тропонин — комплекс белков, к которому присоединяется кальций, управляя его структурой, компонент тонких мышечных филаментов (вместе с актином и тропомиозином), располагается на тропомиозине с промежутками, длина которых равна длине тропомиозина (40 нм). Тропонин состоит из трех белков: тропонина С, тропонина I и тропонина Т. Когда кальций присоединяется к определенным местам белка тропонина С, тропомиозин сдвигается с активных мест на актине, таким образом, что миозин (молекулярный мотор, образующий толстые мышечные волокна) может присоединиться к актиновому волокну и, создав силу, прозвести движение. В отсутствие кальция тропомиозин служит препятствием для миозина, и мышца остается расслабленной.

Отдельные элементы служат разным функциям. Тропонин С может связывать ионы Ca^{2+} , производя структурные изменения в тропонине I. Этот белок похож на кальмодулин по строению. Тропонин Т связывается с тропомиозином, образуя с ним тропонин-тропомиозиновый комплекс. Тропонин I связывается с актином в тонких филаментах, удерживая, таким образом, тропонин-тропомиозиновый комплекс на месте, он также служит ингибитором актомиозиновой Mg-АТФазы, препятствует взаимодействию актина и миозина, когда ионы кальция не связаны с тропонином С.

При нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы тропонин не должен определяться в периферическом кровотоке. Его появление — тревожный сигнал о произошедшем некротическом повреждении ткани миокарда. В таком случае патологическим будет являться любой уровень тропонина, превышающий 99-й перцентиль значений, полученных для нормальных показателей контрольной группы. Анализ крови на содержание тропонина Т и I может быть использован как специфический тест на наличие ИМ и других поражений сердечной мышцы, сопровождающихся некрозом кардиомиоцитов (см. также *Инфаркт миокарда, Цереброкардиальный синдром*).

У

УДАРНЫЙ ОБЪЕМ — объем крови в миллилитрах, который ЛЖ выбрасывает в аорту, а правый желудочек — в легочный ствол за одно сокращение сердца. У человека УО ЛЖ, измеренный с помощью ЭхоКГ, в норме составляет 50–100 мл.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА вследствие высокой информативности, неинвазивности и отсутствия противопоказаний является незаменимым методом изучения сердечно-сосудистой системы в кардионеврологии. Выявление причины ишемического инсульта, идентификация кардиальной и сосудистой патологии, оценка динамики патологического процесса, решение вопроса о тактике ведения больного, определение показаний к реконструктивным сосудистым операциям, выработка стратегии вторичной профилактики и многое другое стало возможным благодаря широкому внедрению ультразвуковой диагностики в практическую ангионеврологию. На сегодняшний день при обследовании пациентов с острыми и хроническими формами ЦВЗ не-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

отъемлемым стало УЗИ БЦА, интракраниальных артерий, сердца, аорты, периферических артерий, венозной системы.

Изучение БЦА с помощью дуплексного сканирования позволяет прижизненно оценить диаметр просвета сосудов, толщину его стенки, состояние периваскулярных тканей, наличие и степень атеросклеротических изменений сосудов, внутрисосудистого тромбоза, деформаций, врожденных дисплазий. Самостоятельное практическое значение имеет доплеровское УЗИ аорты и ее ветвей, при котором лучше всего распознаются сужение или окклюзия магистральных артерий. Наиболее надежные критерии определения нарушения проходимости артерий получены при количественной и качественной оценке спектральных характеристик доплеровского сигнала. Количественная оценка движения крови осуществляется с помощью автоматической обработки линейной спектрограммы с расчетом максимальной систолической, средней и диастолической скоростей кровотока, индексов периферического сосудистого сопротивления. Возможность качественной оценки кровотока дает цветная спектрограмма, представляющая собой совокупность точек разного цвета, отражающих скорость и направления кровотока на соответствующем участке за единицу времени. Визуальная оценка позволяет определить направление потока, наличие его турбулентности, оптимально диагностировать препятствие кровотоку.

ЭхоКГ стала незаменимым способом оценки состояния сердца, диагностики различных заболеваний, выработки подходов к лечению больных с кардиальной патологией. Прижизненная идентификация источников кардиогенной эмболии значительно расширила представления о частоте и причинах КЭИ. Высокая информативность метода в отношении клапанных пороков, врожденных дефектов и аномалий, заболеваний миокарда, наличия тромбов, новообразований, состояния сократимости сердца позволило определить широкую распространенность кардиальных нарушений (до 75–80%) у больных с острыми и хроническими формами ЦВЗ (см. также *Микроэмболические сигналы, Эхокардиография*).

УШКО ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ. Левое предсердие имеет неправильную кубовидную форму с более тонкими стенками, чем у правого предсердия. В нем различают верхнюю, переднюю, заднюю и наружную (левую) стенки. Внутренняя (правая) стенка представлена МПП. Нижней стенкой является основание ЛЖ. От передневерхней стенки предсердия отходит левое ушко. Оно изгибается кпереди, охватывая начало легочного ствола. Внутренняя поверхность левого предсердия гладкая, за исключением внутренней (правой) стенки и ушка. Внутренняя поверхность левого ушка имеет многочисленные гребенчатые мышцы, переплетающиеся между собой в различных направлениях.

Анатомические особенности ушка (вытянутость, конусовидность, трабекулярность эндокарда), асистолия при ФП, продолжающаяся в течение 1–3 нед после спонтанного завершения пароксизма ФП (или после кардиоверсии), способствуют стагнации крови. Отсутствие движения крови в ушке наряду с повышением свертываемости крови создает беспрецедентно «комфортные» условия для тромбообразования. С учетом значительно повышенного риска тромбообразования в ушке с целью профилактики тромбоэмболических нарушений предложена чрескожная транскатетерная окклюзия ушка с помощью специальных конусовидных окклюдеров. Установка таких устройств должна способствовать «выключению» ушка из внутрисердечного кровообращения и профилактике тромбоза. Насколько эффективен данный способ профилактики инсульта при ФП по сравнению с длительным приемом ОАК, покажут будущие исследования.

Ф

ФАКТОР РИСКА – особенность организма или внешнее воздействие, приводящие к увеличению риска возникновения заболевания или иному неблагоприятному исходу. Воздействие ФР всегда предшествует развитию заболевания. Воздействие может быть однократным (облучение) либо продолжающимся в течение некоторого времени (курение, АГ). Многие ФР (гиподинамия, курение, потребление пищи с высоким содержанием ХС и насыщенных жиров) настолько распространены в нашем обществе, что в течение многих лет не казались опасными. Только при сравнении заболеваемости лиц с определенными ФР и без них удалось понять значимость этих факторов. Если при воздействии некоего ФР вероятность развития заболевания низкая, то необходимо наблюдать большое число людей, чтобы выявить различия заболеваемости у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию этого фактора.

Все ФР условно можно разделить на неустранимые (немодифицируемые) и устранимые (модифицируемые), наиболее или менее хорошо доказанные. В отношении инсульта к первым можно отнести пожилой возраст, мужской пол, черную расу, отягощенную наследственность. Наиболее доказанными модифицируемыми ФР инсульта являются АГ, СД, ФП, курение, дислипидемия, гиперхолестеринемия, злоупотребление алкоголем, прием оральных контрацептивов, гипергомоцистеинемия.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ – см. *Желудочковые аритмии*.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ – нарушение ритма сердца, при котором на протяжении всего сердечного цикла наблюдается частое (от 350 до 700 в 1 мин) беспорядочное, хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий, каждая из которых фактически является своеобразным эктопическим очагом импульсации.

ФП является наиболее распространенным нарушением ритма сердца среди прочих аритмий. ФП обуславливает приблизительно 1/3 госпитализаций по поводу нарушений сердечного ритма. Подсчитано, что 2,2 млн американцев страдают пароксизмальной или постоянной формой ФП. Нарушение гемодинамики и тромбоэмболические осложнения, связанные с ФП, приводят к значительному повышению заболеваемости, смертности и стоимости медицинского обслуживания.

Согласно принятой на сегодня модели ключевую роль в развитии ФП играют очаги автоматизма, расположенные в левом предсердии вокруг устьев легочных вен. Эти очаги индуцируют ФП, а миокард предсердий служит субстратом для ее поддержания. В этих условиях распространяющаяся по предсердиям волна возбуждения наталкивается на участки невозбудимой ткани, меняя свое направление с образованием множества петель микро-*re-entry* в предсердиях, причем основное их количество образуется в левом предсердии. В основе ТП лежит ритмичная циркуляция круговой волны возбуждения (макро-*re-entry*) в предсердиях, например вокруг кольца трехстворчатого клапана или у основания правого предсердия, между трикуспидальным клапаном и устьем полых вен. При ФП на миокард предсердий воздействует множество факторов: тонус вегетативной нервной системы, лекарственные средства, давление в предсердиях и др. ФП нередко связана с различными заболеваниями сердца, однако у значительной части пациентов с ФП признаков органической патологии миокарда обнаружить не удается.

По этиологии и течению ФП классифицируется как изолированная, идиопатическая, впервые выявленная, рецидивирующая, пароксизмальная, персистирующая и постоянная.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Термин «**изолированная ФП**» применяется к ФП, возникающей у людей молодого и среднего возраста (до 60 лет) без клинических или ЭхоКГ-признаков сердечно-легочного заболевания. **Идиопатической ФП** называют аритмию, происхождение которой неясно, независимо от возраста и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Термины «неклапанная ФП» или «неревматическая ФП» применяются в тех случаях, когда нарушение ритма возникает при отсутствии ревматического митрального порока или протезированного митрального клапана. Прогноз в отношении тромбоэмболии или смертности у таких пациентов более благоприятный. Однако с течением времени по мере старения и присоединения других ФР пациенты переходят в категорию более высокого риска развития тромбоэмболии и смертельного исхода.

Следует выделять **впервые выявленный эпизод ФП** (first detected episode) вне зависимости от того, сопровождался он какими-либо клиническими симптомами или купировался самостоятельно. Следует учесть, что длительность приступа ФП может быть неопределенной, а предыдущие эпизоды могут проходить незамеченными. Если у пациента было два или более приступов, то ФП считается **рецидивирующей** (recurrent). Если приступ купируется самостоятельно, то его повторение рассматривается как **проявление пароксизмальной формы ФП**. Сохраняющаяся в течение 7 сут ФП называется **персистирующей** (persistent). В этом случае купирование аритмии при помощи фармакологической или электрической кардиоверсии не влияет на название. Персистирующая ФП может быть как первым проявлением аритмии, так и логическим завершением повторных приступов пароксизмальной ФП. К **постоянной ФП** (permanent) относятся случаи длительно (например, больше 1 года) существующей ФП, при которых кардиоверсия была неэффективна или не проводилась.

Частота распространенности ФП по приблизительным подсчетам составляет 0,4% от общей популяции и с возрастом увеличивается. Популяционные исследования выявили, что распространенность заболевания составляет менее 1% у больных моложе 60 лет и более 6% у больных старше 60 лет. Средний возраст больных ФП около 75 лет. Общее количество мужчин и женщин одинаково, но около 60% больных ФП старше 75 лет составляют женщины. По данным проспективных исследований, заболеваемость ФП увеличивается с менее чем 0,1% в год в возрастной группе до 40 лет до 1,5% в год у женщин старше 80 лет и более 2% в год у мужчин старше 80 лет.

К ФР ФП относятся пожилой возраст, АГ, приобретенные пороки сердца, ХСН, ИБС, ДКМП, перикардит. Кроме того, ФП может возникать при физическом напряжении, приеме ряда лекарственных средств, тромбоэмболии легочной артерии, хронических обструктивных заболеваниях легких, тиреотоксикозе, избыточном употреблении кофеина, инфекциях и метаболических нарушениях. ФП в свою очередь ассоциирована с развитием ХСН, увеличением риска ВСС, эмболическими церебральными осложнениями, ухудшением течения постинсультного периода, стойкой инвалидизацией и низкой выживаемостью.

ФП является наиболее частой причиной кардиогенной мозговой эмболии. С данной аритмией ассоциируется от 10 до 24% всех ишемических инсультов. У больных с неревматической ФП риск церебральных осложнений в 5–6 раз выше, чем у пациентов с синусовым ритмом, а при ФП на фоне ревматического митрального поражения – в 18 раз. Частота инсульта у больных с ФП связана с наличием сопутствующих ССЗ. Для оценки риска инсульта у больных с ФП разработаны шкалы, проверенные на больших группах больных. Одна из них, CHADS₂, учитывает основные ФР: сердечная недостаточность, АГ, возраст 75 лет и старше, СД, инсульт или ТИА в анамнезе. Каждый фактор добавляет 1 балл, а инсульт или ТИА – 2 балла. Сумма баллов от 0 до 1 свидетельствует о низком риске ин-

сульта (1,2–3,8% в год), 2–3 балла — о среднем риске (3,1–7,3% в год), а 4–6 баллов — о высоком риске (6,3–27,4% в год).

Тромбы, связанные с ФП, образуются преимущественно в ушке левого предсердия, которое обычно не визуализируется при проведении ТТЭхоКГ. Поэтому с данной целью используют ЧПЭхоКГ — наиболее чувствительный и специфичный метод оценки функции ушка левого предсердия и определения вероятности его тромбоза. Доказано, что снижение кровотока в системе левое предсердие — ушко левого предсердия ассоциировано со спонтанным эхоконтрастированием, образованием тромба и тромбэмболическими осложнениями. Следует отметить, что предпосылки к формированию тромбов в ушке левого предсердия имеются и при пароксизмальной ФП, даже в случае относительно коротких приступов. По данным исследования SPAF, ежегодная частота ишемических инсультов сходна у больных с пароксизмальной и постоянной формами ФП: соответственно 3,2 и 3,3%.

Однако не все инсульты, ассоциирующиеся с ФП, являются прямым следствием аритмии: у ряда пациентов имеется сопутствующий атеросклероз БЦА, при дополнительном снижении МОС вследствие аритмии возможно развитие ГДИ. В связи с этим при ФП необходимо учитывать дополнительные факторы риска ишемического инсульта. Истинная инцидентность церебральных инфарктов, обусловленных ФП, часто недооценивается ввиду значительной частоты асимптомного очагового ишемического повреждения мозга (см. также *Источники кардиогенной эмболии, Кардиогенная деменция, Кардиоэмболический инсульт, Наджелудочковые аритмии*).

ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ являются эффективным средством оздоровления человеческого организма, приводя к улучшению КЖ и снижению риска развития и прогрессирования БСК. Гиподинамия считается одним из хорошо документированных ФР ССЗ как у здоровых лиц, так и у пациентов, перенесших ИМ или инсульт. Регулярная физическая активность сопряжена с уменьшением повышенного АД, снижением сахара крови, нормализацией массы тела, улучшением липидного обмена и показателей свертываемости крови. В ряде исследований положительные эффекты физической активности были установлены даже после регулирования этих переменных, позволяя предположить наличие независимой связи между физической активностью и развитием инсульта. Возможными биологическими механизмами являются замедление атеротромботического процесса, изменение структуры артерий, повышение электрической стабильности миокарда, усиление процессов фибринолиза.

Однако ФН несет в себе и потенциальную опасность, особенно при наличии сердечной-сосудистой патологии или ФР ее развития. Так, среди лиц, самостоятельно занимающихся физическим тренингом, обнаружен более высокий риск ВСС при одновременном снижении риска ИБС. Показано, что ВСС во время ФН или через короткое время после нее может возникать на любом этапе занятия спортом — в начале занятий, в последующие годы. Среди внезапно умерших лиц моложе 30–35 лет преобладали люди с нераспознанными врожденными аномалиями коронарных артерий, пороками сердца, гипертрофической кардиомиопатией, реже — дисплазией соединительной ткани. Среди лиц старше 30 лет, умерших внезапно во время ФН, преобладали люди с бессимптомным поражением коронарных артерий. В связи с этим некоторые авторы предлагают лиц, начинающих самостоятельные занятия ФН, считать группой с повышенным риском ВСС. Поэтому они должны подвергаться тщательному кардиологическому обследованию (ЭКГ, ЭхоКГ, ХМ, пробы с дозированной ФН).

К полезным ФН можно отнести регулярную утреннюю гимнастику, комплексы лечебной физкультуры, дозированную ходьбу (в умеренном темпе в сумме около 1 ч в день),

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

плавание. Следует избегать изометрических усилий и оздоровительного бега. Пробежки, особенно в утренние часы, у «здоровых лиц» старше 50 лет, а также при наличии органического поражения сердечно-сосудистой системы сопряжены с повышенным риском ВСС.

ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА — отношение ударного объема ЛЖ к его конечному диастолическому объему. Представляет собой клинический критерий оценки контрактильной функции ЛЖ. В норме ФВ составляет от 40 до 80%; существуют различия в зависимости от способов ее измерения. Наиболее распространенными методами ее определения являются ЭхоКГ, рентгеноконтрастная или радиоизотопная вентрикулография.

Х

ХИЛОМИКРОНЫ — наиболее крупные и, вместе с тем, легкие липопротеиновые частицы. Хиломикроны осуществляют транспорт экзогенных липидов, преимущественно ТГ и, в меньшей степени, ХС, к тканям. ЖК, глицерин, моноглицериды, высвободившиеся из пищевых жиров в кишечнике под действием кишечных липаз, абсорбируются энтероцитами с последующей реэтерификацией в ТГ. Ремнанты хиломикронов способны проникать путем эндоцитоза через эндотелий в артериальную стенку, где могут участвовать в образовании атеросклеротической бляшки. Поэтому гиперлипидемия, развивающаяся сразу после приема пищи и характеризующаяся высоким содержанием в плазме крови ТГ, но не ХС, и длящаяся всего несколько часов, может способствовать развитию атеросклероза.

ХОЛЕСТЕРИН — химическое вещество, относящееся к липидам, входящее в состав пищи и тканей человека. ХС не содержит ЖК, но его стерольное ядро образовано частью молекулы ЖК, что обуславливает его физические и химические свойства, характерные для вещества, относящегося к липидам. Синтез ХС происходит из ацетил-коэнзима А во всех клетках организма, но наиболее интенсивно — в гепатоцитах.

В мембранах клеток ХС влияет на их биофизическое состояние, в частности, обеспечивая жесткость и проницаемость мембраны. В цитоплазме клеток ХС находится в виде эфиров ХС, которые образуют липидные вакуоли. Эфиры являются формой запаса внутриклеточного ХС, который при необходимости высвобождается из эфиров и входит в состав клеточных мембран.

Четкого представления о нормальном уровне ХС в плазме нет. Еще недавно нормальное содержание общего ХС плазмы крови составляло 4,0–6,5 ммоль/л, однако в настоящее время уровень общего ХС, превышающий 5 ммоль/л, считается повышенным. Повышенный уровень ХС в крови относится к классическим ФР ССЗ. В ряде крупных эпидемиологических исследований, включая Фремингемское, было убедительно показано, что в популяции существует прямая связь между смертностью населения и уровнем ХС крови. Так, к 60 годам один из каждых пяти мужчин уже имеет одну из форм коронарной болезни сердца, и частота этого заболевания прямо коррелирует с уровнем ХС сыворотки крови. Повышение уровня ХС, по данным ряда проспективных исследований, ассоциируется также с увеличением риска ишемического инсульта.

ХОЛТЕРОВСКОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ заключается в длительной регистрации ЭКГ в условиях свободной активности обследуемого, с последующим компьютерным анализом полученной записи с помощью специальных дешифраторных прикладных программ. Главные технические компоненты методики — регистратор, на котором осуществляется длительная запись ЭКГ, и программа компьютерной обработки.

ХМ широко распространено сегодня в кардиологической практике. Метод обязан своим появлением и становлением в качестве инструмента клинического исследования американскому ученому Н. Холтеру, который совместно с физиком В.Р. Гласскоком разработали электрокардиограф с передатчиком, способным передавать радиосигналы на расстояние до одного городского квартала. У современных мониторов имеется микропроцессор с электронной памятью, что позволяет вести непрерывную обработку сигнала и обеспечить параллельную регистрацию обычно двух-трех отведений ЭКГ. В качестве стандартной продолжительности исследования в настоящее время принята 24–72-часовая регистрация ЭКГ, полностью охватывающая один или несколько циклов жизнедеятельности больного.

Общепринятыми показаниями к проведению ХМ являются:

- жалобы, которые могут быть следствием нарушений ритма сердца (субъективные проявления аритмий, синкопе, головокружение);
- оценка риска появления опасных для жизни аритмий при определенных заболеваниях (кардиомиопатии, ИБС, ГЛЖ);
- оценка эффективности противоритмического лечения;
- оценка работы ЭКС;
- оценка недостаточности кровоснабжения сердечной мышцы;
- оценка ВСР;
- оценка суточной динамики интервала $Q-T$ при подозрении на синдром удлиненного $Q-T$.

ХМ нашло широкое применение в ангионеврологии. Уже с начала 70-х годов прошлого столетия появлялись публикации, где анализировались результаты мониторинга ЭКГ у больных с СС, преходящей и стойкой неврологической симптоматикой. Наибольшее число работ посвящено изучению нарушений ритма сердца при ишемическом инсульте, что позволило выявить значительное несоответствие между наличием субъективных ощущений и реально существующей аритмией. Так, проведение ХМ позволило выявить у 40–70% больных с ишемическим инсультом нарушения ритма сердца, имеющие патогенетическое значение и способные влиять на течение заболевания. Наиболее клинически значимой с точки зрения частоты и патогенеза ишемического инсульта является пароксизмальная ФП, которая встречается примерно у 18–25% больных с инфарктом мозга и у половины пациентов протекает клинически асимптомно. Не менее существенным представляется своевременное обнаружение транзиторных брадиаритмий и ишемии миокарда, ответственных за гемодинамические церебральные нарушения.

Объективизация электрофизиологической активности сердца с помощью ХМ в течение суточного цикла позволила получить представление о количественной динамике аритмий на протяжении острого периода инсульта и оценить церебральное влияние на сердце и степень аритмогенного воздействия на неврологическое восстановление. Изучение циркадных ритмов ЧСС помогло понять выраженность вегетативных нарушений и их сопряженность с кардиальной патологией и особенностями мозгового поражения. Кроме этого, ХМ используют для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений в отдаленные сроки инсульта. Так, увеличенную инцидентность желудочковых аритмий, сниженную ВСР, пароксизмальную ФП можно рассматривать в качестве самостоятельных ФР повторных церебральных нарушений и коронарных осложнений.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. Формулировка, данная в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и ХСН (2008), определяет сердечную недостаточность как патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы происходит сни-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

жение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца. Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие ХСН происходит по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения. С клинической точки зрения это дает формальные основания обозначить ХСН не только как сложный симптомокомплекс, осложняющий течение того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы, но и как самостоятельную нозологическую форму. Таким образом, с современных клинических позиций ХСН представляет собой заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

Постановка диагноза ХСН возможна при наличии двух ключевых критериев:

- характерных симптомов сердечной недостаточности (главным образом одышки, утомляемости и ограничения физической активности, отеков лодыжек);
- объективного доказательства того, что эти симптомы связаны с повреждением сердца, а не каких-либо других органов (например, с заболеваниями легких, анемией, почечной недостаточностью).

Следует подчеркнуть, что симптомы ХСН могут присутствовать в покое и/или при нагрузке. В то же время объективные признаки дисфункции сердца должны обязательно выявляться в покое. Это связано с тем, что появление такого признака (например, низкой ФВ ЛЖ) во время нагрузки (например, у больного ИБС) может быть обусловлено не сердечной, а коронарной недостаточностью. По аналогии с ФВ ЛЖ, это касается и других объективных признаков повреждения миокарда. В сомнительных случаях подтверждением диагноза сердечной недостаточности может служить положительный ответ на терапию.

Современная отечественная классификация ХСН предусматривает объединение существующей по настоящее время классификации стадий ХСН Стражеско–Василенко и ФК NYHA (Нью-Йоркской ассоциации сердца).

Можно сформулировать шесть очевидных целей при лечении ХСН:

- предотвращение развития симптомной ХСН (для I стадии ХСН);
- устранение симптомов ХСН (для стадий ПА–III);
- замедление прогрессирования болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней, таких как мозг, почки, сосуды (для стадий I–III);
- улучшение качества жизни (для стадий ПА–III);
- уменьшение числа госпитализаций и расходов (для стадий I–III);
- улучшение прогноза (для стадий I–III).

При постановке диагноза малосимптомной дисфункции ЛЖ (I стадия ХСН) главной целью является недопущение развития клинически выраженных симптомов декомпенсации.

Основными путями достижения поставленных целей при лечении декомпенсации являются диета, индивидуальный режим физической активности, организация врачебного контроля в рамках школ для больных с ХСН, медикаментозная терапия, электрофизиологические методы терапии, хирургические, механические методы лечения.

Медикаментозная терапия основывается на препаратах, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно для лечения ХСН (степень доказанности А):

- ИАПФ (Капторил, Эналаприл, Диротон[®], Квадроприл[®]) показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации;
- бета-адреноблокаторы – нейрогормональные модуляторы, применяемые дополнительно к ИАПФ (Конкор[®], Карвитренд[®], Бидоп[®]);
- БРА (валсартан, лозартан, эпросартан, телмисартан, кандесартан) могут применяться не только в случаях непереносимости ИАПФ, но и наряду с ИАПФ в качестве средства первой линии для блокады РААС у больных с клинически выраженной декомпенсацией;
- диуретики (Диувер[®]) показаны всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме;
- антагонисты рецепторов к альдостерону применяются при выраженной ХСН в качестве дополнения к петлевым диуретикам;
- сердечные гликозиды показаны в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме, хотя при ФП они остаются средством выбора (см. также *Диастолическая сердечная недостаточность*).

Ц

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА – см. *Система кровообращения, Центральная регуляция сердечной деятельности*.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ осуществляется с четырех уровней: ствола мозга, области гипоталамуса, коры головного мозга и спинного мозга. В ретикулярной формации ствола мозга и бульбарных отделов моста имеется ряд образований, объединяемых в медуллярные и ромбэнцефальные циркуляторные центры. Их влияния, в основном, реализуются через изменение тонуса симпатических сосудосуживающих нервов. В свою очередь, тонус симпатических нервов постоянно изменяется под действием афферентных влияний от рецепторов сосудов и сердца. В настоящее время известно, что на функциональную активность сосудодвигательных центров могут влиять «неспецифические» афферентные сигналы, импульсы от дыхательных центров и высших отделов ЦНС. Центры ствола мозга оказывают непосредственное регулирующее влияние на работу сердца через симпатические и блуждающие нервы и могут самостоятельно (в условиях экспериментальной децеребрации) поддерживать основные гемодинамические константы в покое. Другими словами, стволовой уровень обеспечивает поддержание вегетативного тонуса и достаточно уровня АД в условиях обычной жизнедеятельности, а также в состоянии сна.

Раздражение ретикулярной формации в области среднего и промежуточного мозга (особенно гипоталамуса) оказывает на сердечно-сосудистую систему как стимулирующее, так и тормозное действие. Гипоталамус (вместе с другими структурами лимбической системы) ответственен за координацию вегетативных, эмоциональных, поведенческих реакций и вегетативного обеспечения деятельности. Раздражение «эрготропной зоны» (каудальные отделы гипоталамуса) вызывает симпатическую активацию, сопровождающуюся повышением АД, ЧСС, МОС. Импульсы от коры головного мозга к сердечно-сосудистой системе проходят частично через гипоталамус, частично через средний мозг к стволовым циркуляторным центрам и другим образованиям ретикулярной формации, активирующим симпатический отдел ВНС. Раздражение па-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

леонеокортекса может сопровождаться как прессорными, так и депрессорными реакциями. Лобная кора является высшим регуляторным центром интегративной деятельности, активируя как моторные, так и вегетативные центры. В настоящее время выяснено, что поражение правого полушария сопровождается более грубыми нарушениями ВСР, так как в регуляции сердечного ритма правая гемисфера имеет главенствующее значение.

ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫЙ СИНДРОМ представляет собой реактивные изменения сердечно-сосудистой системы, возникающие в остром периоде инсульта и обусловленные цереброгенным воздействием. В патогенезе ведущая роль отводится расстройствам вегетативной регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы и изменению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящих к морфофункциональным изменениям кардиомиоцитов. Клинические, инструментальные и лабораторные проявления ЦКС весьма многообразны и обусловлены сдвигами в работе гуморальных систем, изменениями адренергического аппарата сердца и усилением перекисного окисления липидов мембран кардиомиоцитов. Острое очаговое церебральное повреждение вызывает нарушения сердечной деятельности, которые, в свою очередь, могут оказать определенное влияние на течение раннего постинсультного периода и в некоторых случаях являются непосредственной причиной смерти больного.

Правомерность применения в клинической практике понятия ЦКС и раскрытие его сущности базируются на системно-функциональном подходе к патогенезу изменений сердца при ОНМК. Диагностика ЦКС на основании данных только ЭКГ является ошибочной, так как не учитываются все изменения деятельности сердца, вызванные инсультом. В связи с этим в оценке ЦКС должен применяться комплексный подход, включающий исследование экстракардиальных механизмов регуляции, морфологического и функционального состояния сердца. Условно все сердечные нарушения при ЦКС можно классифицировать следующим образом:

- морфологические изменения в сердце (по результатам аутопсии);
- изменения предсердного и желудочкового комплексов на стандартных ЭКГ;
- транзиторные нарушения ритма сердца и ишемические изменения миокарда (по данным ХМ);
- нарушение вегетативной регуляции сердца (по данным кардиоинтервалографии и циркадного индекса ЧСС).

Можно встретить описания преходящих нарушений сократимости ЛЖ некоронарного характера, классифицируемых как один из вариантов «стрессового сердца» (кардиомиопатия такотсубо).

Морфологические изменения миокарда при обширном ишемическом инсульте характеризуются формированием некроза миокарда, чаще развивающимся на фоне коронарного атеросклероза. При этом особо отмечается, что поражение сердечной мышцы происходит в отсутствие тромбоза коронарных артерий. При световой микроскопии в микроциркуляторном коронарном русле верифицированы признаки острых нарушений кровообращения: эритростазы, расширение капиллярной сети и вен. Под эндокардом или в миокарде ЛЖ, папиллярных мышцах иногда можно выявить диапедезные точечные или мелкоочаговые кровоизлияния. При экспериментальной ишемии полушарий головного мозга морфофункциональные изменения кардиомиоцитов возникают прижизненно, прогрессируют по мере увеличения длительности ишемии и касаются ключевых структур клеток, в том числе аппарата синтеза макроэргов (митохондрии), сокра-

тительного аппарата, канальцевой (транспортной) системы и мембраны клеток. В развитии морфологических изменений миокарда важным фактором является влияние симпатoadреналовой системы и процессов перекисного окисления липидов в мембранах кардиомиоцитов. Увеличение количества катехоламинов в миокарде происходит параллельно изменению активности перекисного окисления липидов кардиомиоцитов, что указывает на их тесную взаимосвязь. Возникающая деструкция мембран миоцитов приводит к изменениям количества и чувствительности бета-адренорецепторов. В начале острой ишемии снижаются чувствительность и, в меньшей степени, количество бета-адренорецепторов, а в дальнейшем происходит их восстановление, причем это совпадает по времени с уменьшением уровня тиреоидных гормонов и увеличением содержания кортизола, способствующего нормализации уровня и чувствительности рецепторов. Соответственно степени активации адренергических воздействий на миокард возникает внутриклеточный избыток кальция. Накапливаясь в миофиламентах, кальций вызывает избыточное сокращение миофибрилл, что может отрицательно сказываться на сократительной способности миокарда, приводить к изменениям стандартной ЭКГ, индуцировать нарушения ритма сердца и ишемию миокарда.

Цереброгенные изменения электрокардиограммы при ОНМК встречаются нередко. Наиболее часто у таких больных регистрируются синусовая тахикардия либо брадикардия, увеличение зубца *P* в стандартных отведениях, подъем или депрессия сегмента *ST*. Отмечаются также укорочение, уплощение и формирование отрицательного зубца *T*, появление зубца *U*. В основном изменения касаются конечной части желудочкового комплекса и, вероятно, обусловлены вегето-метаболическими расстройствами. Указанные нарушения носят транзиторный характер, отражают искажение процессов реполяризации (диастолы) и не всегда непременно связаны с кардиальной патологией. Это согласуется с результатами исследования сократимости миокарда, в которых с помощью ТТЭхоКГ у больных с инсультом продемонстрировано появление диастолической дисфункции даже в отсутствие ИБС и АГ. У ряда больных также было выявлено удлинение интервала *Q–T*, которое, однако, не ассоциировалось с увеличением смертности в раннем и отдаленном постинсультном периоде.

Тем не менее, с учетом перечисленных морфологических находок, не вполне правомерно объяснять изменения ЭКГ исключительно функциональными причинами. В ряде исследований обнаруживалось повышение концентрации тропонинов, что, с одной стороны, ассоциировалось с тяжестью инсульта, а с другой — было сопряжено с изменениями на ЭКГ, сопровождалось клиническими проявлениями кардиального повреждения и сочеталось с повышенной смертностью. При исследовании уровня МВ-фракции креатинфосфокиназы у больных с острым инсультом обнаружено, что наиболее высокая концентрация этого фермента отмечена на 3-й день от развития неврологических симптомов при наличии ишемических изменений сегмента *ST* на стандартной ЭКГ.

Кардиальные аритмии — одно из основных проявлений ЦКС. Так, у 70–80% больных в острой стадии инсульта имеются нарушения ритма и проводимости сердца, а также ишемические изменения конечной части желудочкового комплекса, которые могут быть связаны с острым церебральным поражением. Определить истинную частоту возникновения аритмий, уточнить их характер, верифицировать бессимптомные нарушения ритма впервые удалось с появлением метода ХМ. Было установлено, что частота нарушений ритма сердца, оцененная с помощью ХМ, значительно выше, чем по данным ЭКГ: ХМ позволяет выявить наличие кардиальных аритмий у 40–50% па-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

циентов с ишемическим инсультом, в то время как стандартная ЭКГ — только у 15% больных. Помимо аритмий описано появление неврогенных депрессий сегмента *ST*, в ряде наблюдений — длительные эпизоды БИМ. По данным собственных исследований, в остром периоде ишемического инсульта на фоне синусового ритма увеличивается инцидентность одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол, коротких эпизодов пароксизмальной наджелудочковой тахикардии и ФП, а также одиночной, парной и частой ЖЭ.

Вегетативная дисрегуляция сердца также может считаться одним из проявлений ЦКС. Известно, что все органы и системы человеческого организма находятся под постоянным нейрогуморальным контролем. Отклонения, возникающие в регулирующих отделах ВНС, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, таким образом, могут быть наиболее ранними прогностическими признаками неблагополучия пациента. Изменение деятельности сердечно-сосудистой системы, в том числе сердечного ритма, является информативным индикатором этих отклонений. Нарушение динамической организации ВНС способствует дезадаптивным реакциям, что повышает чувствительность миокарда к повреждающим агентам. У больных в зависимости от тяжести инсульта встречаются разные варианты изменений вегетативной регуляции и неодинаковая степень их выраженности, что позволяет использовать оценку изменений обоих отделов ВНС для прогнозирования течения и исхода заболевания. У больных с тяжелым инсультом (включая случаи с летальными исходами) повышается активность симпатического отдела ВНС. При легком течении инсульта напряжение симпатического отдела ВНС, как правило, отмечается только в первые сутки болезни с последующим преобладанием тонуса парасимпатического отдела. По данным наших собственных исследований, в остром периоде ишемического инсульта развивается автономная дисрегуляция сердечного ритма, выражающаяся в нивелировании циркадных различий ЧСС и зависящая от локализации церебрального поражения и наличия патологии сердца. При этом формируется угнетение вегетативной регуляции сердца со снижением всех параметров ВСР. В ряде случаев выявляемые сдвиги носят стойкий характер и потенциально могут влиять на течение раннего реабилитационного периода.

ЦИРКАДНЫЙ ИНДЕКС ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ определяется как отношение средней дневной ЧСС к средней ночной ЧСС и оценивается с помощью ХМ. В норме данный показатель составляет от 1,24 до 1,44 (в среднем $1,32 \pm 0,06$).

Изменение различных параметров ритма сердца в период бодрствования и сна лежит в основе циркадных (суточных) ритмов. Циркадная изменчивость параметров ритма сердца служит оригинальным проявлением вегетативной регуляции сердца и отражает функциональные резервы сердечно-сосудистой системы при адаптации к суточному циклу свободной активности. На стабильность величины циркадного индекса (ЦИ) не влияют индивидуальные учащения ЧСС, возникающие на протяжении относительно коротких периодов и не сравнимые с суточным объемом анализируемой выборки. Иными словами, ЦИ является устойчивым компонентом формирования суточного ритма сердца. Многочисленными исследованиями подтверждено значение данного показателя как фундаментальной константы, не зависящей от уровня автоматизма интракардиального источника водителя ритма.

Изменения ЦИ характерны для больных с выраженным нарушением центрального и вегетативного звеньев регуляции ритма сердца, что наблюдается при СД и ПИКС, синкопальной форме синдрома удлиненного интервала *Q–T* и ЖТ. Расчет ЦИ показал прогрес-

сирующее нарастание ригидности циркадного профиля ритма сердца по мере нарастания степени вегетопатии. Сглаживание циркадного профиля ритма отражает истощение адаптивных резервов ритма сердца и клинически ассоциируется с плохим прогнозом и высоким риском аритмогенных синкопальных состояний и ВСС у больных из групп риска. Снижение ЦИ до значений менее 1,2 отмечается при заболеваниях, связанных с вегетативной «денервацией» сердца. Абсолютной клинической моделью полной вегетативной блокады может служить значение ЦИ у больных с трансплантированным сердцем (ЦИ менее 1,1). Напротив, увеличение ЦИ выше 1,5 связано с повышенной чувствительностью сердечного ритма к симпатической стимуляции.

В ряде исследований показано, что у пациентов с ишемическим инсультом в острой фазе сглаживаются циркадные различия ЧСС. ЦИ при этом в среднем составляет 1,1–1,2. По окончании острого периода инсульта отмечается положительная динамика в виде прироста ЦИ до 1,2–1,3. При этом наиболее отчетливое нарушение автономной регуляции адаптивных реакций сердца отмечается при поражении в вертебрально-базилярной системе, больших инфарктах мозга и симптомной ХСН.

Ч

ЧРЕСПИЩЕВОДНАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ – см. *Эхокардиография*.

Э

ЭКСТРАСИСТОЛИЯ – преждевременное сокращение сердца (см. также *Желудочковые аритмии, Наджелудочковые аритмии*).

ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯЦИЯ – сокращение сердечной мышцы под воздействием электрического тока. Этот эффект был открыт и описан итальянскими учеными L. Galvani и A. Volta в конце XVIII в. В начале 30-х годов XX в. в США было создано специальное электрическое устройство для стимуляции сердца, которое назвали искусственным водителем ритма.

Перечень показаний к проведению ЭКС достаточно обширен, но все они могут быть объединены термином «симптомная брадикардия», определяемая как документированная брадикардия, напрямую связанная с клиническими проявлениями полных или неполных синкопе, преходящего головокружения и нарушения сознания вследствие церебральной гипоперфузии. Утомляемость, снижение толерантности к нагрузкам и прогрессирующая ХСН также могут быть следствием брадикардии. Патологические изменения, приводящие к развитию симптомной брадикардии, могут быть вызваны обратимыми факторами: токсичность медикаментов (дигиталис, бета-адреноблокаторы и т. д.), электролитные расстройства, ишемия, воспалительные процессы, ЦКС (острая фаза инсульта), открытая хирургия. В этих случаях речь может идти о временной ЭКС. При наличии необратимых изменений рассматривается необходимость постоянной ЭКС.

Первые модели ЭКС работали в асинхронном режиме (VOO) и проводили стимуляцию с фиксированной частотой. В 1965 г. появились ЭКС с возможностью изолированной стимуляции желудочков, способные определять собственную деятельность сердца и работать в режиме «по требованию» (VVI). Эти модели широко используются

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

в настоящее время, но, тем не менее, не могут быть отнесены к физиологической ЭКС, под которой в первую очередь подразумевается стимуляция с сохранением предсердно-желудочковой синхронизации. У изолированной стимуляции желудочков (VVI) есть много недостатков: она приводит к увеличению размеров левого предсердия, снижению сердечного выброса и увеличению КДР ЛЖ. Повышению внутрисердечного давления и давления в легочной артерии способствует регургитация крови из желудочков, так как предсердия поддерживают смыкание створчатых клапанов только при синхронизированной систоле сердца. Активируются вазодепрессорные рефлексы и различные гуморальные механизмы регуляции водно-электролитного обмена, объема циркулирующей крови и АД. Повышается уровень предсердного натрийуретического пептида, что сопровождается появлением различных предсердных тахикардий. Описанные сдвиги приводят к относительному падению ОПСС, снижению сердечного выброса и гипотоническим реакциям. Помимо этого не синхронизированная с предсердиями стимуляция желудочков сопряжена со значительным возрастанием новых случаев ФП и тромбоэмболических осложнений. Процент летальных исходов вследствие ВСС, тромбоэмболических осложнений и декомпенсации ХСН среди когорты пациентов с VVI-стимуляцией значительно выше по сравнению с больными, которым осуществляется физиологическая стимуляция.

Новое поколение стимуляторов обеспечивает физиологический характер ЭКС за счет автоматического контроля частоты и/или увеличения степени наполнения желудочков сердца в результате синхронного сокращения предсердий. Физиологическая стимуляция нормализует сердечный выброс и значительно увеличивает функциональные возможности больного. Исходя из изложенного, можно сделать вывод, что сохранение АВ-синхронизации и предсердного вклада в сердечное сокращение значительно снижает вероятность тромбоэмболических и гемодинамических осложнений. Для пациентов, перенесших ишемический инсульт, это преимущество особенно важно, так как оно может позволить не только улучшить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность вследствие уменьшения риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений (см. также *Брадикардия*).

ЭНДАРТЕРАКТОМИЯ – операция, направленная на удаление внутренней стенки артерии, пораженной атеросклеротической бляшкой. Цель операции – восстановление нарушенного кровотока в артерии.

Кардионеврологические аспекты сердечно-сосудистой хирургии являются одним из основных направлений кардионеврологии, важность которого обусловлена неуклонно растущим значением хирургических методов лечения в кардиологии и ангионеврологии. Обобщенное изучение разнообразных причинно-следственных связей между мозгом и сердцем необходимо для предотвращения как неврологических осложнений сердечно-сосудистых операций, так и кардиальных нарушений при реконструктивных вмешательствах на сосудах, кровоснабжающих мозг.

Каротидная эндартерэктомия заключается во вскрытии просвета сонной артерии в месте бляшки, как правило, в месте разделения общей сонной артерии на внутреннюю и наружную (бифуркация). Специальным инструментом проводится отслоение бляшки и удаление ее. Внутренняя оболочка при необходимости фиксируется отдельными швами. Затем отверстие в сонной артерии зашивается с использованием специальной заплаты, чтобы избежать в последующем ее повторного сужения. Если атеросклеротическая бляшка располагается в самом начале внутренней сонной артерии, то применяется ее удаление методом «выворачивания» – так называемая эверсионная КЭ. Внут-

рения сонная артерия отсекается, бляшка отслаивается, артерия выворачивается, как чулок, до удаления бляшки. Затем артерия пришивается на старое место. Эта методика значительно быстрее и проще «классической», но выполнима лишь при короткой — до 2,5 см — атеросклеротической бляшке.

Цель хирургического лечения состоит, в первую очередь, в профилактике инсульта. Решение о выполнении операции принимается на основании оценки соотношения риска развития инсульта либо осложнений, связанных с хирургическим вмешательством, и пользы в отношении предупреждения тяжелого церебрального поражения. КЭ должна выполняться только в центрах с показателем периоперационных осложнений (любой инсульт, ИМ и смерть) менее 6%. Для хирургии асимптомных стенозов этот показатель не должен превышать 3%. Операция КЭ снижает риск повторного инсульта или смерти у пациентов с выраженным ипсилатеральным стенозом внутренней сонной артерии (70–99%). При неинвалидирующем инсульте операция КЭ должна выполняться как можно раньше после последнего ишемического события, в идеале в течение первых 2 нед, но не позже 3–6 мес. Далее польза от оперативного вмешательства по сравнению с медикаментозной терапией (антиагреганты, статины, АГП) утрачивается. Существуют также преимущества КЭ у мужчин с менее выраженными стенозами ипсилатеральных артерий (50–69%). Польза от КЭ при стенозах менее 50% крайне незначительна и может быть превышена риском сердечно-сосудистых осложнений.

Частота операционных осложнений (инсульт, ИМ или смерть) в основном зависит от наличия определенных ФР. Верификация их истинной частоты во многом зависит от методологии исследования и тщательности кардиологической диагностики, использования инструментальных методов исследования, прежде всего, длительного мониторинга ЭКГ, АД, определения биохимических маркеров повреждения миокарда, ультразвукового сканирования сердца. Прогностически неблагоприятными факторами возникновения ишемии и ИМ являются мужской пол, тяжелая стенокардия, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, признаки ишемии миокарда на ЭКГ, двусторонний гемодинамически значимый каротидный стеноз, интраоперационное развитие тахикардии, пережатие сонной артерии более 40 мин, стеноз устья аорты, низкая ФВЛЖ. Применение расширенного диагностического комплекса на этапе предоперационной оценки больного позволяет своевременно диагностировать состояния, сопряженные с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, и целенаправленно оптимизировать терапию для их предотвращения.

Алгоритм дооперационной медикаментозной терапии перед вмешательством на сонных артериях предполагает назначение антитромботических препаратов и статинов. Кроме того, в настоящее время экспертами (ACCF/АНА, 2007, 2009) с целью профилактики периоперационных сердечно-сосудистых осложнений рекомендуется назначение бета-адреноблокаторов пациентам, уже получающим такое лечение, и больным, у которых имеются признаки ИБС либо высокий хирургический риск. В общей когорте пациентов подобная тактика предоперационной подготовки ассоциируется со снижением риска нефатального ИМ на 35% и ишемии миокарда на 64%, но не с уменьшением общей либо сердечно-сосудистой смертности.

Продленная эндартерэктомия из коронарных артерий (операция Дадли Джонсона) производится, если коронарная артерия на всем своем протяжении поражена атеросклерозом со значительным сужением ее просвета. Наиболее эффективное решение проблемы восстановления было предложено Дадли Джонсоном, который впервые выполнил операцию продленной эндартерэктомии из передней нисходящей артерии с по-

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

следующим ее аортокоронарным шунтированием венной пациентки. Суть операции такова: практически на всем протяжении вскрывается артерия, тотально пораженная атеросклерозом. С помощью специального инструмента из нее (также на всем протяжении) извлекается атеросклеротическая бляшка. Затем в образовавшееся отверстие вшивается длинный анастомоз аутовенозного шунта или заплатки из аутовены, в которую имплантируется внутренняя грудная артерия. Операция выполняется исключительно в условиях искусственного кровообращения.

Церебральные осложнения, регистрируемые в периоперационном периоде продленной эндартерэктомии из коронарных артерий, аналогичны таковым при выполнении КШ либо протезировании клапанов сердца (см. также *Коронарное шунтирование*).

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ является обязательным компонентом патогенеза практически всех ССЗ, включая атеросклероз, АГ, ИБС, ХСН. Наиболее значительным проявлением дисфункции эндотелия является снижение синтеза и выделения оксида азота, который не только расслабляет гладкие мышцы сосудов, но и тормозит некоторые процессы, чрезвычайно облегчающие развитие атеросклероза, что обеспечивает эндотелию главную роль в запуске процесса формирования атеросклеротической бляшки.

Существенное влияние на функцию эндотелия оказывает возраст человека. Предполагают, что дисфункция эндотелия при старении отражает нормальные изменения эндотелиальных клеток, которые после созревания имеют ограниченную продолжительность жизни, после чего в них активизируются процессы апоптоза. Эти события ускоряются под действием таких факторов, как курение, АГ, высокий уровень ХС, СД. С возрастом снижается базальная и стимулированная секреция оксида азота, уменьшается синтез эндотелиального гиперполяризующего фактора и простаглицлина.

Клинически функция эндотелия оценивается показателями действия механического или фармакологического эндотелийзависимого стимула на диаметр сосуда и уровень кровотока в нем. Из фармакологических факторов обычно используют ацетилхолин, из механических — временную окклюзию сосуда с измерением реакции крупного сосуда на реактивную гиперемия.

На сегодняшний день существует два основных подхода к оценке эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса: инвазивный и неинвазивный. При инвазивном способе в сосуды вводится ацетилхолин, который вызывает эндотелийзависимое расширение сосудов. Однако ангиографический способ оценки функции эндотелия — дорогостоящий и не всегда доступный метод. Поэтому все большее распространение получают неинвазивные методы, в основе которых лежит известный факт расширение артерий в ответ на увеличение кровотока, не зависящий от периферических нервных механизмов.

Известно, что эндотелиальные клетки чувствительны к скорости течения крови. Напряжение сдвига вызывает деформацию эндотелиоцитов, что сопровождается активацией ионных каналов, увеличением содержания Ca^{2+} в цитоплазме и продукцией NO. Таким образом, при увеличении кровотока артерии расширяются, а при его уменьшении — суживаются. Широко распространенным неинвазивным методом изучения функции эндотелия является проба с оценкой потокзависимой вазодилатации в условиях реактивной гиперемии плечевой артерии. По мнению большинства исследователей, плечевая артерия может служить адекватной моделью для изучения функционального состояния эндотелия, поскольку ответ плечевой артерии является воспроизводимым у одних и тех же лиц при повторных исследованиях, а выраженность нарушений эндоте-

лейзависимой вазодилатации плечевой артерии отражает степень атеросклеротического поражения коронарных и сонных артерий. Эксперименты с инфузией L-NMMA (ингибитора эндотелиальной синтазы NO) показали, что вазодилатация связана в основном с NO. Эндотелийзависимая вазодилатация средней мозговой артерии может быть оценена в пробе с L-аргинином, вводимым внутривенно, что сопровождается ускорением кровотока в СМА и увеличением напряжения сдвига.

Другим маркером дисфункции эндотелия служит степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих десквамированных эндотелиоцитов в крови. Увеличение их числа рассматривается как показатель степени повреждения сосудистой стенки. Кроме того, снижение количества циркулирующих клеток — предшественников эндотелиоцитов отражает нарушение регенерации эндотелия.

Помимо перечисленного, функцию эндотелия оценивают с помощью радиоиммунологического и иммуноферментного методов определения в плазме крови содержания веществ, синтезируемых эндотелием. Также в качестве потенциальных маркеров дисфункции эндотелия рассматривается несколько субстанций: тканевый активатор плазминогена и его ингибитор, тромбомодулин, эндотелин 1, фактор фон Виллебранда.

В последние годы отмечается повышение интереса исследователей к состоянию функции эндотелия при ЦВЗ. Так, установлено, что при неосложненной АГ функция эндотелия сохранена, в то время как у больных, перенесших ОНМК либо страдавших ДЭ II—III стадии, отмечалась выраженная эндотелиальная дисфункция.

В остром периоде ишемического инсульта нарушения эндотелиальной функции более выражены, чем при хронических ишемических ЦВЗ. Исследование функции эндотелия у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта показало, что эндотелийзависимая дилатация плечевой артерии сопряжена с наличием атеросклеротического поражения БЦА, причем нарушение вазодилатации в большей степени характерно для больных с атеротромботическим инсультом (см. также *Эндотелий*).

ЭНДОТЕЛИЙ — сложный и многофункциональный орган площадью более 5000 м² и массой приблизительно 1600–2000 г, который не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и действует в качестве модулятора функций сосудов.

Барьерная функция эндотелия связана с поддержанием гомеостаза путем сохранения динамического равновесия разнонаправленных процессов. Среди них основными являются регуляция тонуса сосудов, процессов гемостаза и тромболизиса, местного воспаления, ремоделирования сосудов. Для осуществления этого многообразия функций эндотелиоциты вырабатывают широкий спектр различных биологически активных веществ разнонаправленного действия. К «позитивным» субстанциям относятся оксид азота, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор; к «негативным» — супероксид-анионы, эндоперекиси, тромбоксан А₂, эндотелин 1, ангиотензин II (см. также *Эндотелиальная дисфункция*).

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ — универсальный ультразвуковой метод изучения структуры и функции сердца в реальном масштабе времени в одно-, двух- и трехмерном изображении. Необходимая информация извлекается непосредственно в ходе исследования. Метод безопасен, не имеет противопоказаний, и единственным ограничением для проникновения ультразвука служит препятствие в виде воздуха и костной ткани.

Существует два способа получения ультразвукового изображения сердца: трансторакальный и чреспищеводный.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Трансторакальную эхокардиографию проводят для выяснения причин субъективных и объективных кардиальных нарушений (кардиалгий, одышки, шума в сердце, расширения границ сердца, изменений ЭКГ, рентгенограммы и т. д.) либо уточнения каких-либо анатомических и функциональных нарушений, диагностированных ранее.

Основными показаниями к проведению ТТЭхоКГ являются:

- приобретенные пороки сердца (изучение состояния клапанов, степени стеноза и недостаточности, градиента давления, состояния камер сердца, сократимости миокарда);
- оценка функции протезированных клапанов сердца;
- инфекционный эндокардит (наличие вегетаций, абсцессов, фистул, исследование функции клапана, объемов полостей сердца и сократимости миокарда);
- ИБС (изучение локальной и общей сократимости желудочков, наличия митральной недостаточности, исключение разрыва МЖП при остром ИМ, наличие перикардита, тромбоза и аневризмы ЛЖ);
- болезни перикарда (обнаружение перикардального выпота, утолщения и обызвествления перикарда, определение толщины и слипания листков перикарда, размеров и сократимости правого желудочка, признаков тампонады сердца);
- кардиомиопатии (исследование общей и локальной сократимости ЛЖ, размеров и сократимости камер сердца, толщины стенок ЛЖ, тромбоза камер сердца, оценка клапанной недостаточности);
- патология восходящей аорты (диагностика аневризм, атеросклероза, расслаивающей аневризмы аорты и интрамуральной гематомы, оценка состояния аортального клапана);
- легочная гипертензия (измерение давления заклинивания легочной артерии, систолического давления в правом желудочке, размеров и функции правого желудочка; определение этиологии легочной гипертензии, оценка зависимости диаметра нижней полой вены от фаз дыхания);
- артериальная гипертензия (оценка выраженности гипертрофии и сократимости ЛЖ, измерение массы миокарда, исключение коарктации аорты, аортальной недостаточности);
- синкопальные состояния (обнаружение обструкции выносящего тракта ЛЖ, оценка состояния аортального и митрального клапанов, сократимости ЛЖ, выявление врожденного порока или опухоли сердца);
- травма грудной клетки (диагностика расслаивающей аневризмы восходящей аорты, тампонады сердца);
- врожденные пороки сердца (оценка анатомических и функциональных особенностей порока, размеров и функции камер сердца);
- тромбы и опухоли сердца (исключение тромбоза ЛЖ у больных с нарушением локальной и общей сократимости ЛЖ, визуализация тромбоза левого предсердия у больных с ФП, увеличенным левым предсердием и митральными пороками);
- аритмии (исключение тромбоза левого предсердия при ФП, оценка размеров и сократимости ЛЖ при желудочковых аритмиях).

В ангионеврологической практике показания к выполнению ТТЭхоКГ, как правило, те же, что и в общей практике, однако имеется своя специфика. Так, с учетом того что ТТЭхоКГ является основным методом распознавания причин КЭИ, ее необходимо проводить всем больным с подозрением на кардиогенную эмболию, независимо от анамнестических и клинических данных. Иными словами, собственно ишемический инсульт в отсутствие вышеперечисленных состояний является самостоятельным показанием к УЗИ сердца. Многие серьезные кардиальные нарушения, приведшие к тромбоэмболическим осложнениям, могут протекать асимптомно без субъективных и объективных проявле-

ний. Это характерно для небольшой миксомы левого предсердия, АМПП, ООО, ПМК и ряда других врожденных и приобретенных аномалий. Особое внимание при выполнении ТТЭхоКГ больным с предполагаемым КЭИ следует обращать на состояние створок митрального и аортального клапанов, состояние ЛЖ, включая его размеры и сократимость, наличие тромбов в левых отделах сердца, аневризмы ЛЖ и АМПП, дефектов МПП, ООО, опухолей сердца, атеромы аорты.

Чреспищеводную эхокардиографию проводят для более подробного изучения патологии, выявленной при ТТЭхоКГ, а также в тех случаях, когда качество изображения при трансторакальном исследовании неудовлетворительно. Из-за того, что пищевод прилегает к сердцу, изображения многих структур, особенно тех, что располагаются сзади, получаются существенно более четкими. Кроме того, близкое расположение сердца позволяет использовать датчики с большей частотой, что улучшает пространственное разрешение.

Основными показаниями к проведению ЧПЭхоКГ являются:

- неинформативность ТТЭхоКГ;
- патологии естественных клапанов (уточнение механизма регургитации, планиметрическое измерение площади отверстия клапана);
- патология протезированных клапанов (выявление парапротезных фистул, тромбоза, вегетаций, отрыва пришивного кольца);
- инфекционный эндокардит (выявление вегетаций, абсцессов);
- болезни аорты (расслаивающая аневризма, интрамуральная гематома, атеросклероз);
- оценка состояния предсердий (тромбоз ушка левого предсердия, скорость кровотока в ушке левого предсердия, спонтанное контрастирование);
- болезни перикарда (утолщение, опухоли перикарда, перикардиальный выпот);
- врожденные пороки и аномалии сердца (дефекты МПП и МЖП, ООО, аномальное впадение легочных вен, коарктация аорты, транспозиция магистральных артерий, фистулы);
- ИБС (осложнения ИМ: разрыв МЖП, дисфункция и отрыв сосочковых мышц, ложные и истинные аневризмы ЛЖ);
- интраоперационное исследование при операциях на сердце;
- поиск источника эмболии.

Первые мировые сведения о проведении ЧПЭхоКГ у больных, перенесших ишемический инсульт, были представлены в 1988 г. С этого времени применение ЧПЭхоКГ прочно вошло в ангионеврологическую практику и по существу стало рутинным методом исследования в инсультных отделениях. Суммируя результаты имеющихся на сегодняшний день многочисленных исследований, можно сформулировать следующие принципы практического использования ЧПЭхоКГ у больных с ишемическим инсультом:

- ЧПЭхоКГ более информативна при выявлении кардиальных источников эмболии, чем ТТЭхоКГ;
- изменения при ЧПЭхоКГ обнаруживаются, в первую очередь, у пациентов с клинично-инструментальными проявлениями кардиальных нарушений;
- отсутствие клинично-инструментальных проявлений кардиальной патологии не означает, что с помощью ЧПЭхоКГ потенциальные эмбологенные источники не будут обнаружены;
- возраст больного не является критерием отбора больных для проведения ЧПЭхоКГ, но может рассматриваться как фактор, определяющий спектр вероятных кардиальных нарушений;
- основным методом отбора больных для ЧПЭхоКГ является ТТЭхоКГ.

ЧАСТЬ I. Справочное руководство

Одним из основных показаний к проведению ЧПЭхоКГ в ангионеврологии является поиск источника эмболии при предполагаемом КЭИ. В связи с этим выполнение ЧПЭхоКГ больным, перенесшим ишемический инсульт или ТИА, целесообразно для:

- 1) обнаружения тромбоза ушка левого предсердия при синусовом ритме (при наличии предположений о пароксизмальной ФП);
- 2) уточнения генеза и эмбологенного потенциала кардиальных изменений, выявленных при ТТЭхоКГ;
- 3) идентификации потенциальных источников кардиогенной эмболии при криптогенном инсульте. Во время исследования следует обращать внимание на наличие вегетаций на створках митрального или аортального клапана, наличие АМПП и ООО, дефектов МПП или МЖП, тромбоза левых отделов сердца, атеромы аорты, объемных образований, нитеобразных волокон митрального или аортального клапана.

При постоянной или документированной пароксизмальной ФП выполнение ЧПЭхоКГ нецелесообразно в тех случаях, когда данная аритмия безусловно ассоциируется с произошедшим КЭИ. Наличие либо отсутствие тромбоза ушка левого предсердия не влияет на последующую анти тромботическую терапию, препаратами выбора которой служат ОАК (Варфарин Никомед®).

Абсолютных противопоказаний к ЧПЭхоКГ немного. К ним относятся обструкция глотки или пищевода, продолжающееся кровотечение из верхних отделов ЖКТ или подозрение на перфорацию пищевода, нестабильность шейного отдела позвоночника, неадекватное поведение больного. Тяжелая сердечно-легочная или мозговая патология не служит противопоказанием к ЧПЭхоКГ. При нарушениях сознания, дыхательных нарушениях исследование проводится на фоне интубации трахеи и вспомогательной искусственной вентиляции легких. При склонности к кровотечениям и тромбоцитопении следует соблюдать осторожность. ЧПЭхоКГ часто проводится на фоне антикоагулянтной терапии, поэтому при МНО более 5 исследование лучше отложить.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

AAASPS

African American Antiplatelet Stroke Prevention Study

(Антиагреганты в профилактике инсульта у афроамериканцев)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, остановлено досрочно, результаты опубликованы в 2003 г.

Цель: сравнить эффективность и безопасность использования тиклопидина и АСК во вторичной профилактике инсульта, ИМ и сосудистой смерти у афроамериканцев.

Включались пациенты (n=1809), перенесшие ишемический некардиоэмболический инсульт, через 7–90 дней от начала заболевания. Больные получали тиклопидин 500 мг/сут либо АСК 650 мг/сут. Длительность наблюдения составила 2 года.

Первичная конечная точка: повторный инсульт, ИМ, сосудистая смерть.

Вторичная конечная точка: нейтропения, тромбоцитопения, желудочно-кишечные кровотечения, нарушения функции печени.

Результаты. Тиклопидин не показал различий в сравнении с АСК в отношении предупреждения повторного инсульта, ИМ и сосудистой смерти.

ACAPS

Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study

(Асимптомный каротидный атеросклероз: влияние ловастатина)

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1999 г.

Цель: изучить влияние ловастатина на ранние атеросклеротические изменения сонных артерий с помощью сонографии (В-режим) у асимптомных больных с умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП.

Пациенты (n=919) получали ловастатин 20–40 мг/сут либо плацебо и варфарин 1 мг/сут либо плацебо в течение 3 лет.

Первичная конечная точка: динамика ТКИМ сонных артерий.

Результаты. Лечение ловастатином ассоциировалось с замедлением прогрессирования изменений стенки сосуда ($p < 0,001$). Уровень ХС ЛПНП снизился в группе ловастатина на 28% в течение 6 мес и оставался стабильным на протяжении времени наблюдения. В группе ловастатин-плацебо эти показатели не изменились.

ACCESS

Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors

(Кандесартана цилекситил при остром инсульте)

Двойное слепое рандомизированное мультицентровое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2003 г.

Цель: изучить эффективность раннего умеренного снижения АД у пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению с ограниченной антигипертензивной терапией.

Включались пациенты (n=340) в первые сутки ишемического инсульта, с уровнем АД выше 200/110 мм рт. ст., не имеющие окклюзии либо стеноза свыше 70% ВСА, злока-

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

чественной гипертензии, декомпенсированной сердечной недостаточности, аортального или митрального стеноза, нестабильной стенокардии.

Пациенты были рандомизированы в группу лечения БРА кандесартаном или плацебо в течение первых 7 сут. Далее пациентам группы плацебо назначали кандесартан, если у них сохранялось повышенное АД, а в случаях нормотензии пациенты наблюдались без дополнительного лечебного вмешательства. Больные группы кандесартана продолжали принимать изучаемый препарат. При необходимости разрешалась комбинированная антигипертензивная терапия с использованием других классов препаратов. Длительность наблюдения составила 12 мес.

Первичная конечная точка: функциональный статус пациентов, оцененный по шкале Рэнкина, индексу Бартель, степень двигательного дефицита по NIHSS и смертность через 3 мес.

Результаты. Частота комбинированной конечной точки, включая общую смертность, церебральные и сердечно-сосудистые осложнения, была ниже на 47,5% в группе лечения кандесартаном (4–16 мг), начатом в первые 72 ч от дебюта инсульта.

ACCORD

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

(Контроль кардиоваскулярного риска при сахарном диабете)

Рандомизированное мультицентровое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2010 г.

Цель: оценить эффективность трех основных взаимодополняющих стратегий медикаментозного лечения СД 2-го типа, направленных на снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Включались пациенты ($n=10\,000$), страдающие СД 2-го типа и имеющие ССЗ, в возрасте 40 лет и старше, либо пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском в возрасте 50 лет и старше.

Пациенты были рандомизированы в группу стандартного ведения либо агрессивно-го контроля показателей глюкозы крови, с учетом уровня АД и ХС.

Первичная конечная точка: оценка риска сердечно-сосудистых осложнений с учетом трех стратегий медикаментозного вмешательства: снижение гликемии, снижение САД (ниже 120 мм рт. ст.), нормализация липидного обмена (снижение ХС ЛПНП, повышение ХС ЛПВП).

Вторичная конечная точка: общая смертность.

Результаты. САД в группе интенсивного лечения составило 119,3 мм рт. ст., в группе стандартного лечения – 133,5 мм рт. ст. В группе интенсивного лечения ежегодный уровень первичной конечной точки составил 1,87%, смерти от всех причин – 1,28%, инсульта – 0,32%; серьезные нежелательные явления зарегистрированы у 3,3% больных. В группе стандартного лечения эти показатели составили соответственно 2,09% ($p=0,2$), 1,19% ($p=0,55$), 0,53% ($p=0,01$), 1,3% ($p<0,001$). Следовательно, у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий достижение целевого уровня САД ниже 120 мм рт. ст. (по сравнению с уровнем менее 140 мм рт. ст.) не уменьшает частоту комбинированного показателя фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Снижение ХС достигалось назначением симvastатина в сочетании с фенофибратом или плацебо.

Ежегодная частота первичной конечной точки (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смертность) в группе комбинации симvastатина и фенофибрата составила 2,2%, смерти – 1,5%, в группе симvastатина – 2,4% ($p=0,32$) и 1,6% ($p=0,33$)

соответственно. Следовательно, комбинированное лечение симвастатином и фенофибратом не уменьшает сердечно-сосудистый риск у большинства больных СД 2-го типа.

ACCOST

Acute Candesartan Cilxetil Outcomes Stroke Trial

(Влияние кандесартана цилексетила на исходы острого инсульта)

Двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование, завершено в 2007 г., результаты не опубликованы.

Цель: исследовать безопасность и эффективность применения БРА кандесартана в первые 72 ч инсульта.

Включено 50 пациентов с острым инсультом в первые 72 ч заболевания и АД выше 120/70 мм рт. ст., ранее не имевших выраженных нарушений повседневного функционирования (оценка по шкале Рэнкина 2 балла и менее).

I фаза исследования – в течение 4 нед двойное слепое плацебоконтролируемое исследование кандесартана (первоначальная доза 4 мг) против плацебо, с титрованием дозы до 8 мг спустя 2 нед.

II фаза – открытое исследование кандесартана против режима лечения, основанного на применении ИАПФ, целевой уровень АД ниже 140/85 мм рт. ст. При необходимости разрешено использование других антигипертензивных средств.

Первичная конечная точка: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность.

Вторичная конечная точка: неврологическая оценка через 3 мес (по NIHSS), функциональное восстановление через 3 мес (оценка по шкале Рэнкина, индексу Бартель).

ACE

Aspirin and Carotid Endarterectomy Trial

(Аспирин и каротидная эндартерэктомия в профилактике инсульта)

Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1999 г.

Цель: изучить роль АСК у больных, подвергшихся КЭ.

Включено 2849 пациентов, имеющих показания к КЭ. Больные были распределены в три группы: получавших соответственно 81; 325 или 1300 мг АСК в день. Терапию АСК назначали до и продолжали в течение 3 мес после операции.

Первичная конечная точка: инсульт, ИМ и смерть в течение 30 дней и через 3 мес.

Результаты. Риск инсульта, ИМ и смерти через 30 дней и 3 мес после операции был ниже у больных, получавших 81 мг АСК в день, по сравнению с двумя другими группами. Соответственно, частота наступления первичной конечной точки составила через 30 дней 5,4% против 7,0% ($p=0,07$) и через 3 мес 6,2% против 8,4% ($p=0,03$).

ACTIVE-W

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

(Клопидогрел и Ирбесартан в профилактике сосудистых событий у больных с фибрилляцией предсердий)

Рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2006 г.

Цель: определить, является ли комбинация клопидогрела с АСК столь же эффективной, как и стандартная терапия варфарином, в профилактике инсульта, ИМ и других сосудистых событий у пациентов высокого риска с ФП.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Исследование остановлено досрочно ввиду явного преимущества варфарина перед комбинацией клопидогрела с АСК.

Включались пациенты с ФП ($n=6706$), имеющие один и более факторов высокого риска инсульта: возраст 75 лет и старше, АГ, ранее перенесенный инсульт или ТИА, ФВ ЛЖ менее 45%, атеросклероз периферических артерий, возраст 55–74 года в сочетании с ИБС или СД.

Пациенты рандомизировались в две группы: получающие варфарин (целевой уровень МНО 2,0–3,0, контроль не реже 1 раза в месяц) либо клопидогрел 75 мг/сут плюс АСК 75–100 мг/сут.

Первичная конечная точка: инсульт, системные эмболии, ИМ, смерть вследствие сердечно-сосудистой причины. Оценка безопасности: большие кровотечения.

Вторичные исходы: большие кровотечения, общая смертность и инсульт, индивидуальные компоненты первичных исходов и общие критерии безопасности, включая серьезные нежелательные явления.

Результаты. Среди всех пациентов высокого риска с ФП (более 3/4 из которых получали варфарин на момент включения в исследование) комбинация клопидогрел + АСК оказалась хуже варфарина, результируя повышением на 1,7% абсолютного риска (на 45% ОР) достижения первичной конечной точки (5,64% против 3,93% соответственно; $p=0,0002$). Риск больших кровотечений в группах значимо не различался (2,4% против 2,2% в год соответственно; $p=0,67$).

ACTIVE-W продемонстрировало, что комбинация клопидогрел + АСК менее эффективна, чем варфарин, у пациентов, ранее получавших варфарин. Однако неясно, применимы ли эти данные в случае назначения анти тромботических препаратов впервые.

ACTIVE-A

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

(Клопидогрел и Ирбесартан в профилактике сосудистых событий у больных с фибрилляцией предсердий)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: сравнить эффективность комбинации клопидогрела 75 мг/сут с АСК 100 мг/сут и монотерапии АСК 100 мг/сут в профилактике сердечно-сосудистых нарушений и инсульта в течение 3 лет наблюдения за пациентами с ФП, имеющих не менее одного фактора высокого сердечно-сосудистого риска (таких как возраст 75 лет и старше, АГ, перенесенный инсульт или ТИА, дисфункция ЛЖ и т. д.). Включались также пациенты с ФП и ограничениями к назначению ОАК.

Пациенты ($n=7554$) рандомизированы в две группы: клопидогрел 75 мг/сут плюс АСК 75–100 мг/сут либо плацебо плюс АСК 100 мг/сут.

Первичная конечная точка: время наступления первого события (инсульт, системные эмболии, ИМ, смерть вследствие сердечно-сосудистой причины).

Вторичные исходы: большие кровотечения, общая смертность и инсульт.

Результаты. В течение периода наблюдения (в среднем 3,6 года) большие сосудистые события зарегистрированы у 832 пациентов, получавших клопидогрел (6,8% в год), и у 924 пациентов, получавших плацебо (7,6% в год), ОР 0,89 (0,81–0,98), $p=0,01$. Различия в первую очередь обусловлены снижением частоты инсульта в группе клопидогрела: 296 больных (2,4% в год) и 408 пациентов (3,3% в год), ОР 0,72 (0,62–0,83), $p<0,001$. ИМ развился у 90 пациентов, получавших клопидогрел (0,7% в год), и у 115 получавших плацебо (0,9%

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

в год), ОР 0,78 (0,59–1,03), $p=0,08$. Серьезные кровотечения отмечены соответственно у 251 больного, получавшего клопидогрел (2,0% в год), и у 162 получавших плацебо (1,3% в год), ОР 1,57 (1,29–1,92), $p<0,001$.

Заключение. У больных с ФП, имеющих ограничения/противопоказания к лечению ОАК, присоединение клопидогрела к АСК способствует снижению риска сердечно-сосудистых событий, особенно инсульта, но сопровождается повышением риска серьезных кровотечений.

ACTIVE-I

Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

(Клопидогрел и Ирбесартан в профилактике сосудистых событий у больных с фибрилляцией предсердий)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено в 2009 г.

Цель: определить, снижает ли ирбесартан, по сравнению с плацебо, риск сосудистых событий (кардиальные, инсульт, системные эмболии) в течение 3 лет наблюдения за пациентами с ФП и САД не менее 110 мм рт. ст., имеющих не менее одного фактора высокого риска сосудистых событий, в когортах, уже включенных в исследования ACTIVE-A или ACTIVE-W.

Больные ($n=9016$) рандомизировались в две группы: ирбесартан 300 мг/сут или плацебо.

Первичная конечная точка: первая композитная – инсульт, ИМ, смерть вследствие сосудистых причин; вторая композитная – инсульт, ИМ, сосудистая смерть или госпитализация вследствие сердечной недостаточности.

Вторичная конечная точка: общая смертность, инсульт, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью или другие кардиальные нарушения с симптомами сердечной недостаточности (с госпитализацией или без нее).

Результаты. Частота инсульта, ИМ и смерти вследствие сосудистых причин не различалась между группами. Показатели второй композитной точки также были сопоставимы. Однако ОР госпитализации в связи с ХСН в группе ирбесартана был на 14% ниже по сравнению с плацебо. В целом, отмечена тенденция к снижению риска инсульта и ТИА, но различие в уровне САД между группами составило только 2,9 мм рт. ст., что, предположительно, не позволило получить доказательство пользы ирбесартана.

AFASAK I

Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study

(Копенгагенское исследование эффективности ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянта при фибрилляции предсердий)

Плацебоконтролируемое рандомизированное исследование, завершено, результаты опубликованы в 1989 г.

Цель: сравнить влияние варфарина, низких доз АСК или плацебо на частоту тромбоэмболических осложнений у больных с хронической неревматической ФП.

Пациенты ($n=1007$) рандомизированы в группу варфарина (открытая ветвь), либо АСК 75 мг/сут, либо плацебо («ослепленные» группы).

Первичная конечная точка: инсульт, ТИА, другие эмболические осложнения в течение 2 лет.

Вторичная конечная точка: смерть.

Результаты. В группе варфарина пациенты перенесли всего 5 тромбоэмболических осложнений, в группе АСК – 20, плацебо – 21. Ежегодная частота событий: 2,0% на вар-

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

фарине, 5,5% на АСК и плацебо ($p < 0,05$). Зарегистрирован 71 случай смерти, включая выживших из исследования, различий между группами не выявлено.

AFASAK II

Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study

(Второе Копенгагенское исследование эффективности ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянта при фибрилляции предсердий)

Контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1998 г.

Цель: сравнить влияние малых доз варфарина в монотерапии и в сочетании с АСК у больных с хронической неклапанной ФП.

Пациенты ($n=677$) распределены в группы: варфарина 1,25 мг/сут, варфарина 1,25 мг/сут плюс АСК 300 мг/сут, АСК 300 мг/сут либо варфарина с титрованием дозы с удержанием целевого уровня МНО 2,0–3,0.

Первичная конечная точка: инсульт или системные тромбоэмболические события.

Вторичная конечная точка: ТИА, ИМ, смерть.

Результаты. Кумулятивный риск первичной конечной точки через 1 год составил 5,8% в группе мини-доз варфарина, 7,2% – варфарин плюс АСК, 3,6% – монотерапия АСК, 2,8% – в группе титруемой дозы варфарина. Через 3 года различий между группами не выявлено.

AICLA

Controlled Trial of Aspirin and Dipyridamole in the Secondary Prevention of Atherothrombotic Cerebral Ischemia

(Аспирин и дипиридамола во вторичной профилактике атеротромботического ишемического инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1983 г.

Цель: оценить влияние АСК или АСК в сочетании с дипиридамолом (ДП) на риск повторного ишемического инсульта (фатального и нефатального).

Включались пациенты ($n=604$), перенесшие ТИА либо ишемический инсульт вследствие атеротромбоза в каротидной или вертебрально-базиллярной системе.

Пациенты рандомизировались в три группы: А – АСК (1 г/сут), АД – АСК (1 г/сут) + ДП (225 мг/сут), Р – плацебо. Длительность наблюдения – 3 года.

Результаты. Общее число фатального и нефатального инсульта составило 31 в группе Р, 17 в группе А и 18 – в группе АД. При суммарной оценке в группах А и АД частота инсульта была ниже, чем в группе Р. Между группами А и АД различий не выявлено.

AIM HIGH

Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes (Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events)

[Влияние на атеротромбоз при метаболическом синдроме с низким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности/высоким уровнем триглицеридов и воздействие на глобальные показатели здоровья (Ниацин и статин в профилактике сосудистых событий)]

Рандомизированное двойное слепое исследование, начато в 2005 г. Остановлено досрочно в апреле 2011 г. – на 18 мес ранее запланированного – по решению наблюдательного комитета в связи со сходными результатами в исследуемых группах и отсутствием обоснованного ожидания изменения результатов при пролонгации испытания.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: определить, является ли повышение уровня ХС ЛПВП с помощью дополнительного назначения ниацина в сочетании со снижением уровня ХС ЛПНП на фоне лечения статином более эффективным в профилактике ССЗ, чем монотерапия статином.

Включались пациенты (n=3414) с установленным ССЗ (ИБС, ЦВЗ или каротидный атеросклероз, симптомное поражение периферических артерий) и атерогенной дислипидемией (уровень ЛПНП 4,1 ммоль/л и ниже; ЛПВП 1,0 ммоль/л и менее для мужчин и 1,3 ммоль/л и менее для женщин; ТГ 1,7–4,5 ммоль/л).

Пациенты рандомизировались в группу либо комбинированной терапии ниацином и статином, либо монотерапии статином и наблюдались в течение 4 лет с контролем биохимических показателей крови.

Включено 3414 пациентов с сердечно-сосудистой патологией в анамнезе, низким уровнем ХС ЛПНП и повышенным уровнем ТГ, получавших симвастатин. В группе активного лечения (n=1718) назначали высокие дозы ниацина МВ (дозу постепенно повышали до 2000 мг/сут), остальные 1696 больных составили группу плацебо. Из всех участников 515 пациентов помимо симвастатина получали эзетимиб, для того чтобы поддерживать уровень ХС ЛПНП в пределах 40–80 мг/дл.

Первичная конечная точка: комPOSITE – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, ишемический инсульт или госпитализация по поводу ОКС без повышения сегмента ST (учитывая время наступления первого из этих событий).

Вторичная конечная точка: все живущие пациенты будут наблюдаться до момента общего окончания исследования (планируется продолжить наблюдение еще на 12–18 мес).

Результаты. Комбинированная терапия не сопровождалась снижением риска пятикомпонентной конечной точки – фатального и нефатального инсульта, фатального и нефатального ИМ, госпитализации по поводу ОКС, реваскуляризации. Ежегодная частота первичной конечной точки составила в группе ниацина 5,8% против 5,6% в группе плацебо. Исследование остановлено досрочно, на 18 мес ранее запланированного, в связи с тем что в течение 32 мес наблюдения зарегистрировано 28 инсультов (1,6%) среди получавших ниацин против 12 инсультов (0,7%) в группе плацебо.

ALLHAT

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

(Антигипертензивная и гиполипидемическая терапия в профилактике сердечно-сосудистых нарушений)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2002 г.

Цель: определить, является ли лечение, основанное на АК или ИАПФ, более эффективным в снижении частоты коронарных и других сердечно-сосудистых событий, чем лечение диуретиком.

Включались пациенты (n=42 418) 55 лет и старше, страдающие АГ и с еще хотя бы одним ФР ИБС, не имеющие симптомов сердечной недостаточности и ФВ ЛЖ менее 35%.

Пациенты рандомизировались в группы лечения хлорталидоном 12,5–25 мг/сут (n=15 255), амлодипином 2,5–10 мг/сут (n=9048), лизиноприлом 10–40 мг/сут (n=9054).

Первичная конечная точка: комбинированная – фатальные коронарные события, нефатальный ИМ.

Вторичная конечная точка: общая смертность, инсульт, комбинированный показатель ИБС, комбинированный показатель всех сердечно-сосудистых нарушений.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. Средняя длительность наблюдения составила 4,9 года. Первичная конечная точка зарегистрирована у 2956 участников, различий между группами не отмечено. По сравнению с хлорталидоном (6-летний уровень 11,5%) ОР составил 0,98 (0,9—1,07) для амлодипина (6-летний уровень 11,3%), 0,99 (0,91—1,08) для лизиноприла (6-летний уровень 11,4%). Различий между группами не выявлено. Через 5 лет САД было статистически значимо выше в группе амлодипина (0,8 мм рт. ст.; $p=0,03$) и лизиноприла (2 мм рт. ст.; $p<0,001$) по сравнению с хлорталидоном, а ДАД было статистически значимо ниже в группе амлодипина (0,8 мм рт. ст.; $p<0,001$). По сравнению с хлорталидоном, в группе амлодипина вторичные исходы были сопоставимы, за исключением более высокой частоты сердечной недостаточности на амлодипине (10,2% против 7,7%). По сравнению с хлорталидоном, в группе лизиноприла были достоверно выше комбинированный показатель сердечно-сосудистых нарушений (33,3% против 30,9%), частота инсульта (6,3% против 5,6%) и сердечной недостаточности (8,7% против 7,7%).

AMBDAР

AMBulatory Dual Anti-Platelet

(Двойная антитромбоцитарная терапия в острую фазу ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки: что является самым лучшим?)

Рандомизированное двойное слепое исследование, включение участников прекращено в мае 2009 г.

Цель: определить оптимальное лечение для предупреждения повторного инсульта.

Включались пациенты с каротидным стенозом 50% и более, ишемическим инсультом или ТИА в течение последнего месяца; обязательное МРТ- или КТ-подтверждение; отсутствие протезированных клапанов сердца.

Пациенты ($n=60$) рандомизировались в группы лечения: АСК и ДП МВ на протяжении всего периода наблюдения; АСК и клопидогрела в течение 1 мес и с последующим переводом на комбинацию АСК с ДП МВ. Пациенты наблюдаются до наступления повторного инсульта или ТИА в течение 1 мес, а также вплоть до выполнения КЭ либо каротидного стентирования.

Это исследование сравнивает два антитромбоцитарных режима, используемых в клинической практике. Было показано, что нагрузочная доза клопидогрела 300 мг с последующим приемом 75 мг в день оказывает быстрое и эффективное влияние на частоту эмболизации в течение 24 ч. ДП МВ демонстрирует максимальную тромбоцитарную концентрацию в пределах 2 ч, поэтому нагрузочная доза не требуется.

Первичная конечная точка: количество МЭС (соответственно международным критериям) по данным ТКД в ипсилатеральной СМА через 48 ч после включения в исследование.

Вторичная конечная точка не предусмотрена.

Amplified Benefit of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients with Diabetes Mellitus

(Преимущество клопидогрела перед аспирином у пациентов с сахарным диабетом)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2002 г.

Цель: определить, будет ли клопидогрел эффективнее АСК в профилактике ишемических событий у пациентов с СД и атеросклерозом.

Пациенты с СД ($n=3866$) рандомизировались в группу лечения клопидогрелом или АСК.

Первичная конечная точка: сосудистая смерть, инсульт, ИМ, повторная госпитализация в связи с геморрагическими или ишемическими событиями.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. У пациентов без СД частота событий составила 12,7% в год на фоне АСК и 11,8% на фоне клопидогрела ($p=0,096$). У пациентов с СД, исходно получавших инсулин, частота первичной конечной точки была выше: 17,7% на фоне клопидогрела и 21,5% на фоне АСК (снижение абсолютного риска 3,8%; $p=0,106$). Частота повторных госпитализаций по поводу геморрагических или геморрагических и ишемических событий была статистически значимо ниже на фоне клопидогрела по сравнению с АСК ($p=0,031$ и $p=0,047$ соответственно): 13,3% против 15,6%.

АМТЕС

Aggressive Medical Treatment Evaluation for Asymptomatic Carotid Artery Stenosis

(Эффективность агрессивного медикаментозного лечения при асимптомном каротидном стенозе)

Рандомизированное открытое исследование эффективности и безопасности лечения в параллельных группах. Начато в 2009 г., продолжается включение пациентов (планируется $n=150$).

Цель: определить, можно ли с помощью оптимального медикаментозного лечения отсрочить выполнение КЭ при асимптомном каротидном стенозе.

Включаются пациенты с уни- или билатеральным тяжелым каротидным стенозом (по данным дуплексного сканирования, 70–99%), не имеющие в анамнезе инсульта, ТИА в течение предшествующих 6 мес.

Пациенты рандомизируются в две группы. В экспериментальной группе больные будут получать медикаментозное лечение, включающее статины (не менее 10 мг аторвастатина независимо от исходного уровня ХС), АСК (100 мг/сут) и антигипертензивную терапию (не менее 50 мг лозартана, 5 мг амлодипина ежедневно независимо от исходного уровня АД). Консервативное лечение включает также модификацию факторов сердечно-сосудистого риска в соответствии с современными рекомендациями. Дополнительно пациенты подвергнутся КЭ.

В группе активного сравнения пациенты будут получать идентичное медикаментозное лечение, включая модификацию факторов сердечно-сосудистого риска.

Первичная конечная точка: серьезные нежелательные сердечно-сосудистые события (инсульт, ИМ и сердечно-сосудистая смерть) и смерть вследствие любой причины.

Вторичная конечная точка: рестеноз после КЭ.

Antihypertensive Therapy withdrawal in Patients with Acute Ischemic Stroke and Hypertension

(Прекращение гипотензивной терапии у больных в остром периоде ишемического инсульта)

Рандомизированное проспективное исследование, завершено, результаты опубликованы в 1995 г.

Цель: оценить влияние прекращения антигипертензивной терапии на клинические исходы у пациентов с ишемическим инсультом и АГ.

Включались пациенты ($n=112$) с острым ишемическим инсультом и АГ (АД выше 160/95 мм рт. ст. в трех последовательных измерениях, зафиксированных в течение предшествующего инсульту года, или при уровне АД ниже 161/95 мм рт. ст. у пациентов, находящихся на лечении гипотензивными препаратами).

Первичная конечная точка: смерть или неврологический статус (оцененный с помощью модифицированной шкалы Рэнкина).

Результаты. Смертность и неврологический статус незначительно различались между группами.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

ARCH

Aortic Arch Related Cerebral Hazard

(Состояние дуги аорты во взаимосвязи с церебральным риском)

Мультицентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование, начато в 2005 г., продолжается.

Цель: сравнить эффективность антикоагулянтной (варфарин) и антитромбоцитарной (АСК в комбинации с клопидогрелом) терапии в профилактике инсульта в группе пациентов высокого риска с атеромой дуги аорты.

Включаются пациенты (n=925) с ишемическим инсультом в пределах 6 мес, у которых была выявлена подвижная или толщиной более 4 мм атерома аорты.

Пациенты рандомизируются в зависимости от лечения: прием варфарина с достижением целевых значений МНО на уровне 2,0–3,0 или АСК 75–325 мг в комбинации с клопидогрелом 75 мг.

Первичная конечная точка: повторный инсульт, острый ИМ, периферическая эмболия, сосудистая смерть.

ARISTOTLE

Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation

(Апиксабан в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, начато в 2006 г., закончено в 2011 г.

Цель: изучить эффективность апиксабана, по сравнению с варфарином, в профилактике инсульта и системных эмболий у пациентов с ФП и ФР инсульта.

Включались пациенты (n=15 000) старше 18 лет с ФП и одним или более из следующих ФР инсульта: возраст старше 75 лет, инсульт в анамнезе, ТИА или перенесенная эмболия, наличие перегрузки сердца или нарушение сократительной функции ЛЖ с ФВ менее 40%, СД или АГ, требующая медикаментозной коррекции. Пациенты рандомизировались в две группы: в первой группе пациенты принимали варфарин, под контролем МНО (в пределах от 2,0 до 3,0), во второй группе – апиксабан, таблетки по 5 мг, дважды в день.

Первичная конечная точка: подтвержденный инсульт или системная эмболия.

Вторичная конечная точка: подтвержденный ишемический инсульт, геморрагический инсульт, системная эмболия, все случаи смерти.

Результаты. Первичная конечная точка при лечении апиксабаном зарегистрирована реже: 1,27 против 1,60% больных в год ($p < 0,01$). Частота ишемического инсульта в обеих группах была сопоставимой: 0,97 и 1,05% больных в год ($p = 0,42$). Все случаи смерти, большие кровотечения и геморрагический инсульт чаще развивались в группе варфарина.

ARRIVE

Aspirin to Reduce the Risk of Initial Vascular Events Trial

(Аспирин и уменьшение риска первичных сосудистых событий)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2007 г., продолжается.

Цель: продемонстрировать эффективность и безопасность 100 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке по сравнению с плацебо в профилактике кардиоваскулярных заболеваний и событий (фатальный и нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный инсульт, цереброваскулярная смерть) в популяции без ССЗ в анамнезе, но с умеренным риском.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включаются пациенты (n=12 000): мужчины старше 55 лет, имеющие от 2 до 4 ФР, женщины старше 60 лет, имеющие более 3 ФР, ранее не имевшие каких-либо клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии, противопоказаний к приему АСК. Пациенты рандомизируются в две группы лечения – АСК или плацебо в течение последующих 5 лет.

Первичные конечные точки: время до первого события – ИМ, инсульта, кардиоваскулярной смерти.

Вторичные конечные точки: время до наступления кардиоваскулярной смерти, ОКС, инсульта; время до наступления первого конкретного события, составляющего первичную конечную точку (ИМ, инсульт, кардиоваскулярная смерть); время до выявления любого вида онкологического заболевания, исключая меланому кожи, время до выявления рака толстой кишки, наступления ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти.

Исследование планируется завершить к концу 2015 г., результаты будут представлены в 2016 г.

ASCEND

A Study of Cardiovascular Events in Diabetes

(Кардиоваскулярные события и сахарный диабет)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2005 г., продолжается набор пациентов.

Цель: изучить эффективность и безопасность АСК в дозе 100 мг в сравнении с плацебо в комбинации (или без) с омега-3-жирными кислотами 1 г/сут в предотвращении значимых кардиоваскулярных событий у пациентов с СД вне зависимости от наличия окклюзирующего поражения артерий.

Включаются пациенты (n=10 000) с СД 1-го и 2-го типа, без предшествующих сосудистых заболеваний, не принимающие каких-либо антитромботических средств.

Первичная конечная точка: сочетание нефатального ИМ, нефатального инсульта или сосудистой смерти, за исключением церебрального кровоизлияния.

Вторичная конечная точка: выраженные сосудистые события в различных прогностических подгруппах, частота церебральных кровоизлияний.

ASCOT–LLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm

(Англо-скандинавское исследование по изучению влияния липидснижающей терапии на кардиальные исходы)

Мультицентровое двойное слепое рандомизированное субисследование ASCOT, завершено, результаты опубликованы в 2003 г.

Цель: оценить эффективность длительного приема липидснижающих препаратов у пациентов с АГ в качестве профилактики ИБС и инсульта.

Включались пациенты (n=10 305) с АГ (как принимающие гипотензивные препараты, так и не принимающие) и с уровнем общего ХС 6,5 ммоль/л и ниже, не имевшие в анамнезе ИБС, не принимающие статины или фибраты и имеющие по крайней мере три ФР кардиоваскулярных заболеваний: изменения на ЭКГ, СД 2-го типа, мужской пол, заболевание периферических артерий, предшествующий инсульт или ТИА, возраст старше 55 лет, микроальбуминурия или протеинурия, курение, наследственная отягощенность в плане ИБС, соотношение плазменного уровня ТГ/ЛПВП 6 и выше.

Пациенты рандомизировались в две группы: принимающие ежедневно аторвастатин в дозе 10 мг (5168 пациентов) и плацебо (5137 пациентов).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: нефатальный ИМ, бессимптомный ИМ, фатальная ИБС.

Вторичная конечная точка: все случаи смерти, фатального и нефатального инсульта, фатальных и нефатальных кардиальных событий, суммарная коронарная конечная точка и тотальное сердечно-сосудистое событие.

Результаты. Исследование завершено досрочно вследствие статистически значимого уменьшения сердечно-сосудистых событий в группе аторвастатина, таких как инсульт (89 против 121; $p=0,024$), суммарных сердечно-сосудистых событий (389 против 486; $p=0,0005$). Смертность в группах статистически значимо не различалась (185 против 212; $p=0,16$).

ASPREE

Aspirin in Reducing Events in the Elderly

(Роль аспирина в уменьшении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов старшего возраста)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, еще не открыто для набора участников ($n=19\ 000$).

Цель: установить потенциальную пользу низких доз АСК в профилактике заболеваний сердца, инсульта, онкологии определенной локализации, деменции и ее преимущество перед возможным риском осложнений (прежде всего кровотечений) у пациентов старше 70 лет, а также выяснить, может ли ежедневный прием малых доз АСК увеличить длительность повседневной независимости у пациентов старше 70 лет.

Включаются пациенты женского и мужского пола старше 70 лет, не имеющие сердечно-сосудистых событий в анамнезе, деменции, тяжелых сопутствующих заболеваний, способных завершиться летально в последующие 5 лет (терминальная стадия опухоли или хроническая обструктивная болезнь легких), состояний, сопровождающихся повышенным риском кровотечений (аневризма, анемия); с уровнем САД ниже 180 мм рт. ст. или ДАД ниже 105 мм рт. ст.

Пациенты рандомизируются в две группы: принимающие 100 мг АСК в кишечнорастворимой оболочке и принимающие плацебо. Пациентов обследуют клинически, в том числе с использованием модифицированной шкалы MMSE и шкалы повседневной активности Katz ADLs.

Первичная конечная точка: смерть вследствие любых причин, деменция, постоянная степень ограничения способности к физической активности.

Вторичная конечная точка: все случаи смертности; фатальное и нефатальное сердечно-сосудистое осложнение, включая смерть вследствие ИБС, нефатальный ИМ, фатальный и нефатальный инсульт, случаи госпитализации по поводу кардиального заболевания; фатальный и нефатальный рак, за исключением рака кожи (кроме меланомы), деменция, умеренная когнитивная дисфункция, ограничение функциональной активности, серьезное геморрагическое осложнение.

ATACH

Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage

(Антигипертензивная терапия при остром внутримозговом кровоизлиянии)

Проспективное рандомизированное мультицентровое исследование, набор пациентов завершен в 2007 г.

Цель: оценить эффективность, выполнимость и безопасность трех возрастающих уровней антигипертензивной терапии у пациентов с острой гипертензией, ассоциированной с внутримозговым кровоизлиянием.

Включались пациенты ($n=60$) с внутримозговым кровоизлиянием, которым не планировалось оперативное лечение, в первые 12 ч от начала заболевания и начала лечения с помощью внутривенного введения нитроглицерина. На момент включения оценка по шкале комы Глазго 8 баллов и более. По данным КТ — признаки внутримозговой гематомы объемом менее 60 см^3 , локализация гематомы — супратенториально, лобарная, в базальных ганглиях или таламусе.

Включались пациенты с САД 170–200 мм рт. ст., которым назначалась антигипертензивная терапия, и в соответствии с этим пациенты были разделены на две группы по уровню снижения АД: 140–170 мм рт. ст. и 110–140 мм рт. ст.

Первичная конечная точка: переносимость, возможность достижения и устойчивого удержания уровня АД в течение 18–24 ч без усугубления неврологической симптоматики и развития побочных эффектов.

Вторичная конечная точка: безопасность — нарастание неврологической симптоматики в течение 24 ч от начала терапии плюс количество серьезных нежелательных явлений.

Результаты. 60 пациентов (возраст $62 \pm 15,1$ года; 56,7% мужчин) были разделены на три группы (18, 20 и 22 человека) в зависимости от возрастания интенсивности снижения АД. Среднее время от развития симптоматики до поступления в медицинское учреждение было $1,8 \pm 1,4$ ч и среднее время до начала терапии — $4,2 \pm 1,7$ ч.

Не достигли первичной точки 6 из 60 пациентов (все — в группе наибольшего целевого снижения АД). Вторичные негативные исходы отмечены у 3 пациентов той же группы. Неврологическое ухудшение наблюдалось у 1, 2 и 4 больных в группах соответственно снижению АД. Это было связано с экспансией гематомы ($n=6$) и гидроцефалией ($n=1$). Уровень 3-месячной смертности в группах варьировал от 10 до 22%. Возраст, первоначальная оценка по шкале комы Глазго, объем гематомы и расширение желудочков не различались между группами и не оказали решающего влияния на исходы.

Заключение. Агрессивное снижение АД до 110–140 мм рт. ст. с использованием внутривенного введения нитроглицерина хорошо переносится, сопряжено с низким риском экспансии гематомы, неврологического ухудшения и внутрибольничной смертности. Результаты свидетельствуют в пользу фармакологического снижения САД у больных с острым внутримозговым кровоизлиянием.

АТАСН-II

Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage

(Антигипертензивная терапия при остром внутримозговом кровоизлиянии)

Проспективное рандомизированное мультицентровое исследование, начато в 2010 г.

Цель: установить преимущество интенсивного снижения САД (ниже 140 мм рт. ст.) при сравнении со стандартной гипотензивной терапией (снижение САД ниже 180 мм рт. ст.) по влиянию на снижение частоты смертельных исходов и инвалидности (4–6 баллов по шкале Рэнкина) в течение 3 мес среди пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, которым была начата гипотензивная терапия в течение 3 ч от появления симптоматики.

Включаются пациенты ($n=1280$) в первые 2,5 ч от появления неврологической симптоматики и начала терапии АК нитроглицерином; при включении в исследование оценка по шкале комы Глазго 5 баллов и выше и по NIHSS 4 балла и выше; КТ-признаки внутримозговой гематомы объемом менее 60 см^3 ; супратенториальное располо-

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

жение гематомы; САД при поступлении — от 180 до 240 мм рт. ст. при двух повторных измерениях в течение 5 мин.

Пациенты рандомизируются в две группы: получающие стандартную и интенсивную гипотензивную терапию. Никардипин назначается в каждой группе в течение первых 3 ч с момента появления симптоматики, и лечение продолжается на протяжении 24 ч после рандомизации по группам.

Первичная конечная точка: смерть или тяжелая инвалидизация (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 4–6) через 90 дней.

Вторичная конечная точка: КЖ через 90 дней; экспансия гематомы через 24 ч, доля больных, перенесших серьезные нежелательные явления, связанные с лечением, в первые 72 ч после рандомизации.

ATBC Study

Controlled Trial of Alpha Tocopherol and β -Carotene Supplements on Stroke Incidence and Mortality in Male Smokers

(Альфа-токоферол и бета-каротин в профилактике инсульта и смерти у курящих мужчин)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2000 г.

Цель: изучить влияние альфа-токоферола и бета-каротина на развитие инсульта и связанную с ним смертность у курящих мужчин.

Курящие (не менее 5 сигарет в день) мужчины (n=28 519) рандомизировались в группы: 1) монотерапии альфа-токоферолом 50 мг/сут; 2) монотерапии бета-каротином 20 мг/сут; 3) комбинация этих средств; 4) плацебо. Длительность наблюдения — до 6 лет.

Первичная конечная точка: первичный инсульт.

Вторичная конечная точка: фатальный инсульт.

Результаты. В целом, субарахноидальное кровоизлияние перенесли 85 пациентов, внутримозговое кровоизлияние — 112, ишемический инсульт — 807, неуточненный инсульт — 53. Риск субарахноидального кровоизлияния был на 50% выше (p=0,07), а риск ишемического инсульта на 14% ниже (p=0,03) в группе альфа-токоферола по сравнению с плацебо. Влияние этого средства на риск внутримозгового кровоизлияния не выявлено.

Бета-каротин не влиял на риск субарахноидального кровоизлияния и ишемического инсульта и повышал риск внутримозгового кровоизлияния на 62% (p=0,01) по сравнению с больными, не получавшими это средство. Ни альфа-токоферол, ни бета-каротин не оказали влияния на суммарный риск инсульта.

AVASIS

Aspirin Versus Anticoagulants in Symptomatic Intracranial Stenosis

(Аспирин и антикоагулянты при симптомных интракраниальных стенозах)

Рандомизированное сравнительное мультицентровое исследование, остановлено досрочно вследствие трудностей включения пациентов (n=28 из запланированных 300), результаты опубликованы в 2006 г.

Цель: сравнить безопасность и эффективность АСК и ОАК в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с симптомными стенозами СМА.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включались пациенты в течение 90 дней от момента ТИА или малого инсульта в бассейне СМА (оценка по шкале Рэнкина менее 3 баллов), не имевшие в анамнезе ишемических инсультов, но у которых был диагностирован стеноз СМА в пределах 50–99% в течение первых 7 дней от развития заболевания, имеющие стеноз менее 50% ипсилатерально как на экстра-, так и на интракраниальном уровне ВСА.

Первичная конечная точка: суммарная – нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, сердечно-сосудистая смерть, серьезное геморрагическое осложнение.

Результаты. Период наблюдения составил $23,1 \pm 10,9$ мес. Повторных ишемических инсультов в обеих группах не зарегистрировано. Суммарной конечной точки в группе АСК не достигнуто, тогда как у 2 (14,3%) пациентов в группе ОАК отмечены сердечно-сосудистые осложнения: один ИМ и одно внутримозговое кровоизлияние ($p=0,48$). Вывод: АСК является препаратом выбора в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с симптомным стенозом СМА.

AVERROES

Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes

(Сравнительное исследование апиксабана и ацетилсалициловой кислоты в предотвращении инсульта)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, набор пациентов завершен в декабре 2009 г.

Цель: оценка эффективности апиксабана по сравнению со стандартной терапией АСК для профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП и риском развития инсульта, не подходящих для терапии ОАК.

Включались пациенты ($n=560$) с документированной ФП и по крайней мере одним ФР развития инсульта, которые не подходят для терапии ОАК.

Пациенты были рандомизированы в две группы: апиксабана 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг 2 раза для отдельных пациентов) или АСК (81–324 мг/сут).

Первичная конечная точка: инсульт или системная эмболия.

Комитет по мониторингованию данных – Data Monitoring Committee (DMC) – провел свой первый официальный промежуточный анализ эффективности после наступления 50% заданных первичных конечных точек и повторно рассмотрел эффективность 3 мес спустя, 28 мая 2010 г., в соответствии с уставом DMC. На основе неоспоримых фактов, подтверждающих эффективность апиксабана в профилактике инсульта и системной эмболии, наряду с высокой безопасностью, они рекомендовали окончить исследование, чтобы все пациенты могли получать препарат в открытой фазе. Эта рекомендация была принята в Steering Committee (Руководящий комитет) и спонсорами исследования.

Результаты. Средний балл по шкале CHADS₂ составил 2,0. 75% больных получали АСК на момент начала исследования, а 15% получали ОАК. 40% из них ранее получали ОАК. Частота инсульта или системной эмболии составила 4,0% в год в группе АСК и 1,7% в год в группе апиксабана (ОР 0,43; 95% ДИ 0,30–0,62; $p=0,000004$). Частота больших кровотечений составила 1,2% в год в группе АСК и 1,5% в год – апиксабана (ОР 1,26; 95% ДИ 0,79–2,00; $p=0,33$). Частота геморрагического инсульта – 0,2% в год в обеих группах (ОР 1,15; 95% ДИ 0,42–3,17; $p=0,79$). Не выявлено признаков гепатотоксичности или других побочных эффектов.

Заключение. У пациентов с ФП и риском инсульта, которым не может быть назначена терапия ОАК, апиксабан снижает риск инсульта и системной эмболии на 57% без значительного увеличения риска серьезных кровотечений.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

ВААТАФ

Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators

(Бостонское исследование антикоагулянтов при фибрилляции предсердий)

Рандомизированное контролируемое исследование, завершено досрочно в 1990 г. из-за значительного преимущества антикоагулянта перед плацебо. Результаты опубликованы в 1990 г.

Цель: оценить эффективность низких доз варфарина для первичной профилактики инсульта при ФП.

Включались пациенты (n=420) с неклапанной хронической, персистирующей ФП, не имевшие митрального стеноза (по данным ТТЭхоКГ).

Пациенты рандомизировались в группы варфарина (МНО 1,5–2,7) или без варфарина (допускали прием АСК).

Первичная конечная точка: ишемический инсульт.

Вторичная конечная точка: системные эмболии, большие и малые геморрагии, смерть.

Результаты. В группе контроля зарегистрировано 15 ишемических инсультов, в группе варфарина – 2, что соответствовало снижению ОР инсульта на 86% на фоне лечения варфарином.

ВАФТА

Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged

(Бирмингемское исследование при фибрилляции предсердий у лиц старшего возраста)

Рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2007 г.

Цель: определить, следует ли лечить пациентов 75 лет и старше с неревматической ФП АСК или варфарином.

Пациенты (n=973) рандомизировались в группы варфарина (МНО 2–3) или АСК (75 мг/сут).

Первичная конечная точка: фатальный и нефатальный инвалидизирующий инсульт (ишемический, геморрагический), другие интракраниальные геморрагии, клинически значимые артериальные эмболии.

Вторичная конечная точка: большие экстракраниальные геморрагии, смерть (общая, сосудистая), госпитализация (все причины, сосудистая), когнитивный статус, КЖ, инвалидизация и комплаенс медикаментозного лечения.

Результаты. В группе варфарина было меньше первичных событий, чем на фоне АСК: 1,8% в год против 3,8% в год. Риск инсульта увеличивался с возрастом от 2% (в возрасте 75–79 лет) до 2,8% (85 лет и старше) в группе варфарина и от 2,8 до 5,6% в группе АСК. Существенных различий по геморрагическим событиям не отмечено: в зависимости от возраста на фоне АСК – от 0,8 до 3,7% в год и на фоне варфарина – от 1,1 до 2,9%. Различий по вторичным конечным точкам не выявлено. В группе варфарина терапию антикоагулянтам продолжали 326 (67%) из 488, 124 пациента перешли на прием АСК, еще 3 пациента – клопидогрела.

BASC

Blood Pressure in Acute Stroke Collaboration

(Артериальное давление и острый период ишемического инсульта)

Цель: систематический обзор влияния антигипертензивной терапии на исходы ишемического инсульта.

Метаанализ, включавший несколько рандомизированных исследований, был разделен на три фазы:

1-я фаза включала исследования, оценивающие эффект приема пероральной формы АК; 2-я фаза включала анализ исследований, в которых изучались вазоактивные препараты, используемые в остром периоде ишемического инсульта;

3-я фаза представляла собой анализ результатов 1-й и 2-й фаз.

Первичная конечная точка: изменения уровня АД, ЧСС, ранняя летальность (1-й месяц).

Результаты. Фаза 1 (n=218): пероральная форма АК эффективна для дозозависимого снижения САД и ДАД в пределах 48 ч от начала применения (снижение САД на 10,9 мм рт. ст.; 95% ДИ 2,0–19,7; снижение ДАД на 9,5 мм рт. ст.; 95% ДИ 4,0–15,1). Кроме того, применение препаратов данной группы уменьшило ЧСС в среднем на 4,7 в 1 мин (95% ДИ 0,1–9,2) в первые 48 ч. ИАПФ также снижали АД в первые 24 ч (снижение САД на 15,0 мм рт. ст.; 95% ДИ 0,6–30,6; снижение ДАД на 11,8 мм рт. ст.; 95% ДИ 4,2–19,4). Ни нитроглицерин, ни другие препараты не показали значительную эффективность в плане влияния на первичные исходы.

Фаза 2 (n=5368): применение АК показало большую эффективность в плане снижения АД по сравнению с бета-блокаторами, ИАПФ, магнезией, пирарцетамом. Ни один из препаратов не улучшил исход. Бета-блокаторы и стрептокиназа увеличивали риск ранней летальности.

Результаты 3-й фазы исследования (n=4056) в настоящий момент еще не доступны.

BEST

Low Dose Beta Blockade in Acute Stroke

(Малые дозы бета-блокаторов в остром периоде ишемического инсульта)

Рандомизированное исследование, завершено, результаты опубликованы в 1988 г.

Цель: определить, оказывают ли бета-блокаторы церебропротективный эффект у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, а также у пациентов с ишемическим инсультом.

В исследование было включено 302 пациента с инсультом полушарной локализации, в первые 48 ч заболевания. Пациенты были рандомизированы по группам в зависимости от приема атенолола (50 мг/сут), медленно высвобождаемого пропранолола (80 мг/сут) и плацебо в течение 3 нед или до момента выписки. Длительность наблюдения 6 мес.

Первичная конечная точка: неврологическая оценка на 8-й день, через 1 и 6 мес. Функциональная оценка повседневной жизненной активности с 8-го дня. Длительность пребывания в госпитале и необходимость в постороннем уходе в период 6-месячного наблюдения.

Результаты. Случаи смерти чаще регистрировались среди пациентов, получавших бета-блокаторы. По остальным характеристикам различий не выявлено.

BLESS

Impact of Blood Pressure on Early Neurological Deterioration and Outcome in Acute Lacunar Stroke Study

(Влияние уровня артериального давления на ранние и поздние исходы при лакунарном инсульте)

Мультицентровое проспективное обсервационное исследование, завершено.

Цель: исследовать взаимосвязь уровня АД в остром периоде лакунарного инсульта с ранними осложнениями (первые 72 ч) и исходом заболевания через 90 дней.

Включались пациенты (n=168) с лакунарным инсультом (клинически – лакунарный синдром; лакунарный инфаркт по данным МРТ, отсутствие кардиоэмболических источников и атеростеноза прецеребральных артерий). Лечение повышенного АД в течение

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

первых 72 ч осуществлялось в соответствии с рекомендациями АНА. Помимо оценки казуальных значений АД (в первые 24 ч) проводилось СМАД.

Первичная конечная точка: ранние неврологические осложнения (любое неврологическое или иное ухудшение в первые 72 ч инсульта, которое сопровождается увеличением общей суммы NIHSS на 2 балла и более или двигательной подшкалы NIHSS на 1 балл и более).

Вторичная конечная точка: плохой функциональный исход (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 2–6 баллов) и композитная – сердечно-сосудистые события и смерть через 90 дней.

Результаты. Не опубликованы.

CADISS

Cervical Artery Dissection In Stroke Study: Feasibility Phase

(Диссекция магистральных артерий головы и ишемический инсульт)

Рандомизированное открытое исследование, начато в 2006 г., продолжается.

Цель: изучить эффективность антикоагулянтной терапии по сравнению с антиагрегантной у пациентов с диссекцией магистральных артерий головы.

В исследование включаются пациенты (n=250) с диссекцией внутренней сонной артерии или позвоночной артерии на экстракраниальном уровне с соответствующей бассейну очаговой неврологической симптоматикой, развившейся в течение предшествующих 7 дней, – с ТИА или инсультом с неизвестной давностью развития симптоматики, ипсилатеральным синдромом Горнера или с болью в шее с неизвестной давностью развития симптоматики; кроме того, выявленная диссекция по данным МРТ-ангиографии, КТ-ангиографии или дуплексного сканирования.

Пациенты рандомизируются в зависимости от приема антиагрегантной либо антикоагулянтной терапии. 1-я группа – антиагрегантная терапия: АСК, ДП МВ, клопидогрел в качестве монотерапии или в комбинации. 2-я группа – антикоагулянтная терапия в сочетании с гепарином (парентеральные формы, нефракционированные гепарины, терапевтические или низкие дозы гепарина) с последующим переходом на варфарин под контролем МНО (с достижением целевых значений 2–3).

Первичные исходы: время до наступления ипсилатерального инсульта или смерти (учитывалась любая причина) в течение 3 мес после рандомизации.

Вторичные исходы: ипсилатеральная ТИА, инсульт, смерть (вследствие любой причины), любой инсульт и любая ТИА, амавроз, стеноз более 50%, смерть.

CAFA

Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study

(Канадское исследование применения антикоагулянтов при фибрилляции предсердий)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1991 г.

Цель: проанализировать частоту тромбоземболических событий и частоту геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтов при ФП.

Пациенты (n=378) рандомизировались в группу варфарина (МНО 2–3) или плацебо.

Первичная конечная точка: нелакунарный инсульт, эмболия (за исключением церебральной), внутричерепное кровоизлияние в течение 28 дней после включения в исследование.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. Общая частота первичных исходов составила 3,5% в группе приема варфарина и 5,2% в группе плацебо, со снижением ОР на 37% (95% ДИ 63,5–75,5%; $p=0,17$).

CAIST

Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment

(Цилостазол в остром периоде ишемического инсульта)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено в 2009 г.

Цель: сравнить эффективность и безопасность цилостазола и АСК в остром периоде ишемического инсульта.

Включались пациенты ($n=274$) с оценкой тяжести неврологической симптоматики по NIHSS менее 15 баллов, развитием неврологической симптоматики в течение 48 ч до включения в исследование, полной функциональной независимостью на момент развития инсульта (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–2 балла).

Первичная конечная точка: сравнение частоты достижения оценки 0–2 по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней.

Вторичная конечная точка: частота достижения оценки 0–1 по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней; частота индекса Бартель 95–100 через 90 дней; частота оценки 0–1 по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартель 95–100 через 90 дней; частота NIHSS 0–1 через 90 дней; частота прогрессирования неврологического дефицита через 7 дней; геморрагические нарушения; все сердечно-сосудистые события (ИБС, потребовавшая госпитализации).

CAPRIE

Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events

(Клопидогрел и аспирин и риск ишемических событий)

Рандомизированное двойное слепое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1996 г.

Цель: оценить относительную эффективность клопидогрела (75 мг/сут) и аспирина (325 мг/сут) в профилактике инсульта, ИМ, сосудистой смерти.

Включались пациенты ($n=19\ 185$) с проявлением атеротромбоза в виде перенесенного ишемического инсульта, ИМ, заболевания периферических артерий.

Результаты. На фоне клопидогрела суммарный ежегодный риск инсульта, ИМ и сосудистой смерти составил 5,32% против 5,83% на фоне аспирина, что соответствовало снижению ОР на 8,7% ($p=0,043$) в пользу клопидогрела (95% ДИ 0,3–16,5).

Cardio-Sis

Italian Study on the Cardiovascular Effects of Systolic Blood Pressure Control – Cardio-Sis Study

(Итальянское исследование влияния контроля систолического артериального давления на сердечно-сосудистые события)

Рандомизированное открытое исследование, завершено в 2009 г.

Цель: сравнительное исследование эффективности двух стратегий антигипертензивной терапии: традиционного лечения – целевой уровень САД ниже 140 мм рт. ст. и агрессивного снижения – уровень САД ниже 130 мм рт. ст.

Включались пациенты ($n=1111$) с неконтролируемым уровнем САД 150 мм рт. ст. и выше независимо от уровня ДАД, на фоне антигипертензивного лечения не менее 12 нед

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

до включения, имеющие не менее одного дополнительного фактора сосудистого риска, не страдающие СД.

Первичная конечная точка: динамика ГЛЖ по данным ЭКГ.

Результаты. В течение 2-летнего периода наблюдения АД снизилось в среднем на 23,5/8,9 мм рт. ст. в группе стандартного контроля и на 27,3/10,4 мм рт. ст. в группе агрессивного лечения ($p < 0,0001$ для САД и $p < 0,04$ для ДАД). Первичная конечная точка зарегистрирована у 17,0% пациентов в стандартной группе и у 11,4% в группе агрессивного лечения (отношение шансов 0,63; 95% ДИ 0,43–0,91; $p = 0,013$). Композитная точка сердечно-сосудистых событий зарегистрирована у 9,4% больных в группе стандартного контроля и у 4,8% в группе агрессивного контроля АД (ОР 0,5; 95% ДИ 0,31–0,79; $p = 0,003$). Межгрупповых различий по нежелательным явлениям не отмечено. Полученные результаты поддерживают рекомендацию по достижению более низкого целевого уровня АД, нежели существует в настоящее время для пациентов с АГ, не имеющих СД.

CAST

Chinese Acute Stroke Trial

(Острый инсульт – китайское исследование)

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1997 г.

Цель: изучить влияние раннего начала лечения АСК на раннюю смертность и осложнения у больных с инсультом.

Включались пациенты ($n = 21\ 106$) в первые 48 ч инсульта.

Пациенты рандомизировались в группы АСК (160 мг/сут) или плацебо.

Первичная конечная точка: общая смертность в первые 4 нед лечения и смерть и инвалидизация на момент выписки из стационара.

Вторичная конечная точка: фатальный и нефатальный повторный инсульт и смерть или нефатальный инсульт.

Результаты. Выявлено значимое снижение смертности на $14 \pm 7\%$ и уменьшение доли больных с ишемическим инсультом ($p = 0,01$) на фоне приема АСК. К моменту выписки в группе АСК умерло или нуждалось в повседневном уходе на 11,4/1000 пациентов меньше ($p = 0,08$).

CATHARSIS

Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis

(Цилостазол и ацетилсалициловая кислота в профилактике повторного инсульта при стенозе интракраниальных артерий)

Рандомизированное открытое исследование, начато в 2006 г., продолжается.

Цель: изучить влияние АСК в сочетании с цилостазолом по сравнению с монотерапией АСК на прогрессирование интракраниального стеноза.

Включаются пациенты ($n = 200$) через 2 нед – 6 мес от перенесенного инсульта на створе стеноза (50–99%) интракраниальной артерии по данным МР-ангиографии (интракраниальная часть внутренней сонной артерии, ствол СМА, основная артерия).

Пациенты рандомизируются в группы АСК 100 мг/сут + цилостазол 200 мг/сут или монотерапии АСК 100 мг/сут. Длительность наблюдения 2 года.

Первичная конечная точка: прогрессирование интракраниального стеноза через 2 года.

Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистые события (ишемический инсульт, ИМ, другие сосудистые события, сосудистая смерть за исключением инсульта).

CHARISMA

Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance

(Эффективность клопидогрела в профилактике сердечно-сосудистых нарушений у больных высокого атеротромботического риска)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2006 г.

Цель: исследовать эффективность и безопасность клопидогрела в комбинации с низкой дозой АСК по сравнению с низкой дозой АСК в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов высокого риска.

Включались пациенты (n=15 603), удовлетворяющие следующим комбинациям факторов риска атеротромбоза (2 больших, или 3 малых, или 1 большой + 2 малых):

А) большие – СД 1-го или 2-го типа, диабетическая нефропатия, плече-лодыжечный индекс менее 0,9, асимптомный каротидный стеноз 70% и более и по крайней мере одна каротидная бляшка в виде утолщения комплекса интима–медиа;

Б) малые – САД 150 мм рт. ст. и выше не менее 3 мес, гиперхолестеринемия, курение более 15 сигарет в день, мужчины 65 лет и старше, женщины 70 лет и старше; и/или перенесшие ишемический инсульт либо ТИА (в предшествующие 5 лет), и/или коронарное событие (в пределах 1 года), многососудистое КШ (давностью свыше года), и/или симптомное поражение периферических артерий.

Пациенты рандомизировались в две группы: клопидогрел 75 мг/сут или плацебо, в сочетании с АСК 75–162 мг/сут.

Первичная конечная точка: комбинированная – сердечно-сосудистая смертность, инсульт, острый ИМ.

Результаты. В группах не обнаружено различий по первичной конечной точке: 6,8% в группе клопидогрела + АСК против 7,3% в группе плацебо + АСК (p=0,22). Соответственно частота основной вторичной конечной точки, характеризующей эффективность лечения и включавшей госпитализацию, обусловленную ишемическими нарушениями, была 16,7 и 17,9% (p=0,04), а частота больших кровоизлияний составила 1,7 и 1,3% (p=0,09).

Частота первичной конечной точки среди пациентов с множественными факторами риска составляла 6,6% в группе клопидогрела и 5,5% у остальных (p=0,2). Сердечно-сосудистая смертность также была выше в группе клопидогрела (p=0,01). В подгруппе с клиническими проявлениями атеротромбоза частота достижения первичной конечной точки составляла 6,9% на фоне клопидогрела и 7,9% на фоне плацебо (p=0,046).

Заключение. В целом, комбинация клопидогрела с АСК не имеет преимуществ перед АСК в профилактике инсульта, ИМ и сердечно-сосудистой смертности.

CHERISH

Cilnidipine Effect on High Blood Pressure and Cerebral Perfusion in Ischemic Stroke Patients with Hypertension

(Влияние цилнидипина на высокое артериальное давление и церебральную перфузию при ишемическом инсульте)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: сравнить влияние АК цилнидипина и БРА лозартана на МК у пациентов с АГ, перенесших ишемический инсульт.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включались больные ($n=196$), перенесшие некардиоэмболический инсульт не менее 2 нед назад, с повышением САД до 140 мм рт. ст. и более и/или ДАД до 90–110 мм рт. ст. и более. Оценка по NIHSS менее 15 баллов.

После периода вымывания (2 нед) выполняли однофотонную эмиссионную КТ для оценки МК. Пациенты рандомизировались в группы цилнидипина 10–20 мг/сут или лозартана 50–100 мг/сут в течение 4 нед. Целевой уровень АД – ниже 140/90 мм рт. ст. Через 4 нед повторяли исследование МК и оценивали АД.

Первичная конечная точка: количественная оценка глобального МК.

Вторичная конечная точка: 1) изменения МК в полушарии, ипсилатеральном инсульту; 2) неизменный МК (не более 8,6% снижения от исходных показателей); 3) редукция АД.

Результаты. Выявлено значимое повышение показателей МК в группе цилнидипина $9,0 \pm 29,6\%$ ($p=0,0071$) и в группе лозартана $11,4 \pm 31,4\%$ ($p=0,0012$). Межгрупповых различий не выявлено ($p=0,61$). Снижение АД, МК на стороне инсульта были сопоставимы в обеих группах.

СНИПС

Controlling Hypertension and Hypotension Immediately Post-Stroke Trial (Контроль гипертензии и гипотензии в острейшую фазу инсульта)

Мультицентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с титрованием дозы, закрыто в 2006 г., результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: определить диапазон АД при ведении пациентов с острым инсультом.

Включались пациенты ($n=180$) с подтвержденным характером инсульта, не нуждающиеся в тромболитической терапии, САД не более 200 мм рт. ст. и/или ДАД не более 120 мм рт. ст. Сформированы три группы:

- 1) гипотензивные (САД 140 мм рт. ст. и менее) пациенты с негеморрагическим инсультом, леченные в первые 12 ч заболевания;
- 2) гипертензивные (САД 160 мм рт. ст. и более) пациенты с ишемическим и геморрагическим инсультом, без нарушений глотания, в первые 36 ч;
- 3) гипертензивные пациенты с ишемическим и геморрагическим инсультом с нарушением глотания, в первые 36 ч заболевания.

Лечебное вмешательство зависело от исследуемой группы:

1) внутривенно фенилэфрин 80 мкг/мин или плацебо; доза тировалась для достижения целевого уровня САД 150 (145–155) мм рт. ст. или на 15 мм рт. ст. выше исходного, длительность — до 24 ч от начала инсульта;

2) внутрь лизиноприл 5 мг, или лабеталол 50 мг, или плацебо, при необходимости повторно через 4 и 8 ч после первоначальной дозы для достижения целевого уровня САД 150 (145–155) мм рт. ст. или на 15 мм рт. ст. ниже исходного. Продолжительность — лизиноприл 5–15 мг/сут, или лабеталол 50–150 мг дважды в день, или плацебо в течение 2 нед от начала инсульта;

3) сублингвально лизиноприл 5 мг и внутривенно плацебо, или сублингвально плацебо и внутривенно лабеталол 50 мг, или сублингвально и внутривенно плацебо, при необходимости повторно через 4 и 8 ч после первоначальной дозы для достижения целевого уровня САД 150 (145–155) мм рт.ст. или на 15 мм рт. ст. ниже исходного. Продолжительность — лизиноприл 5–15 мг/сут, или лабеталол 50–150 мг дважды в день, или плацебо до 72–96 ч от начала инсульта, после чего лизиноприл, лабеталол или плацебо вводили через назогастральный зонд или внутрь (при восстановлении глотания) до 2 нед от начала инсульта.

Первичная конечная точка: доля больных, умерших или с выраженной инвалидизацией (более 3 баллов по модифицированной шкале Рэнкина), через 14 дней от начала инсульта.

Вторичная конечная точка: раннее (в первые 72 ч) неврологическое ухудшение, повторный инсульт в течение 2 нед, прерывание лечения, выбывание из исследования, изменения АД через 24 ч и через 2 нед, КЖ через 3 мес.

Результаты. Было рандомизировано 180 больных в возрасте 74 ± 11 лет с САД 181 ± 16 и ДАД 95 ± 13 мм рт. ст., оценка по шкале NIHSS 9 [межквартильный интервал 5–16] баллов. Лабеталол получали 58 пациентов, лизиноприл – 58, плацебо – 63. Первичная конечная точка – смерть или инвалидизация через 2 нед – зафиксирована у 69 (61%) пациентов в группе активного лечения и у 35 (59%) больных группы плацебо (ОР 1,03; 95% ДИ 0,80–1,33; $p=0,82$). Не выявлено раннего неврологического ухудшения в группах активного лечения (ОР 1,22; 95% ДИ 0,33–4,54; $p=0,76$), несмотря на значительно большее снижение АД в первые 24 ч по сравнению с плацебо – 21 (17–25) против 11 (5–17) мм рт. ст. ($p=0,004$).

По сравнению с плацебо АД более выражено снизилось в первые 2–24 ч на фоне лечения лизиноприлом и лабеталолом. На протяжении 2 нед сохранялось различие в показателях САД (но не ДАД). В группах активного лечения не наблюдалось увеличения случаев нежелательных побочных явлений (ОР 0,91; 95% ДИ 0,69–1,12; $p=0,50$). Снижение АД не ассоциировалось с неврологическим ухудшением в первые 72 ч. Через 90 дней отмечено уменьшение вдвое летальности и повторных событий в группе активного лечения (9,7% против 20,3%; ОР 0,40; 95% ДИ 0,2–1,0; $p=0,05$). Пилотные данные исследования СННПС подчеркивают необходимость полномасштабного триала, который бы подтвердил полученные результаты.

Cilostazol Stroke Prevention Study

(Цилостазол во вторичной профилактике инсульта)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2000 г.

Цель: изучить эффективность цилостазола во вторичной профилактике инсульта.

Пациенты ($n=1095$), перенесшие ишемический инсульт за 1–6 мес до включения в исследование, рандомизировались в группы цилостазола (100 мг дважды в день) или плацебо.

Первичная конечная точка: повторный инфаркт мозга.

Результаты. Длительная терапия цилостазолом статистически значимо предотвращает повторный инфаркт мозга с редукцией риска на 41,7% ($p=0,015$).

CLASH

Safety and Efficacy Study of Clevidipine to Control Hypertension in Patients Admitted with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

(Безопасность и эффективность применения Клевидипина в контроле гипертензии у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием)

Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности, начато в 2009 г., продолжается включение пациентов ($n=20$).

Цель: оценить, как быстро и безопасно можно использовать клевидипин для контроля высокого АД у больных с субарахноидальным кровоизлиянием.

Включаются пациенты с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, оценка по шкале Ханта–Гесса менее 5, по шкале комы Глазго более 4. Внутривенная инфузия клевидипина осуществляется не более 48 ч, скорость введения – в зависимости от достижения целевого АД.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: возможность достижения и поддержания АД в пределах заданного диапазона путем инфузии препарата.

CLASS-CHINA

Clopidogrel of Loading Dosage to Treat Acute Ischaemic Stroke in China

(Клопидогрел в нагрузочной дозе для лечения острого ишемического инсульта в Китае)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2008 г. В 2009 г. исполнительный комитет принял решение о его приостановке для выполнения промежуточного анализа, по результатам которого будет принято решение о продолжении II фазы.

Цель: возможность применения и безопасность нагрузочной дозы клопидогрела для предупреждения раннего рецидива и ухудшения при остром ишемическом инсульте.

Включались пациенты (n=300) в первые 48 ч ишемического инсульта, соответствующего критериям частичного инфаркта в зоне передней гемодинамики и атеротромбоза крупной артерии по классификации TOAST, которым не планировалось выполнение тромболизиса.

Пациенты рандомизировались в группы: нагрузочной дозы (300 мг клопидогрела после рандомизации и далее 75 мг ежедневно следующие 27 дней – всего 28 дней) и группу обычной дозы (75 мг клопидогрела и 3 таблетки плацебо после рандомизации и далее 75 мг ежедневно следующие 27 дней). Больные в обеих группах получали также антигипертензивную терапию, статины, нейротропные препараты (по усмотрению врача), за исключением АСК и других антиагрегантов.

В течение периода наблюдения, если пациент переносил нежелательное побочное явление или рецидив инсульта, лечение клопидогрелом можно было прервать и назначить другие антитромботические средства. Длительность наблюдения 90 дней.

Первичная конечная точка: прогрессирующий и повторный инсульт (оценка по NIHSS) в течение первых 7 дней.

Вторичная конечная точка: смерть или инвалидизация (3 балла и более по модифицированной шкале Рэнкина) через 28 и 90 дней; смерть или повторный инсульт в течение 28 дней; повторный инсульт, острый ИМ или сосудистая смерть в течение 28 дней; кровотечения; жизнеугрожающие кровотечения, серьезные кровотечения и малые кровотечения.

В 2005–2006 гг. выполнено пилотное исследование, в котором приняли участие 71 пациент. В группе нагрузочной дозы клопидогрела показано снижение ОР прогрессирования или повторного инсульта в первые 7 дней на 55,8% (95% ДИ –14,2–82,9%; p=0,077), смерти и тяжелой инвалидизации через 90 дней – на 35,2% (95% ДИ –39,2–69,8%; p=0,259). Благоприятный исход (оценка по индексу Бартель 95–100 баллов) через 90 дней также чаще наблюдался в этой группе. Жизнеугрожающих кровотечений в исследовании не наблюдалось.

Заключение. По-видимому, нагрузочная доза клопидогрела является безопасной и эффективной в лечении острого ишемического некардиоэмболического инсульта и ТИА.

Clinical and Economic Implications of Genetic Testing for Warfarin Management

(Клиническое и экономическое значение генетического исследования чувствительности к варфарину)

Исследование начато в 2009 г., продолжается включение пациентов (n=268).

Цель: разработать с помощью определения генетических особенностей чувствительности к варфарину пути оптимизации его приема (для большей безопасности и эффективности).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включаются пациенты, которым показан прием антикоагулянтов. Все пациенты рандомизируются в две группы: 1) клиническая когорта, в которой доза варфарина подбирается в соответствии с принятыми алгоритмами; 2) фармакогенетическая когорта, в которой доза варфарина определяется экспериментально, основываясь на генетических и клинических особенностях. Пациенты наблюдаются в течение 1 года после включения в исследование.

Первичные исходы: клинические исходы и стоимость, связанные с использованием генетического исследования, будут сравниваться с текущими стандартами помощи и альтернативным ведением для определения ценности генотипированной терапии для пациентов и финансирования.

Вторичная конечная точка: клинические исходы – длительность госпитализации, превышение терапевтической дозы, частота тромбоза глубоких вен, инсульт, легочная эмболия, желудочно-кишечные кровотечения, внутримозговые кровоизлияния; прямые затраты: госпитальные, генетические исследования, медикаменты, лабораторные, общие совокупные затраты.

CLOSE

Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants Versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence

(Эффективность транскатетерного закрытия открытого овального окна и антикоагулянтов по сравнению с антиагрегантной терапией в профилактике повторного инсульта)

Рандомизированное открытое контролируемое исследование, начато в 2008 г., продолжается набор пациентов (n=900).

Цель: оценить преимущество длительной антикоагуляции и транскатетерного закрытия ООО по сравнению с тромбоцитарными антиагрегантами в профилактике повторного инсульта.

Включаются пациенты с криптогенным ишемическим инсультом, подтвержденным при КТ/МРТ, давностью не более 6 мес, с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина не более 3, при отсутствии любых иных причин инсульта и наличии ООО, диагностированного при наличии право-левого шунта более 30 микропузырьков (в покое либо при пробе Вальсальвы) по данным ТТЭхоКГ или ЧПЭхоКГ, ассоциированного с АМПП (основание 15 мм и более, подвижность больше 10 мм) по данным ЧПЭхоКГ.

Пациенты рандомизируются в две группы лекарственной терапии: 1) антикоагулянт; 2) антиагрегант – АСК или клопидогрел, или АСК в сочетании с ДП МВ; 3) закрытие ООО + длительная антиагрегантная терапия (АСК, или клопидогрел, или АСК в сочетании с ДП МВ). Целевой уровень МНО 2–3 для ветви длительной антикоагулянтной терапии. Длительность наблюдения 3–5 лет.

Первичная конечная точка: инсульт (фатальный и нефатальный).

Вторичная конечная точка: инвалидизирующий инсульт; ишемический инсульт; геморрагический инсульт; ишемический инсульт, ТИА и системные эмболии; смертность; сосудистая смерть; серьезные геморрагические осложнения в течение наблюдения. Нарушения – процедуральные или связанные с устройством – в течение 30 дней.

CLOSURE 1

Evaluation of the STARflex® Septal Closure System in Patients with a Stroke or Transient Ischemic Attack due to Presumed Paradoxical Embolism through a PFO

(Оценка STARflex® Septal Closure System у пациентов с инсультом или транзиторной ишемической атакой вследствие парадоксальной эмболии через открытое овальное окно)

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Рандомизированное открытое контролируемое исследование эффективности/безопасности в параллельных группах, начато в 2003 г., продолжается.

Цель: определить эффективность и безопасность STARflex® Septal Closure System в профилактике повторного эмболического инсульта/ТИА и смерти у больных с ООС и продемонстрировать преимущества такого подхода перед оптимальным медикаментозным лечением.

Включаются пациенты (n=800), перенесшие инсульт или ТИА, имеющие ООС (по данным контрастной ЧПЭхоКГ с пробой Вальсальвы) в сочетании с АМПП или без нее.

Пациенты рандомизируются в группы закрытия ООС с помощью системы STARflex® или оптимальной медикаментозной терапии. Контакт с пациентом осуществляется ежемесячно по телефону, через 6, 12 и 24 мес больного осматривает невролог.

Первичная конечная точка: случаи инсульта или ТИА на протяжении 2 лет; общая смертность в первые 30 дней или длительность пребывания в стационаре, если оно превышает этот срок. Неврологическая летальность.

Вторичная конечная точка: частота первичной конечной точки – общая, а также каждого компонента в интервенционной группе. Частота первичной конечной точки – общая, а также каждого компонента в группе оптимального медикаментозного лечения. В этой же группе – побочные явления, частота клинических изменений, мигренозной головной боли. В интервенционной группе – побочные явления, частота успешных вмешательств, эффективное закрытие ООС.

CODICIA

Recurrent Cryptogenic Stroke and Right to Left Shunt

(Повторный криптогенный инсульт и право-левое шунтирование)

Мультицентровое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2008 г.

Цель: сравнить риск повторного инсульта у пациентов, перенесших криптогенный инсульт и имеющих ООС с право-левым шунтированием, и у пациентов с криптогенным инсультом и нормальной анатомией сердца.

Включались пациенты (n=486), перенесшие криптогенный инсульт в предшествующие 30 дней. Для диагностики право-левого шунтирования всем больным выполняли ТКД с контрастом (физиологический раствор). Контрастные сигналы при ТКД СМА характеризовали как отсутствие шунта (0 сигналов), малый шунт (менее 10 сигналов), большой шунт (10–25 сигналов), поток (более 25 сигналов), «занавес» (несосчитываемые сигналы). Затем пациентам выполняли контрастную ТТЭхоКГ или ЧПЭхоКГ. Длительность наблюдения 3 года.

Первичная конечная точка: частота ТИА и повторного инсульта.

Вторичная конечная точка: корреляция между выраженностью право-левого шунтирования и частотой повторного инсульта; влияние других малых потенциальных источников эмболии, особенно АМПП, у больных с наличием право-левого шунтирования; превентивный эффект антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у больных с криптогенным инсультом с наличием право-левого шунтирования; корреляция между выраженностью право-левого шунтирования и оценкой по Канадской шкале инсульта, модифицированной шкале Рэнкина, индексу Бартель.

Результаты. Массивное шунтирование выявлено у 41,2% пациентов. Средний период наблюдения составил 729±411 дней. Частота повторного инсульта была низкой (5,8%) и не различалась в группах массивного/немассивного/отсутствия шунтирования как среди более молодых пациентов (3,4% против 2,3% против 4,5%; p=0,75), так и во всей наблюдаемой группе (5,0% против 6,2% против 6,3%; p=0,58). Установлено, что ни массивное, ни

менее выраженное право-левое шунтирование, ни АМПП не являются независимым фактором риска повторного инсульта ни во всей популяции, ни у более молодых пациентов.

COMPRESS

COMBination of Clopidogrel and Aspirin for Prevention of Early REcurrence in Acute Atherothrombotic Stroke

(Комбинация клопидогрела и ацетилсалициловой кислоты для профилактики ранних рецидивов острого атеротромботического инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффективности/безопасности в параллельных группах, начато в 2008 г., продолжается.

Цель: сравнить эффективность комбинированной терапии (клопидогрел плюс АСК) и монотерапии АСК в профилактике любых ишемических повторных нарушений по данным диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ на 5-й день и ДВ/FLAIR-МРТ на 30-й день. Сравнить эффективность на основе оценки по модифицированной шкале Рэнкина, регистрации инсультов любого типа и сосудистой смерти. Оценить количество пациентов с гемorragиями (большими, малыми) и симптомными внутримозговыми кровоизлияниями в течение периода наблюдения.

Включаются пациенты (n=360) с ишемическим инсультом (по данным ДВ-МРТ) в первые 48 ч заболевания, имеющие релевантный церебральный атеросклероз по данным МР-ангиографии.

Пациенты рандомизируются в экспериментальную группу комбинированной терапии АСК (100 мг/сут) и клопидогрелом (75 мг/сут) в течение 30 дней или сравнительную группу активного лечения АСК (100 мг/сут) в течение 30 дней.

Первичная конечная точка: число пациентов с новыми церебральными повреждениями после начала острого атеротромботического инсульта.

Вторичная конечная точка: распределение больных по модифицированной шкале Рэнкина; нефатальный инсульт, ИМ и сосудистая смерть (композитная); любой инсульт; число больных с геморрагическими нарушениями (большими и малыми) в течение периода наблюдения; число пациентов с симптомным внутримозговым кровоизлиянием.

COSSACS

Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study

(Продолжать или прекращать проводимую антигипертензивную терапию при развитии острого инсульта)

Мультицентровое рандомизированное проспективное открытое исследование, включение пациентов завершено в 2009 г. Первые результаты представлены на Европейской конференции по инсульту в 2010 г.

Цель: определить, следует ли продолжать или прекращать антигипертензивное лечение при развитии острого инсульта.

Включались пациенты (n=763) в первые 24 ч острого ишемического или геморрагического инсульта и в течение 24 ч после приема последней дозы антигипертензивных средств.

В течение 2 нед пациентам будет продолжено или прервано ранее проводимое антигипертензивное лечение, далее лечение будет осуществляться по решению врача. Все рутинные аспекты ведения пациентов будут соответствовать локальной стандартной практике лечебных учреждений.

Первичная конечная точка: смертность и тяжелая инвалидизация (оценка по модифицированной шкале Рэнкина более 2) через 14 дней после развития инсульта.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Вторичная конечная точка: ранние исходы — оценка неврологического и функционального статуса, уровень АД (по сравнению с исходным при поступлении) через 2 нед. Поздние исходы — смерть или тяжелая инвалидизация, КЖ через 6 мес.

Результаты. При включении в исследование АД в группе продолжения лечения составило 149/80 мм рт. ст., в группе прекращения лечения — 150/81 мм рт. ст. Через 2 нед АД было 140/76 и 153/84 мм рт. ст. соответственно. По первичной конечной точке различий между группами не выявлено. Однако в подгруппе пациентов с ишемическим инсультом первичные исходы зарегистрированы у 19,1% больных, продолжавших лечение, и у 27,1% больных, прекративших терапию (снижение ОР 0,70; 95% ДИ 0,51–0,99; $p=0,045$).

Ограничения исследования: относительно нетяжелые больные (NIHSS 4 балла; без нарушения бульбарных функций), нетяжелая АГ (больные ранее принимали не более двух антигипертензивных препаратов).

Для окончательного суждения необходимо исследование с включением 15 000 пациентов.

CRYSTAL-AF (CRyptogenic STroke And underLying AF Trial)

Study of Continuous Cardiac Monitoring to Assess Atrial Fibrillation After Cryptogenic Stroke (Исследование длительного кардиального мониторинга для выявления фибрилляции предсердий после криптогенного инсульта)

Рандомизированное диагностическое открытое исследование, продолжается набор участников ($n=450$).

Цель: оценить время до первой регистрации ФП в ходе 6-месячного ХМ по сравнению с контрольной группой у больных, перенесших криптогенный инсульт или ТИА, не имевших в анамнезе ФП.

Пациенты рандомизируются в две группы: 1) имплантируется Reveal XT Insertable Cardiac Monitor; 2) не проводится активных диагностических мероприятий. Пациенты обеих групп наблюдаются через 6 и 12 мес.

Первичная конечная точка: время до первого документированного эпизода ФП.

Вторичная конечная точка: время до первого документированного эпизода ФП, случаи инсульта и ТИА, сердечно-сосудистые изменения, связанные с лечением.

CSPS II

Cilostazol Stroke Prevention Study 2

(Цилостазол в профилактике инсульта: исследование 2)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование эффективности/безопасности, завершено в 2008 г., результаты опубликованы в 2010 г.

Цель: изучить эффективность цилостазола в профилактике повторного церебрального инфаркта и безопасность при длительном применении препарата в дозе 100 мг дважды в день у больных с некардиоэмболическим инфарктом мозга по сравнению с АСК в дозе 81 мг/сут.

Включались стабильные пациенты ($n=2757$) в первые 26 нед после развития некардиоэмболического инфаркта мозга, подтвержденного при КТ/МРТ.

Пациенты рандомизировались в группу цилостазола или АСК, период наблюдения 1 год — 5 лет.

Первичная конечная точка: любой инсульт (инфаркт, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние).

Вторичная конечная точка: повторный инфаркт мозга, ишемические мозговые события (инфаркт или ТИА), все случаи смерти; любой инсульт, ТИА, стенокардия, ИМ, ХСН, геморрагия, потребовавшая госпитализации.

Результаты. Инсульт зарегистрирован у 6,1% больных в группе цилостазола против 8,9% в группе АСК ($p < 0,05$). Внутримозговые, субарахноидальные кровоизлияния, геморагия, потребовавшая госпитализации, имели место у 1,7% больных на фоне цилостазола против 4,3% на фоне АСК ($p = 0,004$). Время от начала исследования до развития инсульта было больше в группе цилостазола ($p = 0,036$). Среди пациентов с некардиоэмболическим инсультом использование цилостазола было предпочтительнее. Ожидается полная публикация результатов исследования.

Discontinuation of Statin Therapy and Clinical Outcome After Ischemic Stroke

(Прекращение терапии статинами и клинические исходы при остром ишемическом инсульте)

Проспективное обсервационное исследование, завершено в 2007 г.

Цель: изучить влияние прекращения терапии статинами на клинические исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Включались пациенты ($n = 631$) после выписки из стационара, не имевшие тяжелых конкурирующих заболеваний, ИБС, других тяжелых кардиальных нарушений, получавшие при выписке статины.

Первичная конечная точка: смертность вследствие любой причины в течение 12 мес после выписки.

Результаты. Установлено, что прекращение терапии статинами является независимым предиктором смертности в течение 1 года ($p = 0,003$). 38,9% пациентов прервали лечение статинами в течение 12 мес наблюдения. Летальность составила 18%. Смертность вследствие сердечно-сосудистых причин имела место в 80% случаев, некардиоваскулярная смерть – в 6,9%, смерть от неизвестной причины – в 13%.

Dutch TIA Study

(Исследование ТИА в Нидерландах)

Мультицентровое двойное слепое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1991 и 1993 гг.

Цель: сравнить эффективность ателолола (50 мг/сут) против плацебо, а также двух дозировок АСК (30 и 300 мг) в профилактике инсульта.

Включались пациенты ($n = 3131$), перенесшие ТИА или малый инсульт.

Первичная конечная точка: все случаи сосудистой смерти, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ.

Вторичная конечная точка: функциональная активность по шкале Рэнкина, геморагические осложнения.

Результаты. В группе АСК 30 мг частота первичной конечной точки была 14,7% против 15,2% в группе АСК 283 мг. Соответственно, было несколько меньше больших кровоизлияний (40 против 53 случаев) и статистически значимо меньше малых кровоизлияний (49 против 84). В группе ателолола риск комбинации исходов составил 13,3% против 12,8% в группе плацебо.

EAFT

European Atrial Fibrillation Trial

(Европейское исследование при фибрилляции предсердий)

Мультицентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1993 г.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: сравнительное исследование эффективности ОАК и АСК во вторичной профилактике инсульта у пациентов с неревматической ФП.

Включались пациенты с ФП (n=1007), перенесшие ТИА или малый инсульт в предшествующие 3 мес.

Пациенты рандомизировались в группу открытого лечения варфарином (МНО 2,5–4,0) или двойного слепого лечения АСК.

Первичная конечная точка: сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ и системные эмболии (регистрация каждые 4 мес).

Вторичная конечная точка: смерть от любой причины, нефатальный или фатальный инсульт вследствие любой причины, большие тромбоэмболические события.

Результаты. Частота первичной конечной точки была значимо ниже у больных, получавших варфарин (8% в год), по сравнению с контрольной группой (17% в год). Различие было наиболее ощутимым в отношении риска именно инсульта. Терапия ОАК была эффективнее лечения АСК в профилактике первичных исходов (p=0,008). Пациенты в группе АСК имели меньший риск первичной конечной точки и инсульта (но не других) по сравнению с плацебо.

EARLY

EARLY 3-Months Aggrenox Treatment Started within 24 Hrs of Ischemic Stroke Onset vs. After One Week 100 mg ASA

(Раннее лечение агреноксом, начатое в первые 24 ч от развития ишемического инсульта, по сравнению с более поздним началом — спустя 7 дней лечения ацетилсалициловой кислотой)

Рандомизированное открытое исследование с ослепленными конечными точками, завершено, результаты доложены в 2010 г.

Цель: исследовать переносимость и эффективность лечения агреноксом, начатого в первые 24 ч от развития заболевания, по сравнению с более поздним началом — спустя 7 дней лечения АСК.

Пациенты (n=543) рандомизировались в группы лечения АСК 25 мг + 200 мг ДП МВ дважды в день (агренокс) или АСК 100 мг в день в течение 7 дней. Далее все пациенты получали агренокс дважды в день. Длительность наблюдения 90 дней, телефонное интервью.

Первичная конечная точка: оценка с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (по телефону).

Вторичная конечная точка: NIHSS, модифицированная шкала Рэнкина (при оценке исследователем). Время до первого сосудистого события (сосудистая или несосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, геморрагические осложнения); МРТ; лабораторный контроль.

Результаты. Через 90 дней хорошее функциональное восстановление (0–1 по модифицированной шкале Рэнкина) отмечено у 56% больных в группе агренокса и у 52% в группе АСК. Никаких различий по конечным точкам между группами не обнаружено. Раннее начало терапии АСК в сочетании с ДП МВ (в первые 24 ч от начала инсульта), вероятно, безопасно и эффективно так же, как и при более позднем начале — спустя 7 дней.

Effect of Losartan on Nocturnal Blood Pressure in Patients with Stroke: Comparison with Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

(Влияние лозартана на ночное артериальное давление у пациентов, перенесших инсульт: сравнение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента)

Проспективное рандомизированное исследование, завершено, результаты опубликованы в 2002 г.

Цель: сравнить эффект БРА лозартана и ИАПФ квинаприла на степень ночного снижения АД и симпатическую активность у пациентов с АГ, перенесших инсульт.

Пациенты (n=30) рандомизировались в группу лечения лозартаном (50 мг) или квинаприлом (10 мг) в течение 4 нед с последующей перекрестной сменой препарата и продолжением терапии еще в течение 4 нед.

Первичная конечная точка: изменения АД.

Результаты. САД и ДАД в дневные часы не изменились. Показатели АД в ночные часы были ниже в группе лозартана по сравнению с квинаприлом: снижение от исходного САД $6,1 \pm 5,9\%$ против $2,5 \pm 6,9\%$, ДАД $6,4 \pm 6,5\%$ против $3,3 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$). Отмечено снижение ночной экскреции норэпинефрина, более выраженное в группе лозартана по сравнению с квинаприлом: $52,8 \pm 9,7\%$ против $42,8 \pm 17,2$ ($p < 0,05$).

Заключение. Лозартан больше снижает АД в ночные часы по сравнению с квинаприлом у пациентов, перенесших инсульт, путем супрессии ночной симпатической активности.

Effect of Rosuvastatin in Intracerebral Hemorrhage

(Эффект розувастатина при внутримозговом кровоизлиянии)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: изучить влияние розувастатина на течение и исходы у больных с острым внутримозговым кровоизлиянием.

Включались пациенты (n=50) в первые 24 ч от развития симптоматики, диагноз внутримозгового кровоизлияния подтвержден при КТ головы.

Розувастатин назначали в дозе 20 мг в первый день и затем по 10 мг в течение 10 дней. Исходно и через 14 дней оценивали неврологический статус по NIHSS, функциональный статус по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартель.

Первичная конечная точка: оценка по NIHSS.

Вторичная конечная точка: оценка по шкале Рэнкина, индексу Бартель, общая смертность.

Результаты. Летальность в группе статина была 5,6%, в контрольной группе – 15,8%. Отмечено меньшее число больных с тяжелым неврологическим дефицитом при выписке (NIHSS 15 и более) в группе статина (ОР 0,4; 95% ДИ 0,02–0,93). Следовательно, применение статина в течение острой фазы внутримозгового кровоизлияния ассоциируется с лучшим клиническим исходом.

Efficacy and Safety Study of Cilostazol to Prevent Reoccurrence of Stroke

(Эффективность и безопасность цилостазола в профилактике повторного инсульта)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2005 г.

Цель: изучить эффективность и безопасность цилостазола в профилактике повторного инсульта.

Включались пациенты (n=720), перенесшие ишемический инсульт не позже 6 мес и не ранее 1 мес до рандомизации, подтвержденный при КТ, имеющие оценку по модифицированной шкале Рэнкина менее 4.

Пациенты рандомизировались в две группы лечения: цилостазол 100 мг дважды в день или АСК 100 мг однократно в день.

Первичная конечная точка: повторный инсульт (инфаркт мозга/кровоизлияние в мозг/субарахноидальное кровоизлияние).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Вторичная конечная точка: повторный инфаркт, обнаруженный при МРТ; сердечно-сосудистая смертность; ИМ; сосудистое событие (острый артериальный тромбоз/эмболия, эмболия легочной артерии, венозный тромбоз, стенокардия напряжения); ТИА; смерть.

Результаты. Первичной конечной точки достигли 12 из 360 больных группы цилостазола и 20 из 359 больных в группе АСК; рассчитанный риск 0,62 (95% ДИ 0,30–1,26; $p=0,185$). Внутримозговые кровоизлияния чаще наблюдались в группе АСК: 7 против 1 ($p=0,034$).

Пилотные данные не показали различий между группами цилостазола и АСК по частоте повторного инсульта у пациентов, ранее перенесших ишемический инсульт. Более низкая частота ишемического и геморрагического инсульта в группе цилостазола позволяет предположить, что цилостазол может быть более эффективной и безопасной альтернативой АСК у больных китайского происхождения.

ELSA

European Lacidipine Study on Atherosclerosis

(Европейское исследование лацидипина при атеросклерозе)

Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2002 г.

Цель: сравнить эффекты двух антигипертензивных средств – АК лацидипина и бета-адреноблокатора атенолола – на развитие и прогрессирование атеросклероза у пациентов с АГ.

Включались пациенты ($n=2334$) с САД 150–210 мм рт. ст. и ДАД 95–115 мм рт. ст.

Пациенты рандомизировались в группы лечения лацидипином 4–6 мг/сут или атенололом 50–100 мг/сут, при необходимости через 3 мес дополнительно назначали гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут, через 6 мес – 25 мг/сут. Средняя длительность наблюдения 3,75 года.

Первичная конечная точка: изменения ТКИМ общей и внутренней сонной артерии через 4 года.

Вторичная конечная точка: доля пациентов с увеличением/уменьшением количества бляшек к концу исследования; частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, общая смертность.

Результаты. Клиническое АД было сопоставимо в обеих группах. По данным 24-часового мониторинга в группе атенолола снижение АД составило 10/9 мм рт. ст., в группе лацидипина 7/5 мм рт. ст. Значимых различий между группами по частоте сердечно-сосудистых событий не отмечено, однако имелась тенденция в пользу лацидипина в виде снижения ОР инсульта, серьезных кардиоваскулярных событий и смертности. По сравнению с атенололом лацидипин значительно замедлял прогрессирование каротидного атеросклероза ($p<0,0001$).

Endovascular Closure of Patent Foramen Ovale with the Amplatzer PFO Occluder in Patients with Cryptogenic Stroke and Peripheral Embolism

(Эндоваскулярное закрытие открытого овального окна Amplatzer-окклюдером ООО у пациентов с криптогенным инсультом и эмболией периферических артерий)

Нерандомизированное проспективное исследование, завершено, результаты опубликованы в 2003 г. (см. *RESPECT*).

Цель: определить безопасность эндоваскулярного закрытия ООО с использованием Amplatzer-окклюдера.

Включались пациенты с ООО, перенесшие криптогенный инсульт, ТИА или эмболию периферических артерий предположительно вследствие ПЭ.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. 49 пациентам выполнена успешная имплантация окклюдера, без ранних осложнений. При последующем наблюдении при ЭхоКГ шунт не обнаружен у 45 (94%) больных, у 1 (0,02%) больного имелся легкий шунт, у 1 (0,02%) – умеренный, у 1 (0,02%) – большой шунт. Отмечено одно серьезное осложнение – бедренная артерио-венозная фистула. У 8 (16%) больных отмечены эпизоды головокружения; у 4 (8%) – сердцебиения и тошноты – в пределах 18 дней. Не наблюдалось повторных церебральных или периферических эмболических событий в период наблюдения, в среднем $16,5 \pm 7,2$ мес.

ENGAGE – AF TIMI – 48

Global Study to Assess the Safety and Effectiveness of DU-176b vs Standard Practice of Dosing with Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

(Оценка безопасности и эффективности DU-176b – орального антикоагулянта, прямого ингибитора фактора Ха – по сравнению со стандартной практикой дозирования варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, начато в 2008 г., продолжается набор пациентов (n=16 500).

Цель: продемонстрировать эффективность и безопасность двух режимов использования DU-176b при ФП.

Включаются пациенты с документированной ФП (не менее 12 мес) с умеренным или высоким риском инсульта (по шкале CHADS₂ индекс не менее 2) при отсутствии противопоказаний к приему ОАК.

Пациенты рандомизируются в три группы лечения: режим высокой дозы DU-176b, режим низкой дозы DU-176b против варфарина. Ожидаемая продолжительность исследования 24 мес.

Первичная конечная точка: композитная – инсульт и системные эмболии.

Вторичная конечная точка: композитная – клинический исход инсульта, системных эмболий, все случаи смерти; серьезные геморрагические осложнения.

ENCHANCE

Effect of Ezetimibe Plus Simvastatin Versus Simvastatin Alone on Atherosclerosis in the Carotid Artery

(Влияние эзетимиба в сочетании с симвастатином на каротидный атеросклероз по сравнению с монотерапией симвастатином)

Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2008 г.

Цель: определить, является ли комбинация эзетимиба с симвастатином более эффективной по сравнению с монотерапией симвастатином в предупреждении прогрессирования каротидного атеросклероза.

Пациенты (n=720) рандомизировались в группы: эзетимиб 10 мг + симвастатин 80 мг или плацебо + симвастатин 80 мг однократно в сутки в течение 24 мес.

Первичная конечная точка: изменения ТКИМ каротидной артерии по сравнению с исходными данными пациента (по результатам УЗИ).

Вторичная конечная точка: доля пациентов с уменьшением ТКИМ каротидной артерии; максимальное изменение ТКИМ; доля пациентов, у которых выявлены «новые» каротидные атеросклеротические бляшки; изменения сонной артерии плюс изменения бедренной артерии.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией комбинированная терапия эзетимибом в сочетании с симвастатином не имеет преимуществ перед монотерапией симвастатином, несмотря на более значимое снижение уровня ХС ЛПНП и СРБ.

ENOS

Efficacy of Nitric Oxide in Stroke Trial

(Эффективность оксида азота при инсульте)

Перспективное мультицентровое рандомизированное контролируемое слепое исследование в параллельных группах, начато в 2001 г., продолжается включение пациентов (n=1661 из 5000).

Цель: изучить риск/пользу трансдермального применения оксида азота в острейшую фазу инсульта (ишемического, геморрагического) и определить, продолжать либо нет антигипертензивную терапию, предшествующую инульту.

Включаются пациенты с инсультом (ишемическим, геморрагическим), у которых двигательные нарушения сохраняются не менее 1 ч, которым лечение может быть начато в первые 48 ч и не имевшие до инсульта выраженных нарушений повседневной активности (оценка по модифицированной шкале Рэнкина менее 3).

Пациенты рандомизируются в группы лечения нитроглицерином трансдермально (пластырь) либо без него на протяжении 7 дней. Пациенты, принимающие антигипертензивные препараты, рандомизируются в группу продолжения либо прекращения лечения в течение 7 дней.

Первичная конечная точка: летальность и оценка по шкале Рэнкина через 90 дней.

Вторичная конечная точка: повторный инсульт, симптомный тромбоз глубоких вен, симптомная тромбоэмболия легочной артерии или симптомные интракраниальные кровоизлияния в течение 7 дней, серьезные экстракраниальные кровотечения в течение 10 дней, АД на протяжении 7-дневного периода лечения, продолжительность госпитализации, состояние при выписке, оценка по индексу Бартель, КЖ и оценка по MMSE через 90 дней.

ESPRIT

European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial

(Европейское/Австралийское исследование по профилактике инсульта при обратимой церебральной ишемии)

Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2006 г.

Цель: сравнить безопасность и эффективность применения ОАК, АСК и АСК в сочетании с ДП МВ (АСК+ДП) для профилактики сосудистых событий у больных с атеросклеротической церебральной ишемией.

В исследовании выделены 3 субпротокола: схема А сравнивает ОАК с АСК + ДП и АСК; схема В сравнивает АСК + ДП с АСК; схема С сравнивает АСК с ОАК.

Включались пациенты (n=3360), перенесшие в последние 6 мес ТИА или неинвалидизирующий (оценка по модифицированной шкале Рэнкина не более 3) инсульт некардиоэмболического генеза (на фоне атеросклероза).

Пациенты рандомизировались в три группы: ОАК (с поддержанием МНО 2–3), АСК 30–325 мг/сут или АСК + ДП МВ (30–325 мг + 400 мг/сут). Контроль осуществлялся по телефону каждые 6 мес, до 5 лет. Контроль МНО – каждые 3 мес.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: комбинированная частота сосудистой смерти, нефатального инсульта, нефатального ИМ и серьезных геморрагических осложнений.

Вторичная конечная точка: общая смертность, все инсульты, сосудистые вмешательства, ампутация нижней конечности, ретинальный инфаркт или кровоизлияние.

Результаты. Сравнение ОАК с АСК было остановлено досрочно, так как данные свидетельствовали о преимуществе комбинации АСК + ДП МВ перед АСК. Первичные исходы зарегистрированы у 13% пациентов на комбинированной терапии против 16% в группе АСК. Отношение рисков для первичной конечной точки при сравнении ОАК и АСК + ДП МВ составило 1,31 (0,98–1,75), для ишемических событий 0,73 (0,52–1,01) и для серьезных геморрагических осложнений 2,56 (1,48–4,43). Однако пациенты в группе АСК + ДП МВ чаще прекращали лечение, чем в группе АСК (470 против 184), главным образом, из-за головной боли.

ESPS-2

European Stroke Prevention Study

(Европейское исследование по профилактике инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1996 г.

Цель: исследовать эффективность ДП МВ и низких доз АСК, принимаемых отдельно или в комбинации, для профилактики повторного инсульта.

Включались пациенты (n=6602), перенесшие в последние 3 мес ТИА или ишемический инсульт.

Пациенты рандомизировались в четыре группы: 1) АСК по 25 мг дважды в день; 2) ДП МВ по 200 мг дважды в день; 3) АСК 25 мг дважды в день и ДП МВ 200 мг дважды в день; 4) плацебо.

Первичная конечная точка: инсульт, смерть и инсульт и/или смерть – оценивали через 1 мес после включения и далее каждые 3 мес в течение 2 лет.

Вторичная конечная точка: ТИА, ИМ, ишемические и другие сосудистые события.

Результаты. Через 24 мес частота инсульта составила 12,9% в группе АСК, 12,2% в группе ДП МВ, 9,9% в группе комбинированного лечения и 15,8% в группе плацебо ($p < 0,0001$ между группами). Результаты в отношении точки инсульт и/или смерть были сходными, не было различий между группами по показателям смерти ($p = 0,616$). По сравнению с плацебо риск инсульта статистически значимо снизился: на 18,1% в группе АСК, на 16,3% – в группе ДП МВ, на 37,0% – в группе комбинированного лечения.

FASTER

Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence – Pilot Study

(Неотложная помощь при инсульте и транзиторной ишемической атаке для профилактики повторного инсульта в ранние сроки)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено в 2007 г.

Цель: пилотная фаза для определения возможности включения пациентов в исследование по профилактике инсульта в первые 24 ч от появления симптомов и оценке встречаемости нежелательных побочных явлений и лабораторной безопасности раннего начала лечения.

Включались пациенты (n=392) в течение первых 24 ч от начала симптоматики, длившейся не менее 5 мин (включая наличие слабости в конечности и/или нарушения речи),

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

обусловленной ТИА или малым инсультом, не нуждающиеся в проведении тромболиза, не принимающие статины.

Все пациенты получали АСК и дополнительно рандомизировались на прием клопидогрела (300 мг нагрузочная доза и далее 75 мг/сут) или плацебо, а также симвастатина (40 мг/сут) или плацебо в первые 24 ч от начала заболевания.

Первичная конечная точка: все инсульты в течение 90 дней, тяжесть инсульта.

Вторичная конечная точка: комpositная — инсульт, ИМ или сосудистая смерть в течение 90 дней.

Результаты. Исследование остановлено досрочно из-за трудностей включения пациентов в связи с высокой частотой предшествующего использования статинов. В течение 3 мес инсульт перенесли 7,1% пациентов в группе клопидогрела и 10,8% в группе плацебо; ОР составил 0,7 (0,3–1,2), снижение абсолютного риска — 3,8% (-9,4–1,9), $p=0,19$. На фоне статина инсульт перенесли 10,6% против 7,3% в группе плацебо; ОР — 1,3 (0,7–2,4), повышение абсолютного риска 3,3% (-2,3–8,9), $p=0,25$. Взаимосвязь между клопидогрелом и статином статистически незначима ($p=0,64$). Два пациента в группе клопидогрела перенесли внутричерепное кровоизлияние, на фоне плацебо — ни один; повышение абсолютного риска 1,0% (-0,4–2,4), $p=0,5$. По безопасности статина различий между группами не выявлено. Таким образом, непосредственно после ТИА и малого инсульта пациенты составляют группу очень высокого риска инсульта, который может быть снижен благодаря назначению клопидогрела на фоне приема АСК. Риск геморрагических осложнений, по-видимому, не перекрывает потенциальную пользу. Доказательства пользы симвастатина у данной когорты пациентов не получены.

FAST-MAG Pilot Study

Field Administration of Stroke Therapy — Magnesium

(Неотложная терапия при инсульте — Магнезия)

Открытое пилотное исследование, завершено в 2002 г., результаты опубликованы в 2004 г., планируется крупное исследование III фазы.

Цель: определить безопасность и возможность экстренного введения парамедиками магния сульфата больным с инсультом на догоспитальном этапе.

Включались пациенты ($n=20$) с вероятным диагнозом инсульт, определенным в соответствии с Лос-Анджелесской догоспитальной шкалой инсульта (ЛАДШИ), в первые 12 ч от появления симптомов.

После включения парамедик вводил внутривенно 2,5 г магнeзии. При поступлении в неотложное отделение дополнительно внутривенно вводили болюс 1,5 г магнeзии, и затем в течение 24 ч продолжалась инфузия 16 г магнeзии. Пациенты наблюдались до 90 дней.

Первичная конечная точка: время от вызова 911 до первого контакта с парамедиком, оценки по ЛАДШИ, начала лечения, поступления в неотложное отделение, обследования врачом — специалистом по инсульту, нейровизуализации.

На 1, 2, 4 и 90-е сутки — оценка по шкале комы Глазго, ЛАДШИ, NIHSS.

Определение уровня плазменного магния через 10 мин после внутривенного введения болюса.

Результаты. Магнeзия вводилась парамедиками пациентам в среднем через 26 мин (95% ДИ 15–61) после появления симптомов, значимо ($p<0,0001$) быстрее, чем в госпитале, — в среднем 139 мин (95% ДИ 66–300). Улучшение было отмечено врачами в 20% всех наблюдений, ухудшение — в 7%, состояние без перемен зафиксировано у 70%. Через 3 мес хороший функциональный исход определен у 69% больных, 20% — умерли. Исследовате-

ли заключают, что введение парамедиками магнезии безопасно, осуществимо, планируется рандомизированное исследование.

FAST-MAG Pilot Study

Field Administration of Stroke Therapy – Magnesium Phase III Trial

(Неотложная терапия при инсульте – Магнезия: исследование III фазы)

Продолжающееся мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2005 г., продолжится включение пациентов (до n=1298).

Цель: определить эффективность сверхраннего, начатого парамедиками введения магния сульфата, его влияние на функциональный исход у больных с инсультом.

Включаются пациенты с вероятным диагнозом инсульт (ишемический, геморрагический), определенным в соответствии с Лос-Анджелесской догоспитальной шкалой инсульта (ЛАДШИ), у которых неврологическая симптоматика длилась не менее 15 мин и которым может быть начато лечение в пределах 2 ч от появления симптомов.

После включения пациенты рандомизируются в группу внутривенного введения магнезии либо плацебо. Половина пациентов будут лечены в пределах 1 ч, другая половина – в пределах 1–2 ч от дебюта заболевания. Пациенты в группе активного лечения будут получать 4 г в виде болюса, вводимого парамедиком в течение 15 мин, после чего в госпитале осуществляется инфузия 16 г магнезии в течение 24 ч. В контрольной группе введение плацебо осуществляется по той же схеме. Пациенты будут наблюдаться в течение 90 дней.

Первичная конечная точка: функциональный исход через 90 дней, оценка по модифицированной шкале Рэнкина.

Вторичная конечная точка: оценка неврологического статуса по NIHSS, функционального статуса по индексу Бартель, качества жизни по шкале влияния инсульта.

Результаты. К 2009 г. в исследование включен 821 пациент. Среднее время до начала введения магнезии – 48 мин. Лечение было начато в пределах 1 ч от появления симптомов у 73% пациентов, в течение 1–2 ч – у 25%. Средняя тяжесть инсульта по ЛАДШИ – 4. Окончательный диагноз: ишемический инсульт – у 73% больных, геморрагический – у 24%, инсультоподобные приступы – у 3%.

FISS-tris

Low-Molecular-Weight Heparin for Acute Stroke Patients with Large Artery Occlusive Disease

(Низкомолекулярный гепарин при остром атеротромботическом инсульте)

Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2007 г.

Цель: оценить влияние фраксипарина по сравнению с АСК на исход больных с атеротромботическим инсультом.

Включались больные с ишемическим инсультом (подтвержденным при нейровизуализации) в первые 48 ч заболевания, NIHSS менее 22, АД ниже 220/120 мм рт. ст., не имеющие ФП.

Пациенты (n=603) рандомизировались в группы: подкожного введения надропарина (фраксипарина) 0,4 мг дважды в день либо АСК 160 мг/сут – в течение первых 10 дней. Далее пациенты обеих групп получали АСК 80–325 мг/сут в течение 6 мес.

Первичная конечная точка: композитная – смерть плюс показатель индекса Бартель через 6 мес.

Вторичная конечная точка: функциональный исход через 6 мес, оцененный по модифицированной шкале Рэнкина.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. Хороший функциональный исход (индекс Бартель 85 и более) наблюдался у 73% пациентов из группы надропарина и 69% из группы АСК. Хорошее восстановление по модифицированной шкале Рэнкина (0–1 балл) через 6 мес чаще наблюдалось в группе надропарина (54%), чем АСК (44%), отношение шансов 1,55; 95% ДИ 1,02–2,35 ($p=0,042$). Геморрагическая трансформация инфаркта мозга и тяжелые нежелательные явления в группах отмечались со сходной частотой. В целом, результаты не выявили преимуществ надропарина перед АСК у пациентов с атеротромботическим инсультом.

FOILS

Fish Oils (Omega 3) in ischaemic stroke

(Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты при ишемическом инсульте)

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, завершено в 2006 г., результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: изучить влияние омега-3-ПНЖК на улучшение липидного профиля.

Включались пациенты ($n=220$) с первым или повторным ишемическим инсультом (подтвержденным при КТ), клинически стабильные, имеющие анамнез атеросклероза более 3 мес.

Участники получали перорально 3 г рыбьего жира, содержащего омега-3-ПНЖК. При включении и через 12 нед лечения проводили клиническую и антропометрическую оценку, клинический и биохимический анализ крови, оценку комплаентности и наличия нежелательных побочных явлений. Дополнительно через 6 и 11 нед осуществлялся телефонный контроль для оценки безопасности и комплаенса.

Первичная конечная точка: оценка эффективности омега-3-ПНЖК в улучшении липидного профиля.

Вторичная конечная точка: оценить влияние лечения на изменения массы тела, АД, маркеров гемостаза и воспаления, липидный профиль, КЖ (опросник SF-36).

Результаты. Влияния омега-3-ПНЖК на липидный профиль, уровень гемостатических и воспалительных маркеров не отмечено.

GALA

General Anaesthetic Versus Local Anaesthetic for Carotid Surgery

(Сравнительный анализ общей и местной анестезии при каротидной эндартерэктомии)

Мультицентровое рандомизированное исследование, завершено в 2008 г.

Цель: сравнить риск инсульта, ИМ и смертности у больных, подвергшихся КЭ под общей или местной анестезией.

Включались пациенты ($n=3526$) с симптомным и асимптомным каротидным стенозом, нуждающиеся в проведении КЭ, не имеющие противопоказаний к общей/местной анестезии.

Госпитальный период включал оценку при выписке, через 7 дней после операции или смерть. Неврологическое наблюдение осуществлялось до 30 дней после операции.

Первичная конечная точка: абсолютный и относительный риск смерти, инсульта, ИМ через 30 дней после операции или 30 дней после рандомизации для пациентов, которым операция была назначена, но не выполнена.

Вторичная конечная точка: смертность и инсульт через 1 год и более длительный период, КЖ через 30 дней после операции и любое побочное явление, связанное с операцией, частота повторной операции или повторной госпитализации, относительная стои-

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

мость двух методов анестезии, длительность пребывания, необходимость постороннего ухода в период постельного режима.

Результаты. Первичные исходы зарегистрированы у 4,8% больных в группе общей анестезии и у 4,5% в группе местной анестезии. Группы не различались по КЖ, длительности госпитализации. В целом, не показано определенных различий по исходам КЭ при общей и местной анестезии. Рекомендуются осуществлять выбор метода анестезии путем консенсуса между хирургом, анестезиологом, учитывая мнение пациента.

GARFIELD

International Registry of Newly Diagnosed Patients with Permanent Atrial Fibrillation

(Международный регистр больных с впервые диагностированной фибрилляцией предсердий)

Мультицентровой, проспективный, частично ретроспективный регистр, набор больных стартовал в декабре 2009 г. (n=55 000).

Цель: выяснить реальную практику ведения пациентов с впервые диагностированной (последние предшествующие 6 нед) постоянной ФП и по крайней мере одним дополнительным ФР инсульта.

Регистр будет учитывать: а) тех пациентов, которые начинают прием ОАК или других фармакологических средств для профилактики тромбоэмболического инсульта, и б) пациентов, которые не получают лечения для профилактики инсульта.

Будут анализироваться данные, полученные исходно, через 4, 8, 12, 16, 20 и 24 мес. Также будут регистрироваться все результаты исследования МНО.

Первичная конечная точка: тромбоэмболический инсульт; ТИА; системные эмболии; геморрагические осложнения (большие, клинически значимые небольшие и малые); приверженность терапии (частота случаев прекращения лечения, длительность нахождения на лечении, причины прекращения лечения); длительность и причины перерывов в лечении; анализ больших геморрагических осложнений с учетом госпитализаций и исходов; смертность; серьезные нежелательные побочные кардиальные события.

Для пациентов, получающих ОАК, дополнительно: частота и время мониторингования, требуемые для поддержания терапевтической антикоагуляции; показатели МНО с учетом терапевтического диапазона; использование «мостиковой» антикоагуляции (введение прямых антикоагулянтов) при необходимости временного перерыва приема ОАК; исходы с учетом флюктуации показателей МНО; удовлетворение лечением (используя опросник ACTS).

Вторичная конечная точка: периферические/не связанные с ЦНС эмболии; сердечная недостаточность; ИМ.

HAEST

Heparin in Acute Embolic Stroke Trial

(Гепарин при остром эмболическом инсульте)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2000 г.

Цель: уточнить, имеет ли НМГ преимущества перед АСК в профилактике повторного инсульта в первые 14 дней заболевания.

Включались пациенты (n=449) с ишемическим инсультом и ФП в первые 30 ч от появления симптомов инсульта. Больные рандомизировались в группы лечения дальтепаринном по 100 МЕ/кг подкожно дважды в день и плацебо или АСК (160 мг ежедневно).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: повторный ишемический инсульт в течение первых 14 дней лечения.

Вторичная конечная точка: симптомные церебральные кровоизлияния, прогрессирование симптомов в первые 48 ч, смерть и функциональный исход.

Результаты. Частота повторного ишемического инсульта в первые 14 дней составила 8,5% в группе дальтепарина и 7,5% в группе АСК. По вторичным конечным точкам, включая смерть в первые 14 сут и функциональный исход через 3 мес, также не выявлено преимуществ дальтепарина перед АСК.

HASTE

Hypertension in Acute Stroke Treatment

(Лечение гипертензии при остром инсульте)

Исследование I фазы, начато в 2009 г.

Цель: изучить устойчивость эффекта и безопасность антигипертензивного лечения в отношении достижения и поддержания целевого уровня САД с помощью внутривенной инфузии АК никардипина, вводимого в первые 3 ч ишемического инсульта.

Включенные пациенты (n=25) будут наблюдаться в течение 90 дней.

Первичная конечная точка: устойчивость эффекта антигипертензивного лечения как возможность достижения и поддержания целевого уровня САД (в течение 18–24-часового периода) без неврологического ухудшения либо нежелательных эффектов, которые потребовали бы прекращения лечения.

Первичная конечная точка безопасности определяется по снижению оценки шкалы комы Глазго от исходного уровня на 2 балла и более либо повышению счета NIHSS на 2 балла и более, которые не связаны с использованием седативных или снотворных средств.

Вторичная конечная точка: частота серьезных нежелательных явлений, связанных с введением никардипина, приведших к смерти либо к выраженным инвалидизирующим нарушениям или потребовавших лечения либо пролонгации госпитального периода.

Третичная конечная точка: функциональный исход через 3 мес, определенный по модифицированной шкале Рэнкина и индексу Бартель.

HOPE

Heart Outcomes Prevention Evaluation

(Профилактика сердечно-сосудистых нарушений)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2000 г.

Цель: изучить эффективность ИАПФ рамиприла и витамина Е в улучшении долгосрочных исходов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Включались пациенты (n=9297) с известным ССЗ или СД и дополнительным фактором кардиального риска (АГ, повышенный ХС ЛПНП, курение или микроальбуминурия).

Пациенты рандомизировались в группы лечения рамиприлом (10 мг, небольшая подгруппа – 2,5 мг в день) или плацебо. Все пациенты рандомизировались также на получение витамина Е 400 МЕ в сутки или плацебо. Пациенты наблюдались в среднем 4,5 года.

Первичная конечная точка: ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смертность.

Вторичная конечная точка: общая смертность, реваскуляризация, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией или сердечной недостаточностью, осложнения СД.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. Пациенты, получавшие 10 мг рамиприла ежедневно, имели значимо более низкий риск инсульта, чем получавшие плацебо: 3,4% против 4,9% ($p<0,001$). Частота ИМ ($p<0,001$), сердечно-сосудистая смертность ($p<0,001$), общая смертность ($p=0,005$), реваскуляризация ($p<0,001$), сердечная недостаточность ($p<0,001$) и осложнения СД ($p=0,03$) также снизились в группе лечения рамиприлом в дозе 10 мг. Прием 2,5 мг рамиприла и витамина E не обнаружил пользы.

НОРЕ-2

Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease

(Снижение уровня гомоцистеина с помощью фолиевой кислоты и витаминов группы В в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2006 г.

Цель: определить, ассоциируется ли снижение уровня гомоцистеина с помощью фолиевой кислоты и витаминов группы В со снижением частоты коронарных осложнений и инсульта.

Включались пациенты ($n=5522$), имеющие анамнез коронарных, цереброваскулярных или периферических сосудистых событий либо страдающие СД, при наличии дополнительных ФР атеросклероза, независимо от уровня гомоцистеина.

Больные рандомизировались в группу получавших комбинированный препарат, содержащий 2,5 мг фолиевой кислоты, 50 мг витамина В₆ и 1 мг витамина В₁₂ (активное лечение), либо в группу плацебо. Длительность лечения и наблюдения – в среднем 5 лет.

Первичная конечная точка: композитная – сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт.

Вторичная конечная точка: все ишемические события – композитная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, ИМ, инсульт, госпитализацию, связанную с нестабильной стенокардией или реваскуляризацией, общая смертность, госпитализация вследствие декомпенсации ХСН, реваскуляризация, частота онкологических случаев и онкологическая смертность.

Результаты. Уровень гомоцистеина в группе активного лечения снизился на 2,4 ммоль/л, а в группе плацебо повысился на 0,8 ммоль/л. В группе активного лечения по сравнению с плацебо ОР инсульта составил 0,95 (95% ДИ 0,59–0,97), однако пациенты чаще госпитализировались в связи с нестабильной стенокардией – ОР 1,24 (95% ДИ 1,04–1,49). В целом, дополнительный прием фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂ не сопровождался снижением риска сердечно-сосудистых нарушений.

НОРЕ-3

Heart Outcomes Prevention Evaluation – 3

(Профилактика сердечно-сосудистых нарушений – 3)

Международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2007 г, продолжается включение пациентов ($n=10\ 000$).

Цель: изменение подхода к сердечно-сосудистой профилактике благодаря возможности уменьшения риска сердечно-сосудистых нарушений путем снижения уровня ХС и АД.

Включаются лица с двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска, не имеющие явных показаний к лечению статинами, БРА, ИАПФ и тиазидными диуретиками, которых рандомизируют в группы медикаментозного лечения (кандесартан, розувастатин) либо плацебо и будут наблюдать в течение 5 лет.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка:

- оценить влияние изменений липидного профиля под действием розувастатина 10 мг/сут (снижение ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП) в отношении сердечно-сосудистых событий;
- оценить эффект снижения АД с помощью комбинированной терапии кандесартаном 16 мг и гидрохлоротиазидом 12,5 мг ежедневно в отношении сердечно-сосудистых событий;
- оценить влияние комбинированной терапии (липидмодифицирующей и антигипертензивной) в отношении сердечно-сосудистых событий.

Вторичная конечная точка: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, случаи ИБС, цереброваскулярная заболеваемость, ХСН, хирургическая реваскуляризация, стенокардия, прогрессирование хронической почечной недостаточности, вновь диагностированные случаи СД.

HPS

MRC / VHF Heart Protection Study

(Исследование «Защита сердца»)

Рандомизированное исследование дизайна 2×2, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: исследовать влияние холестеринснижающей терапии и витаминов с антиоксидантными свойствами на смертность и заболеваемость у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Было включено 20 536 пациентов с высоким риском коронарной смерти вследствие перенесенного ИМ либо имеющих иные проявления ИБС, окклюзирующее поражение некоронарных артерий, СД, АГ, а также с исходным уровнем общего ХС 3,5 ммоль/л и выше. В том числе было включено более 3000 больных, перенесших ТИА, 7000 больных – с малым инсультом либо иным сосудистым заболеванием.

Пациенты рандомизировались в группы получавших симвастатин 40 мг/сут либо плацебо, а также, в соответствии с дизайном 2×2, – антиоксидантные витамины (витамин Е 600 мг, витамин С 250 мг и бета-каротин 20 мг) либо плацебо. Период наблюдения – 5 лет.

Результаты. В группе симвастатина отмечено значимое снижение частоты первого инсульта ($p < 0,0001$), ТИА ($p = 0,02$), необходимости КЭ или ангиопластики ($p = 0,0003$) без увеличения риска геморрагических событий. Статистически значимое снижение риска инсульта наблюдалось с конца 2-го года и продолжалось в течение последующего 5-летнего срока наблюдения.

HPS2-THRIVE

Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE

(Влияние на холестерин липопротеинов высокой плотности для снижения частоты сердечно-сосудистых событий)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2007 г., продолжается набор пациентов ($n = 25\ 000$).

Цель: изучить эффективность ниацина замедленного высвобождения (ниацин/ларопипрант 2 г) в снижении числа сердечно-сосудистых событий у больных высокого сердечно-сосудистого риска, уже получающих интенсивное лечение для снижения ХС ЛПНП.

Включаются пациенты, ранее перенесшие: 1) ИМ, 2) ишемический инсульт, ТИА или каротидную реваскуляризацию, 3) страдающие перемежающейся хромотой или под-

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

вергшиеся хирургической реваскуляризации, 4) больные с СД и любым из перечисленных нарушений или другими симптомными проявлениями ИБС (стабильная/нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация, ОКС).

Пациенты рандомизируются в группы активного лечения (ниацин/ларофипрант 2 г) или плацебо. Все пациенты будут также получать липидснижающую терапию симвастатином 40 мг или эзетимибом 10 мг в сочетании с симвастатином 40 мг.

Первичная конечная точка: время до первого большого сердечно-сосудистого события (нефатальный ИМ, коронарная смерть, фатальный и нефатальный инсульт, реваскуляризация).

Вторичная конечная точка: большие сосудистые события (нефатальный ИМ, коронарная смерть); инсульт (фатальный, нефатальный); коронарная и некоронарная реваскуляризация; смертность общая и отдельные категории причин смерти; большие сердечно-сосудистые события у лиц, имеющих в анамнезе различные заболевания (в соответствии с критериями включения).

HVET

Hypertension in the Very Elderly Trial

(Лечение гипертензии в старческом возрасте)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, остановлено досрочно в 2007 г. вследствие установленного достоверного снижения общей смертности в группе активного лечения.

Цель: оценить пользу (предупреждение инсульта) и риск лечения АГ у лиц старческого возраста.

Участвовали пациенты ($n=3845$) в возрасте 80 лет и старше, с САД 160–199 мм рт. ст. и ДАД (в положении сидя) ниже 80 мм рт. ст.

Лечение включало назначение индапамида-ретард 1,5 мг (либо плацебо в контрольной группе) с добавлением периндоприла 2–4 мг однократно в день для достижения целевого уровня АД ниже 150/80 мм рт. ст.

Первичная конечная точка: инсульт (фатальный, нефатальный).

Вторичная конечная точка: общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, смертность при инсульте, частота костных переломов.

Результаты. В группе активного лечения снизился ОР общей смертности на 21% ($p=0,019$), смертности вследствие инсульта – на 39% ($p=0,046$), инсульта – на 30% ($p=0,055$), сердечной недостаточности – на 64% ($p<0,001$), всех сердечно-сосудистых событий – на 34% ($p<0,001$).

ICH ADAPT

IntraCerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial

(Снижение артериального давления при остром внутримозговом кровоизлиянии)

Мультицентровое рандомизированное открытое исследование с ослепленными конечными точками, начато в 2007 г., продолжается включение пациентов ($n=74$).

Цель: продемонстрировать, что снижение АД при остром внутримозговом кровоизлиянии безопасно и не сопровождается церебральной ишемией.

Включаются пациенты с подтвержденным при КТ-исследовании первичным острым внутримозговым кровоизлиянием любой локализации (лобарные, стволовые, субкортикальные), в том числе обусловленным приемом ОАК, начало – не более чем за 24 ч до рандомизации. САД выше 150 мм рт. ст. при двух повторных измерениях.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Пациенты рандомизируются в группу лечения или плацебо. Пациенты группы лечения будут получать внутривенно болюсно 10 мг лабеталола (в течение 1 мин), чтобы в соответствии с протоколом достичь и поддерживать уровень САД ниже 150 мм рт. ст. в течение 1 ч лечения. В группе контроля лечение будет осуществляться согласно рекомендациям ASA. Через 1 ч после начала лечения (2 ч после рандомизации), а также через 24 ч всем пациентам будет выполняться бесконтрастная КТ головного мозга для оценки изменений объема гематомы и отека окружающей ткани мозга. Кроме того, предполагается исследование КТ-перфузии через 2 ч после начала лечения. При повышении САД выше 180 мм рт. ст. разрешается парентеральное введение антигипертензивных средств. Через сутки назначается терапия оральными гипотензивными средствами (если необходимо).

Первичная конечная точка: оценка регионарного кровотока вокруг гематомы (по данным КТ-перфузии через 2 ч после начала лечения).

Вторичная конечная точка: экспансия гематомы через 24 ч.

IMAGES

Intravenous MAGnesium Efficacy in Stroke

(Эффективность сульфата магния при остром инсульте)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: оценить возможную эффективность внутривенной инфузии сульфата магния при использовании в первые 12 ч развития ишемического инсульта.

Включались пациенты (n=2589) с острым ишемическим инсультом, у которых слабость в конечностях наблюдалась не менее 1 ч. После рандомизации пациентам внутривенно вводили магния сульфат в виде болюса 16 ммоль в течение 15 мин, а затем в виде поддерживающей инфузии 65 ммоль в течение 24 ч.

Первичная конечная точка: комбинированная частота случаев смерти и тяжелой инвалидизации через 90 дней с использованием индекса Бартель (60 и более — функциональная независимость, менее 60 — инвалидизация).

Вторичная конечная точка: оценка по модифицированной шкале Рэнкина и смертность через 90 дней.

Результаты. Различий между группами не отмечено.

IMASH

Intravenous Magnesium Sulfate in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

(Эффективность магния сульфата при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, набор больных завершён в 2008 г.

Цель: оценить влияние магния сульфата на клинические исходы у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Включались пациенты (n=341) в первые 48 ч заболевания. После рандомизации начинали введение 20 ммоль магния сульфата в течение 30 мин, затем осуществляли внутривенную инфузию 80 ммоль/сут магния сульфата на протяжении 14 дней от дебюта заболевания. Группа сравнения получала идентичное введение натрия хлорида. Проводился контроль уровня магния в плазме (необходимое повышение на 2–2,5 ммоль/л), ТКД-мониторинг кровотока в СМА и экстракраниальном сегменте внутренней сонной артерии.

Первичная конечная точка: оценка по расширенной шкале исходов Глазго через 6 мес.
Вторичная конечная точка: частота клинических случаев вазоспазма; индекс Бартель; оценка по модифицированной шкале Рэнкина, NIHSS; скорость кровотока в СМА; другие осложнения.

INCH

International Normalized Ratio (INR) Normalization in Coumadin Associated Intracerebral Haemorrhage

(Нормализация международного нормализованного отношения при внутримозговых кровоизлияниях, связанных с приемом кумадина)

Открытое рандомизированное исследование, начато в августе 2009 г., продолжается включение больных (n=74).

Цель: изучить эффективность и безопасность применения концентрата протромбинового комплекса (КПК) и свежзамороженной плазмы (СЗП) для нормализации показателя МНО.

Включаются пациенты со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием, субдуральной гематомой (диагностированными с помощью КТ в первые 12 ч от дебюта заболевания), развившимся на фоне приема ОАК и при достижении МНО 2 и более.

Пациенты рандомизируются в группы: 1) КПК внутривенно повторно до достижения МНО 1,2 и менее; 2) СЗП внутривенно повторно до достижения МНО 1,2 и менее.

Первичная конечная точка: МНО 1,2 и менее в течение 3 ч после начала инфузии препаратов.

Вторичная конечная точка:

- безопасность – количество тромбоэмболических событий;
- эффективность – прирост объема гематомы; клинический исход.

Induced Blood Pressure Elevation: Effects on Function and Focal Perfusion in Acute and Subacute Stroke

(Индукционное повышение артериального давления: влияние на функциональный исход и церебральную перфузию при остром и подостром инсульте)

Рандомизированное исследование I фазы, завершено в 2003 г.

Цель: изучить влияние медикаментозного повышения АД на функциональный исход и перфузию при остром инсульте.

Включались пациенты (n=17) в первые 7 дней ишемического инсульта, имеющие 20% диффузионно-перфузионное несоответствие, со стабильными или нарастающими неврологическими нарушениями (афазия, гемипарез, неглект-синдром). Все пациенты получали АСК 325 мг/сут и солевой раствор (200 мл/ч). В группе активного лечения больные сначала получали внутривенно фенилэфрин в течение 24 ч для повышения среднего АД, затем – мидодрин, флюдрокортизон и хлорид натрия внутрь, которые через 4 нед постепенно отменялись.

Первичная конечная точка: оценка по NIHSS, когнитивные шкалы, объем зоны гипоперфузии (по данным МРТ).

Вторичная конечная точка: нежелательные побочные явления.

Результаты. В группе активного лечения показатель NIHSS был ниже через 3 дня (5,6 против 12,3; p=0,01) и через 6–8 нед (2,8 против 9,7; p=0,04). В группе леченых пациентов в первые 3 дня отмечено существенное улучшение по шкале NIHSS (с 10,2 до 5,6; p=0,02), когнитивным тестам (уменьшение количества ошибок с 58,7 до 27,9%; p<0,002) и уменьшение зоны гипоперфузии (с 132 до 58 мл; p<0,02).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischaemia After Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: a Feasibility Study

(Индукцированное повышение артериального давления для предупреждения отсроченной ишемии при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии)

Рандомизированное исследование, начато в 2009 г., осуществляется набор пациентов (n=24).

Цель: изучить влияние индуцированного повышения АД на неврологический исход и состояние МК (по данным перфузионной КТ) у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием.

Пациентам в группе активного лечения вводят фенилэфрин для повышения среднего АД на 15–30 мм рт. ст.) и улучшения МК. Пациенты обеих групп (включая группу плацебо) продолжают терапию, в том числе индуцирующую повышение АД, до 60–84 ч от начала лечения. Перфузионная КТ проводится через 24–36 ч и в конце исследования (через 60–84 ч).

Первичная конечная точка: число пациентов в каждой группе с отсроченной ишемией мозга в течение 18 мес наблюдения после начала лечения.

Вторичная конечная точка: влияние на МК, неврологический исход и побочные явления.

Intensive Diabetes Treatment and Its Affects on Cardiovascular Disease and Stroke Risk in Patients With Type 1 Diabetes

(Влияние интенсивного противодиабетического лечения на риск сердечно-сосудистых осложнений и инсульта при сахарном диабете 1-го типа)

Мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2005 г.

Цель: сравнить влияние интенсивного и традиционного противодиабетического лечения на долгосрочную частоту сердечно-сосудистых и церебральных осложнений.

Пациенты (n=1441) с СД 1-го типа рандомизировались в группу традиционного либо интенсивного лечения. При интенсивном ведении целевой уровень глюкозы был 70–120 мг% (3,9–6,7 ммоль/л) натощак и пиковый после приема пищи – менее 180 мг% (10 ммоль/л); гликозилированный Hb – менее 6,05%.

Первичная конечная точка: нефатальный ИМ или инсульт, сердечно-сосудистая смертность, субклинический (немой) ИМ, стенокардия, необходимость кардиальной реваскуляризации (КШ или стентирование).

Вторичная конечная точка: субклинический ИМ, выявленный при ежегодном ЭКГ-исследовании.

Результаты. В группе интенсивного контроля зафиксировано 46 сердечно-сосудистых событий у 31 пациента, в группе стандартного ведения – 98 событий у 52 больных. Интенсивное лечение СД сопровождалось снижением общего сердечно-сосудистого риска на 42% (95% ДИ 9–63; p=0,02) и риска нефатального ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 57% (95% ДИ 12–79; p=0,02).

INTERACT 1

Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage

(Интенсивное снижение артериального давления при остром внутримозговом кровоизлиянии)

Пилотное открытое рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты представлены в 2009 г.

Цель: изучить возможность проведения интенсивной гипотензивной терапии при остром внутримозговом кровоизлиянии и ее влияние на инвалидизацию выживших пациентов.

Включались пациенты ($n=404$) в первые 6 ч от развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния, подтвержденного при КТ-сканировании, с уровнем САД 150–220 мм рт. ст., не нуждающиеся в хирургическом лечении.

Пациенты рандомизировались в группу традиционного ведения (в соответствии с рекомендациями АНА/ASA) либо интенсивного снижения АД путем внутривенного введения препаратов в течение первых 24 ч. Наблюдение осуществлялось через 24, 72 ч, 7 дней, 1 и 3 мес.

Первичная конечная точка: оценка объема гематомы («рост») через 24 ч.

Вторичная конечная точка: летальность и инвалидизация через 3 мес (3–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина); раннее неврологическое ухудшение вследствие любой причины и конкретных причин в течение первых 72 ч; экспансия гематомы и отек мозга через 24–72 ч; функциональный статус через 7 дней, 1 и 3 мес; когнитивные функции через 1 и 3 мес; КЖ.

Результаты. Исходные характеристики групп не различались, за исключением объема гематомы: $12,7 \pm 11,6$ мл в группе стандартной терапии (СТ) против $14,2 \pm 14,5$ мл в группе интенсивной терапии (ИТ). Через 1 ч после рандомизации САД составило 153 мм рт. ст. в группе ИТ и 167 мм рт. ст. в группе СТ ($p < 0,0001$); в период 1–24 ч – 146 мм рт. ст. в группе ИТ и 157 мм рт. ст. в группе СТ ($p < 0,0001$). В среднем, прирост гематомы через 24 ч составил 36,3% в группе СТ и 13,7% в группе ИТ ($p = 0,04$). Снижение абсолютного риска экспансии гематомы составило 8% (95% ДИ 1,0–17%; $p = 0,05$). Интенсивное снижение АД хорошо переносилось больными, не сопровождалось ухудшением клинических исходов через 90 дней, развитием нежелательных побочных явлений.

INTERACT 2

The Second Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial

(Второе исследование эффективности интенсивного снижения артериального давления в острую фазу внутримозгового кровоизлияния)

Мультицентровое проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование, начато в 2008 г., продолжается включение пациентов ($n=2800$).

Цель: изучить влияние интенсивной гипотензивной терапии на летальность и инвалидизацию при внутримозговом кровоизлиянии по сравнению с традиционным ведением пациентов.

Включаются пациенты в первые 6 ч от развития спонтанного внутримозгового кровоизлияния, подтвержденного при КТ-сканировании, с уровнем САД 150–220 мм рт. ст., не нуждающиеся в хирургическом лечении.

Пациенты рандомизируются в группу традиционного ведения (в соответствии с рекомендациями АНА) либо интенсивного снижения АД путем внутривенного введения препаратов в течение первых 24 ч. Клинические исходы оцениваются через 90 дней.

Первичная конечная точка: композитная – смерть и инвалидизация (3–6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина).

Вторичная конечная точка: раннее неврологическое ухудшение вследствие любой причины и конкретных причин в течение первых 72 ч; экспансия гематомы и отек мозга через 24–72 ч; функциональный статус, когнитивные функции; КЖ; смертность через 1 и 3 мес.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

IRIS

Insulin Resistance Intervention After Stroke Trial

(Инсулинорезистентность у больных, перенесших инсульт)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2004 г., продолжается набор пациентов (n=3136).

Цель: оценить эффективность пиоглитазона в профилактике повторного инсульта и кардиальных осложнений у пациентов-недиабетиков, перенесших ишемический инсульт или ТИА.

Включаются пациенты, перенесшие неэмболический инсульт или ТИА в течение последних 6 мес, с инсулинорезистентностью, не принимающие противодиабетических препаратов. Пациенты рандомизируются в группу лечения пиоглитазоном 45 мг/сут или плацебо.

Первичная конечная точка: кумулятивная – фатальный и нефатальный инсульт и ИМ.

Вторичная конечная точка: время до наступления инсульта; развитие СД; общая смертность; когнитивная дисфункция.

ISCIAD

International Study on Cervical and Intra-Cranial Artery Dissections

(Диссекция экстра- и интракраниальных артерий)

Мультицентровое проспективное обсервационное исследование, начато в 2005 г., продолжается набор пациентов (n=1000).

Цель – изучить:

1) краткосрочный (3 мес) риск инсульта, ТИА после появления боли или первых симптомов инсульта, ТИА после установления диагноза повторной (асимптомной) диссекции той же или иной локализации;

2) долгосрочный (2 года) риск повторной (асимптомной) диссекции той же или иной локализации;

3) клинические исходы в зависимости от лечения, используемого в общей практике (ОАК против тромбоцитарных антиагрегантов);

4) распространенность и ведение случаев с атипичными клиническими проявлениями;

5) безопасность тромболизиса у пациентов с диссекцией.

Рутинные клинические обсервационные данные учитываются на этапе диагностики, лечения в остром периоде (10 дней после диагностики), через 3 и 24 мес.

Первичная конечная точка: повторный инсульт, в том числе ТИА с развитием очаговых изменений мозга (ишемия, кровоизлияние) по данным нейровизуализации.

Вторичная конечная точка: повторная диссекция сосуда, ранее не поврежденного либо того же, но прежде подвергнутого реканализации.

IST

International Stroke Trial

(Международное исследование по инсульту)

Рандомизированное открытое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1997 г.

Цель: изучить эффективность и безопасность антитромботической терапии.

Включались пациенты (n=19 435) с острым ишемическим (предположительно) инсультом в первые 48 ч от начала развития симптоматики.

Половина включенных пациентов получали НФГ (5–12 тыс. ЕД дважды в день). В соответствии с дизайном в группах гепарина и плацебо половина пациентов получали АСК 300 мг/сут. Лечение продолжалось 14 дней либо до выписки пациента.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: смерть в первые 2 нед и смерть или инвалидизация через 6 мес.

Результаты. Различий по первичной конечной точке в зависимости от лечения гепарином не выявлено. Напротив, отмечено статистически значимое преимущество в группе АСК по частоте повторного инсульта, смерти.

JASAP

Japanese Aggrenox Stroke Prevention Versus Aspirin Program

(Японское исследование эффективности агренокса по сравнению с аспирином в профилактике инсульта)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено в 2007 г., результаты не представлены.

Цель: определить, имеет ли комбинация АСК и ДП МВ преимущество перед АСК в профилактике событий у японских пациентов.

Включались пациенты (n=1294) с некардиоэмболическим ишемическим инсультом (в период 1 нед – 6 мес после события), подтвержденным при КТ, со стабильной симптоматикой и по крайней мере двумя дополнительными ФР (СД, АГ, курение, ожирение, предшествующее ССЗ, повреждение органов-мишеней, гиперлипидемия).

Пациенты рандомизировались в группы лечения ДП МВ 200 мг/АСК 25 мг дважды в день либо АСК 81 мг однократно в день.

Первичная конечная точка: повторный инфаркт мозга (фатальный, нефатальный).

Вторичная конечная точка: внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, ТИА, ОКС (ИМ, нестабильная стенокардия), кардиальная смерть, другие сосудистые события.

JELIS

Protective Effect of EPA on Cardiovascular Events

(Эффективность эйкозапентаеновой кислоты в сердечно-сосудистой профилактике)

Рандомизированное открытое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2007 г.

Цель: проверить гипотезу, что длительный прием высокоочищенной эйкозапентаеновой кислоты в дополнение к статину будет более эффективен в профилактике сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией статином.

Включались пациенты (n=18 645) с гиперлипидемией (уровень общего ХС выше 250 мг/дл, или 6,5 ммоль/л), которые рандомизировались в группы лечения эйкозапентаеновой кислотой 1800 мг в день в сочетании со статином либо только статином.

Первичная конечная точка: серьезные коронарные события (ВСС, фатальный и нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, включая госпитализацию в связи с коронарной ишемией, КШ и коронарное стентирование).

Вторичная конечная точка: все случаи смерти, инсульт, ишемия в связи с атеросклерозом периферических артерий, рак.

Результаты. В среднем период наблюдения составил 4,6 года. Первичные исходы зарегистрированы у 2,8% пациентов, получавших эйкозапентаеновую кислоту, и 3,5% – в группе контроля: снижение ОР серьезных коронарных событий на 19% (p=0,011). Уровень ХС снизился на 25% в обеих группах. У больных с анамнезом коронарной болезни прием эйкозапентаеновой кислоты позволил снизить частоту серьезных коронарных событий на 19% по сравнению с контрольной группой (p=0,048). У больных без коронарного анамнеза отмечено снижение ОР на 18% (p=0,13).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

JNAF-ESP

Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation – Embolism Secondary Prevention Cooperative Study (Японское кооперативное исследование по вторичной профилактике инсульта при фибрилляции предсердий)

Перспективное рандомизированное открытое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2000 г.

Цель: оценить эффективность и безопасность традиционной и менее интенсивной терапии варфарином при неклапанной ФП.

Включались пациенты ($n=115$), перенесшие инсульт или ТИА в предшествующие 1–6 мес.

Пациенты рандомизировались в группы лечения варфарином – традиционного (МНО 2,2–3,5) и менее интенсивного (МНО 1,5–2,1). Ежегодно выполняли КТ, МРТ, независимо от клинического состояния. Период наблюдения – не менее 2 лет или до достижения конечной точки.

Первичная конечная точка: инфаркт мозга, системные эмболии, ТИА, преходящий амавроз, асимптомный инфаркт мозга по данным КТ или МРТ.

Вторичная конечная точка: внутримозговое, ретинальное кровоизлияние, другие серьезные геморрагические осложнения (фатальные), неотложная госпитализация, переливание крови.

Результаты. Исследование остановлено досрочно через 658 ± 423 дня, когда геморрагические осложнения зарегистрированы у 6 больных группы традиционной терапии и их частота (6,6% в год) была значимо выше показателей группы сравнения (0%; $p=0,01$). Ежегодная частота ишемического инсульта была низкой в обеих группах (1,1% в группе традиционной терапии и 1,7% – в группе менее интенсивного лечения).

JPAD

Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes Trial (Японское исследование по первичной профилактике сосудистых событий на фоне атеросклероза у больных сахарным диабетом)

Рандомизированное двойное слепое исследование, завершено в 2008 г.

Цель: изучить эффективность низких доз АСК в профилактике сосудистых событий у пациентов с СД 2-го типа.

Пациенты ($n=2539$) рандомизировались в группу лечения АСК либо плацебо. Длительность наблюдения 5 лет.

Первичная конечная точка: кардиоваскулярные события, цереброваскулярные нарушения, события аортальные и связанные с поражением периферических артерий, которые требовали медикаментозного и/или хирургического вмешательства.

Результаты. В группе АСК частота атеросклеротических событий составила 13,6 на 1000 человеко-лет, в группе плацебо – 17,0 на 1000 человеко-лет (ОР 0,80; 95% ДИ 0,58–1,10; $p=0,16$). Комбинированная конечная точка фатальных коронарных и церебральных событий зарегистрирована у одного больного (инсульт) в группе АСК и у 10 (5 – ИМ, 5 – инсульт) в группе плацебо (ОР 0,10; 95% ДИ 0,01–0,79; $p=0,0037$). Не выявлено различий между группами по частоте смерти, геморрагического инсульта, серьезных желудочно-кишечных кровотечений.

JPPP

Japanese Primary Prevention Project with Aspirin (Японский проект первичной профилактики с помощью ацетилсалициловой кислоты)

Мультицентровое рандомизированное открытое контролируемое исследование, набор пациентов завершен в 2007 г.

Цель: оценить риск/пользу назначения низких доз АСК для первичной профилактики у пожилых японцев, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска.

Включались пожилые лица (n=14 600) в возрасте 60–85 лет, имеющие один или несколько факторов сердечно-сосудистого риска в комбинации с АГ, гиперлипидемией и/или СД, но без указаний на ФП, в том числе возможную.

Пациенты рандомизировались в группу назначения кишечнорастворимой АСК (100 мг/сут) или без АСК. Длительность наблюдения 4 года.

Первичная конечная точка: композитная – церебро- или кардиоваскулярная смерть, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ.

Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть; не сердечно-сосудистая смерть; нефатальный инсульт; нефатальный ИМ; стенокардия; ТИА; атеросклеротические поражения, требующие хирургического вмешательства; экстракраниальные кровотечения, требующие переливания крови или госпитализации; серьезные побочные явления, которые сопровождаются прекращением лечения.

Результаты. Включено 14 466 пациентов. Средний возраст 70,2±6,2 года, 57,8% женщин, 85% страдают АГ, 71,7% – дислипидемией, 33,9% – СД. 80,4% имеют три и более факторов сердечно-сосудистого риска. Исследование продолжается.

J-STARS

Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

(Японское исследование эффективности лечения статином для профилактики повторного инсульта)

Рандомизированное открытое контролируемое исследование, начато в 2004 г., набор пациентов завершен. Длительность наблюдения 3 года.

Цель: исследовать эффективность и безопасность правастатина в профилактике повторного инсульта.

Включались пациенты (n=1529), перенесшие некардиоэмболический инсульт давностью 1 мес – 3 года, с гиперлипидемией и уровнем общего ХС 180–240 мг/дл.

Пациенты рандомизировались в группы лечения правастатином (10 мг/сут) или без него.

Первичная конечная точка: цереброваскулярные события.

Вторичная конечная точка: подтип ишемического инсульта в соответствии с классификацией TOAST или геморрагический инсульт, кардиоваскулярные события, включая ИМ, все цереброваскулярные и кардиоваскулярные события, смерть вследствие инсульта, цереброваскулярная и кардиоваскулярная смерть.

J-STARS Echo

Carotid Intima-Media Thickness in Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

(Японское исследование комплекса интима—медиа сонной артерии в процессе лечения статином для профилактики повторного инсульта)

Рандомизированное открытое контролируемое исследование, начато в 2004 г., набор пациентов завершен (n=800). Длительность наблюдения 3 года.

Цель: исследовать проспективно состояние комплекса интима—медиа сонной артерии в процессе лечения правастатином.

Включались пациенты, перенесшие некардиоэмболический инсульт 1 мес – 3 года назад, с гиперлипидемией и уровнем общего ХС 180–240 мг/дл.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Пациенты рандомизировались в группы лечения правастатином (10 мг/сут) или без него. Первичная конечная точка: ТКИМ общей сонной артерии.

Вторичная конечная точка: оценка атеросклеротических бляшек, их количество, повторные цереброваскулярные события.

J-STARS hsCRP

hsCRP in Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke

(Высокочувствительный С-реактивный белок и профилактика повторного инсульта с помощью статина в японской популяции)

Продолжающееся рандомизированное открытое контролируемое исследование. Набор пациентов завершен. Результаты ожидаются в 2014 г.

Цель: изучить влияние статина на уровень высокочувствительного СРБ у больных, перенесших инсульт, и взаимосвязь уровня СРБ с риском повторного инсульта.

Включаются пациенты, перенесшие некардиоэмболический инсульт (1 мес – 3 года назад), с уровнем общего ХС 180–240 мг/дл и не получавшие статины в предшествующие 30 дней. Участвуют пациенты, уже включенные в исследование J-STARS.

Первичная конечная точка: уровень СРБ в плазме.

Вторичная конечная точка: повторный инсульт.

КУТО

Add-on Effects of Valsartan on Morbi- Mortality

(Дополнительные эффекты валсартана в отношении заболеваемости и смертности)

Рандомизированное открытое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: исследовать добавочный эффект БРА валсартана, назначаемого дополнительно к стандартной терапии пациентам высокого риска с АГ, в отношении заболеваемости и смертности.

Включались пациенты (n=3031) с АГ, клинически диагностированными одним и более факторами риска: СД, нарушения липидного обмена, ИБС или цереброваскулярное заболевание в анамнезе, ожирение – ИМТ более 25, ХСН II–III ФК по NYHA, изменения на ЭКГ (ГЛЖ).

Пациенты рандомизировались в группы: 1) традиционного лечения антигипертензивными средствами, кроме БРА и ИАПФ, или 2) валсартан 40–160 мг в день, при необходимости – другие средства, кроме БРА и ИАПФ. Длительность наблюдения 5 лет.

Первичная конечная точка: первый или повторный инсульт; первая или повторная ТИА; первый или повторный ИМ; госпитализация в связи с ХСН (впервые диагностированной, декомпенсаций) и дополнительное назначение средств для лечения ХСН или повышение их дозы; госпитализация в связи со стенокардией (впервые выявленной, повторными событиями, ухудшением течения) и дополнительное назначение антиангинальных средств или повышение их дозы; хирургическая реваскуляризация; новые случаи диссекции аорты; новые случаи, обострение, повторные события, связанные с артериальной закупоркой, назначение диализа, удвоение уровня креатинина плазмы.

Вторичная конечная точка: общая смертность, ухудшение кардиальной функции, новые случаи или ухудшение кардиальных аритмий, новые случаи или ухудшение течения СД или инсулинорезистентности, неконтролируемая АГ и др.

Результаты. Всего 3031 пациент (средний возраст 66 лет, 43% – женщины) с неконтролируемой АГ рандомизирован в группу валсартана или группу лечения без БРА. Пери-

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

од наблюдения составил 3,27 года. В обеих группах исходно АД было 157/88 мм рт. ст., в конце исследования – 133/76 мм рт. ст. В группе валсартана зарегистрирована меньшая по сравнению с другой группой частота первичной конечной точки: 83 против 155 (ОР 0,55; 95% ДИ 0,42–0,72; $p=0,00001$). Дополнительное назначение валсартана для улучшения контроля АД предотвращает больше сердечно-сосудистых событий, чем традиционное лечение у японских пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском. Польза не может быть объяснена только различиями в контроле АД.

Lacunar – В.І.С.Н.А.Т

Lacunar-Brain Infarction, Cerebral Hyperreactivity and Atorvastatin Trial

(Лакунарный инфаркт: цереброваскулярная реактивность в процессе лечения аторвастатином)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: оценить влияние лечения аторвастатином (80 мг/сут) в течение 3 мес на цереброваскулярную реактивность (ЦВР) у пациентов с лакунарным инфарктом.

Включались пациенты ($n=94$), перенесшие инсульт 3 мес назад, с клиническим лакунарным синдромом, наличием малого глубинного инфаркта по данным диффузионно-взвешенной МРТ, не имеющие других (атеротромбоз, кардиогенная эмболия и пр.) причин инсульта. ЦВР, реактивность плечевой и каротидной артерий оценивали исходно и через 3 мес.

Первичная конечная точка: оценка эффекта лечения аторвастатином (80 мг/сут) в течение 3 мес на ЦВР.

Вторичная конечная точка: оценка эффекта лечения аторвастатином (80 мг/сут) в течение 3 мес на эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую реактивность плечевой и/или общей сонной артерии.

Результаты. Исходно у всех больных выявлены значительные нарушения ЦВР (средняя 12,1%; 95% ДИ 9,5–14,7), эндотелиальной функции каротидной (-0,25%; 95% ДИ -1,17–0,67) и плечевой артерии (2,7%; 95% ДИ 1,39–4,05). Несмотря на снижение на 55% ХС ЛПНП и на 30% высокочувствительного СРБ в группе аторвастатина по сравнению с плацебо, аторвастатин в дозе 80 мг/сут не способствовал улучшению ЦВР и эндотелиальной функции каротидной и плечевой артерий у больных с лакунарным инсультом.

LIFE

Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension

(Использование Лозартана для снижения сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии)

Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2002 г.

Цель: сравнить долгосрочные эффекты лозартана и ателолола в отношении смертности и заболеваемости у больных АГ с ГЛЖ и регресса ГЛЖ.

Включались пациенты ($n=9193$) с АГ и ГЛЖ, верифицированной при ЭКГ.

Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность; комбинированная – сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт.

Вторичная конечная точка: общая смертность, стенокардия напряжения или сердечная недостаточность, потребовавшие госпитализации, реваскуляризация коронарная или периферических артерий, реанимация в связи с остановкой сердца, новые случаи СД.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. АД снизилось на 30,2/16,6 мм рт. ст. в группе лозартана и на 29,1/16,8 мм рт. ст. в группе атенолола; соответственно, первичная конечная точка зарегистрирована у 508 и 588 больных ($p=0,021$). Частота развития новых случаев СД была на 25% ниже в группе лозартана. Регресс ГЛЖ также был более выраженным в группе лозартана ($p<0,0001$).

Long-Term Anticoagulation in Stroke Patients with Atrial Fibrillation

(Длительное лечение антикоагулянтами пациентов с инсультом и фибрилляцией предсердий)

Контролируемое исследование, завершено, результаты представлены в 2001 г.

Цель: изучить эффективность варфарина во вторичной профилактике некардиоэмболического инсульта у больных с ФП.

Пациенты с ФП ($n=386$) исследовались для уточнения подтипа инсульта на основе клинических проявлений, данных нейровизуализации, ультразвуковых и ЭхоКГ-критериев. Затем пациентам назначали варфарин (МНО 2,0–3,0), при наличии противопоказаний – АСК 75–300 мг/сут. Длительность наблюдения 2 года.

Первичная конечная точка: частота повторного инсульта и геморрагические осложнения.

Результаты. Частота повторного инсульта была выше (9,5% против 4,9%; $p<0,02$), а частота серьезных геморрагических осложнений меньше (0,6% против 2,5%; $p<0,05$) в группе АСК. Повышенная частота повторного инсульта была преимущественно обусловлена кардиогенной эмболией у больных с предшествующим кардиоэмболическим инсультом (8,4% против 1,9%; $p<0,01$). Частота повторного инсульта в группе АСК у больных с ранее перенесенным лакунарным инсультом и ФП была сопоставимой с частотой у пациентов группы варфарина (8,8% против 8,9%).

MATCH

Management of ATherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent TIA or Ischemic Stroke

(Применение клопидогрела для предупреждения атеротромбоза у пациентов высокого риска с перенесенными транзиторной ишемической атакой и ишемическим инсультом)

Рандомизированное двойное слепое проспективное исследование, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: определить, имеет ли комбинация клопидогрела + АСК преимущества перед монотерапией клопидогрелом в профилактике ишемических событий у пациентов с ТИА и ишемическим инсультом.

Включались пациенты ($n=7599$), перенесшие в предшествующие 3 мес ишемический инсульт или ТИА и имеющие не менее одного дополнительного ФР (предшествующий ишемический инсульт, ИМ, стенокардия, СД, перемежающаяся хромота).

Пациенты рандомизировались в группы АСК (75 мг/сут) или плацебо, в обеих группах назначался клопидогрел (75 мг/сут). Длительность лечения 18 мес.

Первичная конечная точка: комбинированная частота ишемического инсульта, ИМ, сердечно-сосудистой смерти, повторной госпитализации в связи с острым ишемическим событием.

Вторичная конечная точка: общая смертность, любой инсульт, оценка функционального статуса по модифицированной шкале Рэнкина, жизнеугрожающие кровотечения, все геморрагические осложнения, другие нежелательные явления.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. По сравнению с монотерапией клопидогрелом комбинированная терапия не оказала значимого влияния на частоту повторных ишемических событий: 15,7% в группе комбинированной терапии против 17,7% в группе монотерапии ($p=0,244$). Жизнеугрожающие кровотечения наблюдались у 2,6% больных на фоне комбинированного лечения против 1,3% в группе монотерапии ($p<0,001$).

МСАТ

Merck Carotid Atherosclerosis Trial

(Исследование Merck при каротидном атеросклерозе)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, продолжается набор пациентов ($n=100$).

Цель: исследовать влияние симвастатина и ниацина на биомаркеры каротидной бляшки.

Включаются пациенты с каротидным стенозом, нуждающиеся в проведении КЭ, которая может быть выполнена позже чем через 4 нед от начала лечения.

После выполнения КЭ пациенты рандомизируются в группы: 1) статин + ниацин замедленного высвобождения и 2) статин + плацебо. Длительность лечения 4–12 нед.

Первичная конечная точка: сравнение биомаркеров стабильности бляшки и уровней ХС.

MISTICS

Markers of Inflammation After Simvastatin in Ischemic Cortical Stroke

(Влияние симвастатина на маркеры воспаления при ишемическом кортикальном инсульте)

Мультицентровое пилотное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2008 г.

Цель: исследовать безопасность и эффективность симвастатина в острой фазе ишемического инсульта.

Включались пациенты ($n=60$) в первые 3–12 ч от начала развития ишемического инсульта с вовлечением кортикальных отделов мозга, оценка по NIHSS 6–20.

Пациенты рандомизировались в группы лечения симвастатином или плацебо в дозе 40 мг/сут в течение 7 дней и далее по 20 мг/сут до 90-го дня.

Первичная конечная точка: эффективность и неврологический статус в 1, 3, 5, 7 и 90-й дни.

Результаты. В группе пациентов, получавших симвастатин, отмечено значимое улучшение на 3-й день (46,6% против 17,9%; $p<0,022$) и значительно большее улучшение по шкале NIHSS на 90-й день (-9 баллов против -5 баллов). В группе симвастатина также было больше больных с редукцией 8 баллов и более по NIHSS на 90-й день (10 против 3; $p<0,035$).

MOSES

Morbidity and Mortality After Stroke – Eprosartan vs Nitrendipine for Secondary Prevention

(Эпросартан и нитрендипин в профилактике повторного инсульта)

Мультицентровое проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2005 г.

Цель: сравнить эффективность БРА эпросартана и АК нитрендипина в профилактике повторного инсульта.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включались пациенты ($n=1352$), перенесшие ишемический или геморрагический инсульт в предшествующие 2 года, не имеющие каротидного стеноза более 70% и нуждающиеся в антигипертензивном лечении.

Пациенты рандомизировались в группы эпросартана (600 мг/сут) или нитрендипина (10 мг/сут), длительность лечения 2 года.

Первичная конечная точка: общая смертность, все сердечно-сосудистые и цереброваскулярные события.

Вторичная конечная точка: функциональный статус (оценка по индексу Бартель и модифицированной шкале Рэнкина) и изменения когнитивных функций.

Результаты. Снижение частоты событий первичной конечной точки на 20% наблюдалось в группе эпросартана по сравнению с нитрендипином (206 против 255; $p=0,014$). Сходные результаты получены для цереброваскулярных событий (снижение на 25%; 102 против 134 событий; $p=0,026$) и для вновь зарегистрированных кардиоваскулярных событий (снижение на 30%; 60 против 84; $p=0,03$). Группы не различались по уровню общей смертности, всех цереброваскулярных событий.

MR IMAGES

Magnetic Resonance in Intravenous MAGnesium Efficacy in Stroke Trial: MR Images

(Магнитно-резонансная нейровизуализация в исследовании эффективности внутривенного введения магнезии при остром инсульте)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, субисследование триала IMAGES, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: оценить влияние внутривенного введения магнезии в первые 12 ч от момента появления симптомов инсульта на частоту увеличения объема инфаркта мозга (по данным МРТ).

Включались пациенты ($n=90$) в первые 12 ч ишемического инсульта, подтвержденного данными КТ или МРТ, у которых двигательные нарушения длились не менее 1 ч, имевшие до инсульта оценку по модифицированной шкале Рэнкина менее 2.

Всем пациентам исходно выполняли диффузионную МРТ (и перфузионную МРТ, если возможно) и затем рандомизировали в группу лечения (внутривенно вводили магния сульфат в виде болюса 16 ммоль в течение 15 мин, а затем — в виде поддерживающей инфузии 65 ммоль в течение 24 ч) либо контрольную (идентичная схема введения физиологического раствора).

Первичная конечная точка: частота роста объема инфаркта мозга на 90-й день (по данным T2-МРТ).

Вторичная конечная точка: оценка по индексу Бартель на 90-й день.

Результаты. Между группами не выявлено различий по динамике объема инфаркта мозга. Изменения объема инфаркта мозга коррелировали с оценкой динамики неврологического статуса в 1-й и на 90-й день (по шкале NIHSS) в обеих группах, что можно использовать как суррогатную точку для клинического прогнозирования.

Nadroparin Plus Aspirin Versus Aspirin Alone in the Treatment of Acute Ischemic Stroke

(Сравнительное исследование эффективности надропарина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и монотерапии ацетилсалициловой кислотой при лечении больных острым ишемическим инсультом)

Проспективное рандомизированное исследование, завершено, результаты опубликованы в 2003 г.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: сравнить клинический эффект надропарина в сочетании с АСК и монотерапии АСК при остром ишемическом инсульте.

Больные (n=40) с ишемическим инсультом, подтвержденным данными КТ, в первые 24 ч заболевания рандомизировались в группы лечения АСК 325 мг/сут или АСК 325 мг/сут плюс надропарин 4000 Ед/сут, который вводили в течение 10 дней.

Первичная конечная точка: неврологический статус (по шкале инсульта Mathew) через 4 нед.

Результаты. Через 4 нед полное восстановление отмечено у 8 (40%) пациентов в группе АСК + надропарин против 5 (25%) в группе АСК (p=0,05); значимое улучшение наблюдалось у 9 (45%) против 5 (25%) соответственно (p=0,05); плохой исход отмечен у 3 (15%) и 10 (50%) пациентов (p=0,02).

Neu-START

Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (SPOTRIAS)

(Эффективность статины как нейропротектора при остром ишемическом инсульте)

Одноцентровое нерандомизированное исследование безопасности и определения дозы препарата, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: исследовать безопасность назначения ловастатина в повышающихся дозах при остром ишемическом инсульте.

Включались пациенты (n=33) с подтвержденным диагнозом ишемического инсульта, которым назначали высокие дозы ловастатина (1, 3, 6, 8 и 10 мг/кг в день) в течение 3 дней.

Первичная конечная точка: скелетно-мышечная и печеночная токсичность (клинические и лабораторные критерии) в течение 1-месячного периода наблюдения.

Вторичная конечная точка: другие клинические и лабораторные тесты, включая тромбоцитарные эффекты, фармакокинетические параметры.

Результаты. Максимальная доза, превышающая принятую в настоящее время, переносимая в течение 3 дней при назначении больным с острым ишемическим инсультом, составляет 8 мг/кг в день.

NeuSTART II

Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (Neu START): A Phase 2 Safety and Pilot Efficacy Study of Lovastatin for the Treatment of Acute Ischemic Stroke [SPOTRIAS]

(Эффективность статинов в качестве нейропротекции при остром ишемическом инсульте)

Рандомизированное слепое контролируемое исследование, набор больных (n=130) начат в 2009 г.

Цель: исследовать безопасность и эффективность начатого в первые 24 ч развития ишемического инсульта и продолжающегося в течение 3 дней лечения высокой дозой ловастатина (640 мг/сут).

Включаются пациенты с ишемическим инсультом (подтвержденным при КТ) в первые 24 ч заболевания, в том числе уже получающие статины.

Пациенты будут рандомизироваться в группу плацебо или (для уже получающих статины) стандартной дозы ловастатина 80 мг/сут против группы краткосрочного лечения высокой дозой ловастатина 640 мг/сут в течение 3 дней. Длительность наблюдения 90 дней.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: оценка скелетно-мышечной и печеночной токсичности (клинические и лабораторные тесты) в период 3-месячного наблюдения.

Вторичная конечная точка: неврологический статус (NIHSS), функциональный исход (индекс Бартель) и повседневная активность (модифицированная шкала Рэнкина). Влияние на маркеры воспаления, уровень липидов, коагуляционные тесты.

NORDIL

Nordic Diltiazem Study

(Северное исследование дилтиазема)

Мультицентровое рандомизированное исследование, завершено, результаты опубликованы в 2000 г.

Цель: сравнить эффективность АК дилтиазема, бета-адреноблокаторов, диуретиков в профилактике сердечно-сосудистых событий у больных АГ.

Включались пациенты (n=10 881) с ДАД 100 мм рт. ст. и выше, которые рандомизировались в группы: 1) лечения дилтиаземом и 2) традиционного лечения (бета-адреноблокаторы, диуретики, их комбинация). Целевой уровень ДАД ниже 90 мм рт. ст. Дилтиазем назначали в дозе 180–360 мг/сут, при недостаточной эффективности добавляли ИАПФ, далее — диуретик или альфа-адреноблокатор, наконец, можно было использовать любой препарат.

В группе стандартной терапии при необходимости комбинировали диуретик и бета-адреноблокатор, затем присоединяли ИАПФ или альфа-адреноблокатор, наконец, можно было использовать любой препарат, включая АК.

Первичная конечная точка: инсульт, ИМ, сердечно-сосудистая смерть.

Вторичная конечная точка: ТИА, общая смертность, ФП, новые случаи СД, ХСН, любые кардиальные события.

Результаты. Снижение ДАД в группах было идентичным (18,7 мм рт. ст.). САД снизилось на 20,3 мм рт. ст. в группе дилтиазема и на 23,3 мм рт. ст. в группе сравнения ($p < 0,001$). Частота инсульта составила 6,4 на 1000 человеко-лет в группе дилтиазема и 7,9 в группе сравнения ($p = 0,04$). Частота ИМ была 7,4 и 6,3 соответственно ($p = 0,17$).

NORVIT

Homocysteine Lowering and Cardiovascular Events after Acute Myocardial Infarction

(Снижение гомоцистеина и сердечно-сосудистые события у больных, перенесших инфаркт миокарда)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2006 г.

Цель: исследовать эффективность снижения уровня гомоцистеина с помощью витаминов группы В во вторичной профилактике ИМ, инсульта и коронарной смерти у больных, перенесших ИМ.

Включались пациенты (n=3742) в первые 7 дней после перенесенного ИМ.

Все получали стандартную при ИМ терапию и рандомизировались в 4 группы в соответствии с дизайном 2×2: 1) комбинированная терапия 0,8 мг фолиевой кислоты, 0,4 мг витамина В₁₂, 40 мг витамина В₆; 2) 0,8 мг фолиевой кислоты, 0,4 мг витамина В₁₂; 3) 40 мг витамина В₆; 4) плацебо.

Первичная конечная точка: повторный ИМ, инсульт, смерть вследствие коронарной причины.

Вторичная конечная точка: ИМ, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации, коронарная реваскуляризация, инсульт, смерть.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. В обеих группах, получавших фолиевую кислоту, отмечено повышение ОР первичной конечной точки – на 22% больше против плацебо ($p=0,05$). Вторичные исходы не имели значимых различий между группами. В группах, получавших витамин В₁₂ и фолиевую кислоту, уровень гомоцистеина был ниже, чем в группах лечения только витамином В₆.

Заключение. Лечение витамином группы В не снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий после перенесенного ИМ. Предполагается неблагоприятное влияние лечения витамином группы В. Таким образом, подобное лечение не следует рекомендовать.

Obstructive Sleep Apnea Risk Factor for Death in Patients with Stroke (Обструктивное апноэ сна – фактор риска смерти пациентов после инсульта)

Проспективное одноцентровое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2008 г.

Цель: исследовать влияние обструктивного апноэ сна на долгосрочную выживаемость пациентов, перенесших инсульт.

Включались пациенты ($n=132$) через 3 нед от начала инсульта, которым выполнена регистрация периодов ночного апноэ. Пациенты с индексом апноэ/гипопноэ 15 и менее служили контрольной группой. Длительность наблюдения 10 лет.

Первичная конечная точка: смертельные исходы.

Результаты. Из 132 включенных в исследование пациентов 116 умерли в период наблюдения. Риск смерти среди 23 пациентов с обструктивным апноэ сна был выше, чем в контрольной группе (ОР 1,76; 95% ДИ 1,05–2,95; $p=0,03$), независимо от возраста, пола, индекса массы тела, курения, наличия АГ, СД, ФП, оценки MMSE, индекса Бартель. Различий в уровне смертности между контрольной группой и группой больных с центральным синдромом апноэ сна не выявлено (ОР 1,07; 95% ДИ 0,65–1,76; $p=0,80$).

Omega 3 Fatty Acids and Atrial Fibrillation (Омега-3-ПНЖК и фибрилляция предсердий)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2005 г., продолжается набор пациентов ($n=180$).

Цель: выяснить эффект пищевой добавки очищенного концентрата (1 г рыбьего жира, содержащего 46% эйкозапентаеновой кислоты и 38% докозагексаеновой кислоты) для удержания синусового ритма у больных с персистирующей ФП после кардиоверсии.

Пациенты рандомизируются в группу пищевой добавки (3 г/сут) или плацебо, включаются в период не менее 4 нед до кардиоверсии, и лечение продолжается до рецидива ФП или на протяжении 6 мес. Все пациенты получают традиционную антикоагулянтную терапию. В случае рецидива ФП и кардиоверсии определяют концентрацию омега-3 в плазме крови.

Первичная конечная точка: рецидив ФП.

Вторичная конечная точка: характеристики процедуры кардиоверсии (количество и мощность разрядов).

ONTARGET

**ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial
(Эффективность телмисартана в монотерапии и в комбинации с рамиприлом в сердечно-сосудистой профилактике)**

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: сравнить эффективность БРА телмисартана 80 мг/сут в сочетании с ИАПФ рамиприлом 10 мг/сут и монотерапии телмисартаном 80 мг/сут либо рамиприлом 10 мг/сут в профилактике комбинированной точки — сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, госпитализация в связи с ХСН.

Включались пациенты (n=25 620) с ИБС (перенесенный ИМ, стенокардия, много-сосудистое КШ или коронарное стентирование), другие с высоким риском: атеросклероз периферических артерий (перемежающаяся хромота, хирургическая реваскуляризация или стентирование, ампутация), предшествующий инсульт или ТИА (более 7 дней и менее 1 года), СД (1-го или 2-го типа) с поражением органов-мишеней.

Пациенты рандомизировались в группы лечения телмисартаном, рамиприлом или их комбинацией. Длительность наблюдения 4–6 лет.

Первичная конечная точка: комбинированная частота сердечно-сосудистой смерти, инсульта, острого ИМ и госпитализации в связи с ХСН.

Вторичная конечная точка: новые случаи ХСН, процедуры реваскуляризации, новые случаи СД, когнитивные нарушения/деменция, нефропатия, нестабильная стенокардия (или утяжеление), ТИА, несосудистая смерть.

Результаты. По сравнению с группой рамиприла АД было ниже на 0,9/0,6 мм рт. ст. в группе телмисартана и на 2,4/1,4 мм рт. ст. в группе комбинированного лечения. Период наблюдения составил 56 мес. Первичная конечная точка зарегистрирована у 16,5% пациентов группы рамиприла по сравнению с 16,7% в группе телмисартана. Эпизоды гипотензии чаще наблюдались у последних (2,6% против 1,7%; $p < 0,001$), частота синкопе была сходной (0,2%). В группе комбинированного лечения первичная точка зарегистрирована у 16,3% больных; по сравнению с рамиприлом чаще наблюдались эпизоды гипотензии (4,8% против 1,7%; $p < 0,001$) и синкопе (0,3% против 0,2%, $p = 0,03$), почечная дисфункция (13,5% против 10,2%; $p < 0,001$).

Заключение. Эффективность телмисартана и рамиприла эквивалентна у пациентов с сосудистой патологией и СД с высоким сосудистым риском. Комбинация двух препаратов не повышает превентивную эффективность и ассоциируется с увеличением числа нежелательных побочных явлений.

PATAF

Primary Prevention of Arterial Thromboembolism in Nonrheumatic Atrial Fibrillation

(Первичная профилактика артериальных тромбоемболий при неревматической фибрилляции предсердий)

Рандомизированное сравнительное исследование, завершено, результаты опубликованы в 1999 г.

Цель: сравнить эффективность низкодозовой антикоагуляции, стандартного лечения антикоагулянтами и применения АСК в профилактике тромбоемболических событий у больных с неревматической ФП.

Пациенты (n=729) рандомизировались в группы АСК 150 мг/сут, низкодозовой антикоагулянтной терапии и стандартного антикоагулянтного лечения.

Первичная конечная точка: инсульт, включая внутримозговые кровоизлияния, системные эмболии, большие кровотечения, сосудистая смерть.

Вторичная конечная точка: нефатальный ИМ (по данным ЭКГ и лабораторных тестов), ретинальный инфаркт, ТИА, малые геморрагические осложнения, смерть вследствие несосудистых причин.

Результаты. Зарегистрировано 108 первичных событий (ежегодная частота 5,5%), включая 13 больших геморрагических осложнений (0,7% в год). ОР составил 0,91

(0,61–1,36) в группе низкодозовой антикоагуляции против АСК и 0,78 (0,34–1,81) в группе стандартной антикоагуляции против АСК. Несосудистая смерть реже наблюдалась на фоне низкодозовой антикоагуляции по сравнению с АСК (0,41; 0,20–0,82). Между группами не выявлено различий по частоте геморрагических событий. Повышенное САД и сниженное ДАД являлись независимыми прогностическими факторами. В общей популяции пациентов (при отсутствии конкретных показаний к применению кумаринов) ни низкодозовое, ни стандартное антикоагулянтное лечение не опережают АСК в первичной профилактике эмболических исходов. Следовательно, в общей практике АСК может быть средством первого выбора у больных с ФП.

PATS

Post-stroke Antihypertensive Treatment Study

(Антигипертензивное лечение больных после инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1995 г.

Цель: оценить влияние антигипертензивной терапии на риск повторного инсульта.

Включались пациенты (n=5665) не ранее 4 нед после перенесенного малого инсульта или ТИА и пациенты, перенесшие более тяжелый инсульт, но без тяжелой инвалидизации, независимо от уровня АД и подтипа инсульта.

После периода отмены ранее проводимой антигипертензивной терапии (2 нед) пациенты рандомизировались в группы индапамида 2,5 мг/сут или плацебо.

Первичная конечная точка: фатальный и нефатальный инсульт.

Вторичная конечная точка: фатальные и нефатальные осложнения помимо инсульта; ВСС; сердечная смерть; ИМ; ретинальные геморрагии или экссудаты, отек диска зрительного нерва (III–IV стадия ретинопатии по Кейту–Вегенеру); ХСН; расширение или диссекция аневризмы аорты; развитие почечной недостаточности.

Результаты. Уменьшение АД на 5/2 мм рт. ст. с помощью индапамида 2,5 мг/сут у больных с анамнезом инсульта или ТИА сопровождалось снижением ОР инсульта (фатального и нефатального) на 29%. Абсолютная польза за 3 года составила 29 событий на 1000 участников. Через 3 года АД было 144/87 мм рт. ст. в группе индапамида против 149/89 мм рт. ст. в группе плацебо. Трехлетняя частота инсульта была 9,4 на 100 больных в группе индапамида и 12,3 на 100 больных в группе плацебо. ОР составил 0,71 (p=0,0009). Для смерти от всех причин ОР был 0,91 (p>0,05).

PC-Trial

Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Embolism

(Открытое овальное окно и криптогенный эмболизм)

Мультицентровое рандомизированное исследование, в 2009 г. завершен набор пациентов.

Цель: сравнить эффективность чрескожного закрытия ОО с помощью Amplatzer-окклюдера ОО с медикаментозным лечением у пациентов с вероятной ПЭ.

Включались пациенты (n=425) в возрасте до 60 лет, перенесшие ишемический инсульт, при наличии ОО и радиологически верифицированной тромбоэмболии периферических артерий.

Пациенты рандомизировались в группы хирургического лечения + длительная антиагрегантная терапия либо изолированной медикаментозной терапии (АСК, или клопидогрел, или АСК + ДП МВ).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Пациенты стратифицировались по возрасту (старше 45 лет против младше 45 лет) и по наличию/отсутствию АМПП. Длительность наблюдения — до 5 лет.

Первичная конечная точка: смерть, нефатальный инсульт, периферические тромбоэмболии.

Вторичная конечная точка: новые случаи аритмии, ИМ, повторная госпитализация, обусловленная ООО или его лечением, осложнения/проблемы с окклюдером, геморрагические осложнения, связанные с антитромботической терапией.

PERFORM

Prevention of cerebrovascular and cardiovascular Events of ischaemic origin with teRutroban in patients with a history of ischaemic stroke or transient ischaemic attack

(Профилактика ишемических церебро- и кардиоваскулярных событий с помощью терутробана у больных, перенесших ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку)

Рандомизированное двойное слепое исследование, начато в 2006 г., остановлено досрочно в 2010 г.

Цель: продемонстрировать преимущество терутробана перед традиционным антитромботическим препаратом АСК в снижении частоты церебро- и кардиоваскулярных нарушений у больных с инсультом или ТИА в анамнезе.

Пациенты (n=19 120), перенесшие ишемический инсульт в предшествующие 3 мес или ТИА в предшествующие 8 дней, рандомизировались в группу терутробана или АСК.

Первичная конечная точка: композитная — ишемический инсульт (фатальный, нефатальный), ИМ (фатальный, нефатальный) или иная смерть вследствие сосудистой причины (исключая кровотечение любого происхождения).

Вторичная конечная точка: критерии безопасности.

Результаты. Средняя длительность наблюдения составила 28,3 мес. Первичная конечная точка зарегистрирована у 1091 пациента в группе терутробана (5,1% пациентов в год) и 1062 пациентов в группе АСК (5,0% пациентов в год; ОШ 1,02; 95% ДИ 0,94–1,12). Отмечено умеренное повышение риска малых кровотечений в группе терутробана: 1147 (12%) против 1045 (11%).

Заключение. У пациентов с ишемическими ОНМК терутробан по клинической эффективности сходен с АСК и не имеет преимуществ по безопасности.

PICSS

Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study

(Криптогенный инсульт и открытое овальное окно)

Мультицентровое рандомизированное исследование, завершено, результаты опубликованы в 2002 г.

Цель: сравнить эффективность варфарина против АСК в профилактике повторного инсульта у пациентов с ООО (субисследование WARESS).

Включались пациенты (n=630), перенесшие ишемический инсульт в предшествующие 30 дней. При включении пациентам выполняли ЧПЭхоКГ, чтобы оценить наличие ООО, затем инсульт классифицировался неврологом. После этого пациенты рандомизировались в группы лечения АСК 325 мг/сут + плацебо варфарина либо варфарин 2 мг/сут + плацебо АСК.

Первичная конечная точка: повторный ишемический инсульт или смерть.

Результаты. ООО выявлено у 33,8% больных. Не обнаружено ассоциации между наличием ООО и повышенной частотой инсульта или смерти. Размер ООО, наличие

АМПП, подтип инсульта не влияли на исход. Различий в исходах между группами АСК и варфарина также не установлено.

PILL Pilot: Programme to Improve Life and Longevity

(Пилотное исследование – программа по улучшению качества и продолжительности жизни)

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, начато в 2008 г., завершено в 2010 г. Пилотные результаты представлены в мае 2011 г.

Цель: оценить эффективность и переносимость полипилюли и получить предварительные данные для планирования большого исследования с определением клинических исходов у лиц высокого кардиоваскулярного риска.

Включались лица высокого кардиоваскулярного риска ($n=378$), не получающие никаких лечебных вмешательств.

Участники рандомизировались в группы лечения полипилюлей (АСК 75 мг, симва-статин 20 мг, лизиноприл 10 мг, гидрохлоротиазид 12,5 мг) или плацебо в течение 12 нед.

Первичная конечная точка: эффективность (изменения САД и ХС ЛПНП) и переносимость полипилюли.

Вторичная конечная точка: оценить приверженность терапии, изменения ДАД, общего ХС, ХС ЛПВП, ХС не-ЛПВП, ТГ, частоту перехода к «открытому» лечению, изменения степени кардиоваскулярного риска, нежелательные явления.

Результаты. Было включено 378 участников с расчетным 5-летним риском сердечно-сосудистых осложнений 7,5%. Прием полипилюли ассоциировался со снижением САД на 9,9 мм рт. ст. и уменьшением ХС ЛПНП на 0,8 ммоль/л через 12 нед лечения. Нежелательные побочные явления отмечались у 58% в группе лечения против 42% в группе плацебо, из них лечение прекратили 23 и 18% больных соответственно.

По расчетам авторов, длительная подобная терапия способна привести к снижению риска ИБС и ишемического инсульта приблизительно на 60% (при этом польза снижения АД нивелируется неблагоприятными эффектами АСК) и увеличению риска экстракраниальных кровотечений на 50%. Для того чтобы предотвратить одно событие, необходимо пролечить 18 пациентов в течение 5 лет.

PLUTO

Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone in Stroke Patients

(Сравнительное исследование клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и монотерапии ацетилсалициловой кислотой у больных, перенесших инсульт)

Рандомизированное контролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2005 г.

Цель: выяснить наличие преимуществ комбинации клопидогрела с АСК по сравнению с монотерапией АСК в ингибировании тромбоцитов у пациентов с ишемическим инсультом.

Включались пациенты ($n=70$), перенесшие 1–3 мес назад ишемический инсульт, подтвержденный данными КТ или МРТ.

Все пациенты получали АСК 81 мг/сут не менее 1 мес до включения и рандомизировались в две группы: клопидогрел 75 мг + АСК 81 мг или АСК 81 мг. Лабораторные тесты проводили исходно и через 30 дней после рандомизации.

Первичная конечная точка: тромбоцитарные тесты исходно и через 30 дней после рандомизации.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. Исходно различий в тестах не выявлено. В группе АСК в динамике существенных изменений не отмечено, кроме снижения коллаген-индуцированной агрегации ($p < 0,001$). В группе клопидогрела + АСК значительно снизилась АДФ-индуцированная агрегация ($p = 0,00001$), коллаген-индуцированная агрегация ($p = 0,02$), экспрессия PECAM-1 ($p = 0,01$) и GPIIb/IIIa ($p = 0,02$) по сравнению с группой АСК. В группе комбинированной терапии также снизилось образование тромбоцит-лейкоцитарных агрегатов ($p = 0,02$).

PODCAST

Prevention Of Decline in Cognition After Stroke Trial

(Профилактика когнитивных нарушений после инсульта)

Мультицентровое проспективное рандомизированное контролируемое исследование, начато в 2010 г., продолжается включение пациентов ($n = 3400$).

Цель: выяснить наличие преимущества интенсивного снижения АД и/или уровня липидов по сравнению с умеренным снижением в профилактике когнитивных нарушений после инсульта.

Включаются пациенты через 3–7 мес после инсульта (инфаркт мозга, первичное внутримозговое кровоизлияние), в возрасте старше 70 лет с когнитивным статусом по MMSE более 16 баллов, старше 60 лет – MMSE 17–19 баллов, функционально независимые (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–2), с САД 125–170 мм рт. ст., уровнем общего ХС 3–8 ммоль/л.

Пациенты, перенесшие ишемический инсульт, рандомизируются в группы интенсивного снижения АД (САД ниже 125 мм рт. ст.) и уровня липидов (ХС ЛПНП менее 2,0 ммоль/л) либо умеренного (САД ниже 140 мм рт. ст. и ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л). Пациенты после геморрагического инсульта подобным образом рандомизируются только в группы снижения АД. Длительность наблюдения 4 года.

Первичная конечная точка: сравнение когнитивного статуса между группами исходно, через 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90 и 96 мес.

Вторичная конечная точка: для каждой АД- и липидснижающей группы между интенсивным и умеренным воздействием (в те же сроки) – деменция, в том числе в связи с повторным инсультом; когнитивный статус по MMSE; когнитивное снижение в связи с повторным инсультом; КЖ; депрессия; нарушения повседневной жизнедеятельности (оценка по модифицированной шкале Рэнкина), функциональный статус (индекс Бартель); повторный инсульт, ИМ; композитная сосудистая точка – нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, фатальные сосудистые события; инсульт (фатальный, тяжелый нефатальный, малый, ТИА); новые случаи СД, ФП; уровень АД, липидов; у части пациентов – нейровизуализация.

POINT

Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) Trial

(Ингибирование тромбоцитов при транзиторной ишемической атаке и малом инсульте)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование, начато в 2009 г.

Цель: оценить эффективность клопидогрела в дозе 75 мг/сут после нагрузочной дозы 600 мг в профилактике больших сосудистых событий (ишемический инсульт, ИМ, сосудистая смерть) через 90 дней после начала лечения в первые 12 ч ТИА или малого ишемического инсульта у пациентов, получающих АСК 50–325 мг/сут (рекомендуемая доза в первые 5 дней – 162 мг, далее – 81 мг).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включаются пациенты (n=4150) с неврологическим дефицитом (выявленным или нет при осмотре), соответствующим очаговой ишемии мозга, с полным восстановлением дефицита в пределах 12 ч от начала появления симптомов, которые могут быть рандомизированы в пределах 12 ч от начала заболевания; счет по шкале ABCD2 более 3; отсутствие кровоизлияния и иной патологии мозга при КТ и/или МРТ.

Пациенты рандомизируются в две группы:

1) клопидогрел (75 мг/сут после нагрузочной дозы 600 мг, в течение 90 дней) в сочетании с АСК;

2) плацебо в сочетании с АСК.

Первичная конечная точка: новые ишемические сосудистые события (ишемический инсульт, ИМ, смерть).

Вторичная конечная точка: риск ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния, тяжелых геморрагий, композитная точка (первичные исходы и геморрагии).

Predictors of Neurocardiogenic Injury After Subarachnoid Hemorrhage

(Предикторы нейрокардиогенного повреждения после субарахноидального кровоизлияния)

Проспективное исследование, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: выяснить, является ли некроз миокарда после субарахноидального кровоизлияния нейрогенно обусловленным процессом, взаимосвязанным с тяжестью неврологического повреждения.

Включались пациенты (n=223) с субарахноидальным кровоизлиянием, диагностированным при КТ или люмбальной пункции, не имевшие в анамнезе ИМ, кардиомиопатии, ХСН.

При включении в исследование, на 2-й и 6-й день исследовали образцы крови для определения тропонина I, проводили ТТЭхоКГ.

Первичная конечная точка: оценка ФВ ЛЖ и индекс массы ЛЖ по данным ТТЭхоКГ.

Результаты. Степень неврологического повреждения, оцененная по шкале Хан-та–Гесса, является сильным независимым предиктором некроза миокарда после субарахноидального кровоизлияния, подтверждая гипотезу, что кардиальное повреждение после субарахноидального кровоизлияния является нейрогенно обусловленным процессом.

PRoFESS

Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes

(Режимы профилактики повторного инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2008 г.

Цель: сравнить эффективность и безопасность комбинации АСК 25 мг + ДП МВ 200 мг с клопидогрелом и сравнить телмисартан с плацебо в рамках антигипертензивного лечения для профилактики повторного инсульта.

В исследование включались пациенты (n=20 333) в возрасте до 55 лет – в первые 90 дней ишемического инсульта, более старшие пациенты – не позже 6 мес после инсульта, имеющие не менее 2 ФР: СД, АГ (140/90 мм рт. ст. и выше), курение, ожирение (индекс массы тела более 30), другие сосудистые заболевания, гиперлипидемия, неврологически и клинически стабильные.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Пациенты рандомизировались в четыре группы. Все больные получали антитромбоцитарные препараты: клопидогрел или ДП МВ + АСК. Помимо этого, половина больных каждой из этих подгрупп получали телмисартан либо плацебо. Кроме того, все пациенты с АГ получали необходимую терапию (диуретики, АК, бета-адреноблокаторы). Длительность наблюдения — до 4 лет.

Первичная конечная точка: время до развития первого повторного инсульта.

Вторичная конечная точка: композитная — сосудистые события (нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, сердечно-сосудистая смерть); композитная других сосудистых событий — время до первого сосудистого периферического либо ретинального события (но не окклюзия, венозный тромбоз), подтип инсульта.

Результаты. Средняя длительность наблюдения составила 2,4 года. Повторный инсульт зарегистрирован у 9% больных группы АСК + ДП МВ, у 9% группы клопидогрела; у 9% больных в подгруппе телмисартана и у 9% — в группе плацебо (без телмисартана). Оценка по модифицированной шкале Рэнкина, индексу Бартель, MMSE у больных, перенесших повторный инсульт, во всех перечисленных группах пациентов также не различалась.

PROGRESS

Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study (Периндоприл в профилактике повторного инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2001 г.

Цель: сравнить эффективность ИАПФ периндоприла в монотерапии или в комбинации с диуретиком индапамидом и плацебо во вторичной профилактике инсульта и других сердечно-сосудистых нарушений.

Включались пациенты с нормо- и гипертензией (n=6105), перенесшие инсульт или ТИА в предшествующие 5 лет.

Пациенты рандомизировались в группы лечения периндоприлом 4 мг или плацебо + индапамид 2,5 мг или плацебо.

Первичная конечная точка: общее количество инсультов (фатальный и нефатальный инсульт, ишемический и геморрагический инсульт).

Вторичная конечная точка: фатальный и инвалидизирующий инсульт, общее количество кардиоваскулярных событий (нефатальный инсульт, нефатальный ИМ, смерть вследствие любой сосудистой причины, кроме неуточненной внезапной смерти); общая и причинно-специфическая смертность; госпитализация; когнитивные функции, деменция. Средняя длительность наблюдения 3 года.

Результаты. В группе активной терапии (периндоприл с индапамидом или без него) АД снизилось на 9/4 мм рт. ст. и отмечено снижение ОР инсульта на 28% (95% ДИ 17–38; $p < 0,0001$), общего риска серьезных сердечно-сосудистых событий на 26% (16–34%). Риск инсульта снизился сопоставимо как у лиц с АГ, так и у пациентов «не-гипертоников» ($p < 0,01$). В группе комбинированного лечения периндопридом + индапамид АД снизилось на 12/5 мм рт. ст. и риск инсульта уменьшился на 43 (30–54)%. В группе монотерапии периндоприлом АД снизилось на 5/2 мм рт. ст., при этом значимого снижения риска инсульта не отмечено.

PROSPER

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

(Проспективное исследование эффективности правастатина у лиц старческого возраста из группы высокого риска)

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2002 г.

Цель: исследовать эффективность правастатина в профилактике сосудистых событий у пациентов старческого возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями или высокого сосудистого риска.

Включались пациенты 70–82 лет ($n=5804$), с уровнем ХС 4–9 ммоль/л, ТГ менее 6 ммоль/л, оценкой MMSE 24 балла и более, имевшие в анамнезе стабильную стенокардию, перемежающуюся хромоту, перенесшие ТИА, инсульт, ИМ, подвергшиеся хирургической реваскуляризации (давностью не менее 6 мес), либо без анамнеза сердечно-сосудистой патологии, но имевшие не менее одного из ФР – курение, леченая АГ, СД.

Пациенты рандомизировались в группы правастатина 40 мг или плацебо. Длительность наблюдения 3,5 года.

Первичная конечная точка: смерть вследствие коронарной болезни, нефатальный ИМ, инсульт.

Вторичная конечная точка: инвалидизация, все сердечно-сосудистые события, ТИА, общая сосудистая смертность, общая смертность, снижение когнитивных функций.

Результаты. В группе правастатина по сравнению с плацебо значительно снизилось число серьезных сосудистых нарушений (408 против 473; $p=0,014$). Число случаев смерти вследствие коронарной патологии и нефатальных ИМ снизилось на 24% ($p=0,043$), частота коронарных событий снизилась на 19% ($p=0,006$). Риск инсульта в группе правастатина не изменился, а ТИА – снизился на 25%.

REDUCE

GORE HELEX™ Septal Occluder for Patent Foramen Ovale Closure in Stroke Patients

(Применение окклюдера GORE HELEX™ для закрытия открытого овального окна у пациентов с инсультом)

Рандомизированное открытое контролируемое исследование, начато в 2008 г., продолжается набор участников ($n=664$).

Цель: сравнить эффективность и безопасность закрытия ООО окклюдером GORE HELEX™ в сочетании с приемом антиагрегантов и медикаментозного лечения антиагрегантами у пациентов с ООО, перенесших криптогенный инсульт или ТИА, в профилактике повторного инсульта и ТИА.

Включаются пациенты с криптогенным ишемическим инсультом или ТИА (по данным КТ и/или МРТ – предположительно эмболическим инфарктом) в первые 180 дней; с наличием ООО; отсутствием других источников системной эмболии; независимо от коагуляционного статуса.

Пациенты рандомизируются в две группы: исключительно медикаментозного лечения либо закрытия ООО окклюдером с последующей антиагрегантной терапией. Длительность наблюдения 2 года для достижения первичной и 5 лет – вторичной конечной точки.

Первичная конечная точка: повторный ишемический инсульт, ТИА, смерть вследствие инсульта в первые 24 мес после рандомизации.

Вторичная конечная точка: безопасность – побочные явления, связанные с окклюдером, процедурой его постановки, медикаментозным лечением; эффективность – оценка закрытия ООО с помощью ТТЭхоКГ или ЧПЭхоКГ.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

RE-LY

Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy with Dabigatran Etexilate (Исследование длительной антикоагулянтной терапии дабигатраном)

Мультицентровое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2010 г.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения дабигатрана у пациентов с ФП для профилактики инсульта и системных эмболий.

Включались пациенты с неклапанной ФП ($n=18\,113$), умеренного и высокого риска инсульта или системных эмболий, имеющие не менее одного дополнительного ФР: предшествующий инсульт, ТИА, системные эмболии, дисфункция ЛЖ; возраст 75 лет и старше; возраст 65 лет и старше при наличии СД, ИБС, АГ.

Первичная конечная точка: частота инсульта, включая геморрагический, и системные эмболии.

Вторичная конечная точка: частота инсульта, включая геморрагический, системные эмболии; все фатальные случаи инсульта, включая геморрагический, системные эмболии, тромбоэмболия легочной артерии, острый ИМ, или сосудистая смерть (включая смерть при кровоизлияниях).

Результаты. Включено 18 113 пациентов, рандомизированных в три группы; средний возраст 71 год, 64% – мужчины. Половина пациентов получали долгосрочное лечение варфарином. В среднем оценка по шкале CHADS₂ составила 2,1. Частота первичной точки была 1,69% в год в группе варфарина по сравнению с 1,53% в год в группе дабигатрана 110 мг (ОР 0,91; 95% ДИ 0,74–1,11; $p<0,001$ по гипотезе «не хуже») и 1,11% в год в группе дабигатрана 150 мг (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,82; $p<0,001$ по гипотезе «лучше»). Частота серьезных геморрагий была 3,36% в год в группе варфарина по сравнению с 2,71% в год в группе дабигатрана 110 мг ($p=0,003$) и 3,11% в год в группе дабигатрана 150 мг ($p=0,31$). Частота геморрагического инсульта составила 0,38% в год на фоне варфарина по сравнению с 0,12% в год на фоне дабигатрана 110 мг ($p<0,001$) и 3,64% в год на фоне дабигатрана 150 мг ($p=0,051$).

Заключение. У больных с ФП прием дабигатрана в дозе 110 мг ассоциируется с частотой инсульта и системных эмболий, сходной с таковой на фоне варфарина, так же как и серьезных кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 150 мг по сравнению с варфарином ассоциируется с более низкой частотой инсульта и системных эмболий, но частота геморрагий сопоставима.

RESPECT

Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing Patent Foramen Ovale Closure to Established Current Standard of Care Treatment

(Рандомизированное исследование эффективности предупреждения повторного инсульта с помощью закрытия открытого овального окна по сравнению со стандартной современной терапией)

Мультицентровое рандомизированное слепое клиническое исследование, начато в 2003 г., продолжается набор пациентов ($n=900$).

Цель: исследовать преимущество чрескожного закрытия ООО перед стандартной медикаментозной терапией в профилактике повторного эмболического инсульта.

Включаются пациенты с ООО, перенесшие криптогенный инсульт в предшествующие 270 дней. Пациенты рандомизируются в группы оптимального медикаментозного лечения либо закрытия ООО Amplatzer-окклюдером. Медикаментозное лечение включает монотерапию АСК, монотерапию кумадином, монотерапию клопидогрелом либо комбинацию АСК + ДП МВ.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: повторный нефатальный инсульт, смертность после рандомизации, фатальный инсульт.

Вторичная конечная точка: полное закрытие дефекта через 6 мес наблюдения, отсутствии повторного симптомного криптогенного нефатального инсульта или кардиоваскулярной смерти, наличие ТИА.

RIGHT

The RIGHT Trial: Rapid Intervention with Glyceryl trinitrate (GTN) in Hypertensive stroke Trial (Экстренное применение глицерил тринитрата при гипертензивном инсульте)

Рандомизированное контролируемое исследование на этапе скорой помощи с ослепленными конечными точками, начато в 2010 г., продолжается набор пациентов (n=80).

Цель – оценить: 1) возможность проведения триала на этапе скорой помощи у пациентов с острейшим инсультом – ключевой вопрос для будущих исследований по нейропротекции и физиологическому мониторингу; 2) влияние глицерил тринитрата на АД в этих условиях.

Включаются взрослые пациенты в первые 4 ч заболевания, САД выше 140 мм рт. ст., оценка выполняется парамедиком на основе шкалы FAST (слабость мимических мышц и руки, нарушения речи) у больных с предположительным диагнозом инсульта.

После рандомизации больных у них либо применяют трансдермально глицерил тринитрат (5 мг), либо нет. Общая длительность лечения 7 дней; длительность периода наблюдения 90 дней.

Первичная конечная точка: оценка возможности использования амбулаторными неотложными службами теста и проведение лечения в острой фазе, будет оцениваться эффект глицерил тринитрата на АД спустя 2 ч.

Вторичная конечная точка: оценить влияние глицерил тринитрата на: 1) АД, 2) пульсовое АД, 3) суррогатные гематологические маркеры эффективности.

Оценка осуществляется в стационаре на 7-й день (выписка/смерть) и на 90-й день.

ROCKET AF

Randomized, Double-Blind Study Comparing Once Daily Oral Rivaroxaban with Adjusted-Dose Oral Warfarin for the Prevention of Stroke in Subjects with Non-Valvular Atrial Fibrillation (Сравнительное исследование ривароксабана и варфарина в профилактике инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий)

Рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование, начато в 2006 г., завершено в 2010 г.

Цель: продемонстрировать эффективность и безопасность ривароксабана при однократном приеме в дозе 20 мг/сут по сравнению с варфарином у лиц с ФП без митрального стеноза.

Включались пациенты (n=14 264) с документированной ФП (на протяжении последних 6 мес) без митрального стеноза; перенесшие инсульт, ТИА либо не неврологическую системную эмболию предположительно кардиогенного происхождения или имеющие не менее двух следующих ФР: ХСН, АГ, возраст 75 лет или старше, СД.

Пациенты рандомизировались в группы лечения: ривароксабан 20 мг или варфарин в оптимальной дозе (МНО 2–3).

Первичная конечная точка: композитная – серьезные и другие клинически симптомные геморрагии; любой инсульт или иное системное эмболическое событие.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Вторичная конечная точка: все категории геморрагических событий, нежелательные явления; композитная — инсульт, не связанные с ЦНС системные эмболии, сосудистая смерть.

Результаты. Ривароксабан не уступает варфарину по эффективности в профилактике инсульта и не связанных с ЦНС эмболических событий при сопоставимой частоте геморрагических и других нежелательных явлений, но фатальные геморрагии на фоне ривароксабана отмечались реже.

S-ACCESS

Sarpogrelate Used as Preventive Therapy Against Recurrent Ischemic Events (Сарпогрелат в профилактике повторных ишемических событий)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, завершено в 2008 г.

Цель: сравнить сарпогрелат и АСК во вторичной профилактике инфаркта мозга.

Включались пациенты ($n=1510$) с ишемическим некардиоэмболическим инсультом (подтвержденным при КТ и/или МРТ) давностью 1 нед — 6 мес до рандомизации.

Пациенты рандомизировались в группу лечения сарпогрелатом 100 мг 3 раза в день или АСК 81 мг/сут.

Первичная конечная точка: повторный церебральный инфаркт.

Вторичная конечная точка: безопасность.

Результаты. В группе сарпогрелата частота повторного инфаркта мозга составила 6,09% в год, в группе АСК — 4,86% в год (ОР 1,25; 95% ДИ 0,89–1,77; $p=0,19$). Число геморрагий было соответственно 11,9 и 17,3% ($p<0,01$). Сарпогрелат оказался не хуже АСК в профилактике повторного инфаркта мозга. Геморрагические события встречались значительно реже на фоне лечения сарпогрелатом по сравнению с АСК. Эффект АСК у этнических японцев был сопоставим с результатами западных исследований.

SCAST

Scandinavian Candesartan Acute Stroke Trial

(Скандинавское исследование кандесартана при остром инсульте)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2005 г., завершено в 2010 г., результаты представлены в 2011 г.

Цель: оценить эффективность кандесартана в снижении риска смерти и инвалидизации через 6 мес и риска комбинации сосудистой смерти, ИМ и инсульта в течение первых 6 мес при назначении пациентам с повышенным АД в острую фазу инсульта.

Включались пациенты ($n=2029$) в первые 30 ч инсульта (ишемического, геморрагического) и САД 140 мм рт. ст. и выше, не получающие БРА.

Пациенты рандомизировались в группу кандесартана (4–16 мг/сут) или плацебо в течение 7 дней. Далее кандесартан получали пациенты обеих групп. Доза кандесартана повышалась с 4 мг в 1-й день до 16 мг в период 3–7-го дней. Пациенты наблюдались через 1, 3 и 6 мес.

Первичная конечная точка: смерть или инвалидность через 6 мес; комбинация сосудистой смерти, ИМ и инсульта в течение первых 6 мес.

Вторичная конечная точка: смерть вследствие любой причины, сосудистая смерть, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, симптомная гипотензия, почечная недостаточность, функциональный исход (модифицированная шкала Рэнкина, индекс Бартель, оценка по Скандинавской шкале инсульта).

Результаты. В среднем АД при поступлении составило 171/90 мм рт. ст. Через 7 дней АД было значительно ниже в группе кандесартана: 147/82 мм рт. ст. против 152/84 мм рт. ст. в

группе плацебо. Не выявлено преимуществ лечения по результатам в первичной конечной точке, в состав которой вошли сосудистые события и смерть в первые 6 мес: 120 (11,7%) в группе кандесартана против 111 (11,3%) в группе плацебо ($p=0,52$).

Отмечена незначительная тенденция к ухудшению функционального исхода (шкала Рэнкина) в группе кандесартана ($p=0,048$).

Для всех вторичных точек обнаружено незначимое повышение риска в группе кандесартана, при этом в отношении прогрессивного течения инсульта наблюдалось значимое повышение риска ($p=0,04$).

SCOPE

Study on Cognition and Prognosis in the Elderly

(Когнитивные функции и прогноз у лиц старшего возраста)

Мультицентровое проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2005 г.

Цель: оценить эффективность БРА кандесартана в профилактике сосудистых событий у лиц старшего возраста с мягкой АГ.

Включались пациенты ($n=4937$) в возрасте 70–89 лет с САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст., оценкой по MMSE не менее 24.

После стартового периода (1–3 мес), в течение которого пациентам, ранее получавшим антигипертензивное лечение, назначали гидрохлоротиазид 12,5 мг/сут, больных рандомизировали в группы кандесартана 8–16 мг/сут или плацебо. Длительность наблюдения 2 года.

Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт.

Вторичная конечная точка: снижение когнитивной функции, деменция (оценка по MMSE), общая смертность, ренальная функция, госпитализация, КЖ.

Результаты. АД снизилось на 20/10 мм рт. ст. как у больных с когнитивным снижением (КС), так и при высоких когнитивных показателях (КВ), больше в группе кандесартана, чем в контроле. Деменция чаще развивалась в группе КС, чем КВ. Частота кардиоваскулярных событий была выше при КС, что объясняют более старшим возрастом и преобладанием других ФР исходно. В группе КС счет MMSE снизился в меньшей степени на фоне кандесартана, чем плацебо (ОР 0,49; 95% ДИ 0,02–0,97; $p=0,04$). В целом, в группе кандесартана снизился риск нефатального инсульта (28%; $p=0,04$), как у больных с КС, так и с КВ.

Заключение. Пациенты старшего возраста с АГ 1–2-й степени и умеренным когнитивным снижением (MMSE 24–28 баллов) имеют повышенный риск деменции и сердечно-сосудистых событий. Антигипертензивная терапия может уменьшать частоту инсульта и снижения когнитивных функций у этих пациентов.

SHEP

Systolic Hypertension in the Elderly Program

(Систолическая гипертензия у лиц старшего возраста)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, результаты опубликованы в 1991 г., данные о последующем 14-летнем наблюдении — в 2008 г.

Цель: изучить влияние антигипертензивного лечения на частоту инсульта у лиц старшего возраста с изолированной систолической гипертензией.

Включались пациенты ($n=4736$) 60 лет и старше с САД 160 мм рт. ст. и выше и ДАД ниже 90 мм рт. ст., без ФП.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Пациенты рандомизировались в группы лечения хлорталидоном 12,5 мг/сут или плацебо. При необходимости для достижения целевых значений АД в группе активного лечения увеличивали дозу хлорталидона до 25 мг/сут, добавляли атенолол 25 мг/сут, резерпин 0,05 мг/сут; допускалось удвоение доз препаратов.

Первичная конечная точка: нефатальный и фатальный (в целом) инсульт.

Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, все случаи смерти, КЖ.

Результаты. В течение 5 лет частота инсульта составила 5,2 на 1000 пациентов в группе активного лечения и 8,2 на 1000 в группе плацебо (ОР 0,64; $p=0,0003$).

Через 14 лет в группе активного лечения ОР сердечно-сосудистой смерти был ниже. Почти 2/3 пациентов, перенесших инсульт, умерли в течение 14 лет.

SIMSAB

Effect of Simvastatin on Endothelial Dysfunction, Fibrinolysis, Coagulation and Inflammation after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

(Влияние симвастатина на эндотелиальную дисфункцию, фибринолиз, коагуляцию и воспаление после аневризматического субарахноидального кровоизлияния)

Одноцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2009 г.

Цель: исследовать способность симвастатина восстанавливать повреждение эндотелия, активировать фибринолиз, а также его влияние на коагуляционные свойства и воспаление после аневризматического субарахноидального кровоизлияния.

Включались пациенты ($n=32$) с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, не получавшие АСК или варфарин.

Пациенты рандомизировались в группу лечения симвастатином 80 мг/сут или плацебо в течение 14 дней. Исследование образцов крови и ТКД проводили исходно до начала лечения и через 4, 7, 10, 14 и 17 дней после субарахноидального кровоизлияния.

Первичная конечная точка: влияние симвастатина на параметры эндотелиальной функции, фибринолиза, коагуляции и воспаления.

Вторичная конечная точка: развитие церебральной ишемии после субарахноидального кровоизлияния; оценка исхода по шкале Глазго и шкале функционального статуса через 3 и 6 мес после субарахноидального кровоизлияния; взаимосвязь между вазоспазмом (по данным ТКД) и параметрами фибринолиза, коагуляции, эндотелиальной дисфункции и воспаления.

Результаты. В отношении первичной конечной точки выявлено существенное различие между группами по показателям общего ХС, ХС ЛПНП ($p<0,0001$), но не по параметрам коагуляции, фибринолиза, эндотелиальной функции и воспаления. В отношении вторичной конечной точки различий также не отмечено. Результаты не подтверждают эффективность симвастатина при субарахноидальном кровоизлиянии.

Simvastatin for Intracerebral Hemorrhage Study

(Эффективность симвастатина при внутримозговом кровоизлиянии)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2008 г., продолжается набор пациентов ($n=90$).

Цель: исследовать эффективность симвастатина в уменьшении перифокального отека, снижении смертности и улучшении функционального исхода после спонтанного внутримозгового кровоизлияния.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включаются пациенты со спонтанным внутримозговым кровоизлиянием объемом более 10 мл, подтвержденным при КТ и/или МРТ, в первые 24 ч заболевания, не нуждающиеся в хирургическом лечении, не имеющие специальных показаний (нестабильная стенокардия) к применению статинов.

Пациенты рандомизируются в группы лечения генерическим симвастатином 80 мг/сут либо плацебо в течение 14 сут, или до выписки (либо летального исхода).

Первичная конечная точка: перифокальный отек.

Вторичная конечная точка: смертность в течение 30 дней, функциональный исход через 90 дней (модифицированная шкала Рэнкина, индекс Бартель).

SMART

Standard Medical Management in Secondary Prevention of Ischemic Stroke in China

(Стандартное медикаментозное ведение во вторичной профилактике ишемического инсульта в Китае)

Рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, начато в 2008 г., продолжается набор пациентов (n=5000).

Цель: разработать и оценить эффективность и безопасность стандартной медицинской программы в профилактике повторного инсульта.

Включаются госпитальные пациенты с подтвержденным при КТ ишемическим инсультом или ТИА в первые 30 сут заболевания, со стабильным клиническим и неврологическим состоянием, оценка по модифицированной шкале Рэнкина менее 4.

Пациенты рандомизируются в группы: 1) стандартная медицинская программа ведения; 2) обычное ведение. Все пациенты будут наблюдаться не менее 1 года.

Первичная конечная точка: частота успешного применения стандартного подхода.

Вторичная конечная точка: ишемический инсульт, нефатальный ОКС, ТИА, геморрагический инсульт, общая смертность.

SPAF II

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II

(Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий II)

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, результаты опубликованы в 1990 г.

Цель: сравнить эффективность и безопасность варфарина и АСК при длительном применении (по сравнению со SPAF I) у больных с ФП в зависимости от возраста и ФР тромбоэмболизма.

Пациенты с ФП (n=1100) рандомизировались в группы варфарина или АСК 325 мг/сут.

Первичная конечная точка: ишемический инсульт и системные эмболии (оценивались каждые 3 мес).

Вторичная конечная точка: все случаи инсульта с резидуальным функциональным дефицитом (ишемический, геморрагический) и первичные исходы плюс сосудистая смерть.

Результаты. У пациентов более молодого возраста варфарин снизил абсолютный риск первичных событий на 0,7% в год. У более старших пациентов абсолютный риск снизился на 1,2%.

SPAF III

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III

(Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий III)

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Рандомизированное клиническое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1996 г.

Цель: сравнить эффективность низкоинтенсивной фиксированной дозы варфарина в сочетании с АСК и оптимальной подобранной дозы варфарина у пациентов с ФП и высоким риском инсульта.

Включались пациенты с ФП (n=1044) и имеющие не менее одного фактора тромбоэмболического риска, не нуждающиеся в проведении антикоагулянтной терапии по другим показаниям (митральный стеноз, клапанный протез и т. д.).

Пациенты рандомизировались в группы низкоинтенсивной фиксированной дозы варфарина (МНО 1,2–1,5) в сочетании с АСК (325 мг/сут) и оптимальной подобранной дозы варфарина (МНО 2,0–3,0).

Первичная конечная точка: ишемический инсульт и системные эмболии по данным ежемесячного телефонного интервью, клинического осмотра каждые 3 мес и ежегодного заполнения вопросника.

Вторичная конечная точка: ТИА, внутримозговое кровоизлияние, инвалидизирующий и фатальный инсульт.

Результаты. Исследование было остановлено досрочно, так как частота ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов, получавших комбинированное лечение, была многократно выше, чем при оптимальной антикоагуляции варфарином (7,9% против 1,9% в год), так же как и частота инвалидизирующего, фатального инсульта и сосудистой смерти.

SPARCL

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

(Агрессивное снижение уровня холестерина в профилактике инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2006 г.

Цель: изучить эффективность статинов в профилактике сосудистых событий у больных, перенесших ТИА или инсульт, не имеющих ИБС.

Включались пациенты (n=4731), перенесшие ТИА или инсульт в предшествующие 1–6 мес, имеющие уровень ХС ЛПНП 100–190 мг/дл и оценку по модифицированной шкале Рэнкина не более 3 баллов, не имеющие клинических признаков ИБС.

Пациенты рандомизировались в группу аторвастатина 80 мг/сут или плацебо. Наблюдение осуществлялось через 1, 3 и 6 мес и далее каждые 6 мес на протяжении 5 лет.

Первичная конечная точка: первый нефатальный или фатальный инсульт.

Вторичная конечная точка: инсульт или ТИА, серьезные коронарные события (сердечная смерть, нефатальный ИМ, реанимация после остановки сердца), серьезные сердечно-сосудистые события (инсульт плюс все серьезные коронарные события), острые коронарные события, нестабильная стенокардия, коронарная, каротидная или периферическая хирургическая реваскуляризация, отдельные компоненты первичных исходов, общая смертность.

Результаты. В группе аторвастатина снизилась частота инсультов и сердечно-сосудистых событий при небольшом увеличении случаев геморрагического инсульта. Фатальный и нефатальный инсульт в группе аторвастатина перенесли 11,2% больных против 13,1% в группе плацебо (5-летнее снижение абсолютного риска 2,2%; $p=0,03$). При этом в группе аторвастатина было 218 ишемических и 55 геморрагических инсультов по сравнению с 274 и 33 в группе плацебо; смертность составила 216 против 211 ($p=0,98$). Значимое повышение печеночных ферментов отмечено у 51 (2,2%) больного в группе аторвастатина и 11 (0,5%) – плацебо ($p<0,001$), случаев печеночной недостаточности не наблюдалось.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

У больных со снижением ХС ЛПНП не менее чем на 50% от исходного уровня риск инсульта уменьшился на 31% ($p=0,0016$), ишемического инсульта — на 33% ($p=0,0018$) и серьезных коронарных событий — на 37% ($p=0,032$), риск геморрагического инсульта не изменился ($p=0,88$).

SPINAF

Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators (Профилактика инсульта у ветеранов с неревматической фибрилляцией предсердий)

Проспективное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено досрочно, так как выявлено снижение риска ишемического инсульта на 78% в группе варфарина, результаты опубликованы в 1992 г.

Цель: изучить эффективность низкоинтенсивной антикоагуляции варфарином по сравнению с плацебо в первичной профилактике инсульта у пациентов с неревматической ФП.

Пациенты с ФП ($n=571$) рандомизировались в группу заданной дозы варфарина для достижения целевого уровня протромбинового времени 1,2–1,5 (эквивалент МНО 1,4–2,8) или плацебо.

Первичная конечная точка: церебральный инфаркт.

Вторичная конечная точка: геморрагический инсульт и смерть.

Результаты. Церебральный инфаркт развился у 19 больных в группе плацебо и у 4 в группе варфарина.

SPIRIT

Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (Профилактика инсульта при обратимой ишемии мозга)

Рандомизированное открытое контролируемое клиническое исследование, завершено досрочно, результаты опубликованы в 1997 г.

Цель: сравнить эффективность и безопасность АСК и ОАК.

Включались пациенты ($n=1316$) с ТИА или малым некардиоэмболическим инсультом, перенесенным в предшествующие 6 мес, не нуждающиеся в хирургическом лечении в связи с высокой степенью каротидного стеноза.

Пациенты рандомизировались в группы АСК 30 мг/сут или варфарина (МНО 3,0–4,5).

Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инсульт, ИМ, геморрагические осложнения (оценка каждые 6 мес — визит в клинику или по телефону).

Вторичная конечная точка: общая смертность, сосудистая смертность и нефатальный инсульт.

Результаты. Исследование было досрочно прекращено из-за высокого риска геморрагических осложнений в группе пациентов, принимавших ОАК. Так, в группе варфарина зарегистрировано 53 геморрагических осложнения (27 интракраниальных, 17 фатальных) против 6 в группе АСК (3 интракраниальных, 1 фатальное). Антикоагулянтная терапия с достижением МНО 3,0–4,5 у больных с некардиоэмболическим инсультом не является безопасной.

SPORTIF III

Stroke Prevention by ORal Thrombin Inhibitor in atrial Fibrillation III (Оральный ингибитор тромбина в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий III)

Рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2003 г.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: изучить эффективность и безопасность орального ингибитора тромбина экзанта (ксимелагатран) по сравнению с варфарином (кумадин) в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП.

Включались больные с хронической неклапанной ФП ($n=3410$), имеющие не менее одного из следующих ФР инсульта: АГ, требующая лечения, но ниже 180/100 мм рт. ст., возраст старше 75 лет, предшествующий инсульт, ТИА, системные эмболии, ФВ ЛЖ менее 40%, симптомная ХСН, или возраст старше 65 лет в комбинации с ИБС или СД.

Больные рандомизировались в группы ксимелагатрана (36 мг дважды в день) или варфарина (МНО 2,0–3,0). Длительность наблюдения 15–28 мес.

Первичная конечная точка: сравнить эффективность ксимелагатрана и варфарина в профилактике инсульта и системных эмболий.

Вторичная конечная точка: смерть, инсульт, ИМ, ишемический инсульт, малый инсульт, ТИА, кровотечение и прекращение лечения.

Результаты. За 17 мес частота инсульта и системных эмболий составила в группе ксимелагатрана 1,6% против 2,3% в группе варфарина (не достоверно). Комбинированная частота больших и малых геморрагических событий была ниже на фоне ксимелагатрана: 475 против 554 ($p=0,007$). Не выявлено различий в смертности. Повышение уровней печеночных ферментов наблюдалось у 6,5% пациентов, получавших ксимелагатран.

SPORTIF V

Stroke Prevention by ORal Thrombin Inhibition V

(Оральный ингибитор тромбина в профилактике инсульта при фибрилляции предсердий V)

Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2005 г.

Цель: изучить эффективность и безопасность орального ингибитора тромбина (ксимелагатран) по сравнению с варфарином (кумадин) в профилактике инсульта и системных эмболий у больных с ФП.

Включались больные с хронической неклапанной ФП ($n=3922$), имеющие не менее одного из следующих ФР инсульта: АГ, требующая лечения, но ниже 180/100 мм рт. ст., возраст старше 75 лет, предшествующий инсульт, ТИА, системные эмболии, ФВ ЛЖ менее 40%, симптомная ХСН, или возраст старше 65 лет в комбинации с ИБС или СД.

Больные рандомизировались в группы ксимелагатрана (36 мг дважды в день) или варфарина (МНО 2,0–3,0). Длительность наблюдения 15–28 мес.

Первичная конечная точка: частота инсульта и системных эмболий.

Вторичная конечная точка: инсульт, смерть, ТИА, ИМ, большие и малые кровотечения.

Результаты. Всего зарегистрировано 88 первичных событий. В группе ксимелагатрана частота событий составляла 1,6% в год против 1,7% в год в группе варфарина ($p=0,13$). Композитная точка (инсульт, системные эмболии, ИМ, смерть) зарегистрирована у 119 больных из группы варфарина (4,3% в год) и у 110 больных из группы ксимелагатрана (4,2% в год; $p=0,84$). Не было различий в частоте больших геморрагических событий, но общая частота геморрагий – больших и малых – была ниже на фоне ксимелагатрана: 37% против 47% в год ($p<0,001$).

SPOS3

Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes

(Вторичная профилактика малых субкортикальных инсультов)

Мультицентровое частично ослепленное рандомизированное исследование, начато в 2003 г., продолжается.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: накопить данные для полномасштабного исследования безопасности и эффективности антиагрегантов и антигипертензивных средств в профилактике повторного инсульта, серьезных сосудистых событий, когнитивных нарушений у больных с малым субкортикальным инсультом.

Включаются пациенты (n=2500) с одним из лакунарных синдромов (по Фишеру) длительностью более 24 ч, развившимся в последние 6 мес, без признаков кортикальной дисфункции, не имеющие каротидного стеноза 50% и более, больших факторов сердечно-эмболического риска, с наличием МРТ-доказательств малого субкортикального инфаркта и отсутствием кортикального и большого субкортикального инсульта.

Пациенты рандомизируются в группы АСК 325 мг/сут или комбинации АСК 325 мг/сут и клопидогрела 75 мг/сут. Больные с АГ будут получать антигипертензивную терапию с целевым уровнем САД ниже 150 или ниже 130 мм рт. ст.

Первичная конечная точка: повторный инсульт, большие сосудистые события, когнитивные нарушения.

Вторичная конечная точка: интракраниальное кровоизлияние, системные геморрагии, побочные явления агрессивной антигипертензивной терапии, КЖ после инсульта.

STARS07

Stroke Treatment with Acute Reperfusion and Simvastatin

(Неотложная реперфузия и симвастатин в лечении инсульта)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2009 г., продолжается включение пациентов (n=340).

Цель: определить, улучшает ли лечение симвастатином, начатое в первые 12 ч инсульта, неврологический и функциональный исход через 7 дней (или при выписке) и через 3 мес.

Включаются пациенты в первые 12 ч ишемического супратенториального инсульта, оценка NIHSS 4–22, не получавшие статины в предшествующие 6 мес.

Пациенты рандомизируются в группу симвастатина или плацебо.

Первичная конечная точка: определить, улучшает ли лечение симвастатином, начатое в первые 12 ч инсульта, неврологический и функциональный исход через 7 дней (или при выписке) и через 3 мес.

Вторичная конечная точка: продемонстрировать, что комбинация симвастатина и тканевого активатора плазминогена (t-PA) безопасна и не ассоциируется с повышенным риском геморрагической трансформации по сравнению с монотерапией t-PA.

STASH

Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage a Multicentre Randomised Controlled Clinical Trial

(Симвастатин при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, начато в 2007 г., продолжается набор пациентов (n=1600).

Цель: оценить позитивный краткосрочный (снижение потребности в интенсивном уходе) и долгосрочный (исход через 6 мес) эффект статинов.

Включаются пациенты с подтвержденным (КТ, МРТ, ангиография) диагнозом аневризматического субарахноидального кровоизлияния. Время до рандомизации и начала лечения – не более 96 ч.

Пациенты рандомизируются в группы плацебо или симвастатина 40 мг/сут и наблюдаются 6 мес.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: оценка по модифицированной шкале Рэнкина через 6 мес.

Вторичная конечная точка: необходимость и интенсивность терапии отсроченного ишемического дефицита; частота и тяжесть сепсиса; продолжительность интенсивной терапии; общая продолжительность госпитализации.

Statin Treatment Withdrawal in Ischemic Stroke

(Прекращение лечения статинами при ишемическом инсульте)

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2007 г.

Цель: изучить влияние на функциональный исход предшествующей терапии статинами и ее прекращения после развития симптомов острого инсульта.

Включались пациенты (n=89) с острым полушарным ишемическим инсультом, которые рандомизировались в группы прекращения лечения статинами в первые 3 дня после госпитализации либо неотложного назначения аторвастатина 20 мг/сут.

Первичная конечная точка: смертность и инвалидизация (оценка по модифицированной шкале Рэнкина более 2 баллов) через 3 мес.

Вторичная конечная точка: раннее неврологическое ухудшение и объем инфаркта через 4–7 дней.

Результаты. В группе прекращения лечения статинами отмечено увеличение числа пациентов с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина более 2 баллов: 60% против 39% в группе аторвастатина (p=0,043); раннее неврологическое ухудшение наблюдалось у 65,2% против 20,9% (p<0,0001); а также больший объем инфаркта мозга: 74 (45; 126) мл против 26 (12; 70) мл (p=0,002). Прекращение лечения статинами ассоциировалось с 4,66-кратным повышением риска смерти и инвалидизации, 8,67-кратным повышением риска раннего неврологического ухудшения и увеличения среднего объема инфаркта на 37,63 мл.

STOP-Hypertension

Swedish Trial in Old Patients with Hypertension

(Артериальная гипертензия у лиц старшего возраста)

Рандомизированное проспективное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1991 г.

Цель: оценить влияние антигипертензивной терапии по сравнению с плацебо на частоту фатального и нефатального инсульта и ИМ и сердечно-сосудистой смерти у жителей Швеции – мужчин и женщин в возрасте 70–84 лет.

Включались пациенты (n=1627) с уровнем САД 180–230 мм рт. ст. или ДАД 105–120 мм рт. ст.

Первичная конечная точка: частота фатального и нефатального инсульта, ИМ и иные случаи сердечно-сосудистой смерти.

Результаты. Различия в уровне АД составило 19,5/8,1 мм рт. ст. По сравнению с плацебо в группе активного лечения значительно снизилось количество первичных конечных точек (94 против 58; p=0,0031) и фатального и нефатального инсульта (53 против 29; p=0,0081).

STRATAGEM

Strategy for Managing Antiplatelet Therapy in the Peri-Operative Period of Non Coronary Surgery

(Стратегия антиагрегантной терапии в периоперационном периоде некоронарных хирургических вмешательств)

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах, начато в 2005 г., планируется включение 1500 участников.

Цель: разработать основанную на доказательствах стратегию антиагрегантной терапии в периоперационном периоде.

Включаются пациенты, получающие лечение тромбоцитарными антиагрегантами в рамках вторичной профилактики (т. е. с установленным симптомным ССЗ), независимо от причины (ИБС, инсульт, ТИА, периферический атеросклероз) и от антиагрегантного препарата (АСК, клопидогрел, тиклопидин, дипиридамол). Пациенты подвергались оперативному вмешательству среднего или высокого хирургического риска (любое вмешательство, сопряженное с потерей крови, нарушениями гемодинамики; сосудистая хирургия; торакальная, ортопедическая, урологическая, онкологическая хирургия).

За 10 дней до операции терапию антиагрегантами прекращали и больные рандомизировались в группы АСК 75 мг/сут или плацебо в течение 10 дней вплоть до операции. Обычное лечение возобновлялось после операции с учетом локальной практики.

Первичная конечная точка: композитная – тромботические и геморрагические события в течение 30 дней после операции – для оценки пользы каждой стратегии (прекращение лечения против низких доз АСК). Все случаи смерти; нефатальный ИМ, инсульт, ТИА; критическая ишемия нижних конечностей; клинически симптомный тромбоз глубоких вен; большие кровоизлияния; внутримозговое кровоизлияние; кровоизлияния, потребовавшие повторного хирургического или эндоскопического вмешательства; переливание эритроцитной массы; интра- или ретроперитонеальное кровотечение.

Вторичная конечная точка: отдельные компоненты композитной точки; все геморрагические осложнения (фатальные и нефатальные).

TACET

The Austrian Paradoxical Cerebral Embolism Trial

(Австрийское исследование по парадоксальной церебральной эмболии)

Проспективное мультицентровое нерандомизированное исследование (регистр), завершено в 2007 г.

Цель: изучить исходные характеристики и результаты 2-летнего наблюдения за когортой пациентов, перенесших инсульт/ТИА, у которых при контрастной ЧПЭхоКГ выявлено кардиальное (ООО, дефект МПП) или легочное право-левое шунтирование.

Пациенты (n=201) распределялись в группы оптимального медикаментозного лечения или закрытия ООО и дефекта МПП. Оптимальная медикаментозная терапия включала монотерапию АСК, комбинацию АСК и ДП МВ, монотерапию клопидогрелом или кумадином. Обследование при выписке, через 6 мес, 1 и 2 года.

Первичная конечная точка: сравнение медикаментозного и интервенционного подходов в отношении профилактики повторного ТИА/инсульта и осложнений, связанных с вмешательством.

Вторичная конечная точка: сравнение результатов контрастных ЧПЭхоКГ и ТКД в отношении выявления кардиального и легочного право-левого шунтирования с помощью ТКД с контрастом, оценка размеров шунта и резидуального шунта после интервенционного вмешательства.

Результаты. Результаты исследования свидетельствуют о незначительно ($p=0,144$) более низком числе больных с повторными цереброваскулярными событиями после транскатетерного закрытия ООО по сравнению с консервативным ведением: 4 (все с

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

ТИА) против 16 (5 с инсультом, 11 с ТИА). Только один пациент с подтвержденной при ангиографии легочной фистулой перенес два повторных инсульта. Интервенционное вмешательство ассоциировалось с высокой частотой успешной имплантации (99,1%) и уровнем периинтервенционных осложнений, составившим 13,6% (все обратимые).

TACIP

Triflusal vs Acetylsalicylic Acid in Secondary Prevention of Cerebral Infarction

(Сравнение трифлузала и ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике инсульта)

Рандомизированное двойное слепое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2003 г.

Цель: изучить эффективность и безопасность трифлузала по сравнению с АСК в профилактике повторного инсульта.

Пациенты (n=2113) рандомизировались в группы лечения трифлузалом (600 мг/сут) либо АСК (325 мг/сут) на протяжении до 3 лет. Средний период наблюдения 30 мес.

Первичная конечная точка: комбинированная – случаи кардиоваскулярной смерти, нефатальный инсульт и нефатальный ИМ.

Результаты. Не выявлено статистически значимых различий между группами по конечным точкам: 138 (13,1%) в группе трифлузала против 130 (12,4%) в группе АСК. Частота геморрагических событий была выше в группе АСК (n=229), чем в группе трифлузала (n=145, p<0,001).

TAPIRSS

Triflusal vs Aspirin for the Prevention of Infarction: Randomized Stroke Study

(Рандомизированное исследование трифлузала против ацетилсалициловой кислоты в профилактике инфаркта мозга)

Рандомизированное двойное слепое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: сравнить трифлузал и АСК во вторичной профилактике ишемического инсульта.

Пациенты (n=431), перенесшие ТИА или инсульт в предшествующие 6 мес, рандомизировались в группы трифлузала (600 мг/сут) или АСК (325 мг/сут) в среднем на 586 дней.

Первичная конечная точка: сосудистая смерть, нефатальный инсульт, нефатальный ИМ и большие кровотечения.

Вторичная конечная точка: несосудистая смерть, нетяжелые кровотечения, системные тромбоэмболии.

Результаты. Не выявлено различий в первичной конечной точке между группами трифлузала и АСК. Однако имелось значимое преимущество в пользу трифлузала по вторичным исходам (p=0,038), что было связано с более низкой частотой геморрагических событий в группе последнего.

TARDIS

Triple Antiplatelets for Reducing Dependency after Ischaemic Stroke

(Тройная антиагрегантная терапия для снижения инвалидизации после ишемического инсульта)

Мультицентровое проспективное рандомизированное исследование в параллельных группах, начато в 2009 г., продолжается включение пациентов (n=5000).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: изучить эффективность, безопасность и переносимость добавления клопидогрела к АСК и ДП МВ у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом или ТИА и высоким риском рецидива.

Включаются пациенты высокого риска повторного ишемического инсульта:

1) острый некардиоэмболический ишемический инсульт (менее 48 ч от начала); при рандомизации у пациента должна быть слабость в конечностях или дисфазия;

2) острая ТИА (менее 48 ч от начала): повторные ТИА в предшествующую неделю, или двойная антиагрегантная терапия при поступлении, или оценка по ABCD2 более 4. Все ТИА должны быть с двигательными нарушениями и/или дисфазией длительностью не менее 10 мин.

Пациенты рандомизируются в группы тройной (АСК, клопидогрел, ДП) против двойной (АСК, ДП) терапии в течение 1 мес.

Первичная конечная точка: оценка тяжести инсульта через 90 дней (по модифицированной шкале Рэнкина 6 – фатальный инсульт, 5-4-3-2-1-0 – ТИА без инсульта). В пилотной фазе будут оцениваться также геморрагические события (фатальные/большие/малые/нет) через 35 дней (окончание лечения).

Вторичная конечная точка (через 35 и 90 дней): инсульт (фатальный/нефатальный), ИМ (фатальный/нефатальный), комбинированная точка (ИМ, инсульт, ТИА, сердечно-сосудистая смерть). Через 90 дней – функциональный исход: оценка по модифицированной шкале Рэнкина, индексу Бартель, КЖ, когнитивная оценка. Геморрагические события, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гранулоцитопения.

TAST

Effect of an Angiotensin Receptor Antagonist on Cerebral Blood Flow, Cerebral Perfusion Pressure, and Systemic and Peripheral Haemodynamics in Patients with Acute Stroke

(Влияние антагониста рецепторов ангиотензина на мозговой кровоток, церебральное перфузионное давление, системную и периферическую гемодинамику у пациентов с острым инсультом)

Одноцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, начато в 2007 г.

Цель: снизить АД у пациентов с острым инсультом и повышенным АД, используя телмисартан, без снижения МК.

Включаются пациенты (n=34) с ишемическим или геморрагическим инсультом, начало заболевания – менее 5 сут, САД выше 140 мм рт. ст.

Пациентам выполняется КТ до и через 1,5 ч после начала лечения. Пациенты будут получать 80 мг телмисартана или плацебо. С помощью ТКД оценивают ЛСК и пульсативный индекс СМА. Центральное АД, индекс аугментации определяют методом аппланационной тонометрии каротидной и лучевой артерий ипсилатерально. Периферическое АД и ЧСС измеряют исходно, через 4,5 ч после первой дозы, на 4, 7 и 90-й день лечения.

Первичная конечная точка: количественная оценка МК (КТ с ксеноном) до и через 1,5 ч от начала лечения.

Вторичная конечная точка: ЛСК и пульсативный индекс в СМА (ТКД); центральное АД, индекс аугментации каротидной и лучевой артерий ипсилатерально (аппланационная тонометрия); периферическое АД и ЧСС.

Ticlopidine Aspirin Stroke Study

(Тиклопидин и ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта)

Рандомизированное двойное слепое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1989 г.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: сравнить влияние тиклопидина гидрохлорида и АСК на риск повторного инсульта и смерти.

Включались пациенты ($n=3069$), перенесшие в предшествующие 3 мес церебральную или ретинальную ТИА, малый инсульт, инсульт с остаточной неврологической симптоматикой и восстановлением функций не менее чем на 80%.

Пациенты рандомизировались в группы тиклопидина (250 мг дважды в день) или АСК (650 мг дважды в день). Лечение продолжалось до 4 лет, наблюдение осуществлялось каждые 4 мес.

Первичная конечная точка: нефатальный инсульт или общая смертность.

Вторичная конечная точка: композитная — фатальный и нефатальный инсульт.

Результаты. Трехлетний уровень нефатального инсульта или смерти от всех причин составил 17% в группе тиклопидина и 19% в группе АСК — снижение риска на 12% (95% ДИ -2—26%; $p=0,048$ — для кумулятивной оценки по Каплану—Мейеру). Уровень фатального и нефатального инсульта через 3 года был 10% в группе тиклопидина и 13% в группе АСК — снижение риска на 21% (95% ДИ 4—38%; $p=0,024$ — для кумулятивной оценки по Каплану—Мейеру).

TNT

Treating to New Targets

(Лечение с новыми целями)

Рандомизированное двойное слепое исследование эффективности/безопасности в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: изучить степень дополнительной редукции сердечно-сосудистого риска при снижении ХС ЛПНП ниже рекомендуемого в настоящее время минимального целевого уровня для пациентов с предсуществующей ИБС.

Пациенты ($n=10\,003$) рандомизировались в группу аторвастатина 10 или 80 мг, длительность контроля ХС ЛПНП составила до 5 лет.

Первичная конечная точка: время наступления больших сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный/непроцедуральный ИМ, реанимация после остановки сердца, фатальный/нефатальный инсульт, когнитивные функции по данным нейропсихологического тестирования).

Вторичная конечная точка: развитие больших коронарных событий (смерть, нефатальный ИМ, реанимация после остановки сердца), любые коронарные события (включая хирургическую реваскуляризацию, процедуральный ИМ, стенокардию), цереброваскулярные события (фатальный/нефатальный инсульт, ТИА), заболевания периферических артерий, госпитализация в связи с впервые диагностированной ХСН, любые сердечно-сосудистые события, общая смертность.

Результаты. В группе аторвастатина 10 мг/сут уровень ХС составил 2,6 ммоль/л, в группе аторвастатина 80 мг/сут — 2,0 ммоль/л. Первичная конечная точка зарегистрирована у 10,9% больных, получавших 10 мг аторвастатина, и у 8,7% больных, получавших 80 мг аторвастатина (ОР 0,78; 95% ДИ 0,69—0,89; $p<0,001$). Показатели общей смертности в группах не различались.

UK-TIA

United Kingdom Transient Ischaemic Attack Aspirin Trial

(Ацетилсалициловая кислота при транзиторной ишемической атаке)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, завершено, результаты опубликованы в 1991 г.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Цель: сравнить относительную эффективность двух различных доз АСК при ежедневном длительном приеме во вторичной профилактике инсульта.

Пациенты (n=2435), перенесшие ТИА или малый ишемический инсульт не более 3 мес назад, рандомизировались в группы лечения АСК по 600 мг 2 раза в день, или АСК по 300 мг однократно в день, или плацебо однократно в день, или плацебо дважды в день.

Первичная конечная точка: время наступления композитной точки — большой инсульт (3 и более по модифицированной шкале Рэнкина), ИМ или сосудистая смерть.

Вторичная конечная точка: неблагоприятные эффекты.

Результаты. На фоне АСК ОР первичной конечной точки статистически незначимо снизился на 15% (95% ДИ -3—29), независимо от дозы АСК 300 и 1200 мг/сут, однако более низкие дозы АСК ассоциировались с меньшей гастротоксичностью.

VALUE

Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation

(Исследование долгосрочного применения антигипертензивного средства валсартан)

Рандомизированное двойное слепое исследование в параллельных группах, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: исследовать преимущество БРА валсартана по сравнению с АК амлодипином в отношении редукции кардиальной смертности и заболеваемости при сопоставимом снижении АД.

Включались пациенты (n=15 245) с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском в возрасте 50 лет и старше. АД при включении 210/115 мм рт. ст. и выше в случае проведения антигипертензивного лечения или САД 160–210 мм рт. ст., ДАД 115 мм рт. ст. и ниже либо САД 210 мм рт. ст. и ниже и ДАД 95–115 мм рт. ст. в случае вновь диагностированной АГ.

Пациенты рандомизировались в группы лечения валсартаном 80–160 мг/сут или амлодипином 5–10 мг/сут. При необходимости дополнительно назначали другие АГТ, за исключением ИАПФ, БРА, АК, каких-либо иных диуретиков, нежели гидрохлоротиазид. Средняя длительность наблюдения 4,2 года.

Первичная конечная точка: общая сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность.

Вторичная конечная точка: ИМ (фатальный, нефатальный), ХСН, инсульт (фатальный, нефатальный), общая смертность, новые случаи СД.

Результаты. Различий между группами по показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности не выявлено.

VENTURE

Valsartan Efficacy on Modest Blood Pressure Reduction in Acute Ischemic Stroke

(Влияние валсартана на умеренное снижение артериального давления при остром ишемическом инсульте)

Рандомизированное открытое исследование, начато в 2008 г., продолжается включение пациентов (n=587).

Цель: оценить влияние умеренного снижения АД в остром периоде ишемического инсульта на летальность и инвалидизацию через 90 дней.

Включаются пациенты, госпитализированные в первые 24 ч, которые могут быть введены в исследование в первые 48 ч от начала заболевания, с САД 150–185 мм рт. ст., оценка по NIHSS 2–21, предшествующая заболеванию оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0–1.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Пациенты рандомизируются в группу валсартана 80 мг/сут утром в первый день и далее 80–320 мг/сут в течение 6 дней для достижения целевого САД. Пациенты контрольной группы в течение первых 7 дней не будут получать антигипертензивную терапию. Однако неотложная терапия может проводиться при эпизодах выраженного повышения АД.

Первичная конечная точка: смерть или инвалидизация при оценке по модифицированной шкале Рэнкина.

Вторичная конечная точка: оценка неврологических расстройств по NIHSS.

VISION

Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation Study (Сосудистые события при некардиальной хирургии)

Обсервационное проспективное когортное исследование, начато в 2007 г., продолжается набор пациентов (n=40 000).

Цель – определить: 1) частоту больших периоперативных сосудистых событий; 2) оптимальную клиническую модель для прогнозирования больших периоперативных сосудистых событий; 3) долю пациентов с периоперативным ИМ, который может оказаться недиагностированным без выполнения тропонинового теста; 4) взаимосвязь между результатами постоперативного тропонинового тестирования и риском сосудистой смерти через 1 год.

Включаются больные, которые подвергаются некардиальной хирургии в условиях общей/регионарной анестезии. Тропониновый тест выполняют до и на 1, 2, 3-й день после операции всем больным.

Первичная конечная точка: для первой задачи исследования – композитная – сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальная остановка сердца, нефатальный инсульт.

Вторичная конечная точка: для второй задачи – исходы больших сосудистых событий; для третьей задачи – ИМ, возможно или вероятно, не диагностированный; для четвертой задачи – сосудистая смерть и большие сосудистые события.

VISP

Vitamin Intervention for Stroke Prevention (Витамины в профилактике инсульта)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое клиническое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2004 г.

Цель: определить, приводит ли к эффективному снижению риска повторного инсульта или ИБС редукция уровня гомоцистеина с помощью высоких доз поливитаминовой терапии у больных с анамнезом неинвалидирующего инсульта.

Включались пациенты (n=3680), перенесшие в предшествующие 120 дней инфаркт мозга (подтвержденный на КТ и/или МРТ), имеющие оценку по модифицированной шкале Рэнкина менее 3, уровень гомоцистеина выше 9,5 ммоль/л (мужчины) и выше 8,5 ммоль/л (женщины).

Пациенты рандомизировались в группы лечения мультивитаминами в высоких или низких дозах. Низкие дозы: 20 мкг фолиевой кислоты, 0,2 мг витамина В₆, 6 мкг витамина В₁₂. Высокие дозы: 2,5 мг фолиевой кислоты, 25 мг витамина В₆, 400 мкг витамина В₁₂. Больные обеих групп ежедневно получали также витамины А 5000 ЕД, D 400 ЕД, Е 30 ЕД, С 60 мг, Н 300 мкг, В₁ 1,5 мг, В₂ 1,7 мг, В₃ 20 мг, В₅ 10 мг, К 80 мкг. Лечение витаминами осуществлялось на протяжении 2 лет.

Первичная конечная точка: повторный инфаркт мозга.

Вторичная конечная точка: ИМ или фатальная ИБС.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Результаты. В среднем уровень гомоцистеина снизился на 2 мкмоль/л, больше в группе высокодозовой комбинации, однако это не повлияло на риск сосудистых событий в течение 2 лет.

VITAL

Vitamin D and Omega-3 Trial

(Витамин D и омега-3 в первичной профилактике)

Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование, начато в 2010 г., продолжается набор участников (n=20 000).

Цель: изучить, снижает ли ежедневный прием добавки к пище витамина D (витамин D₃ 2000 МЕ) и рыбьего жира (омега-3-ПНЖК 1 г) риск развития рака, болезней сердца и инсульта у лиц, не имеющих их исходно.

Пациенты рандомизируются в четыре группы: 1) витамин D и омега-3; 2) витамин D и омега-плацебо; 3) витамин D-плацебо и омега-3; 4) двойное плацебо.

Участники будут ежегодно заполнять краткий вопросник: о здоровье, физической активности, диете, курении, использовании медикаментов и пищевых добавок, семейном анамнезе, вновь диагностируемых заболеваниях.

Первичная конечная точка: рак и сердечно-сосудистые заболевания.

VITATOPS

Vitamins to Prevent Stroke

(Витамины в профилактике инсульта)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по вторичной профилактике инсульта, завершено, результаты представлены в 2010 г.

Цель: исследовать эффективность снижения уровня гомоцистеина на фоне применения витаминов (2 мг фолиевой кислоты, 25 мг витамина B₆, 500 мкг витамина B₁₂) в профилактике сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших инсульт или ТИА.

Включались пациенты, перенесшие инсульт (ишемический или геморрагический) или ТИА, включая преходящую слепоту, на протяжении последних 7 мес.

Пациенты (n=8164) рандомизировались в группы приема витаминов (B₁₂ 500 мкг; B₆ 25 мг; фолиевая кислота 2 мг) или плацебо. Длительность наблюдения – до 60 мес.

Первичная конечная точка: нефатальный инсульт, нефатальный ИМ или сердечно-сосудистая смерть.

Вторичная конечная точка: ТИА, реваскуляризация, деменция и депрессия.

Результаты. Средняя длительность наблюдения составила 3,4 года. Первичная конечная точка зарегистрирована у 15% пациентов в группе витаминотерапии и 17% группы плацебо (ОР 0,91; 95% ДИ 0,82–1,00; p=0,05). Снижение абсолютного риска составило 1,56% (95% ДИ 0,01–3,16).

WARCEF

Warfarin-Aspirin Reduced Cardiac Ejection Fraction Study (SPOTRIAS)

(Варфарин и ацетилсалициловая кислота при сниженной фракции выброса)

Мультицентровое рандомизированное двойное слепое клиническое исследование, начато в 2002 г. Набор пациентов завершен в 2010 г., окончание периода наблюдения ожидается в 2011 г.

Цель: сравнить эффективность варфарина и АСК в профилактике смерти, ишемического инсульта и внутримозгового кровоизлияния у пациентов с ХСН.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Включались пациенты с ФВ 35% и более, получавшие необходимое лечение (ИАПФ или БРА, или гидралазин, или нитраты), с оценкой по модифицированной шкале Рэнкина не более 4.

Пациенты (n=2205) рандомизировались в группы лечения АСК 325 мг/сут или варфарин с поддержанием МНО 2,5–3,0. В группе АСК также определяли МНО. Пациенты наблюдались каждые 4 мес (ежемесячно – по телефону), длительность 3 года.

Первичная конечная точка: смерть, повторный инсульт, внутримозговое кровоизлияние.

Вторичная конечная точка: проверить гипотезу, что АСК и варфарин не различаются по влиянию на развитие первого инсульта, внутримозгового кровоизлияния, ИМ, госпитализации в связи с ХСН или смерти.

Результаты. Любое из возможных заключений (варфарин лучше; АСК лучше; варфарин и АСК не имеют преимуществ) будет иметь важное значение для совершенствования рекомендаций.

WARSS

Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study

(Варфарин или ацетилсалициловая кислота и повторный инсульт)

Рандомизированное двойное слепое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2001 г. Имело 4 субисследования: PICSS, APASS, HAS, GENESIS.

Цель: сравнить эффективность варфарина (МНО 1,4–2,8) и АСК в профилактике повторного инсульта.

Пациенты (n=2206), перенесшие некардиоэмболический ишемический инсульт в предшествующие 30 дней, не нуждающиеся в проведении операции на каротидной артерии, рандомизировались в группу лечения АСК 325 мг/сут или варфарином (МНО 1,4–2,8) не менее 2 лет.

Первичная конечная точка: повторный ишемический инсульт или общая смертность.

Вторичная конечная точка: ТИА, ИМ, нежелательные события (геморрагические).

Результаты. На протяжении 2 лет поддерживали МНО 2,0–2,1. Первичная конечная точка была достигнута у 17,8% больных на фоне варфарина и 16,0% больных на фоне АСК (p=0,25). Частота серьезных геморрагий была ниже в группе АСК: 1,49 против 2,22 на 100 пациенто-лет в группе варфарина. Различий ни по первичной, ни по вторичной конечным точкам не отмечено.

WASID

Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study

(Варфарин и ацетилсалициловая кислота при симптомном поражении интракраниальных артерий)

Проспективное двойное слепое мультицентровое исследование, завершено, результаты опубликованы в 2005 г.

Цель: сравнить эффективность варфарина и АСК в профилактике инсульта и сосудистой смерти у больных с симптомным поражением крупных интракраниальных артерий.

Включались пациенты (n=569), перенесшие в предшествующие 30 дней ТИА или тяжелый (оценка по модифицированной шкале Рэнкина более 3) инсульт ипсилатерально подтвержденному при ангиографии стенозу (50–99%) крупной интракраниальной артерии (внутренняя сонная артерия, ствол СМА, позвоночная или основная артерия).

Всем больным выполняли ангиографию для определения степени стеноза. Больные рандомизировались в группы АСК 1300 мг/сут или варфарина (МНО 2–3).

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Первичная конечная точка: частота ишемического инсульта, геморрагического инсульта, сосудистая смерть.

Вторичная конечная точка: частота смерти и инвалидизирующего инсульта, все инсульты, все ишемические инсульты, ИМ, серьезные системные кровоизлияния, внутричерепные кровоизлияния, ишемический инсульт в бассейне стенозированной интракраниальной артерии.

Результаты. В группе АСК уровень смерти был 4,3% против 9,7% в группе варфарина ($p=0,02$); соответственно, уровень серьезных геморрагий 3,2% против 8,3% ($p=0,001$), уровень ИМ и внезапной смерти – 2,9% против 7,3% ($p=0,02$). Уровень общей сосудистой смертности между группами был сопоставим ($p=0,16$). Первичная конечная точка достигнута 22,1% больных в группе АСК и 21,8% в группе варфарина.

WAVE

Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation

(Варфарин и ацетилсалициловая кислота при сосудистой патологии)

Рандомизированное открытое исследование в параллельных группах, начато в 2000 г., продолжается.

Цель: оценить, имеет ли преимущество добавление варфарина к АСК по сравнению с монотерапией АСК (обычное лечение) в профилактике хирургического вмешательства на нижних конечностях, коронарных событий, инсульта и смерти у лиц с заболеванием периферических артерий.

Включаются больные ($n=2161$) с перемежающейся хромотой и плечелодыжечным индексом (ПЛИ) менее 0,90; ишемической болью в ногах в покое; ишемическими трофическими нарушениями или ограниченной гангреной, ампутацией вследствие сосудистой причины; после предшествующей периферической реваскуляризации; другие значимые стенозы периферических артерий (каротидный стеноз), асимптомное поражение периферических артерий и ПЛИ менее 0,90.

Пациенты рандомизируются в группу АСК или комбинации АСК и варфарина.

Первичная конечная точка: первая композитная – сердечно-сосудистая смерть, впервые развившийся ИМ или инсульт; вторая композитная – сердечно-сосудистая смерть, впервые развившийся ИМ или инсульт, выраженная ишемия (коронарная, периферическая), потребовавшая экстренного вмешательства (тромболизис, хирургическая реваскуляризация, ангиопластика, ампутация конечности).

Вторичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, ампутация, реваскуляризация коронарных или периферических артерий.

WENBIT

Western Norway B Vitamin Intervention Trial

(Исследование в Западной Норвегии: витамины группы В в профилактике)

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, результаты опубликованы в 2008 г. Исследование завершено досрочно вследствие недостаточной приверженности пациентов лечению, что связано с публикацией результатов исследования NORVIT о потенциальном повышении онкологического риска на фоне добавления витаминов группы В. Длительность наблюдения составила 1,5–5 лет.

Цель: оценить клинический эффект снижения гомоцистеина под влиянием лечения витаминами группы В в течение 3–5 лет у пациентов, подвергшихся коронарной катетеризации с подозрением или с ИБС.

ЧАСТЬ II. Обзор клинических исследований

Больные (n=3090) рандомизировались в четыре группы:

А) фолиевая кислота 0,8 мг, витамин В₁₂ 0,4 мг и витамин В₆ 40 мг/сут;

В) фолиевая кислота 0,8 мг, витамин В₁₂ 0,4 мг/сут;

С) витамин В₆ 40 мг/сут;

Д) плацебо.

Первичная конечная точка: композитная — общая смертность, нефатальный ИМ, госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, нефатальный тромбоэмболический ишемический инсульт.

Вторичная конечная точка: фатальный и нефатальный острый ИМ, включая интервенционные процедуры; неотложная госпитализация в связи со стенокардией; стабильная стенокардия с ангиографически верифицированным прогрессированием; миокардиальная реваскуляризация; фатальный и нефатальный тромбоэмболический ишемический инсульт; рак.

Результаты. Через 1 год уровень гомоцистеина снизился на 30% в группах, получавших фолиевую кислоту и витамин В₁₂. За период наблюдения (38 мес) первичная конечная точка зарегистрирована у 14,2% больных в группах лечения фолиевой кислотой и витамином В₁₂ против 13,1% в группах, не получавших этого лечения (p=0,36); а также у 13,0% получавших витамин В₆ пациентов против 14,3% среди не получавших его (p=0,28). Результаты не подтверждают целесообразности использования витаминов группы В для вторичной профилактики у пациентов с ИБС.

- Автономная регуляция сердца** 7, 156
 - Парасимпатическая иннервация сердца 7
 - Симпатическая иннервация сердца 8
- Агренокс** 194, 213
- Аймалин** 15
- Акинезия миокарда** 8, 52
- Актовегин** 78, 79, 95, 127, 137
- Алискирен** 18
- Алкоголь** 8, 9, 29, 63, 112
- Аллапинин** 12–15
- Алгоритмия** 9
- Альфа-токоферол** 178
- Амилорид** 18
- Амиодарон** 12, 13, 15, 44
- Амлодипин** 19, 129, 171–173, 247
- Амоксициллин-клавуланат** 16
- Ампициллин-сульбактам** 16
- Ангиография** 9, 63, 241
- Аневризма левого желудочка** 9, 62, 107
- Аневризма межпредсердной перегородки** 10, 67, 76, 82, 94, 104, 105, 111, 163, 164, 189, 190, 191, 226, 227
- Аневризма синусов Вальсальвы** 10, 26, 44, 76
- Антагонисты витамина К** 24, 77, 83
- Антагонисты кальция** 15–19, 30, 80, 129, 171, 177, 181, 185, 196, 204, 219, 222, 230, 247
- Антиагреганты** 11, 22, 25, 26, 48, 77, 135–140, 142, 165
- Антиангинальная терапия** 11, 37, 129
- Антиаритмическая терапия** 11, 38, 73, 133
 - Брадиаритмии 11
 - Желудочковая экстрасистолия 13
 - Наджелудочковая экстрасистолия 13
 - Пароксизмальная желудочковая тахикардия 14
 - Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия 14
 - Пароксизмальная фибрилляция предсердий 12
 - Постоянная форма фибрилляции предсердий 12
 - Синусовая тахикардия 11
- Антиаритмические препараты** 11–15, 40, 92
- Антибактериальная терапия** 15
- Антигипертензивная терапия** 16, 37, 47, 75, 80, 126, 176, 177, 235
 - Антигипертензивная терапия в остром периоде инсульта 16
 - Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений 17
 - Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений 16
- Антигипертензивные препараты** 16–18, 28, 51, 64, 108, 126, 131, 132, 159
 - Антагонисты кальция 19
 - Бета-адреноблокаторы 20
 - Блокаторы рецепторов к ангиотензину II 19
 - Диуретики 18
 - Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 18
 - Препараты центрального действия 20
- Антикоагулянтная терапия** 21, 47, 111, 182, 239
 - Вторичная профилактика 22
 - Лечение в остром периоде ишемического инсульта 22
 - Первичная профилактика инсульта 21
- Антикоагулянты** 22, 25, 26, 65, 76, 178

Предметный указатель

- Непрямые антикоагулянты 24
- Прямые антикоагулянты 22
- Антитромботическая терапия** 25, 48, 86
- Аорта** 26, 121, 122
- Аортальная недостаточность** 26, 162
- Аортальный клапан** 26
- Аортальный стеноз** 27, 57, 67, 70, 76, 120, 123, 166
 - Кальцифицирующий сенильный аортальный стеноз 27
 - Ревматический аортальный стеноз 27
- Апиксабан** 25, 174, 179
- Арест синусового узла** 27
- Аритмия** 14, 45, 61, 71, 91, 93, 132, 133, 147, 162, 164
- Артериальная гипертензия** 16—20, 27—29, 32—35, 37, 43, 45—51, 54, 59, 60, 64, 73, 84, 87, 89, 90, 97, 115, 116, 122, 125, 126, 130, 131, 147, 148, 160, 161, 173, 175, 195, 196, 204, 207, 215—217, 222, 229, 230, 235, 241, 247
- Артериальная гипотензия** 29—31
 - Артериальная гипотензия при физических нагрузках 30
 - Идиопатическая артериальная гипотензия 29, 31
 - Ортостатическая артериальная гипотензия 30
 - Постприандиальная артериальная гипотензия 30
 - Терапия артериальной гипотензии 30
- Артериальная жесткость** 31
- Артериальное давление** 16—20, 25, 28—34, 37, 38, 40—42, 45—51, 59, 60, 64, 71, 83, 89—91, 95, 97—101, 107—109, 115, 116, 118, 119, 122, 125, 130—132, 134, 153, 165—167, 173, 177, 181, 182, 184, 186—188, 192, 195, 196, 205—207, 209—211, 216, 217, 225, 227, 228, 230, 233—236, 242, 245
- Арфонад** 101
- Асептический эндокардит** 34, 67, 76
- Асистолия** 34, 65, 116, 146
- Ассоциированные с артериальной гипертензией клинические состояния** 16, 34
- Атенолол** 20, 49, 181, 193, 196, 217, 218
- Атерома аорты** 26, 34, 76, 174
- Атеросклероз** 9, 21, 31, 35, 36, 43, 46, 53, 54, 57, 68—70, 82, 96, 116, 118, 128, 136, 138, 139—141, 144, 149, 150, 154, 159, 160, 162, 163, 165, 168, 171, 172, 191, 196—198, 171, 172, 191, 196—198, 202, 205, 219, 224, 243
- Атеросклероз сонных артерий** 35
- Атеротромбоз** 36, 135, 141, 170, 183, 185, 188, 217, 218
- Аторвастатин** 53—55, 175, 176, 217, 238, 242, 246
- Атропиновая проба** 36
- Ауторегуляция мозгового кровотока** 36
- Аценокумарол** 24, 76
- Ацетилсалициловая кислота (аспирин)** 11, 21, 22, 25, 36, 56, 75, 77, 115, 129, 135—142, 144, 165, 167—170, 172—176, 178—180, 182—185, 188, 189, 191—196, 198—204, 212—215, 218, 221, 224—229, 232, 234, 236—239, 241, 243—247, 249, 250

- Базисная антигипертензивная терапия** 37
- Безафибрат** 55
- Безболевая ишемия миокарда** 37, 38, 45, 68, 158
- Белок С-реактивный** 52, 54, 118, 198, 216
- Бензилпенициллин** 115
- Бета-адреноблокаторы** 12, 13, 16—18, 20, 37, 124, 129, 153
- Бета-каротин** 178, 206
- Бетаксолол** 20

- Бивалирудин** 25
Бигеминия 38
Бикарбонат натрия 101
Бисопролол 11—13, 20, 37, 129
Бифункциональное мониторирование 38
Блокады проводящей системы сердца 38—40
 Атриовентрикулярная блокада 39
 Нарушения внутрижелудочковой проводимости 40
 Синоатриальная блокада 38
Блокаторы кальциевых каналов 11, 40
Блокаторы рецепторов к ангиотензину II 17—19, 60, 80, 126, 153, 166, 167, 185, 195, 205, 216, 217, 219, 224, 234, 235, 247, 250
Болезни системы кровообращения 40, 41, 75, 97, 112, 113, 149
Брадиаритмии 11, 14, 38, 41, 43, 92, 151
Брадикардия 29, 36, 41, 65, 71, 77, 91, 116, 120, 157, 158
- Валсартан** 19, 153, 216, 247
Ванкомицин 16
Варениклина тартрат 81
Вариабельность артериального давления 130—132
Вариабельность сердечного ритма 41, 42, 91, 109, 151, 154, 156
 Временной анализ вариабельности сердечного ритма 42
 Спектральный анализ вариабельности сердечного ритма 41
Варфарин 21, 22, 24, 76, 83, 164, 165, 168, 170, 174, 182, 194, 218, 226, 233, 236, 237, 249—251
Вегетативная нервная система 7, 41—43, 130, 134, 153, 156
Вегетации на клапанах 34, 43, 66, 67, 162, 162
Венозно-артериальное шунтирование 43, 104
Верапамил 12—15, 19
Винпоцетин 61, 79, 95, 107, 126
Витамин В₁₂ 223, 225
Витамин В₆ 252
Витамин D₃ 249
Витамин С 206
Витамин Е 56
Внезапная сердечная смерть 17, 29, 43, 44, 51, 56, 61, 73, 86, 89, 97, 113, 129, 132—134, 148—150, 157, 158, 213, 225
Врожденный порок сердца 44
Врожденный субаортальный стеноз 44, 104
Вторичная профилактика 17, 22, 44, 53, 56, 77, 103, 112, 136, 240, 253
- Гемитон** 20
Гемодинамический инсульт 40, 44, 45, 68, 69, 72, 92, 118, 149
Геморрагический инсульт 45, 46, 48, 139, 215, 220, 230, 234, 239, 255
Гемфиброзил 55
Гентамицин 16
Гепарин 22, 25, 201, 203
Гидрохлоротиазид 17, 18, 107, 206, 227, 235, 247
Гипергомцистеинемия 48, 147
Гипермобильная межпредсердная перегородка 48
Гипертоническая болезнь 48
Гипертоническая энцефалопатия 49, 60
Гипертонический криз 49

Предметный указатель

- Гипертрофическая кардиомиопатия** 50, 71, 72, 120
- Гипертрофия левого желудочка** 12, 29, 43, 44, 50, 51, 92, 131, 151, 184, 216—218
- Геометрия левого желудочка и ее прогностическое значение 51
 - Гипертрофия левого желудочка, желудочковые нарушения ритма и внезапная сердечная смерть 51
 - Гипертрофия левого желудочка и риск инсульта 51
 - Гипертрофия левого желудочка и риск ишемической болезни сердца 50
 - Гипертрофия левого желудочка и сердечная недостаточность 51
 - Гипертрофия левого желудочка и фибрилляция предсердий 51
- Гипокинезия миокарда** 52
- Гиполипидемическая терапия** 52, 60, 80, 126, 171
- Вторичная профилактика болезней системы кровообращения 53
 - Первичная профилактика болезней системы кровообращения 52
 - Профилактика повторного инсульта 53
- Гиполипидемические препараты** 54—56
- Дериваты фиброевой кислоты (фибраты) 55
 - Ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб) 55
 - Никотиновая кислота (ниацин) 56
 - Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты 56
 - Статины 54
- Глиатилин** 78, 127
- Глицерил тринитрат** 233
- Гомоцистеин** 56, 57, 81, 147, 205, 222, 223, 248, 249, 251, 252, 255, 256
- Гуанфацин** 20
-
- Дабигатран** 21, 22, 24, 232
- Дальтепарин** 24, 204
- Дегенеративные пороки сердца** 57
- Деменция** 57, 70, 79, 176, 224, 228, 235, 249
- Депрессия сегмента ST** 58, 175
- Дефект межжелудочковой перегородки** 44, 50, 58, 104
- Дефект межпредсердной перегородки** 44, 58, 243
- Диазепам** 101
- Диазоксид** 49
- Диастолическая дисфункция желудочков** 58
- Диастолическая сердечная недостаточность** 59
- Дигоксин** 13
- Дизопирамид** 12, 15
- Диклофенак** 115
- Дилатационная кардиомиопатия** 8, 22, 60, 63, 72, 73, 76, 86, 132, 148
- Дилатация полостей сердца** 60
- Дилтиазем** 15, 19, 122
- Дипиридамол** 136, 137, 140, 141, 143, 144, 170, 243
- Дисплазии соединительной ткани** 60, 111, 146
- Дисциркуляторная энцефалопатия** 44, 60, 90, 161
- Диуретики** 16, 18, 19, 30, 61, 120, 153, 222, 230
- Дифенин** 15
- Добутамин** 102
- Допамин** 102, 108
- Доплеровское исследование** 61, 115
- Дофетилид** 15

Желудочковые аритмии 61—62

Желудочковая пароксизмальная тахикардия 62

Желудочковая экстрасистолия 61

Трепетание и фибрилляция желудочков 62

Жесткость сосудистой стенки 63

Заболевания сердечно-сосудистые 63

Здоровый образ жизни 63

Злокачественная артериальная гипертензия 64

Ибутилид 15

Ивабрадин 130

Идиопатическая артериальная гипотензия 29, 31, 64, 70, 97

Идиопатическая (изолированная) фибрилляция предсердий 64

Имплантируемые регистраторы электрокардиограммы 64

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента 11, 16—19, 30, 37, 44, 49, 56, 59, 60, 65, 75, 80, 86, 101, 102, 126, 129, 132, 153, 167, 171, 181, 195, 204, 205, 216, 222, 224, 230, 247, 250

Индапамид 17, 207, 225, 230

Инфаркт миокарда 8—10, 13, 17, 18, 20—22, 25, 26, 29, 32, 35, 36, 50—53, 56, 62, 65—68, 71, 72, 74, 76, 77, 80, 92, 96, 97, 102, 107, 110, 112, 118, 120, 129, 133, 135, 136—141, 143, 145, 149, 159, 162, 165—176, 179, 183—185, 191—194, 199, 200, 202—207, 210, 212—218, 222—226, 228—235, 238—240, 242—252

Инфекционный эндокардит 15, 25—27, 43, 46, 66—68, 70, 76, 87, 94, 104, 111

Ирбесартан 19, 167—169

Искусственный водитель ритма сердца 67

Исрадин 19

Источники кардиогенной эмболии 67

Парадоксальная кардиогенная эмболия 67

Патология камер сердца 67

Патология клапанов сердца 67

Ишемическая болезнь сердца 11, 37, 43, 44, 52, 53, 62, 67—70, 92, 95, 97, 102, 107, 112, 118, 125, 128, 140, 149, 152, 159, 160, 162, 163, 168, 171, 175, 176, 183, 193, 206, 207, 216, 224, 227, 232, 238, 240, 248, 251, 252

Ишемический инсульт 37, 54, 69, 73, 84, 129, 137, 141, 158, 162, 164

Кальциноз митрального кольца 57, 67, 70, 76

Кальцифицирующий аортальный стеноз 70, 76

Кандесартан 19, 153, 165—167, 205, 206, 234, 235

Каптоприл (капотен) 17, 18, 49, 101

Карбамазепин 124

Карведилол 13, 20

Кардиогенная деменция 70

Кардиогенные синкопе 70, 120, 133

Нарушения ритма сердца 70

Структурная кардиальная патология 71

Кардиогенный инсульт 72

Кардиомиопатия 71, 72, 74, 120

Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия 93

Гипертрофическая кардиомиопатия 72

Дилатационная кардиомиопатия 72

Неклассифицированные кардиомиопатии 73

Рестриктивная кардиомиопатия 73

Специфические кардиомиопатии 73

Предметный указатель

- Кардиомиопатия такотсубо** 73
Кардионеврология 75
Кардиоэмболический инсульт 10, 22, 25, 67–69, 72, 75–77, 85–88, 96, 111, 146, 162–164
Каротидная чрескожная транслюминальная ангиопластика 77
Каротидная эндартерэктомия 77, 141, 158, 159, 167, 172, 173, 202, 203, 211, 228, 235, 236, 241
Качество жизни 44, 78, 80, 126, 129, 134, 149, 158, 178, 180, 187, 192, 198, 202, 203, 211, 228, 235, 236, 241, 245
Клевидипин 187
Клонидин 20, 101
Клопидогрел 136, 137–140, 143, 144, 167–169, 172–174, 180, 182, 183, 185, 188, 189, 191, 218, 219, 227–230, 232, 241, 243, 245
Клофелин 17
Клофибрат 55
Когнитивные расстройства 79, 125–127
Комплекс интима—медиа 80
Коронарное шунтирование 80, 185, 210, 213, 224
Ксимелагатран 240
Курение 32, 35, 41, 43, 57, 80, 88, 112, 125, 147, 160
- Лабеталол** 17, 186, 187, 208
Лацидипин 196
Легочный шунт 81, 82, 104, 106
Левосимендан 102
Лидокаин 15
Лизиноприл 17, 18, 107, 171, 172, 186, 187, 227
Липопротеины 56, 82
 Липопротеины высокой плотности 82
 Липопротеины низкой плотности 82
 Липопротеины очень низкой плотности 82
Ловастатин 52, 55, 165, 221
Лозартан 19, 153, 173, 185, 186, 194, 195, 217, 218
- Магnezия (магния сульфат)** 200, 201, 208
Малые аномалии развития 82
Малые аномалии сердца 82, 84
Массаж каротидного синуса 83, 117
Международное нормализованное отношение 21, 22, 24, 25, 48, 83, 168, 170, 174, 180, 182, 189, 194, 198, 203, 209, 214, 218, 233, 238–240, 250
Мексилетин 15
Мемантин 78, 127
Мерцательная аритмия 83, 147
Метаболический синдром 83, 84, 125
Метилдопа 20
Метилпреднизолон 57
Метформин 57
Метопролол 13, 20
Метотрексат 57
Миансерин 124
Мидодрин 31, 108, 134, 135, 209
Микроэмболические сигналы 84, 85, 105, 172
Миксома сердца 71, 76, 85, 120
Минутный объем сердца 86, 118

Миокардит 8, 15, 40, 52, 62, 63, 67, 76, 86, 91—93, 114

Митральная недостаточность 86, 87

Митральный клапан 87

Митральный стеноз 87, 238

Модификация образа жизни 88, 112

Нормализация массы тела 88

Отказ от курения 88

Соблюдение диеты 88

Увеличение физической активности 88

Мозговой кровоток 89, 245

Моксонидин 49

Моноприл 18

Морганьи—Адамса—Стокса синдром 40, 90

Наджелудочковые аритмии 90—93

Наджелудочковая (суправентрикулярная) экстрасистолия 92

Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии 93

Синдром слабости синусового узла 91

Синусовая аритмия 91

Синусовая брадикардия 91

Синусовая тахикардия 90

Ускоренные наджелудочковые эктопические ритмы 92

Фибрилляция и трепетание предсердий 93

Надолол 20

Надропарин 201, 202, 220, 221

Наружное петлевое событийное мониторирование 94

Наследственные нарушения соединительной ткани 60, 94

Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга 94, 95

Неврологические осложнения кардиальной хирургии 95, 96

Незарященное овальное окно 96

Нейромедиаторные синкопе 96

Нестабильная стенокардия 96

Ниацин 56, 170, 171, 206, 207, 219

Нибентан 15

Никардипин 17, 177, 178, 204

Никотиновая кислота 56

Нитеобразные волокна 67, 76, 96

Нитрендипин 19, 126, 219, 220

Нитроглицерин 11, 49, 129, 181, 198

Нитропруссид натрия 49, 101, 102

Нифедипин 19

Норэпинефрин 108, 195

Обморок 64, 97, 108, 120

Общее периферическое сосудистое сопротивление 18—20, 45, 97, 108, 109, 116, 119, 121, 122, 158

Ожирение 35, 43, 83, 84, 89, 97, 213, 216, 229

Оксспренолол 20

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты 44, 54, 56, 126, 175, 202, 223, 249

Оральные антикоагулянты 10, 21, 22, 25, 111, 146, 164, 168, 169, 178, 194, 197—199, 203, 207, 209, 212, 239

Ортостатическая артериальная гипотензия 30, 97, 99, 108

Ортостатические пробы 97

Предметный указатель

- Активное стояние 97
- Тилт-тест 98
- Ортостатические синкопе** 98, 99, 120, 134
- Острая гипертоническая энцефалопатия** 49, 99—101
 - Диагностика 100
 - Клинические проявления 99
 - Лечение 100
 - Патогенез 99
- Острая сердечная недостаточность** 101, 102
 - Диагноз 101
 - Клинические варианты 101
 - Неотложное лечение 102
 - Причины 101
- Острый коронарный синдром** 23—25, 102, 138—141, 171, 175, 207, 213, 237
- Открытое овальное окно** 58, 76, 82, 94, 102—105, 111, 163, 164, 189, 196, 225, 226, 231, 232, 243
- Открытый артериальный проток** 44, 103, 104

- Парадоксальная эмболия** 58, 67, 103—105, 196, 225
 - Методики исследований с контрастом 105
 - Чреспищеводная эхокардиография 105
- Пенициллин** 115
- Пентамин** 115
- Первичная профилактика** 16, 21, 52, 75, 106, 112, 135, 224
- Перикардит** 25, 71, 91, 106, 114, 115, 148, 162
- Периндоприл** 17, 18, 129, 207, 230
- Пикамилон** 78, 127
- Пиндолол** 20
- Пиоглитазон** 212
- Пирацетам** 78, 127, 181
- Пирибедил** 127
- Полипрагмазия** 106
- Порок сердца** 10, 44, 48, 57, 58, 60, 67, 68, 70, 73, 76, 80, 87, 95, 103, 107, 113, 115, 148
- Постинфарктный кардиосклероз** 67, 68, 76, 91, 103, 107, 129, 156
- Правастатин** 52, 55, 215, 216, 230, 231
- Прасугрел** 138, 143
- Прессорная терапия** 107, 108
- Преходящие потери сознания** 72, 98, 108, 119, 120
- Приверженность** 78, 107, 108, 116, 203, 227
- Проба Вальсальвы** 108
- Проводящая система сердца** 109, 110
 - Атриовентрикулярный пучок 109
 - Атриовентрикулярный узел 109
 - Ветви атриовентрикулярного пучка 110
 - Волокна Пуркинье 110
 - Синусовый (синоатриальный) узел 109
- Прогноз** 110
- Прогностические факторы** 110
- Прокаинамид** 12, 15
- Проксодолол** 17
- Пролапс митрального клапана** 62, 67, 94, 110, 111
- Пропафенон** 12—15
- Пропраналол** 12, 20, 49

- Протезированные клапаны сердца** 66, 76, 111
- Профилактика** 16, 17, 21, 22, 44, 52, 53, 75, 77, 80, 103, 106, 110, 112, 135, 136, 204, 205, 224, 226, 228, 237, 239, 240
- Рамиприл** 17, 18, 129, 204, 205, 223, 224
- Ревматическая болезнь сердца** 113—115
 - Диагностика 115
 - Клиническая картина 114
 - Лечение 115
 - Поражение сердца 114
 - Этиология и патогенез 113
- Регитин** 101
- Резерпин** 236
- Резистентная (рефрактерная) артериальная гипертензия** 115
- Рефлекторные синкопе** 116, 117, 119, 133, 134
 - Атипичные формы 117
 - Вазовагальные синкопе 116
 - Синдром каротидного синуса 117
 - Ситуационные синкопе 117
- Ривароксабан** 25, 233, 234
- Ривастигмин** 127
- Рилменидин** 20
- Риск** 117
 - Добавочная доля популяционного риска 117
 - Добавочный популяционный риск 117
 - Добавочный риск 117
 - Относительный риск 117
- Розувастатин** 52, 53, 195, 205, 206
- С-реактивный белок** 52, 54, 117, 118, 198, 216, 217
- Сарпогрелат** 138, 139, 144, 234
- Сердечная недостаточность** 59, 69, 72, 73, 101, 118, 148, 151, 205
- Сердечные аритмии** 118
- Сердечный выброс** 34, 102, 118, 158
- Сердечный индекс** 118
- Симвастатин** 52, 54, 55, 166, 167, 171, 197, 198, 200, 206, 207, 219, 236, 237, 241
- Синдром гиперчувствительности каротидного синуса** 118
- Синдром слабости синусового узла** 14, 27, 39, 45, 71, 91, 92, 120, 133—135, 151, 157, 224
- Синкопе** 40, 64, 70, 83, 92, 97, 98, 116, 117, 119, 120
 - Кардиогенные синкопе 120
 - Ортостатические синкопе 120
 - Рефлекторные (нейромедиаторные) синкопе 119
- Синоатриальная блокада** 38, 120
- Система кровообращения** 120—122
 - Артериальная система 121
 - Венозная система 122
 - Сердце 121
- Скорость пульсовой волны** 122
- Соматоформные расстройства** 123—125
 - Клинические проявления 123
 - Лечение 124
 - Патогенетическая теория формирования 123

Предметный указатель

- Сосудистые когнитивные расстройства** 125—127
 - Лечение и профилактика 125
 - Факторы риска 125
- Соталол** 70, 125—127
- Спироприл** 18
- Спинолактон** 18
- Спонтанное эхоконтрастирование крови** 128
- Статины** 37, 44, 52—55, 84, 128, 129, 141, 159, 173, 175, 188, 193, 200, 216, 221, 241
- Стенокардия** 19, 69, 95, 128, 129, 192, 196, 206, 207, 210, 213, 215, 217, 218, 222, 224, 252
 - Клинический диагноз 129
 - Лечение 129
- Стентирование брахиоцефальных артерий** 77, 130, 251
- Сульпирид** 124
- Суточное мониторирование артериального давления** 28, 38, 116, 130
 - Вариабельность артериального давления 131
 - Индекс времени гипотензии 132
 - Нагрузка давлением 131
 - Суточный профиль артериального давления 130
 - Утренний подъем артериального давления 132

- Талинолол** 20
- Тахикардиомиопатия** 132
- Тахикардия** 11, 14, 61, 62, 90—93, 114, 120, 132, 155
- Телмисартан** 19, 153, 223, 224, 229, 230, 245
- Терапия синкопе** 133
 - Кардиогенные синкопе 133
 - Ортостатические синкопе 134
 - Рефлекторные синкопе 134
- Терапия тромбоцитарными антиагрегантами** 135—141
 - Вторичная профилактика 136
 - Лечение острого ишемического инсульта 136
 - Первичная профилактика 135
- Терутробан** 226
- Тикагрелор** 138, 144
- Тиклопидин** 137, 140, 143, 144, 165, 243, 245, 246
- Тилт-тест** 65, 97, 98, 117, 119, 141
- Тимолол** 20
- Тиоридазин** 124
- Токаинид** 15
- Торасемид** 18, 101
- Транзиторная ишемическая атака** 141
- Трепетание** 34, 61, 62, 93, 133, 141
- Триамтерен** 18
- Триглицериды** 35, 53—56, 82, 84, 142, 150, 171, 175, 227, 231
- Триметазидин** 129
- Трифлузал** 138, 142, 144, 244
- Тромбоцитарные антиагреганты** 25, 48, 77, 136, 142—144
 - Ацетилсалициловая кислота 142
 - Дипиридамол 143
 - Производное хинолинона 144
 - Производные тиенопиридина 143
- Тропонин** 144, 145, 155, 229, 248

- Ударный объем *31, 145*
Ультразвуковая диагностика *145, 146*
Урапидил *17, 49, 101*
Ушко левого предсердия *146, 149*
- Фактор риска *16, 29, 34, 35, 43, 50, 63, 96, 97, 110, 112, 117, 125, 147, 149, 223*
Фелодипин *19*
Фенилин *24*
Фенилэфрин *108, 186, 209, 210*
Фенофибрат *56, 116*
Фентоламин *49, 101*
Фибрилляция желудочков *61, 62, 147*
Фибрилляция предсердий *11—15, 21, 22, 25, 27, 45, 48, 51, 67, 70, 72, 73, 76, 86—88, 93—96, 112, 125, 128, 132, 133, 136, 143, 146, 147—149, 151, 162, 164, 167—170, 174, 179, 180, 182, 192, 194, 197, 201, 203, 214, 215, 218, 222—225, 232, 233, 235, 237—240*
Физические нагрузки *30, 37, 129, 149*
Флувастатин *55*
Флувоксамин *124*
Фозиноприл *18*
Фолиевая кислота *56, 249, 252*
Фондапаринукс *24, 25*
Фракция выброса левого желудочка *13, 52, 59, 86, 132, 150, 152, 159, 168, 171, 174, 229, 240, 250*
Фуросемид *18, 49, 101, 102*
- Хиломикроны *150*
Хинаприл (квинаприл) *18, 195*
Хинидин *12, 15*
Хлорпротиксен *124*
Хлорталидон *17, 18, 171, 172, 236*
Холестерин *35, 43, 52—56, 76, 81, 82, 84, 118, 147, 150, 165, 166, 171, 175, 198, 204—206, 213, 215—217, 219, 227, 228, 231, 236, 238, 239, 246*
Холина альфосцерат *78, 127*
Холтеровское мониторирование *14, 37—40, 65, 69, 73, 94, 120, 129, 149—151, 154—156, 192*
Хроническая сердечная недостаточность *8, 12, 13, 19, 20, 25, 29, 42, 44, 51, 59, 60, 63, 68, 70, 72, 77, 95, 101, 129, 132, 148, 151—153, 157—160, 192, 205, 206, 216, 224, 225, 229, 240, 246, 247, 249, 250*
- Центральная гемодинамика *153*
Центральная регуляция сердечной деятельности *153, 154*
Цереброкардиальный синдром *39, 61, 74, 93, 154—157*
 Вегетативная дисрегуляция сердца *156*
 Кардиальные аритмии *155*
 Морфологические изменения миокарда *154*
 Цереброгенные изменения электрокардиограммы *155*
Церебролизин *78, 127*
Цилнидипин *185, 186*
Цилостазол *138, 144, 183, 184, 187, 192, 193, 195, 196*
Ципрофибрат *55*
Ципрофлоксацин *16*
Циркадный индекс частоты сердечных сокращений *156—157*
Циталопрам *124*
Цитиколин *78, 127*

Предметный указатель

- Чреспищеводная эхокардиография** 10, 11, 34, 67, 76, 96, 105, 149, 157, 163, 164, 189, 190, 226, 231, 243
- Эзетимиб** 55, 171, 197, 198, 207
- Эйкозопентаеновая кислота** 213, 223
- Экстрасистолия** 13, 61, 92, 93, 157
- Электрокардиостимуляция** 14, 39—41, 45, 66, 91, 120, 133, 135, 151, 157, 158
- Эналаприл** 17, 18, 49, 101, 153
- Эндартерэктомия** 158, 159, 167
- Каротидная эндартерэктомия 158
- Продленная эндартерэктомия из коронарных артерий 159
- Эндотелий** 56, 64, 150, 160, 161, 217
- Эндотелиальная дисфункция** 81, 160, 161
- Эноксапарин** 24, 25
- Эплеренон** 18
- Эпросартан** 17, 19, 126, 153, 219, 220
- Эсмолол** 17, 49
- Этакриновая кислота** 18, 101
- Этацитин** 15
- Этмозин** 15
- Эхокардиография** 9, 10, 67, 104, 105, 149, 155, 161—164, 180, 189, 190, 229, 231
- Трансторакальная эхокардиография 162
- Чреспищеводная эхокардиография 163

З.А. Суслина, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина, В.А. Шандалин
**Кардионеврология: Справочное руководство
с обзором клинических исследований**

Издательская группа «ИМА-ПРЕСС»

Подписано в печать 15.09.11

Формат 70x100/16

16,5 печ. л.

24,7 усл.-печ. л

Бумага мелованная офсетная, 80 г/м²

Тираж 3000 экз.

Заказ № 101147

Отпечатано в ООО «Август Борг»

ООО «ИМА-ПРЕСС»

Москва, ул. Житная, д. 14, стр. 1

Заказ книг по телефону: 8 (495) 941-99-61