

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра нервових хвороб

# **ПРОФІЛАКТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

**НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК**

для студентів IV курсу медичного факультету вищих навчальних закладів III-IV рівня акредитації по спеціальності «Лікувальна справа», «Педіатрія», лікарів-інтернів спеціальності «Неврологія», «Загальна (сімейна) практика» лікарів неврологів, сімейних лікарів

Запоріжжя  
2017

УДК 616.831-005-084(075.8)

П 84

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
(протокол № 5 від 25.05.2017 р.)  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі.*

**Автори:**

*О. А. Козьолкін* - д.мед.н., професор;

*А. В. Ревенько* - к.мед.н., доцент;

*С. О. Медведкова* - к.мед.н., доцент;

*А. А. Кузнецов* - к.мед.н., доцент.

**Рецензенти:**

*О. В. Рябоконт* - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету;

*О. В. Крайдашенко* - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології Запорізького державного медичного університету.

П84

**Профілактика цереброваскулярних захворювань** : навч.-метод. посіб. для студентів IV курсу мед. ф-ту вищ. навч. закл. III-IV рівня акредитації по спеціальності «Лікувальна справа», «Педіатрія», лікарів-інтернів спеціальності «Неврологія», «Загальна (сімейна) практика» лікарів неврологів, сімейних лікарів / О. А. Козьолкін, А. В. Ревенько, С. О. Медведкова, А. А. Кузнецов. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. - 97с.

©О. А. Козьолкін, А. В. Ревенько, С. О. Медведкова, А. А. Кузнецов, 2017.  
©Запорізький державний медичний університет, 2017.

## ПРОФІЛАКТИКА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

В двадцять першому сторіччі інсульти є однією з найбільш актуальних медико-соціальних проблем, оскільки щорічно захворювання розвивається у 16 млн. жителів планети, 6 млн. з яких помирають, а інші потребують сторонньої допомоги для догляду за собою, і тільки 8% пацієнтів, що вижили можуть повернутися до повноцінного життя.

У світі майже дві третини випадків інсультів припадає на країни з низьким та середнім рівнем достатку. Якщо захворюваність інсультами в Україні не набагато випереджає показники інших країн, то смертність – значно перевищує таку у порівнянні з Європейськими країнами. За десятилітній період захворюваність інсультами зросла на 16,9% і становила у 2013 році 299,5 на 100 тис. населення. Смертність від цього захворювання зросла на 24% та у 2013 році склала 91,4 на 100 тис. населення.

Також варто зазначити, що на відміну від країн з високим рівнем достатку, в Україні захворюваність і смертність внаслідок інсультів значно перевищують такі показники інфаркту міокарда (у 2013 році – 133,1 на 100 тис. населення та 25,9 відповідно).

Аналіз структури смертності внаслідок інсультів в Україні за десять років продемонстрував, що смертність від ішемічного інсульту зросла на 25,5% (49,9 на 100 тис. населення у 2013 році), а від інших форм інсультів – знизилась: від внутрішньомозкового крововиливу на 5,2% (29,1); від субарахноїдального – на 15,6% (2,7), від інсульту нез'ясованого як крововилив або інфаркт – 50,8% (9,7).

Зростання с від інсультів як в світі, так і в Україні, свідчить про те, що гострі цереброваскулярні захворювання – це державна медична та соціальна проблема, для вирішення якої необхідні реальні зусилля по вдосконаленню системи надання медичної допомоги хворим, у яких вже виник інсульт, а також по організації превентивних дій. Найбільш дієвим та економічно вигідним шляхом є профілактика інсультів.

Основна стратегія профілактики полягає у корекції «модифікуємих» факторів ризику. Основними факторами ризику розвитку інсульту є артеріальна гіпертонія, патологія серця (порушення ритму, ішемічна хвороба серця, гіпертрофія лівого шлуночка та ін.), цукровий діабет, атеросклероз, транзиторна ішемічна атака (ТІА), паління.

Виділяють первинну та вторинну профілактику інсультів. Первинна спрямована на попередження виникнення першого інсульту, а вторинна – на запобігання виникнення повторного інсульту. Таким чином, подальше вдосконалення профілактики інсульту можливе лише в рамках інтегральних напрямків, таких як превентивна кардіоневрологія.

## ПЕРВИННА ПРОФІЛАКТИКА ІНСУЛЬТУ

Первинна профілактика базується на уявленнях про фактори ризику інсульту та можливості їх корекції. Фактори ризику інсульту – це різні клінічні, біохімічні, поведінкові та інші характеристики, властиві окремій людині (окремим популяціям), а також зовнішні впливи, наявність яких вказує на підвищену імовірність розвитку певного захворювання.

Основна мета системи профілактики інсульту – зниження загальної захворюваності і зменшення частоти летальних результатів. Заходи, спрямовані на первинну профілактику інсульту, базуються на популяційній соціальній стратегії профілактики цереброваскулярних захворювань на державному рівні (масова стратегія) та медичної профілактики.

Масова стратегія полягає в досягненні позитивних змін у кожної людини в загальній популяції за допомогою впливу на модифіковані фактори ризику. Стратегія високого ризику передбачає раннє виявлення хворих з груп високого ризику по розвитку інсульту (наприклад, з артеріальною гіпертензією або гемодинамічно значущим стенозом внутрішньої сонної артерії) з подальшим проведенням превентивного медикаментозного і (при необхідності) судинного хірургічного лікування, що дозволяє знизити захворюваність інсультом на 50%. Профілактика інсульту повинна бути індивідуальною і включати немедикаментозні заходи, цілеспрямоване медикаментозне або ангіохірургічне лікування.

Зусилля по оздоровленню нації визначаються 4 основними стратегіями: виробленням національної політики, зміцненням організаційно-кадрового потенціалу, поширенням інформації і навчанням лікарів первинної ланки. Масова (популяційна) стратегія направлена на інформування населення про модифікаційні фактори ризику, які пов'язані з образом життя, та про можливості їх корекції.

Структура превентивних заходів включає інформування населення про чинники ризику через засоби масової інформації та випуск спеціальних листівок і плакатів, а також диспансеризацію населення відповідно до алгоритму первинної профілактики. Відповідно до даного алгоритму за результатами огляду і консультації вузьких фахівців пацієнтів відносять до різних диспансерних груп:

- група А – практично здорові (повторний огляд через 2-3 роки);

- група Б – особи з факторами ризику серцево-судинних захворювань, але без клінічних проявів неврологічних порушень, а також пацієнти, у яких при аускультатії судин шиї був виявлений каротидний шум;

- група В - пацієнти з факторами ризику серцево-судинних захворювань і клінічними проявами неврологічних розладів.

Таким чином, за результатами обстеження виявляють контингент пацієнтів, найбільш схильних до розвитку цереброваскулярних захворювань – категорія високого ризику, групи Б та В.

Пацієнтам груп високого ризику (Б та В) за наявності факторів ризику, які пов'язані зі способом життя, слід давати рекомендації, що спрямовані на підтримку здорового способу життя: відмова від паління, скорочення споживання алкоголю, вживання здорової їжі і дотримання дієти, підвищення фізичної активності, підтримання індексу маси тіла менше 25 кг/м<sup>2</sup> або зниження маси тіла на 5-10% від початкової.

#### **Тактика запобігання першого інсульту:**

1. Визначити хворих з високим ризиком розвитку інсульту.
2. Кількісно оцінити індивідуальний ризик, який може бути знижений при правильній терапії.
3. Визначити вплив проведеної терапії на ризик розвитку інсульту у хворого.
4. Проводити моніторинг подальшого стану хворого в ході терапії.

#### **Напрямки профілактичної роботи**

1. Активне виявлення та адекватне лікування хворих АГ.
2. Попередження кардіоемболічного інсульту у хворих з фібриляцією передсердь.
3. Медикаментозна корекція порушень ліпідного обміну у осіб з ІХС, а також у хворих з атеросклеротичним ураженням сонних артерій.
4. Попередження повторних гострих порушень мозкового кровообігу у хворих з транзиторними ішемічними атаками або «малим» інсультом.
5. Ангіохірургічна корекція при оклюзуючих ураженнях магістральних артерій голови.

#### **Оцінка індивідуального ризику розвитку інсульту**

Відсутність специфічних маркерів розвитку першого інсульту призвело до створення концепції «глобального судинного ризику» та формуванню терапевтичних підходів, спрямованих на його зниження. Основна увага в них сконцентрована на модифіковані фактори ризику розвитку інсультів, що включають артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД), дисліпідемію, фібриляцію передсердь (ФП),

гіпертрофію міокарда лівого шлуночка (ГЛШ), стеноз сонних артерій, протеїнурію, паління, ожиріння, гіподинамію та інше.

Запропонована бальна шкала дозволяє кількісно оцінювати ризик розвитку першого інсульту. Кожному віку відповідає певна кількість балів. До цієї кількості додаються бали, що відповідають рівню систолічного артеріального тиску (САТ) до початку терапії, або досягнуте САТ в ході терапії. Сума балів може скласти від 0 до 20.

#### Кількісна оцінка ризику розвитку першого інсульту (Larry B. et al., 2006)

Бали	Жінки/чоловіки		
	Вік	САТ не лікований	САТ лікований
0	54-56	-/97-105	-/97-105
+1	57-59	95-106/106-115	95-106/106-115
+2	60-62	107-118/116-125	107-113/113-117
+3	63-65	119-130/126-135	114-119/118-123
+4	66-68	131-143/136-145	120-125/124-129
+5	69-72	144-155/146-155	126-131/130-135
+6	73-75	156-167/156-165	132-139/136-142
+7	76-78	168-180/166-175	140-148/143-150
+8	79-81	181-192/176-185	149-160/151-161
+9	82-84	193-204/186-195	161-204/162-176
+10	85	205-216/196-205	205-216/177-205

До сумми додають бали, що відповідають наявності інших факторів ризику.

#### Кількісна оцінка ризику розвитку першого інсульту (Larry B. et al., 2006)

Фактор	Жінки	Чоловіки
Цукровий діабет	+3	+2
Паління	+3	+3
Серцево-судинні захворювання	+2	+4
Фібриляція передсердь	+6	+4
ГЛШ	+4	+5

Загальна сума балів визначає 10-річний ризик розвитку інсульту. Так, наприклад, при сумі в 20 балів ризик розвитку інсульту становить 37%, а при 30 балах у чоловіків - 88%.

Фактори ризику поділяють на ті, що модифікуються, і ті, що не модифікуються. Вік > 60 років, сімейний анамнез інсульту, чоловіча стать, а також попередня транзиторна

ішемічна атака (ТІА) або інсульт є чинниками ризику, які не можуть бути кореговані за сучасних умов. Після 55 років ймовірність виникнення інсульту зростає з віком майже вдвічі на кожні 10 років.

### Фактори ризику інсульту

Ті, що підлягають лікуванню	Ті, що не лікуються
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Артеріальна гіпертензія</li> <li>• Цукровий діабет</li> <li>• Гіперліпідемія</li> <li>• Ожиріння</li> <li>• Паління</li> <li>• Фібриляція передсердь</li> <li>• Стеноз сонних артерій</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вік &gt; 60 років</li> <li>• Сімейний анамнез інсульту</li> <li>• Чоловіча стать</li> <li>• Попередній інсульт або ТІА</li> </ul>

На першому етапі об'єктом профілактичної роботи є працездатне населення - чоловіки і жінки у віці 40-59 років. З метою попередження розвитку первинного або повторного ГПМК слід взяти під диспансерне спостереження пацієнтів наступних груп:

1. Хворі з артеріальною гіпертонією, в тому числі особи з «м'якою» і неускладненою АГ (без ГПМК та ІХС в анамнезі), а також з ізольованою систолічною АГ.
2. Пацієнти з АГ та гіпертонічними церебральними кризами (ГЦК), які також мають суб'єктивні «церебральні скарги», відповідні гіпертонічній ангіоенцефалопатії.

Відповідно до класифікації цереброваскулярних захворювань, ГЦК відносяться до минулих порушень мозкового кровообігу (МПМК), що розвинулись на фоні додаткового підвищення артеріального тиску і виявляються переважно загально мозковою симптоматикою (головний біль, запаморочення, нудота, блювання та ін.). Зазначені скарги з'являються раптово (рідше протягом декількох годин), при цьому різко погіршується загальний стан пацієнта, він змушений лягти в ліжку і звернутися за екстреною медичною допомогою.

Гіпертонічна енцефалопатія характеризується погіршенням пам'яті і працездатності хворих, частими головними болями, запамороченням, нестійкістю при ходьбі. Можливі дизартрія, тремтіння голови і пальців рук, порушення інтелектуальних функцій.

3. Пацієнти, які перенесли ТІА або «малий» інсульт.

ТІА характеризуються раптовим виникненням осередкових неврологічних симптомів (рухові, мовні, координаторні, чутливі та ін.), що розвинулися у хворого із загальним судинним захворюванням (АГ, ІХС, цукровий діабет та ін.) і тривають кілька

хвилин, рідше кілька годин, але не більше доби і закінчуються повним відновленням порушених функцій.

4. Пацієнти з фібриляцією передсердь з метою профілактики кардіогеної синкопальної емболії.

### **Клінічні та інструментально-лабораторні методи діагностики**

Хворим з неускладненою АГ проводиться стандартне обстеження, що включає загальний аналіз крові і сечі, ЕКГ, біохімічний аналіз крові (глюкоза, загальний холестерин і ліпідні фракції), огляд очного дна. Якщо виникають припущення про можливість вторинного характеру АГ, додатково проводяться ультразвукове дослідження нирок, ехокардіографія та ін. Цінну інформацію можуть дати холтеровське моніторування ЕКГ і добове моніторування АТ.

Особливо відповідальним є обстеження осіб, які перенесли ТІА або «малий» інсульт. Застосовуються методики, що дозволяють уточнити патогенетичні механізми розвитку у них ГПМК.

Враховуючи єдність причин і механізмів розвитку інсульту і ТІА, обстеження хворих з ГПМК має бути комплексним і включати наступні заходи:

1. Ультразвукове дослідження магістральних і внутрішньомозкових артерій. Як правило, потрібне проведення дуплексного сканування артерій, що дозволяє виміряти ступінь стенозу, визначити структуру атеросклеротичної бляшки і тим самим оцінити ризик повторного ГПМК. При необхідності виконується церебральна рентгенівська або МР-ангіографія. Вирішується питання про можливість ангіохірургічних втручань (каротидна ендартеректомія, екстра-інтракраніальні мікроанастомози, черезшкірна транслюмінальна ангіопластика зі стентуванням сонних артерій).
2. Поглиблене кардіологічне обстеження (за показаннями): ехокардіографія, холтеровське моніторування ЕКГ, добове моніторування АТ.
3. Дослідження гемореології та системи гемостазу: коагулограма, в'язкість крові, агрегація тромбоцитів.
4. Консультації фахівців: невролога, кардіолога, ангіохірурга.
5. Доцільно проведення КТ або МРТ голови, так як «малий» інсульт і ТІА можуть супроводжуватися розвитком інфаркту мозку.

Запропонований обсяг дослідження повинен здійснюватись у міських спеціалізованих медичних заклад, в міжрайонному або обласному консультативно-діагностичному центрі, що мають відповідну апаратуру і фахівців.



Виявлення пацієнтів починається в кабінеті долікарського прийому (відділення профілактики), куди направляються всі особи, що звернулися в поліклініку. Спеціально навчена медична сестра проводить уніфіковане опитування пацієнта з метою виявлення у нього хвороб системи кровообігу: ІХС, синдром переміжної кульгавості, цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ).

Сімейний лікар планує подальше обстеження пацієнта (ЕКГ, біохімічні дослідження, консультації невролога і кардіолога).

Лікар-кардіолог визначає необхідність проведення ехокардіографії, холтерівського моніторингу ЕКГ, добового моніторингу АТ. Уточнює у важких випадках діагноз АГ, ІХС та інших кардіальних порушень.

Лікар-невролог консультує пацієнтів з можливими ЦВЗ, направляє їх на ультразвукове дослідження магістральних артерій голови, визначає необхідність консультації лікаря-ангіохірурга.

**Як розподіляються обов'язки лікарів різного профілю при здійсненні динамічного (диспансерного) нагляду за пацієнтами, включеними в групи підвищеного ризику?**

Пацієнти з АГ, включаючи тих з них, хто переносив ГЦК, страждає початковими стадіями гіпертонічної ангіоенцефалопатії, а також пацієнти з ІХС, ФП та іншими захворюваннями серця спостерігаються сімейним лікарем.

Під наглядом невролога знаходяться пацієнти, які перенесли ТІА, «малий» інсульт, які страждають на гіпертонічну ангіоенцефалопатію II-III стадії і початковими стадіями гіпертонічної енцефалопатії.

**Чи відрізняється медикаментозне профілактичне втручання від звичайного терапевтичного лікування пацієнтів з АГ, порушеннями ритму серця та іншими станами?**

Медикаментозне клінічне (симптоматичне) лікування проводиться широким колом препаратів з метою корекції різних порушень і скарг пацієнтів, і є зазвичай курсовим. Тривалість лікування і дози препаратів вибираються лікарем самостійно. Медикаментозне профілактичне лікування спрямоване на корекцію конкретних патогенетичних механізмів розвитку ГПМК і може прямо не позначатися на самопочутті пацієнта. Воно проводиться постійно, обмеженим колом препаратів, ефективність яких доказана при проведенні міжнародних контрольованих багатоцентрових досліджень.

**Висновки:**

1. Більшість заходів як первинної, так і вторинної профілактики є подібними і включають:
  - активне виявлення та адекватне лікування хворих з АГ;
  - попередження кардіоемболічного інсульту у хворих з фібриляцією передсердь;
  - медикаментозну корекцію порушень ліпідного обміну у пацієнтів з ІХС, хронічною серцевою недостатністю, АГ, цукровим діабетом.
2. Проведення профілактичної роботи в популяції 40-59 років дозволить зробити її доступною за обсягом для районних поліклінік.
3. Вторинна профілактика ГПМК у хворих, які перенесли ТІА та/або «малий» інсульт, ефективна в разі її патогенетичної обґрунтованості, що вимагає попереднього проведення цілеспрямованого комплексного обстеження хворих.
4. Методичні питання організації профілактичної роботи передбачають етапність її проведення, а також участь у ній середнього медичного персоналу та лікарів різних спеціальностей (сімейний лікар, кардіолог, невролог, ангіохірург).

Важливим завданням сучасної клінічної неврології є профілактика прогредієнтного перебігу хронічної ішемії мозку.

### ***Хронічна недостатність мозкового кровообігу***

**Хронічна недостатність мозкового кровообігу (ХНМК)** - повільно прогресуюча дисфункція мозку, що виникла внаслідок дифузного та/або дрібновогнещеве ураження мозкової тканини в умовах тривало існуючої недостатності церебрального кровопостачання.

*Синоніми ХНМК:* дисциркуляторна енцефалопатія, хронічна ішемія мозку, повільно прогресуюче порушення мозкового кровообігу, хронічна ішемічна хвороба мозку, цереброваскулярна недостатність, судинна енцефалопатія, атеросклеротична енцефалопатія, гіпертонічна енцефалопатія, атеросклеротична ангіоенцефалопатія, судинний (атеросклеротичний) паркінсонізм, судинна (пізня) епілепсія, судинна деменція.

### **Скринінг**

Для виявлення хронічної недостатності мозкового кровообігу доцільно проводити якщо не масове скринінг-обстеження, то хоча б обстеження осіб, які мають основні фактори ризику (артеріальну гіпертензію, атеросклероз, цукровий діабет, захворювання серця і периферичних судин). Скринінг-обстеження повинно включати аускультацию сонних артерій, ультразвукове

дослідження магістральних артерій голови, нейровізуалізації (МРТ) та нейропсихологічне тестування. Вважають, що хронічна недостатність мозкового кровообігу присутня у 80% пацієнтів з стенозуючим ураженням магістральних артерій голови, причому стенози нерідко бувають до певного моменту безсимптомними, але вони здатні при цьому викликати гемодинамічну перебудову артерій на ділянці, розташованій **дистальнее** атеросклеротичних стенозів (ешелоновані до атеросклеротичного ураження мозку), приводячи до прогресування цереброваскулярної патології.

### **Етіологія**

Причини як гострих, так і хронічних порушень мозкового кровообігу однакові. Серед основних етіологічних чинників розглядають атеросклероз і артеріальну гіпертензію, нерідко виявляють поєднання обох цих станів. До хронічної недостатності мозкового кровообігу можуть привести і інші захворювання серцево-судинної системи, особливо ті що супроводжуються ознаками хронічної серцевої недостатності, порушенням серцевого ритму (як постійні, так і пароксизмальні форми аритмії), які нерідко приводять до падіння системної гемодинаміки. Має значення і аномалія судин головного мозку, шиї, плечового поясу, аорти, особливо її дуги, які можуть не проявлятися до розвитку в цих судинах атеросклеротичного, гіпертонічного чи іншого набутого процесу. Велику роль у розвитку хронічної недостатності мозкового кровообігу останнім часом відводять венозній патології, не тільки інтра-, але й екстракраніальних судин. Дуже часто хронічну недостатність мозкового кровообігу виявляють у хворих на цукровий діабет, у них розвиваються не тільки мікро-, але макроангіопатії різної локалізації.

Як правило, енцефалопатія, яка виявляється клінічно, буває змішаної етіології. При наявності основних факторів розвитку хронічної недостатності мозкового кровообігу все інше різноманіття причин даної патології можна трактувати як додаткові причини.

### **Причини хронічної недостатності мозкового кровообігу**

#### ***Основні:***

- атеросклероз
- артеріальна гіпертензія

#### ***Додаткові:***

- хвороби серця з ознаками хронічної недостатності кровообігу
- порушення серцевого ритму
- аномалії судин, спадкові ангіопатії
- венозна патологія

- компресія судин
- артеріальна гіпотензія
- церебральний амілоїдоз
- цукровий діабет
- васкуліти
- захворювання крові

В останні роки розглядають 2 основних патогенетичних варіанти хронічної недостатності мозкового кровообігу. В їх основу покладено морфологічні ознаки – характер пошкодження і переважна локалізація. При дифузному двосторонньому ураженні білої речовини виділяють лейкоенцефалопатичний, або субкортикальний бісвангерівський варіант дисциркуляторної енцефалопатії. Другий – лакунарний варіант з наявністю множинних лакунарних вогнищ. Гострі та хронічні форми ішемічного порушення мозкового кровообігу можуть переходити одна в іншу. Ішемічний інсульт, як правило, розвивається на вже зміненому фоні.

### **Клінічна картина**

Основними клінічними проявами хронічної недостатності мозкового кровообігу можуть бути порушення в емоційній сфері, поліморфні рухові розлади, погіршення пам'яті і здібності до навчання, що поступово призводять до дезадаптації хворих. Клінічні особливості хронічної ішемії мозку – прогресуючий перебіг, стадійність, синдромальність.

*Прийнято виділяти 3 стадії дисциркуляторної енцефалопатії:*

При **I стадії** вищевказані скарги поєднуються з дифузною мікровогнещевою неврологічною симптоматикою у вигляді анізорефлексії, недостатності конвергенції, негрубих рефлексів орального автоматизму. Можливі легкі зміни ходи (зменшення довжини кроку, сповільненість ходи), зниження стійкості і невпевненість при виконанні координаторних проб. Нерідко відзначають емоційно-особистісні порушення (дратівливість, емоційну лабільність, тривожні і депресивні риси). Уже в цій стадії виникають легкі когнітивні розлади нейродинамічного типу: уповільнення і інертність інтелектуальної діяльності, виснаженість, коливання уваги, зменшення об'єму оперативної пам'яті.

**II стадія** характеризується наростанням неврологічної симптоматики з можливим формуванням негрубо вираженого, але домінуючого синдрому. Виявляють окремі екстрапірамідні порушення, неповний псевдобульбарний синдром, атаксія, дисфункцію черепних нервів по центральному типу (прозо- і глосопарез). Скарги стають менш вираженими і не такими значущими для хворого. Поглиблюються емоційні розлади. Когнітивна дисфункція наростає до ступеня помірного, нейродинамічні порушення

доповнюються дізрегуляторними (лобно-підкірковий синдром). У цій стадії можуть з'являтися ознаки зниження професійної та соціальної адаптації.

**III стадія** проявляється наявністю декількох неврологічних синдромів. Розвиваються грубі порушення ходи і рівноваги з частими падіннями, виражені мозочкові розлади, паркінсонічний синдром, нетримання сечі. Знижується критика до свого стану, внаслідок чого зменшується кількість скарг. Можуть з'являтися виражені розлади особистості та поведінки у вигляді разгальмованості, експлозивності, психотичних розладів, апатико-абулічного синдрому.

Призначаючи хворим медикаментозне лікування лікар повинен знати етапи і цілі терапії.

Мета терапії полягає в:

- зниженні темпів прогресування хронічної недостатності мозкового кровообігу;
- усунення і зменшення виразності неврологічних і психічних проявів захворювання;
- попередження розвитку транзиторної ішемічної атаки, первинного або повторного інсульту, інфаркту міокарда, захворювань периферичних артерій;
- призупинення прогресування деменції.

Провідну роль у лікуванні хронічної ішемії мозку, як вже було зазначено, займає лікування основного захворювання, яке є причиною хронічної ішемії мозку.

### ***Попередження ГПМК у хворих з артеріальною гіпертонією***

Артеріальна гіпертонія (АГ) є найважливішим, добре вивченим, що піддається корекції, фактором ризику різних гострих і хронічних форм порушень мозкового кровообігу (геморагічний та ішемічний інсульт, транзиторні порушення мозкового кровообігу, гіпертонічна ангіоенцефалопатія і судинна деменція).

Існує прямий безперервний зв'язок між рівнем АГ і ризиком серцево-судинних захворювань: чим вище показники систолічного та/або діастолічного АГ (у всіх діапазонах їх значення, включаючи «нормальні» параметри), тим вище ризик розвитку, як інсульту, так і інфаркту міокарда.

У всьому світі близько 65% інсультів виникає через АГ. В більшості випадків (80%) лакунарні інфаркти і ураження білої рідини мозку виявляються при інструментальних дослідженнях. Також доведено, що лікування АГ майже на 40% знижує ризик виникнення інсульту.

### **Артеріальна гіпертензія та ризик розвитку ішемічного інсульту**

**(адаптировано по Larry B. et al., 2006)**

<b>Вік</b>	<b>Розповсюдженість, %</b>	<b>Ризик в популяції, %</b>	<b>Відносний ризик</b>	<b>Зниження ризику при терапії</b>
50 років	20	40	4,0	38% зниження ризик
60 років	30	35	3,0	
70 років	40	30	2,0	
80 років	55	20	1,4	
90 років	60	0	1,0	

Критерії діагностики АГ за рівнем АТ умовні, базуються головним чином на результатах досліджень по профілактиці серцево-судинних ускладнень і періодично коригуються.

Згідно рекомендацій Асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії, в світі сучасних даних доцільним буде рекомендувати для всіх гіпертензивних пацієнтів зниження АТ до рівня 130-139/80-85 мм.рт.ст. і можливо ближче до нижнього рівня межі цього рівня.

Гострі повторні підвищення АТ нерідко супроводжуються первинним некрозом стінки артеріол в глибоких відділах мозку, призводять до формування міліарних аневризм і розвитку надалі крововиливу в мозок в результаті розриву такої мікроаневризми. Крім того, АГ має саме безпосереднє відношення до формування основних відомих механізмів розвитку ішемічного інсульту. Так, поряд з гіперхолестеринемією, палінням і цукровим діабетом, АГ - найважливіший фактор ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та атеросклеротичного ураження магістральних артерій голови, тобто вносить свій внесок у розвиток кардіогенних синкопальних, атеротромботичних порушень мозкового кровообігу та артеріо-артеріальної емболії. Гостре підвищення АТ може призводити до розвитку малих глибинних (лакунарних) інфарктів мозку. Нарешті, АГ властиві зміни реологічних властивостей крові і системи гемостазу, що мають істотне значення в розвитку більшості ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Встановлені різні параметри, що характеризують власне АГ і асоціюються з підвищеним ризиком розвитку інсульту при цьому захворюванні:

- рівень як систолічного, так і діастолічного АТ (чим він вищий, тим значніше ризик розвитку інсульту);
- гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, яка може стати причиною як відносної коронарної недостатності, так і порушення ритму серця;
- гіпертонічні церебральні кризи, які можуть призводити до тяжких змін судинної стінки (некроз міоцитів, плазморрагії, фібриноїдних некрозів) і відповідно до вітчизняної

класифікації цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) відносяться до минутих порушень мозкового кровообігу.

З введенням в клінічну практику методики 24-годинного моніторингу АТ, показано несприятливе прогностичне значення таких характеристик АТ, як:

- підвищена варіабельність АТ;
- відсутність наявного в нормі зниження рівня АТ в нічний час;
- значна швидкість ранкового підйому тиску.

В даний час досить чітко визначені *основні принципи профілактичної антигіпертензивної терапії*:

- ❖ застосування антигіпертензивних засобів (АГС) і немедикаментозних методів корекції АТ (відмова від паління і зловживання алкоголем, зниження надмірної маси тіла, оптимізація рівня фізичної активності, зменшення споживання солі);
- ❖ індивідуальний підбір АГС з урахуванням не тільки тяжкості і характеру АГ, але й таких супутніх чинників, як гіпертрофія міокарда, порушення вуглеводного і ліпідного обміну, атеросклеротичне ураження сонних артерій, а також супутніх захворювань (ІХС, цукровий діабет та ін.);
- ❖ переважне використання АГС пролонгованої дії;
- ❖ поступове зниження АТ до наміченого рівня;
- ❖ орієнтування хворого на практично довічне лікування;
- ❖ корекція супутніх факторів ризику.

Найважливішою запорукою успішної терапії АГ є співпраця лікаря і пацієнта. Передбачається довічне лікування АГ, а щоденний прийом препаратів обов'язково призведе до зниження якості життя хворого, лікар повинен провести з ним серію бесід, в яких пояснюється мета, життєва необхідність і перевага контролю АГ для покращення стану здоров'я пацієнта.

Рекомендації лікаря повинні включати такі відомості:

1. З чим пов'язана необхідність довічного лікування АГ.
2. Механізм дії рекомендованих препаратів.
3. Дозування, кількість прийомів препаратів протягом доби.
4. Можливі ускладнення і побічні дії рекомендованих гіпотензивних засобів.
5. Поступовий (протягом 3-4 тижнів) розвиток антигіпертензивного ефекту. У цьому періоді не слід суттєво змінювати як самі препарати, так і їх дозування.
6. Оптимальний рівень АТ для даного хворого, до якого він повинен прагнути. Допустимі коливання АТ, які не потребують корекції антигіпертензивної терапії.

7. Необхідність постійного контролю АТ – вимірювання його в домашніх умовах і в районній поліклініці не тільки при будь-яких погіршеннях загального стану, але й при доброму самопочутті хворого.
8. Слід навчити пацієнта вести щоденник, в якому необхідно відзначати показники АТ, дати його вимірювання, своє самопочуття, антигіпертензивні препарати та їх дози. З перегляду щоденника повинен починатися будь-який візит хворого до дільничного лікаря. Ведення щоденника дисциплінує пацієнта, підвищує його відповідальність за проведену антигіпертензивну терапію, покращує контакт з лікарем.
9. Можливість самостійної корекції хворим доз препаратів при зміні самопочуття.

Лікар також повинен враховувати різні суб'єктивні фактори, що впливають на співпрацю з ним пацієнта, до яких відносяться:

1. Рівень освіти пацієнта.
2. Матеріальне становище хворого, доступність придбання дорогих препаратів.
3. Добре самопочуття пацієнта, незважаючи на підвищені цифри АТ.
4. Порушення пам'яті, інших когнітивних функцій, невротичні розлади (тривога, депресія).

Зниження АТ дозволяє суттєво зменшити частоту виникнення ускладнень. Доведено, що основні позитивні результати лікування зумовлені не застосуванням конкретних груп антигіпертензивних препаратів, а лише фактом зниження АТ. Деякі групи препаратів мають переваги, і тому, за рекомендаціями експертів, вони становлять основу антигіпертензивної терапії та є так званими препаратами першої лінії (першого ряду).

Позитивний вплив антигіпертензивної терапії на смертність та захворюваність у хворих на АГ було доведено у багатьох міжнародних та національних дослідженнях. В останні десятиріччя було показано, що довгостроковий контроль АТ значно зменшує ризик, пов'язаний з артеріальною гіпертензією: зниження діастолічного АТ всього на 5–6 мм рт.ст. зменшує ризик розвитку інсульту впродовж 5 років приблизно на 40 %, а ішемічної хвороби серця — на 15 %. Доведено також, що лікування АГ у людей старших вікових груп (80 років та більше) є дієвим засобом зменшення серцево-судинної захворюваності та смертності серед цієї популяції.

Препарати першої лінії:

- діуретики;
- інгібітори АПФ;
- антагоністи кальцію тривалої дії;
- антагоністи рецепторів ангіотензину II;



— бета-адреноблокатори.

Препарати першої лінії при застосуванні в еквівалентних дозах призводять до однакового зниження АТ та суттєвого зменшення ризику серцево-судинних ускладнень.

Препарати другої лінії:

- альфа-1-адреноблокатори;
- алкалоїди раувольфії;
- центральні  $\alpha_2$ -агоністи (клонідин, гуанфацин, метилдопа);
- агоністи імідазолінових рецепторів (моксонідин);
- прямі інгібітори реніну (аліскірен).

Докази ефективного зниження ризику серцево-судинних захворювань при застосуванні препаратів другої лінії значно менші порівняно з препаратами першої лінії.

Після прийняття рішення про початок терапії встає складне питання про те, препарат якої групи слід вибрати в кожному конкретному випадку. На теперішній час консенсус відносно того, який з класів препаратів більш ефективний, відсутня. В якості засобів первинної профілактики препарати основних груп володіють приблизно однаковим превентивним потенціалом, і на перший план виходить завдання досягнення цільових цифр АТ. На практиці для цього, як правило, потрібно більш ніж один препарат.

Тіазидні і споріднені (індапамід) діуретики та інгібітори АПФ зазвичай розглядаються в якості терапії першої лінії. У дослідженні PROGRESS було показано перевагу комбінованої терапії іАПФ і діуретиками (індапамідом) над монотерапією периндоприлом у вторинній профілактиці інсульту. Це узгоджується з даними метааналізу, що виявили високу ефективність іАПФ лише у вторинній профілактиці ІМ та ІХС (зниження ризику на 22 - 26%), а комбінації іАПФ та діуретиків - також і у вторинній профілактиці інсульту. За даними цих же метааналізів, В-блокатори не впливають на результат захворювання у осіб, які перенесли інсульт або ТІА. За даними метааналізу проведеного Verdecchia і співавт. блокатори кальцієвих каналів перевершують по ефективності іАПФ в профілактиці інсульту.

Останнім часом з'являється все більше непрямих доказів того, що блокатори ангіотензинових рецепторів виявляються ефективнішими препаратами, ніж іАПФ в профілактиці інсульту. Так дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) продемонструвало 25%-ну перевагу лозартану над атенололом щодо зниження ризику інсульту. У підгрупі пацієнтів з ізольованою систолічною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ) прийом лозартану приводив до 40% -го зниження ризику інсульту. Кандесартан показав свою ефективність відносно поліпшення прогнозу

хворих інсультом в дослідженні ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors).

Перевагу у лікуванні артеріальної гіпертензії слід надавати фіксованим комбінаціям.

**Оптимальними є такі комбінації:**

- інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)+антагоніст Са
- інгібітор АПФ+діуретик (тіазидоподібний)
- блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА)+ антагоніст Са
- БРА+ діуретик (тіазидоподібний)
- інгібітор АПФ+антагоніст Са+діуретик (тіазидоподібний)
- БРА+антагоніст Са+діуретик (тіазидоподібний)

**Висновки:**

1. АГ – першочерговий фактор ризику розвитку ішемічного, геморагічного інсультів, ТІА, гіпертонічної ангіоенцефалопатії і судинної деменції. Її наявність збільшує ризик інсульту в 3-4 рази.
2. АГ діагностується, якщо у пацієнта при повторних вимірах АТ виявляється вище 140/90 мм.рт.ст., незалежно від того, перевищують зазначений рівень обидва показники (систоличний або діастолічний АТ) або один з них.
3. Відсутні вікові норми рівня артеріального тиску. Критерії діагностики АГ єдині для всіх осіб старше 18 років.
4. Антигіпертензивна терапія дає подібний ефект щодо попередження ГПМК і хронічних форм ЦВЗ у хворих з різними варіантами АГ - «м'якої», систоло-діастолічної та ізольованою систолічною АГ. Постійна адекватна антигіпертензивна терапія, що проводиться протягом декількох років, знижує ризик розвитку інсульту у хворих з АГ в 2 рази. Антигіпертензивна терапія у хворих віком понад 80 років не менш ефективна, ніж у молодих. При цьому цільові значення АТ для хворих віком понад 80 років <150/80 мм.рт.ст.

***Попередження ГПМК у хворих з фібриляцією передсердь та іншими захворюваннями серця***

В останні роки активно розвивається нова міждисциплінарна галузь досліджень – кардіоневрологія. Це пов'язано впершу чергу з впровадженням в клінічну практику сучасних методів діагностики, що значно розширили наші знання про зв'язки патології серця і мозку. Окремі захворювання серця мають більш істотне значення в розвитку порушень кровопостачання мозку, ніж було прийнято вважати раніше.

До незалежних факторів ризику розвитку інсульту відносять перенесений інфаркт міокарда, стенокардію, фібриляцію передсердь і серцеву недостатність. Виділяють два основних патогенетичних механізми розвитку «кардіогенних» інсультів при патології серця: 1) кардіоемболічний; 2) гемодинамічний.

*Кардіоемболічний інсульт* відбувається внаслідок оклюзії церебральної судини фрагментом тромбу чи іншого ембологенного субстрату, що утворився в порожнинах серця або на його клапанах.

*Гемодинамічний інсульт* може розвинути у хворого з: стенозуючим ураженням магістральних артерій голови за наявності станів, що призводять до зменшення серцевого викиду і хвилинного об'єму крові, таких як гострий інфаркт міокарду або нестабільна стенокардія, а також пароксизми миготливої тахіаритмії, нерідко супроводжуються значними коливаннями рівня артеріального тиску; порушенням провідності, що ведуть до брадіаритмії і епізоди «німої» транзиторної ішемії міокарда. Зниження церебральної перфузії у цих хворих може провокуватися і зовнішніми факторами, такими як надмірне зниження артеріального тиску під час сну, прийом гарячої ванни, неадекватне дозування антигіпертензивних препаратів. У багатьох хворих з кардіогенним ішемічним інсультом патогенетично значущі серцеві аритмії, а також мінуща ішемія міокарду протікають асимптомно і виявляються тільки за допомогою холтерівського моніторингу електрокардіограми (ЕКГ). Виявленню патології серця допомагає ЕКГ.

#### **Етіологічні фактори ризику фібриляції передсердь**

<b>Серцево-судинна патологія</b>	<b>Екстракардіальна патологія</b>
АГ	Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ)
ІХС	Синдром «Недільного серця»
Вроджена та набуті вади серця (ВВС, НВС)	Захворювання щитоподібної залози
Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП)	Електролітні порушення (гіпокаліємія)
Дилятаційна кардіоміопатія (ДКМП)	Дисбаланс вегетативної нервової системи
Тромбоембалія легеневої артерії (ТЕЛА)	
Гострий міокардит	
Післяопераційні аритмії	

Високий ризик розвитку кардіоеMBOLічного інсульту у хворих на інфекційний ендокардит, кардіоміопатію, ревматичний стеноз мітрального клапану з миготливою аритмією, крупновогнещевим інфарктом передньої стінки міокарду лівого шлуночка. Миготлива аритмія при хронічних формах ІХС та АГ відноситься до захворювань з помірним ризиком церебральної емболії. Згідно з даними REACH - реєстра із 37724 пацієнтів зі стабільною ІХС фібриляція передсердь спостерігається у 12,5% і з нею пов'язують розвиток близько половини всіх випадків кардіоеMBOLічного інсульту. Наявні дані систематизовані в таблиці.

**Ризик розвитку кардіоеMBOLічного інсульту (D. G. Sherman, 1991)**

<b>Високий ризик (більш ніж 6% на рік)</b>	<b>Помірний ризик (3-5% на рік)</b>	<b>Низький ризик (менш ніж 1% на рік)</b>
Міксосома передсердя	Меготлива аритмія при ІХС	Пролапс мітрального клапану у молодих жінок
Інфекційний ендокардит	Стеноз мітрального клапану без фібриляції передсердь	Дрібновогнещевий інфаркт міокарду
Кардіоміопатії	Тиреотоксикоз з фібриляцією передсердь	Кальцифікація кільця мітрального клапану
Стеноз мітрального клапану з фібриляцією передсердь	Пролапс мітрального клапану з міксоматозними змінами	
Обширний інфаркт передньої стінки лівого шлуночка	Аневризма стінки лівого шлуночка	

Фібриляція передсердь, незалежно від проявів та форми аритмії, суттєво підвищує ризик розвитку мозкового ішемічного інсульту (МІІ). У порівнянні з рівнем ризику МІІ на тлі синусового ритму наявність неклапанної ФП підвищує ризик інсульту в 5 разів, ФП за наявності мітрального стенозу - в 20 разів, при цьому на тлі ФП відзначається підвищення ризику повторного інсульту, збільшення показників смертності та інвалідизації пацієнтів. Порушення мозкового кровообігу за наявності ФП також виявляються значно важчими за перебігом і наслідками. Все це визначає значимість і необхідність своєчасної профілактики церебральних емболічних ускладнень у хворих з фібриляцією передсердь. У зниженні ризику розвитку МІІ за наявності ФП велику роль відіграє проведення обґрунтованої антитромботичної терапії (АТТ).

Перелік антитромботичних препаратів, які рутинно використовуються для профілактики МІІ у пацієнтів з неклапанною ФП, включає антикоагулянти (нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярні гепарини (НМГ), варфарин, 4) прямиий інгібітор тромбіну (ПІТ), інгібітори фактору Ха (ІФ Ха)) та антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота (АСК), клопідогрель).

Хоча антикоагулянти за даними ряду рандомізованих клінічних досліджень (РКД) ефективно знижують ризик МІІ, їх використання пов'язане з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень. Антиагреганти (окремо або в комбінації) менш ефективні, ніж варфарин, краще переносяться деякими пацієнтами та асоційовані з низьким ризиком внутрішньомозкових крововиливів.

Рішення про проведення АТТ має бути засноване на оцінці ризику МІІ за допомогою спеціальних шкал, зокрема - шкали CHA2DS2-VASc. Ця шкала (порівняно зі шкалою CHADS2, яка використовувалася раніше) має більш широкий діапазон оцінок (від 0 до 9) та включає більшу кількість факторів ризику (додатково - жіноча стать, вік 65-74 років, захворювання судин). За даними Датського реєстра, оцінка за шкалою CHA2DS2-VASc краще визначає ризик МІІ серед пацієнтів з базовою оцінкою за CHADS2 0-1 бал.

#### Шкала оцінки ризику розвитку МІІ CHA2DS2-VASc

Фактори ризику	Бали
Congestive heart failure or Left ventricular systolic dysfunction – хронічна серцева недостатність	1
Hypertension – артеріальна гіпертензія	1
Age – вік $\geq 75$ лет	2
Diabetes mellitus – цукровий діабет	1
Stroke or TIA or thromboembolism – наявність МІІ чи транзиторного ішемічного нападу в анамнезі	2
Vascular disease – судинні захворювання	1
Age – вік 65—74 роки	1
Sex category – жіноча стать	1

#### Очікувана частота МІІ за рік з урахуванням сумарного балу за шкалою CHA2DS2-VASc

Сума балів за шкалою CHA2DS2-VASc	Очікувана частота МІІ за рік
-----------------------------------	------------------------------

0	0%
1	1,3%
2	2,2%
3	3,2%
4	4,0%
5	6,7%
6	9,8%
7	9,6%
8	6,7%
9	15,2%

За даними іншого дослідження, оцінка за CHA2DS2-VASc дозволяє більш чітко визначати рекомендації до АТТ у порівнянні зі шкалою CHADS2. Зокрема встановлено, що утримання від призначення АТТ для профілактики МІІ у пацієнтів з ФП можливе лише у випадках, коли значення за шкалою CHA2DS2-VASc складає 0 балів дозволяє, тоді як значення  $\geq 1$  бал є підставою для призначення АТТ у зазначеного контингенту хворих.

### ***1. Застосування антиагрегантів для профілактики МІІ у хворих на ФП.***

Нове керівництво АНА/ACC/HRS щодо ведення пацієнтів з ФП відрізняється від більш ранніх документів ослабленням позицій АСК як препарату для профілактики МІІ за наявності ФП. Це рішення експерти обґрунтовують недостатністю доказів на користь застосування препаратів АСК за даними завершених РКД (SPAF-1 - єдине дослідження, в якому продемонстрована користь від монотерапії АСК у профілактиці МІІ серед пацієнтів з ФП).

Можливості комбінації клопідогрель + АСК у профілактиці МІІ оцінювалися у дослідженні ACTIVE-W. Це дослідження було припинено достроково, оскільки у пацієнтів з середньою оцінкою за CHADS2 2 бали комбінація клопідогрелю (75 мг 1 раз на день) та АСК (75-100 мг 1 раз на день) виявилася менш ефективною, ніж варфарин у дозі, яка підтримувала міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у діапазоні 2,0-3,0. У дослідженні ACTIVE-W було виявлено зниження ризику розвитку МІІ на фоні прийому варфарину на 40% (95% довірчий інтервал (ДІ) 18-56%,  $p < 0,001$ ) порівняно з подвійною антитромбоцитарною терапією (ПАТ).

У дослідженні ACTIVE-A проводилося порівняння комбінації клопідогрель + АСК з монотерапією АСК у пацієнтів з ФП, які не підходили для терапії

пероральним антикоагулянтом (ПАК) та мали один або більше додаткових факторів ризику МІІ [5]. ПАТ знизилася відносний ризик (ВР) МІІ на 28% (95% ДІ 17-38%,  $p < 0,0002$ ) порівняно з монотерапією АСК. Серйозні кровотечі виникали на тлі ПАТ на 57% частіше (95% ДІ 29-92%,  $p < 0,001$ ). Абсолютні відмінності показників між групами були незначні - в групі ПАТ частота великих судинних подій знизилася на 0,8% на рік, частота серйозних кровотеч збільшилася на 0,7% на рік. Результати досліджень ACTIVE-W та ACTIVE-A показали, що профілактика МІІ регульованою дозою варфарину значно ефективніше, ніж застосування ПАТ, а ПАТ - ефективніше монотерапії АСК.

Дослідження, присвячені прямому порівнянню комбінації клопідогрель + АСК і нових пероральних антикоагулянтів, не проводилися. Проте існують дані щодо прямого порівняння АСК та ІФ Ха апіксабану у дослідженні AVERROES (5599 пацієнтів, які не підходили для терапії варфарином). Учасники дослідження були рандомізовані на прийом апіксабану 5 мг двічі на день (або 2,5 мг 2 рази на день за наявності двох з наступних трьох параметрів: вік  $\geq 80$  років, вага  $\leq 60$  кг, сироватковий рівень креатиніну  $\geq 5$  мг/дл) або АСК 81 мг або 325 мг 1 раз на добу. Первинною кінцевою точкою дослідження був розвиток будь-якого інсульту або системної тромбоемболії (ТЕ). Після середнього періоду спостереження (1,1 року) дослідження було передчасно припинено внаслідок доведеної переваги апіксабану над АСК у первинній профілактиці МІІ за наявності ФП. Міжгрупових відмінностей за частотою серйозних кровотеч зафіксовано не було.

Призначення антиагрегантів в якості агентів для здійснення АТТ з метою профілактики МІІ у пацієнтів з ФП є доцільним лише у випадках, коли значення за шкалою CHA2DS2-VASc складає 1 бал і застосування ПОАК є неможливим. У зазначеного контингенту хворих повинна застосовуватися ПАТ у вигляді комбінації клопідогрель 75 мг 1 раз на добу + АСК 75-100 мг 1 раз на добу. Підставою для обов'язкового призначення антикоагулянтів з метою профілактики МІІ у пацієнтів з ФП виступає значення за шкалою CHA2DS2-VASc  $\geq 2$  бали.

## ***II. Застосування варфарину для профілактики МІІ у хворих на ФП.***

У шести РКД (2900 пацієнтів), які були присвячені порівнянню дози варфарину у дозі, яка підтримувала МНВ у діапазоні 2,0-3,0, з плацебо або відсутністю лікування, доведено, що застосування варфарину сприяє зниженню відносного ризику МІІ на 64% (95% ДІ 49-74 %). Зниження абсолютного ризику МІІ склало 2,7% в рік: NNT (кількість пацієнтів, яких необхідно пролікувати для

профілактики одного несприятливого виходу) для запобігання одного первинного МІІ - 37; NNT для пацієнтів з наявністю в анамнезі інсульту або транзиторного ішемічного нападу (ТІН) - 12.

Кокранівський огляд, в якому проведено порівняння варфарину з плацебо серед пацієнтів з відсутністю в анамнезі гострих церебральних подій, показав, що терапія варфарином асоціюється зі значним зниженням ризику МІІ та комбінованої кінцевої точки, яка включає інсульт, інфаркт міокарда або судинну смерть. Абсолютне зниження ризику склало близько 2,6% в рік для пацієнтів без інсульту/ТІН в анамнезі. Таким чином, застосування варфарину запобігає близько 25 МІІ на рік серед 1000 пролікованих хворих. Зниження відносного ризику було послідовним у різних дослідженнях.

У двох окремих кокранівських оглядах проводилася оцінка ефективності та безпеки застосування пероральних антикоагулянтів (ПОАК) у порівнянні з антиагрегантами за наявності неклапанної ФП. Один огляд включав пацієнтів без анамнезу МІІ/ТІН, інший - з наявністю в анамнезі МІІ/ТІН. У пацієнтів без наявності в анамнезі МІІ/ТІН терапія ОАК асоціювалася зі значним зниженням ризику МІІ у порівнянні з антиагрегантами. Перехід з антиагрегантів на ПОАК дозволяв попередити близько 19 інсультів на рік серед 1000 пацієнтів з ФП, які отримували ПОАК. Ризик внутрішньочерепних крововиливів (ВЧК) значно збільшувався на фоні прийому ПОАК, але частота серйозних екстракраніальних кровотеч значно не відрізнялася між групами. Аналогічно, у пацієнтів з наявністю в анамнезі МІІ або ТІА застосування ПОАК у порівнянні з антиагрегантами асоціювалося зі значним зниженням ризику всіх основних судинних подій і повторного інсульту. Ризик кровотеч, у тому числі будь-яких ВЧК та великих екстракраніальних кровотеч, був вище на фоні прийому ПОАК.

У дослідженні ВАФТА проводилася оцінка ефективності варфарину у порівнянні з АСК серед літніх пацієнтів старше 75 років з підвищеним ризиком МІІ. Було виявлено перевагу варфарину перед АСК у запобіганні МІІ без значного збільшення ризику кровотечі. Щорічний ризик екстракраніальних кровотеч склав 1,4% у групі варфарину і 1,6% - у групі АСК.

Суттєво знизити ризик геморагічних ускладнень дозволяє вибір стартової дози варфарину з урахуванням поліморфізму генів VKORC1-1639/3673, CYP4F2 V433M, GGCX rs11676382 та CYP2C9, які визначають швидкість біотрансформації варфарину. Удосконалений алгоритм вибору стартової дози варфарину Gage на



підставі результатів фармакогенетичного дослідження міститься на сайті [www.warfarindosing.org](http://www.warfarindosing.org) у вільному для використання доступі.

### ***III. Застосування нових пероральних антикоагулянтів для профілактики МП у хворих на ФП.***

Раніше варфарин був єдиним ПОАК, що рекомендувався для застосування при ФП. У нове керівництво АНА/ACC/HRS щодо ведення пацієнтів з ФП включені рекомендації із застосування трьох нових, нещодавно зареєстрованих для використання у пацієнтів з неклапанною ФП, пероральних антикоагулянтів (НПОАК) дабігатрану, ривароксабану й апіксабану. Дабігатран є першим НПОАК, який був схвалений FDA для застосування з метою зниження ризику МП у пацієнтів з неклапанною ФП. Дабігатран порівнювали з варфарином у дослідженні RE-LY. Відносно первинних виходів дабігатрану у дозі 150 мг 2 рази на день перевершував варфарин, а дабігатран в дозі 110 мг 2 рази в день не поступався за ефективністю варфарину. У порівнянні з варфарином ризик геморагічних інсультів був значно нижче (на 74%) на тлі прийому обох доз дабігатрану. Ризик серйозних кровотеч був значно нижче на тлі прийому дабігатрану в дозі 110 мг 2 рази на добу, але не в дозі 150 мг 2 рази на добу. Обидві дози показали менші рівні ВЧК та загрозливих для життя кровотеч, тоді як частота шлунково-кишкових кровотеч була вище в групі пацієнтів, які отримували дабігатрану в дозі 150 мг 2 рази на день, ніж у групі варфарину. Наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) було пов'язане з підвищеним ризиком кровотечі як для дабігатрану, так і для варфарину. За результатами цього дослідження FDA затвердила дозу дабігатрану 150 мг 2 рази на день, а також, ґрунтуючись на результатах фармакологічного моделювання, схвалила застосування препарату в дозі 75 мг 2 рази на день для пацієнтів з низьким кліренсом креатиніну (15-30 мл/хв), хоча ця доза не була вивчена в клінічних дослідженнях. Для первинної кінцевої точки ефективності і ризику ВЧК результати були порівнянними по всьому спектру оцінок за шкалою CHADS2. У хворих молодше 75 років застосування обох доз дабігатрану було пов'язано з меншим ризиком ВЧК та екстракраніальних кровотеч, ніж прийом варфарину. У пацієнтів 75 років і старше обидві дози дабігатрану були пов'язані зі зниженням ризику ВЧК, при цьому частота екстракраніальних кровотеч була однаковою або більшою при використанні дабігатрану в порівнянні з варфарином. Переваги дабігатрану в порівнянні з варфарином в аспекті ефективності та безпеки були подібними в групах пацієнтів з пароксизмальною, персистуючою та

постійною формами ФП. Проведений FDA післяреєстраційний аналіз показав, що застосування дабігатрану у порівнянні з варфарином не асоційоване з підвищенням частоти шлунково-кишкових кровотеч та ВЧК. Ретроспективний аналіз 1989 випадків електричної кардіоверсії виявив дуже низьку 30-добову частоту розвитку МІ після процедури на тлі застосування дабігатрану (0,6% - для варфарину, 0,3% - для дабігатрану 150 мг 2 рази на день і 0,8% - для дабігатрану 110 мг 2 рази на день). Більшість пацієнтів отримували НПОАК протягом 23 тижнів до кардіоверсії.

У дослідженні RE-LY був виявлений дисбаланс за частотою випадків інфаркту міокарда в групах дослідження - 0,8%, 0,8% та 0,6% в рік для пацієнтів, рандомізованих на прийом дабігатрану 150 мг 2 рази на добу, дабігатрану 110 мг 2 рази на добу та варфарину відповідно ( $p=0,09$ ). Абсолютна частота результату в популяції була низькою. Мета-аналіз РКД дабігатрану виявив статистично значуще збільшення ризику інфаркту міокарда та гострого коронарного синдрому у пацієнтів, рандомізованих на прийом цього НПОАК. Інтерпретувати отримані результати слід з обережністю, враховуючи численні обмеження цього типу аналізу. Більш того, останній аналіз сукупності даних щодо застосування дабігатрану в США не виявив подібного зв'язку, що було відзначено в недавно опублікованому прес-релізі.

Ривароксабан - другий НПОАК, схвалений FDA для зниження ризику МІ у пацієнтів з неклапанною ФП. Докази на користь застосування ривароксабану були отримані в дослідженні ROCKET AF. Дослідження продемонструвало не меншу ефективність ривароксабану в порівнянні з варфарином, однак при аналізі популяції рандомізованих пацієнтів перевагу ривароксабану перед варфарином доведено не було ( $p=0,12$ ). Частота серйозних кровотеч була порівнянною в групах ривароксабану й варфарину, але ривароксабан продемонстрував менший ризик фатальних кровотеч та ВЧК. Наприкінці дослідження після переходу у відкриту фазу лікування частота МІ на фоні прийому ривароксабану була вищою в порівнянні з варфарином. У той же час, за даними ретроспективного аналізу, показники ризику МІ після планової тимчасової відміни ривароксабану у порівнянні з варфарином у дослідженні ROCKET AF не мали суттєвих відмінностей. У ROCKET AF зниження функції нирок було незалежним предиктором розвитку МІ.

Апіксабан був також схвалений FDA для використання у пацієнтів з ФП. Цей НПОАК оцінювався в двох клінічних дослідженнях. У дослідженні ARISTOTLE

апіксабан у дозі 5 мг 2 рази на добу показав значну перевагу перед варфарином з меншою загальною частотою МПІ та серйозних кровотеч. У пацієнтів, які отримували апіксабан, було зареєстровано значно меншу кількість ВЧК, однак частота шлунково-кишкових кровотеч була порівнянною в групах варфарину та апіксабану. Серед пацієнтів в групі апіксабану було менше смертей, ніж серед хворих, які отримували варфарин. У дослідженні ARISTOTLE переваги апіксабану не залежали від типу ФП, профілю ризиків, оцінки за шкалами CHADS2 або CHA2DS2-VASc та наявності МПІ в анамнезі.

У дослідженні AVERROES апіксабан порівнювався з АСК. Після середнього періоду спостереження 1,1 року дослідження було передчасно припинено внаслідок доведеної переваги апіксабану над АСК з точки зору профілактики МПІ при порівнянному ризику кровотеч.

Інші інгібітори фактора Ха, в тому числі едоксабан та бетріксабан проходять вивчення, але ще не схвалені експертами FDA.

Вибір агентів для АТТ залежить визначається великою кількістю факторів, у тому числі клінічними параметрами, відданням переваги з боку лікаря та пацієнта і, в деяких випадках, від вартості препарату, оскільки НПОАК в даний час коштують значно дорожче варфарину. Якщо пацієнт стабільний, легко контролюється та задоволений застосуванням варфарину, препарат не треба замінювати на НПОАК. Тим не менш важливо обговорити можливість прийому НПОАК з пацієнтами, які є кандидатами на їх застосування.

Всі три НПОАК мають переваги перед варфарином, пов'язані з більш передбачуваними фармакологічними профілями, меншою кількістю фармацевтичних взаємодій, відсутністю серйозного впливу з боку їжі, меншим ризиком ВЧК. Нові ПОАК швидко розвивають свої ефекти і швидко закінчують дію, тому проміжна терапія (бліджінг-терапія) парентеральними антикоагулянтами на початковому етапі прийому НПОАК та за необхідності короткочасної відміни НПОАК у зв'язку з проведенням інвазивних процедур не обов'язкова. Проте при використанні НПОАК дуже важливий суворий комплаєнс з боку пацієнта. Також необхідно враховувати відсутність антидотів для НПОАК.

Важливо відзначити, що пацієнти з механічними клапанами серця або гемодинамічно значущим мітральним стенозом були виключені з усіх трьох основних РКД НПОАК, тому ці пацієнти в якості АТТ повинні отримувати варфарин.

За наявності ХХН необхідна корекція дози НПОАК.

**Вибір дози ПОАК для пацієнтів з неклапанною ФП та ХНН**

<b>Функція нирок</b>	<b>Варфарин</b>	<b>Дабігатран</b>	<b>Ривароксабан</b>	<b>Апіксабан</b>
Нормальна/легке порушення (ШКФ>60 мл/хв)	Корекція дози для досягнення МНВ 2,0-3,0	150 мг 2 рази на добу	20 мг 1 раз на добу разом із прийомом їжи увечері	5 чи 2,5 мг 2 рази на добу
Помірне порушення (ШКФ 30-60 мл/хв)	Корекція дози для досягнення МНВ 2,0	150 мг 2 рази на добу чи 110 мг 2 рази на добу	15 мг 1 раз на добу разом із прийомом їжи увечері	5 чи 2,5 мг 2 рази на добу
Тяжке порушення (ШКФ 15-30 мл/хв)	Корекція дози для досягнення МНВ 2,0	75 мг 2 рази на добу	15 мг 1 раз на добу разом із прийомом їжи увечері	Не має рекомендації
Термінальна стадія ХНН без діалізу (ШКФ<15 мл/хв)	Корекція дози для досягнення МНВ 2,0	Не рекомендоване	Не рекомендоване	Не має рекомендації
Термінальна стадія ХНН з діалізом (ШКФ<15 мл/хв)	Корекція дози для досягнення МНВ 2,0	Не рекомендоване	Не рекомендоване	Не має рекомендації

За наявності важкої ХХН або термінальної стадії хронічної ниркової недостатності препаратом вибору для проведення АТТ у хворих на ФП залишається варфарин.

Одним з надійних інструментів підвищення безпеки застосування варфарину та НПОАК для профілактики МП у пацієнтів з ФП є визначення ризику геморагічних ускладнень за допомогою шкали HAS-BLED.

### Шкала оцінки ризику кровотеч HAS-BLED

Фактори ризику	Бали
<b>Hypertension</b> – артеріальна гіпертензія (рівень систолічного артеріального тиску >160 мм рт.ст.)	1
<b>Abnormal renal/liver function</b> – порушення функції печінки (тяжке хронічне захворювання або підвищення сироваткового рівня загального білірубину >2 разів від верхньої межі норми у поєднанні з підвищення сироваткового рівня печінкових трансаміназ >3 разів від верхньої межі норми) або нирок (потреба у діалізі, стан після трансплантації нирки або сироватковий рівень креатиніну >200 мкмоль/л) (по 1 балу за кожен з факторів)	1 або 2
<b>Stroke</b> – наявність інсульту в анамнезі	1
<b>Bleeding history or predisposition</b> – наявність кровотечі в анамнезі або схильності до кровотечі	1
<b>Labile INR</b> – лабільне МНВ	1
<b>Elderly</b> - вік >65 років	1
<b>Drugs/alcohol concomitantly</b> - деякі ліки (зокрема антиагреганти, нестероїдні протизапальні засоби) або алкоголь (по 1 балу за кожен з факторів)	1 або 2

Значення за шкалою HAS-BLED  $\geq 3$  балів асоційоване з високим ризиком геморагічних ускладнень і вимагає прискіпливого контролю та спостереження за станом пацієнта. Згідно з дослідженнями Euro Heart Survey и HEMORR2HAGES шкала HAS-BLED продемонструвала кращу точність при прогнозуванні ризику розвитку важких кровотеч. Перевага цієї шкали над іншими шкалами в тому, що вона є більш доступною для застосування у рутинній клінічній практиці, оскільки складається з клінічних параметрів, визначення яких доступне лікарю ще до початку терапії.

Важливим є те, що оцінка за шкалою HAS-BLED лише допомагає виявити тих пацієнтів, у яких треба проводити АТТ з обережністю, і не має на меті визначення критеріїв для скасування АТТ. Шкала HAS-BLED дозволяє виявити фактори ризику геморагічних ускладнень, які піддаються корекції. Це - контроль артеріального тиску, відміна нестероїдних протизапальних препаратів, відмова від надмірного вживання алкоголю та ін.

Нижче викладені основні рекомендації щодо профілактики МІІ у пацієнтів з ФП.

### **Рекомендації щодо профілактики МІІ у пацієнтів з ФП**

Рекомендації	Клас	Рівень доказовості
АТТ повинна ґрунтуватися на спільному прийнятті рішень, обговоренні ризиків МП та кровотеч і переваг пацієнта	I	C
Вибір препарату для АТТ ґрунтується на оцінці ризику МП	I	B
Для оцінки ризику МП за наявності неклапанної ФП рекомендується використовувати шкалу CHA2DS2-VASc	I	B
Варфарин рекомендується використовувати за наявності механічних клапанів серця, при цьому рівень МНВ повинен визначатися в залежності від типу та розташування протеза	I	B
У пацієнтів з наявністю в анамнезі МП, ТІН або оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc > 2 балів рекомендується застосовувати ПОАК. Це може бути:		
- Варфарин	I	A
- Дабігатран, ривароксабан або апіксабан	I	B
При використанні варфарину визначати рівень МНВ слід мінімум раз на тиждень на початковому етапі терапії та щомісяця - в стабільній фазі лікування	I	A
При неможливості підтримувати цільове МНВ рекомендується застосування ПІТ або ІФ Ха	I	C
Періодично треба проводити переоцінку потреби пацієнта в АТТ, вибору препарату для АТТ, а також ризику МП і геморагічних ускладнень	I	C
Пацієнтам з штучним серцевим клапаном у випадку перерви в прийомі варфарину рекомендується проміжна терапія із застосуванням НМГ або НФГ. Ця терапія повинна врівноважити ризик інсульту та кровотечі	I	C
За відсутності клапанного протезу рішення про проведення проміжної терапії при перериванні терапії варфарином або НПОАК на час виконання хірургічних маніпуляцій/процедур повинно врівноважувати ризику МП та кровотечі з урахуванням тривалості періоду відсутності антикоагуляції	I	C
Оцінку функції нирок слід проводити до початку прийому	I	B

ПІТ або ІФ Ха, а потім повторювати за клінічними показаннями і принаймні щорічно		
За наявності тріпотіння передсердь рекомендується проводити АТТ при тому ж профілі ризиків, який є підставою для АТТ за наявності ФП	I	C
За наявності неклапанної ФП та оцінці за шкалою CHA2DS2-VASc 0 балів доцільно відмовитися від проведення АТТ	Ia	B
При оцінці за шкалою CHA2DS2-VASc $\geq 2$ балів та за наявності термінальної стадії ХНН (ШКФ < 15 мл/хв) або в умовах гемодіалізу доцільно призначати варфарин	Ia	B
За наявності неклапанної ФП та оцінці за шкалою CHA2DS2-VASc 1 бал можна розглядати як відмову від АТТ, так і призначення ОАК або препарату АСК	Iib	C
За наявності помірної або тяжкої ХХН та оцінці за шкалою CHA2DS2-VASc $\geq 2$ балів можна розглянути можливість зменшення дози ПІТ або ІФ Ха	Iib	C
За наявності показань до черезшкірних коронарних втручань можна розглянути можливість застосування металевого стента для мінімізації тривалості ПАТ	Iib	C
Після коронарної ревазуляризації у пацієнтів з оцінкою за шкалою CHA2DS2-VASc $\geq 2$ балів може бути доцільним комбіноване застосування ПОАК з клопідогрелем, але без АСК	Iib	B
За наявності ФП та термінальної стадії ХНН або виконанні гемодіалізу застосування ПІТ (дабігатран) та ІФ Ха (ривароксабан) не рекомендується через відсутність доказових даних про співвідношення користі та ризиків такої терапії	III (немає користі)	C
ПІТ дабігатран не слід використовувати за наявності механічного клапану серця	III (шкода)	B



Інсульт є частим ускладненням гострого інфаркту міокарду і розвивається у 1-3% цих хворих. При інфаркті передньої стінки лівого шлуночка серця інсульт трапляється в 2 рази частіше і буває, в цьому випадку, зазвичай кардіоеMBOLІЧНИМ. Його причиною стають пристінкові тромби в лівому шлуночку (утворюються у 40% хворих з інфарктом передньої стінки), хоча можливий розвиток і гемодинамічного інсульту. Ризик розвитку інсульту особливо великий у перші тижні гострого інфаркту міокарду, проте зберігається і надалі. В цілому наявність ІХС збільшує ризик розвитку інсульту в 2 рази. Імовірність ГПМК стає ще більш високою при гіпертрофії міокарда лівого шлуночка і особливо при розвитку серцевої недостатності.

#### **Висновки:**

1. Незалежними факторами ризику розвитку ГПМК є наступні види кардіальної патології: інфаркт міокарда, стенокардія, гіпертрофія лівого шлуночка, фібриляція передсердь і серцева недостатність.
2. Ризик ГПМК при патології серця збільшується в 2-3 рази.
3. Різні форми патології серця, що призводять до аритмії, мають не однаковий ембологенний потенціал у зв'язку з відмінностями характеру патології, її представленості в популяції і особливостями підходів до профілактичного втручання.
4. ІХС є незалежним чинником ризику ГПМК, проте не всі види корекції стану хворих призводять до зниження ризику розвитку інсульту. Так, традиційне застосування антиангінальних препаратів при стенокардії напруги дозволяє знизити ризик розвитку інфаркту міокарда, але виявляє помірний ефект щодо попередження ГПМК. У той же час, застосування хворими з миготливою аритмією антикоагулянтів непрямої дії дозволяє знизити частоту кардіоеMBOLІЧНОГО інсульту більш ніж в 2 рази.

### ***Транзиторна ішемічна атака***

В даний час є визнаним, що ТІА є незалежним предиктором інсульту та інфаркту міокарда. Ризик розвитку інсульту складає при ТІА в цілому 4-5% на рік і збільшується до 12% на рік за наявності на стороні ураженої півкулі мозку стенозу сонної артерії більше 70%.

Під ТІА розуміють минущу (< 24 годин) гіпофункцію ділянок мозку внаслідок ішемії в певному судинному басейні, каротидному або вертебробазиллярному (ВББ). Згідно з класичним дослідженням M.L. Dyken і співавт., середня тривалість ТІА в каротидному басейні 14 хвилин (90% продовжуються < 6 годин), у ВББ – 8 хвилин (90 % продовжуються < 2 годин).

У зв'язку з широким використанням методів нейровізуалізації (МРТ в дифузійно-зважених режимах), які мають високу чутливість в гострому періоді ішемічного інсульту, 24-годинне тимчасове вікно стає все менш адекватним діагностичним критерієм. Тому разом з традиційним визначенням ТІА існує нове.

*Традиційне визначення ТІА* - це раптовий неврологічний або ретинальний дефіцит у басейні певної мозкової артерії, який триває менше 24 годин.

*Нове визначення ТІА* - це короткий епізод неврологічної дисфункції, викликаний фокальною мозковою, спинальною або ретинальною ішемією, що триває менше 1 години, при умові відсутності доказів інфаркту мозку на МРТ.

Таке визначення увійшло до Європейських й Американських рекомендацій і є інструментом постановки діагнозу ТІА в деяких країнах.

ТІА - це епізод неврологічної дисфункції, викликаний фокальною церебральною, ретинальною або спинальною ішемією без гострого інфаркту.

Ризик розвитку гострого ішемічного інсульту після ТІА залежить від характеру і тривалості симптомів, причому абсолютний ризик коливається в межах від 1 до 15 % на рік, а відносний – зростає в 2-5 і більше разів. Особливо він високий у перші дні після ТІА. За даними крупного метааналізу (10126 чоловік), ризик протягом першого тижня варіював від 0 до 12,8 %. Найнижчий ризик (0,9%) був у пацієнтів при наданні невідкладної допомоги фахівцями підрозділів інсультної служби, а найвищий (11%) – у тих, хто не звернувся по медичну допомогу.

Високий ризик інсульту асоціюється з тривалістю симптомів більше 1 години, стенозом сонних артерій > 50%, повторними ТІА (більше 3 епізодів впродовж 72 годин) зі зростаючою тривалістю і/або тяжкістю порушень, а також з джерелом емболів у серці (наприклад, наявність фібриляції передсердя), виникненням епізоду на тлі прийому антиагрегантів, схильністю до гіперкоагуляції і високою оцінкою за шкалою ABCD-2.

## Оцінка і стратифікація ризику у пацієнтів з ТІА за шкалою ABCD-2

Ознаки	Кількість балів
Вік > 60 років	1
Рівень артеріального тиску > 140/90 мм рт.ст.	1
Клінічні особливості ТІА: одностороння слабкість порушення мови	2
без слабкості	1
Тривалість симптомів ТІА > 60 хв	2
10-59 хв	1
Цукровий діабет	1
<p><b>6-7 балів</b> – високий ризик (ризик інсульту в найближчі 48 годин складає 3,1%)</p> <p><b>4-5 балів</b> – помірний ризик (ризик інсульту в найближчі 48 годин складає 4,1%)</p> <p><b>0-3 бали</b> – низький ризик (ризик інсульту в найближчі 48 годин складає 1,0% для тих, у кого 2-3 бали, і 0% для тих, у кого 0-1 бал)</p>	

Оцінка за шкалою ABCD-2 не характеризує вірогідність усього спектра ішемічних подій, але має тісний зв'язок із високою загрозою його виникнення. При використанні даного інструменту ризик інсульту пропорційний кількості балів, яка варіює від 0 до 7. Бали нараховуються за наступними 5 показниками: вік (1 б., якщо > 60 років), артеріальний тиск (1 б., якщо систола  $\geq$  140 або діастола  $\geq$  90 мм рт.ст.), клінічні прояви (2 б. при геміпарезі та 1 б. при мовних порушеннях без парезів), наявність цукрового діабету (1 б.) й тривалість симптомів (10-59 хвилин – 1 б., > 60 хвилин – 2 б.). За даними дослідження OXVASC, ризик гострого ішемічного інсульту впродовж 7 днів після ТІА мав тісний зв'язок з оцінкою за шкалою ABCD-2. Так, при оцінці до 5 балів ризик склав 0,4 %, при 5 б. — 12,1%, а при 6–7 б. — 31,4%, причому найбільш вагомими предикторами гострого ішемічного інсульту були геміпарез і велика тривалість порушень.

Іншу можливість виявити пацієнтів із високим ризиком розвитку гострого ішемічного інсульту дає нейровізуалізація. Якщо при проведенні КТ протягом 48 годин після ТІА виявляються ознаки свіжого ішемічного ушкодження тканини мозку, то відношення шансів повторного гострого ішемічного інсульту досягає 4,6%. Ще більш інформативним є дослідження за допомогою дифузійно-зважених режимів МРТ у першу

добу після ТІА. Так, наявність декількох нових вогнищ є незалежним предиктором повторного гострого ішемічного інсульту, інших судинних подій або смерті. Якщо ж свіжі вогнища зустрічалися разом з ознаками оклюзії церебральної артерії, то 90-денний ризик розвитку гострого ішемічного інсульту був 32,6 %.

Основним в *діагностиці* ТІА є огляд невролога, що має підготовку з інсульту, а також лабораторні й інструментальні обстеження. Лабораторні тести охоплюють клінічний аналіз крові з підрахунком тромбоцитів, біохімічний профіль з ліпідограмою й оцінкою толерантності до глюкози, протромбіновий і активований частковий тромбoplastиновий час, фібриноген, С-реактивний білок, електроліти, креатинін. До числа необхідних інструментальних досліджень входить електрокардіографія, КТ/МРТ, неінвазивна візуалізація серця, екстра- та інтракраніальних артерій. За показниками проводиться: холтерівський моніторинг, ехокардіоскопія (трансторакальна/езофагальна), артеріографія з контрастом, дослідження гемокоагуляції (АФС, ГЦ), дослідження ліквору. При відмові пацієнта продовжити діагностичні заходи або затягуванні на 8–15 діб (і довше) шанси запобігти розвитку інсульту різко знижуються, оскільки ризик інсульту максимальний протягом першого тижня після ТІА.

Клінічним діагностичним *алгоритмом* є наступні ознаки: раптовий неврологічний дефіцит (включаючи скарги), чітке переважання вогнищевих проявів над загальнономозковими, тривалість неврологічних симптомів 10-20 хвилин, відразу максимальна їх вираженість і відсутність прогресу. При стенозі загальної або внутрішньої сонної артерії можна вислухати шум систоли над біфуркацією.

Лікування полягає в усуненні причини ТІА і корекції чинників ризику, що модифікуються. Обов'язковим елементом будь-яких профілактичних заходів повинна бути зміна образу життя:

- нормалізація ваги тіла і, що особливо важливе, співвідношення об'єму талії та об'єму стегон;
- збільшення фізичної активності до рівня 45-60 хвилин вправ середньої інтенсивності 4-5 днів на тиждень;
- припинення паління (включаючи пасивне) і зловживання алкоголем;
- зміна дієти (наприклад, перехід на середземноморську дієту знижує загальний ризик смерті на 50 % за 2 роки).

Нажаль, ефективність даних заходів часто недооцінюється.

До медичних втручань, які дозволяють знизити ризик виникнення інсульту після ТІА, відносяться усунення гіповолемії, прийом аспірину, комбінації аспірину з

клопідогрелем, пероральних антикоагулянтів і, можливо, статинів, а також хірургічна реваскуляризація.

Бажано кожному хворому, що переніс ТІА, видавати пам'ятку з вказівкою відповідей на такі питання:

- Що таке ТІА?
- Що з'явилося причиною розвитку ТІА?
- Як уникнути інсульту?
- Що залежить особисто від Вас?
- Для проведення всебічного обстеження і пошуку причин розвитку ТІА

обов'язково звертатися до лікаря.

#### **Висновки:**

- Пацієнти з підозрою на ТІА повинні бути госпіталізовані в стаціонар з відділенням гострого порушення мозкового кровообігу, де можуть бути забезпечені діагностика й екстрена допомога (рівень обґрунтованості В).
- При підозрі на ТІА – екстрене проведення КТ або МРТ головного мозку.
- При МРТ головного мозку бажане використання дифузійно-зважених і градієнтних зображень T2-зважених.
- Пацієнтам з ТІА, малим інсультом і спонтанним регресом рекомендується в терміновому порядку проведення судинної візуалізації (ультразвук, КТ- або МР-ангіографія).
- Усім пацієнтам з ТІА рекомендується проведення раннього клінічного обстеження, що включає оцінку фізіологічних параметрів, а також рутинних аналізів крові.
- Усім пацієнтам з ТІА рекомендується проведення ЕКГ в 12 відведеннях, а також холтеровський моніторинг ЕКГ за наявності аритмій і невстановленої причини ТІА.
- Пацієнтів з підозрою на перенесену ТІА оглянути якнайшвидше для оцінки ризику розвитку подальшого інсульту за шкалою ABCD-2.
- При низькому ризику розвитку інсульту за шкалою ABCD-2 (3) хворих, які перенесли ТІА не пізніше ніж впродовж попередніх 72 годин, доцільно госпіталізувати.
- При низькому ризику розвитку інсульту за шкалою ABCD-2 (3) необхідно:
  - а) негайно почати лікування аспірином (у первинній дозі 300 мг/добу, потім — по 100 мг/добу) за відсутності порушення серцевого ритму;
  - б) провести оцінку стану здоров'я впродовж не більше 1 тижня після появи симптомів;

в) при підтвердженні діагнозу почати заходи щодо вторинної профілактики з обговоренням індивідуальних факторів ризику.

- Пацієнти з першочергово низьким ризиком розвитку інсульту (ABCD-2 (3)), але з наростанням частоти ТІА (дві або більше на тиждень) повинні отримувати таке ж лікування, як і пацієнти з підтвердженим високим ризиком інсульту за шкалою ABCD-2.
- При високому ризику розвитку інсульту за шкалою ABCD-2 (4) необхідно пацієнта госпіталізувати і негайно почати лікування аспірином (у первинній дозі 300 мг на добу, потім – по 100 мг/добу) за відсутності порушення серцевого ритму, провести оцінку стану здоров'я протягом 24 годин після появи симптомів; при підтвердженні діагнозу почати заходи вторинної профілактики, включаючи обговорення індивідуальних факторів ризику.
- Пацієнти, у яких неясний судинний басейн або патологія, повинні піддаватися негайній візуалізації головного мозку.
- Пацієнти, які перенесли ТІА, пройшли візуалізацію судин та мають стеноз сонних артерій 50–99 % за критеріями NASCET або 70-99% за критеріями об'єднаної групи ECST, повинні протягом 1-го тижня бути направлені на планову консультацію нейрохірурга щодо операції (каротидна ендартеректомія) протягом максимум 2 тижнів від початку появи симптомів ТІА.

### ***Порушення вуглеводного обміну***

*Цукровий діабет (ЦД)* – це група метаболічних (обмінних) захворювань, що характеризуються хронічною гіперглікемією, яка є результатом порушення секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих факторів. Хронічна гіперглікемія при ЦД супроводжується пошкодженням, дисфункцією і недостатністю різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця і кровоносних судин.

Найнебезпечнішими наслідками глобальної епідемії ЦД є його системні судинні ускладнення - нефропатія, ретинопатія, ураження магістральних судин серця, головного мозку, периферичних судин нижніх кінцівок. Саме ці ускладнення є основною причиною інвалідизації та смертності хворих на ЦД.

Цукровий діабет є незалежним чинником ризику ішемічного інсульту і так само, як знижена толерантність до глюкози, збільшує ризик його розвитку в 2 рази, причому більшою мірою у жінок, ніж у чоловіків. Захворюваність на інсульт у чоловіків, які страждають на цукровий діабет, в 1,5-4 рази вище, а у жінок, які страждають тим же захворюванням, в 2-6 разів вище, ніж в осіб аналогічного віку, які хворіють на діабет. У

хворих з СД старше 65 років інсульт є другим по частоті ускладненням захворювання (після ІХС). У популяції людей молодше 55 років було виявлено, що цукровий діабет призводить до підвищення ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в 10 разів у порівнянні з відповідним показником у осіб без діабету. При цьому цукровий діабет - важливий фактор ризику не тільки первинних, але і повторних гострих порушень мозкового кровообігу.

У хворих з цукровим діабетом значно підвищено ризик захворюваності на ішемічний інсульт. У той же час ризик розвитку геморагічного інсульту у хворих на цукровий діабет не відрізняється від такого в загальній популяції (або навіть трохи нижче). Співвідношення ішемічний: геморагічний інсульт у хворих на діабет, за даними великого епідеміологічного дослідження, склало 11: 1 (у той час як в загальній популяції аналогічне співвідношення становило 5: 1). У проспективному дослідженні, проведеному в США, було встановлено, що захворюваність на ішемічний інсульт у хворих на цукровий діабет була в 2 рази вище, ніж у загальній популяції (44,9 і 22,7 випадку на 1000 осіб), у осіб з діабетом і без діабету відповідно, в той час як частота народження геморагічного інсульту практично не розрізнялися.

Крім цього показана несприятлива роль гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, які відмічаються в разі зниження здатності інсуліну зменшувати вміст глюкози в плазмі крові.

Критерії діагнозу цукрового діабету включають рівень глікованого гемоглобіну (A1c) 6,5% і більше, рівень глюкози плазми натще 7,0 ммоль/л і більше, рівень глюкози плазми через 2 години після прийняття 75 г безводної глюкози 11,1 ммоль/л і більше, або рівень глюкози плазми в будь-якій випадковій точці 11,1 ммоль/л і більше при наявності у пацієнтів класичних симптомів гіперглікемії.

#### **Фактори та групи ризику.**

Фактори ризику розвитку ЦД 2 типу:

- вік  $\geq 45$  років
- надлишкова маса тіла і ожиріння ( $IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$  \*)
- сімейний анамнез ЦД (батьки або сібси з ЦД 2 типу)
- звично низька фізична активність
- порушення глікемія натще або порушена толерантність до глюкози в анамнезі
- гестаційний цукровий діабет або народження великого плоду в анамнезі
- артеріальна гіпертензія ( $\geq 140/90$  мм. рт. ст. або медикаментозна антигіпертензивна терапія)
- холестерін ЛПВЩ  $\leq 0,9$  ммоль/л та / або рівень тригліцеридів  $\geq 2,82$  ммоль/л

- синдром полікістозних яєчників
- наявність серцево-судинних захворювань

\* Застосовується до осіб європейської раси.

При порушеннях вуглеводного обміну нерідко формується так званий «метаболічний синдром», для якого характерно наряду з гіперінсулінемією підвищення рівня тригліцеридів плазми, зниження вмісту антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), наявність АГ і ожиріння центрального типу. Загалом «метаболічний синдром» веде до прискорення атерогенезу. Гіперглікемія опосередковує розвиток атеросклерозу через порушення функції ендотелію і різке посилення процесів перекисного окислення ліпідів, які можуть зберігатися і після корекції рівня глюкози.

Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність також впливають на процеси згортання крові, викликаючи порушення коагуляції і фібринолізу (збільшується агрегація тромбоцитів, активність тромбіну і рівень фібриногену, знижується активність антитромботичних факторів). При цукровому діабеті атеросклеротичні бляшки містять мало гладком'язових клітин, нерідко мають рихлу фіброзну оболонку, яка легко розривається, і бляшки часто виявляються нестабільними.

Цукровий діабет є незалежним чинником ризику ішемічного інсульту, разом з тим немає даних, що корекція порушень вуглеводного обміну знижує ризик розвитку інсульту. У той же час доведено, що гіпоглікемічна терапія знижує ризик розвитку та/або прогресування у хворих мікроангіопатії: ретинопатії, нефропатії і нейропатії.

Скринінг діабету 2 типу та факторів ризику розвитку діабету в майбутньому у асимптомних пацієнтів може проводитися з використанням визначення рівня глікованого гемоглобіну, глюкози венозної плазми натще, або ж 2-х годинного тесту з 75 г глюкози. Скринінг повинен проводитися у дорослих з надмірною масою тіла або ожирінням, які мають хоча б один додатковий фактор ризику цукрового діабету, незалежно від віку. Регулярне визначення рівня глюкози у всіх дорослих без факторів ризику діабету доцільно починати у віці 45 років. Подальше тестування осіб з нормальними результатами повинно проводитися не рідше, ніж раз на 3 роки. Хворим на цукровий діабет показано диспансерне спостереження у ендокринолога.

- Скринінгові тести: глюкоза плазми натще або пероральний глюкозотолерантний тест (ПГТТ) з 75 г глюкози (В)



Рік початку скринінгу	Групи, в яких проводиться скринінг	Частота обстеження
Любий дорослий	3 ІМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> + 1 з факторів ризику	При нормальному підсумку – 1 раз на рік Особи з предіабетом – 1 раз на рік
> 45 років	з нормальною вагою тіла у відсутності факторів ризику (В)	При нормальному підсумку – 1 раз у 3 роки (Е)

Пацієнти, які отримують багаторазові ін'єкції інсуліну або знаходяться на помповій терапії, повинні проводити самоконтроль глікемії, щонайменше, три рази на день. Самоконтроль глікемії корисний і іншим пацієнтам з діабетом. Безперервний моніторинг глікемії при використанні спільно з інтенсифікованою інсулінотерапією може сприяти зниженню рівня глікованого гемоглобіну у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу 25 років і старше.

Мета глікемічного контролю у дорослих – зниження рівня глікованого гемоглобіну нижче 7% або максимально близько до 7%, оскільки такий рівень асоційований зі зниженням ризику мікросудинних ускладнень і (при ранньому досягненні цього рівня) зі зниженням довгострокового ризику макросудинних ускладнень. Більш жорсткі цільові рівні А1с можуть бути обрані в окремих пацієнтів в тому випадку, якщо їх досягнення не пов'язане з виникненням важких гіпоглікемій або інших побічних ефектів терапії. Менш жорсткі цілі можуть бути визначені для пацієнтів з тяжкими гіпоглікеміями в анамнезі або з невеликою очікуваною тривалістю життя.

#### **Загальні принципи терапії.**

*Лікування ЦД включає наступні напрямки:*

- зміна способу життя (дієта, фізичні навантаження)
- цукрознижувальна терапія
- контроль факторів ризику (АГ, дисліпідемія, хронічна хвороба нирок)
- навчання і самоконтроль

Основними цілями лікування ЦД є нормалізація вуглеводного обміну, зниження артеріального тиску і нормалізація рівня ліпідів крові.

Вибір індивідуальних цілей лікування залежить від віку пацієнта, очікуваної тривалості життя, наявності важких ускладнень і ризику тяжкої гіпоглікемії.

#### **Висновки:**

1. Цукровий діабет є істотним чинником ризику стенозуючого атеросклеротичного ураження магістральних артерій голови (МАГ). Прискорюючи розвиток ІХС, він

опосередковано збільшує ризик інсульту.

2. Ризик розвитку інсульту при наявності цукрового діабету підвищується в 1,5-2 рази.
3. У ході контрольованих досліджень не відмічено зниження ризику інсульту при корекції рівня цукру крові. Це, мабуть, пов'язано з тим, що порушення толерантності до вуглеводів, гіперінсулінемія і викликані ними порушення функції ендотелію судин, а також посилення процесів перекисного окислення ліпідів зберігаються і після корекції рівня цукру в крові.
4. Оптимізація рівня цукру крові істотно знижує ризик розвитку мікроангіопатії.

### ***Попередження ГПМК у хворих з порушенням ліпідного обміну***

Атеросклероз є істотним чинником, що призводить до розвитку як інфаркту міокарда (гіперхолестеринемія - найважливіший фактор ризику ІХС поряд з АГ, палінням, цукровий діабет), так і ішемічного інсульту. В даний час велике значення надається оцінці співвідношення окремих фракцій ліпідів: ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) і високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїну (а), тригліцеридів та ін. Вивчається також роль білкових компонентів ліпідів - апо-білків.

Тригліцериди, що надходять з їжею у складі хіломікронів (синтезуються у кишечнику) переносяться в тканини організму, де вони є джерелом енергії. Ендогенні тригліцериди синтезуються з вільних жирних кислот у печінці, транспортуються в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) і також використовуються як джерело енергії або депонуються. Синтезуємий в печінці холестерин надходить у тканини в складі ЛПНЩ. Кількість синтезованого холестерину залежить від активності ферменту ГМГ-КоА-редуктази. З печінки надлишки холестерину транспортуються антиатерогенними ЛПВЩ.

Нормальним вважається рівень загального холестерину для популяції менше 5 ммоль / л (200 мг/дл) і рівень ЛПНЩ менше 3 ммоль/л (115 мг/дл). До високого рівня загального холестерину відносять його зміст вище 240 мг% (6,2 ммоль/л) і рівень ЛПНЩ вище 160 мг% (4,11 ммоль/л).

Основним атерогенним потенціалом володіють ЛПНЩ, особливо якщо вони модифіковані під впливом гліканов (у хворих на цукровий діабет) або перекисного окислення. ЛПВЩ займають ключове місце у транспорті ліпідів, видаленні їх «надлишків» і володіють антиатерогенними властивостями. Підвищений рівень ліпопротеїну (а) розглядається нині, як один з найважливіших генетичних факторів, пов'язаних з розвитком атеросклерозу.

Існує думка, що в основі розвитку атеросклерозу лежить не просто високий рівень холестерину в плазмі крові, а більш важливим є тип ліпопротеїдної частинки, до складу якої він входить. Виражені атеросклеротичні ураження судин можуть відзначатися при відносно

невеликому підвищенні рівня холестерину, який у такому випадку виявляється індивідуально високим і значущим для конкретного хворого.

*Гіполіпідемічну терапію завжди починають з дотримання суворої дієти.*

Основними її принципами є:

- зниження надлишкової маси тіла (якщо індекс маси тіла > 27);
- значне обмеження споживання жирів тваринного походження і продуктів, що містять холестерин;
- збільшення в раціоні харчування частки жирів рослинного походження, а також овочів і фруктів.

Якщо, незважаючи на дотримання протягом 5-6 місяців суворої дієти, рівень холестерину крові залишається підвищеним, потрібна медикаментозна його корекція при обов'язковому продовженні дотримання дієти.

При виборі конкретних препаратів, що знижують рівень холестерину, оцінюються чотири параметри метаболізму ліпідів – загальний холестерин, тригліцериди, ЛПНЩ і ЛПВЩ. Враховуючи значну питому вагу генетичних факторів при гіперхолестеринемії, з метою попередження розвитку та/або прогресування хвороб системи кровообігу необхідний постійний (довічний) прийом відповідних препаратів.

Зменшення цереброваскулярного ризику при лікуванні статинами пропорційно вихідного ризику, і не залежить від початкового рівня холестерину. Зменшення цереброваскулярного (ЦВ) ризику і ступінь регресії атеросклерозу пропорційні рівню зниження ХС ЛПНЩ. Чим вище ризик – тим агресивніше терапія!

**Які цільові рівні холестерину у хворих з різним цереброваскулярним ризиком?**

#### Рекомендації для лікування за рівнями ХС ЛПНЩ

Рекомендації	Клас	Рівень
Для хворих з <b>дуже високим</b> ЦВ ризиком (встановлений ЦД 2-го типу, діабет 1-го типу з ураженням органу, тяжкі або середньої тяжкості захворювання нирок або рівень ризику SCORE >10%) цільовий рівень <b>ХС ЛПНЩ &lt; 1,8 ммоль/л</b> (менш ~70 мг/дл) та/або <b>≥50%</b> зниження ХС ЛПНЩ, якщо цільовий рівень не може бути досягнутий	I	A
Для пацієнтів с <b>високим</b> ЦВ ризиком (значне підвищення одного з факторів ризику, рівень ризику SCORE >5% и <10%) цільовий рівень <b>ХС ЛПНЩ &lt; 2,5 ммоль/л</b> (менш ~100 мг/дл)	IIa	A
Для осіб зі <b>середнім</b> ризиком (SCORE >1% и <5%) цільовий рівень <b>ХС ЛПНЩ &lt; 3,0 ммоль/л</b> (менш ~115 мг/дл)	IIa	C

В якості гіполіпідемічних засобів частіше використовуються три групи лікарських препаратів - іонообмінні смоли, нікотинова кислота і статини.

Особливо широке застосування в якості гіполіпідемічних засобів отримали статини. Вони конкурентно зв'язуються з основним ферментом, що бере участь у синтезі холестерину в печінці – ГМГ-КоА-редуктаза – і знижують утворення холестерину. Гіполіпідемічна активність окремих статинів не однакова. Найбільш значне зниження рівня холестерину відзначається при використанні розувастатина, потім, у міру зниження активності, йдуть - аторвастатин, симвастатин, правастатин, ловастатин і флувастатин. Розувастатин характеризується максимальним зниженням рівня ЛПНЩ у поєднанні з підвищенням ЛПВЩ. Аторвастатин більшою мірою знижує в крові рівень ЛПНЩ і, крім того, зменшує прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій. Дія статинів не обмежується зниженням вмісту в крові атерогенних ліпідів, вони також покращують функцію судинного ендотелію, зменшуючи запальну і протромботичну активність.

Смоли (холестирамін, коlestипол) пов'язують жовчні кислоти у кишківнику і видаляють їх з організму, в зв'язку з чим печінка збільшує екстракцію ЛПНЩ з кровотоку. Вони застосовуються при помірній гіперхолестеринемії в осіб молодого віку. Нікотинова кислота (ніацин, ендурацін) знижує транспорт вільних жирних кислот з периферичних тканин в печінку, що пригнічує синтез тригліцеридів і підвищує утворення антиатерогенних ЛПВЩ. Високі дози (кілька грамів) препаратів нікотинової кислоти нерідко погано переносяться хворими, їх турбує почервоніння шкіри, свербіж, порушення функції шлунково-кишкового тракту.

### **Як досягти цільового рівня холестерину?**

#### **Рекомендації по медикаментозному лікуванню гіперхолестеринемії**

<b>Рекомендації</b>	<b>Клас</b>	<b>Рівень</b>
<b>Призначення статинів</b> до максимальної дози, яка рекомендується або до максимальної дози, яка переноситься для досягнення цільового рівня	I	A
При непереносимості статинів необхідно розглянути призначення <b>секвестрантів жовчних кислот або нікотинову кислоту</b>	Ia	B
<b>Інгібітор абсорбції холестерину</b> , у вигляді монотерапії або у комбінації з секвестрантами жовчних кислот або нікотинової кислоти, можна також розглянути у випадку непереносимості статинів	Ib	C

Якщо цільовий рівень не досягнутий, слід розглянути комбінацію <b>статинів та інгібіторв абсорбції холестерину або секвестрантів жовчних кислот або нікотинової кислоти</b>	Iib	C
---	-----	---

### Рекомендації по медикаментозному лікуванню при низькому рівні ХС ЛПВЩ

Рекомендації	Клас	Рівень
<b>Нікотинова кислота</b> в теперешній час – самий ефективний лікарський засіб для підвищення рівня ХС ЛПВП і повинний бути розглянутий	Ia	A
<b>Статини та фібрати</b> підвищують рівень ХС ЛПВЩ у рівному ступені та можуть бути призначені	Iib	B
Ефективність <b>фібратів</b> по підвищенню рівня ХС ЛПВЩ можуть бути нижчими у пацієнтів з ЦД II типу	Iib	B

#### Побічні ефекти статинів:

1. Рабдоміоліз - важка міопатія, розпад м'язової тканини, вивільнення міоглобіну, ниркова недостатність. КФК в 40 разів вище норми. 3-4 випадки на 100 тис. людино-років.
2. Міопатія - КФК в 5-10 разів вище норми, як правило підвищені АЛТ і АСТ. Абсолютний ризик - 0,01%, 11 випадків на 100 тис. людино-років.
3. Підвищення АЛТ більш, ніж в 3 рази. 0,2% (аторвастатин, 10 мг). 1,2% (аторвастатин, 80 мг)

#### Висновки:

1. Доведено ефективність застосування статинів (метааналіз 24 досліджень (165 тис. пацієнтів)) для первинної профілактики інсультів (HPS, JUPITER)
2. Агресивна ліпідознижуюча терапія (SPARCL) зменшує кількість повторних (особливо фатальних) ішемічних інсультів, незважаючи на незначне збільшення геморагічних.
3. Зниження ХС ЛПНЩ на кожні 39 мг/дл призводить до 21% зменшення відносного ризику інсультів.
4. Велике значення в розвитку атеросклерозу має утворювання «модифікованих» форм ліпідів (під впливом гліканів при цукровому діабеті і під дією перекисного окислення).
5. Розвиток важкого атеросклеротичного ураження артерій у хворих з помірною гіперхолестеринемією вказує на індивідуальну значимість даного рівня холестерину для конкретного хворого і необхідність його корекції.

## *Паління*

Паління збільшує ризик розвитку інсульту вдвічі. Ступінь ризику залежить від інтенсивності (кількості викурених сигарет в день), тривалості паління (кількості років) і зменшується через 2-4 роки після його припинення. Паління, поряд з віком, приналежністю чоловічій статі, АГ і цукровим діабетом, є незалежним і істотним чинником ризику атеросклеротичного ураження сонних артерій. Причому тяжкість окклюзуючого ураження корелює з тривалістю паління. Паління сприяє протромботичним змінам у системі гемостазу (підвищує рівень фібриногену і в'язкість крові, збільшує функціональну активність тромбоцитів), сприяє підвищенню рівня артеріального тиску. Крім того, воно викликає атерогенне зрушення ліпідного складу крові. Важливо мати на увазі, що паління – це також найважливіший фактор ризику розвитку ІХС та раку легень.

Наказом МОЗ України № 746 від 26.09.2012 р. затверджено «Методичні рекомендації для медичних працівників закладів охорони здоров'я з надання лікувально-профілактичної допомоги особам, які бажають позбутися залежності від тютюну».

Українська версія стратегії «5 кроків» носить назву «ЗОНДО» (Запитати, Оцінити, Надати пораду, Допомогти, Організувати спостереження і підтримку)

**З** – Запитати: запитати кожного пацієнта, чи він курить

**О**- Оцінити: оцінити бажання здійснити спробу відмовитися від куріння та рівень нікотинової залежності

**Н**– Надати пораду: надати пораду всім курцям відмовитися від куріння

**Д** – Допомогти: допомогти безпосередньо та/або направивши до відповідних служб

**О** – Організувати: організувати спостереження та підтримку для пацієнта, який має намір відмовитися від куріння

Відмова від тютюнокуріння – комплексний і важкий процес, тому що ця звичка викликає фармакологічну та психологічну залежність. Найбільш важливим прогностичним фактором успішної відмови від куріння є мотивація, рівень якої може бути збільшений за умови адекватної підтримки з боку лікаря. Порада лікаря – чітка та недвозначна – щодо необхідності повної відмови від куріння є важливим елементом початку процесу припинення куріння та збільшує шанси на успіх. Оцінка готовності до відмови від тютюнокуріння та узгодження плану дій з датами візитів з метою моніторингу та підтримки є наступними кроками.

## *Алкогoль*

Відомо, що помірне вживання алкоголю знижує ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань. В той же час встановлено зростання ризику крововиливу в мозок із збільшенням кількості вживаного алкоголю. Останнім часом показана залежність як позитивного, так і негативного ефекту від дози алкоголю. Помірне його вживання (до 250 мл сухого вина або 50 мл горілки в день) знижує ризик розвитку хвороб системи кровообігу. Протективний ефект пояснюють збільшенням рівня антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності і антитромботичним ефектом у вигляді зниження концентрації фібриногену в плазмі крові, а також зменшення функціональної активності тромбоцитів. Несприятливий вплив великих доз алкоголю пов'язують з розвитком АГ, кардіоміопатії, порушенням серцевого ритму.

На думку експертів ВООЗ, лікарям не слід підкреслювати протективну дію алкоголю. Можна інформувати здорових осіб про те, що помірне його вживання не завдає шкоди серцево-судинній системі.

## *Спосіб життя*

До факторів, пов'язаних зі способом життя, зазвичай відносять надлишкову масу тіла, рівень фізичної активності, характер харчування і емоціональний стрес.

*Надлишкова маса* тіла асоціюється з підвищенням артеріального тиску, порушенням вуглеводного і ліпідного обміну. Відповідно до рекомендацій ВООЗ надмірну вагу слід оцінювати за індексом маси тіла (ІМТ), який обчислюється за формулою: вага (в кілограмах), поділений на зріст (у метрах), зведений у квадрат. Нормальним є ІМТ 20-25, про початковій формі ожиріння (надлишкова вага) свідчить ІМТ – 26-29 і про клінічну форму ожиріння – ІМТ більше 30.

*Адекватне фізичне навантаження* призводить до зменшення маси тіла, зниження рівня АТ, сприятливо впливає на вуглеводний і ліпідний обмін. Оптимізація рівня фізичної активності є одним з важливих і перспективних напрямків профілактики серцево-судинних захворювань. Потрібно уточнити, який обсяг фізичної активності оптимальний для зменшення несприятливого впливу різних факторів ризику.

Здорові дорослі люди різного віку повинні займатися по 2,5-5 год на тиждень фізичною активністю або аеробними тренуваннями помірної інтенсивності, або 1-2,5 год на тиждень інтенсивних фізичних вправ.

Фізична активність/аеробні вправи повинні виконуватися декілька разів тривалістю  $\geq 10$  хв. та рівномірно розподілятися протягом тижня, тобто, 4-5 днів на тиждень.

Прикладами фізичної активності/аеробних вправ є не лише спортивні заходи, такі як біг, катання на ковзанах, велосипедний спорт, веслування, плавання, лижі та заняття аеробікою, а й активний спосіб життя, що включає в себе швидку ходьбу, підйом по сходах, виконання роботи по дому, садівництво тощо.

*Характер харчування* може впливати на рівень АТ (зловживання солоною їжею), обмін ліпідів і тромбогенез (переважне споживання тваринних жирів), вуглеводний обмін та ін.

Рекомендують виконання наступних дванадцяти правил:

1. Максимально скоротити споживання технологічно-обробленої їжі (від хлібобулочних та кондитерських виробів до напівфабрикатів, м'ясних виробів), особливо такої, що містить значну кількість солі, цукру, жиру, а також будь-яку кількість трансжиру.

2. Споживати натуральні продукти (овочі, фрукти, цільні злаки, бобові, горіхи, яйця, нежирні і несолодкі молочні і кисломолочні продукти, м'ясо та рибу), з яких власноруч готувати страви з мінімальним додаванням солі, цукру і жиру.

3. Обмежити вживання насичених жирів тваринного походження (м'ясо, сало, жирні молочні продукти) і рослинного походження (пальмова, кокосова олія) не більше 10% добової калорійності або менше 20 г (для дієти на 2000 ккал, враховуючи 1 г жиру = 9 ккал).

4. Повністю виключити промислові трансжири, які містяться у готових продуктах, переважно кондитерських виробках, хлібобулочних виробках і маргарині (трансжири можуть зазначатись у маркуванні продуктів як гідрогенізований рослинний жир, кондитерський жир, кулінарний жир, стверділий рослинний жир, спред тощо).

5. Збільшити споживання ненасичених жирів рослинного походження (оливкова олія, помірна кількість соняшникової і кукурудзяної олій).

6. Споживати жирну морську рибу 2-3 рази на тиждень для оптимального вживання омега-3 поліненасичених жирних кислот.

7. Споживати 300 г овочів і 300 г різноманітних фруктів щоденно, половину усіх злаків у вигляді цільних злаків, прагнути регулярно вживати бобові, горіхи і насіння.

8. Прагнути споживати максимальну кількість рослинних харчових волокон – понад 30 г на добу з різноманітною рослинною їжею.

9. Скоротити споживання солі менше 5 г на добу (одна чайна ложка). Слід звернути увагу на те, що 70-80% солі надходить з технологічно обробленими продуктами (хлібом, м'ясними продуктами, сиром, консервами тощо). Тому слід значно обмежити



споживання таких продуктів. Готувати з натуральних продуктів самостійно, додаючи мінімальну кількість солі. Сіль слід замінити спеціями і зеленню.

10. Суттєво обмежити вживання простих вуглеводів – цукру і фруктози, рекомендовано вживати не більше 10% від добової калорійності за рахунок цукрів, тобто менше 40 г (для дієти 2000 ккал, враховуючи, що 1 г сахарози або фруктози = 4 ккал), ще більше обмеження до 5% може дати більшу користь.

11. Споживати напої, що містять мінімальну кількість калорій або не містять їх зовсім. Перевагу у питному раціоні слід віддавати столовій воді, каві, чаю. Фруктові та овочеві соки слід споживати обмежено – одну склянку на день.

12. Рекомендується утриматись від споживання алкоголю або зменшити його вживання до помірного, під останнім розуміють вживання не більше 15 порцій для чоловіків і 10 порцій алкоголю на тиждень для жінок, але не більше 5 порцій одночасно (1 порція алкоголю – 12-15 мл етилового спирту або 50 мл міцного алкоголю, 150 мл вина, 330 мл пива).

*Роль стресу і психологічних особливостей особистості в генезі серцево-судинних захворювань відома давно. Разом з тим, концепція емоційного стресу, як одного з важливих факторів ризику розвитку хвороб системи кровообігу залишається предметом розбіжностей дослідників.*

Однак з'являються все нові і нові докази, що психологічна підтримка допомагає протидіяти стресу, сприяє пропаганді здорового способу життя та профілактиці ЦВЗ.

Заходи включають індивідуальні або групові консультації з психосоціальних ФР, когнітивно-поведінкову терапію, програми з управління стресом, заняття з медитації, аутогенного тренування, йоги тощо.

У випадку клінічно значимих симптомів депресії, тривоги та ворожості повинні бути розглянуті психотерапія та медикаментозне лікування. В Україні наказом МОЗ від 25.12.2014 року № 1003 затверджено КН та УКПМД «Депресія», у відповідності до них регламентується проведення скринінгу депресії та призначення немедикаментозного і медикаментозного лікування пацієнтам лікарями загальної практики-сімейними лікарями або іншими спеціалістами – не лікарями-психіатрами – що відповідає загальним підходам у світі і дозволяє в цілому підвищити якість медичної допомоги, зокрема, в галузі профілактики ССЗ та ЦВЗ.

## Некоригуємі фактори ризику

До некорригіруємих факторів або маркерів ризику відносять вік, стать, етнічну приналежність і спадковість. Хоча зазначені фактори і не піддаються корекції, їх наявність дозволяє ідентифікувати осіб з високим ризиком розвитку інсульту і провести у них контроль тих факторів, несприятливий вплив яких можна зменшити.

*Вік* є істотним чинником ризику інсульту. Частота нових випадків інсульту збільшується в 3 рази в кожній наступній віковій групі населення, що відрізняється всього на 10 років. Так, у віковій групі 40-49 років захворюваність інсультом склала 0,9; в 50-59 років - 3,3; в 60-69 років - 10,0 випадків на 1000 жителів на рік.

*Пол.* Інсульт в 1,25 рази частіше розвивається у чоловіків. Однак, у зв'язку з більшою тривалістю життя жінок, сумарна кількість інсультів виявляється у них велика.

**Завдання для самостійної підготовки.**

**Рівень А**

1. До немодифікуємих факторів ризику атеросклерозу відносять:
  - A. Стать
  - B. Ожиріння
  - C. Гіподинамія
  - D. Гіпертонія
  - E. Гіперліпідемія
  
2. Які з ліпопротеїнів /ЛП/ є антиатерогенними?
  - A. ЛП дуже низької щільності
  - B. ЛП низької щільності
  - C. ЛП проміжної щільності
  - D. ЛП високої щільності
  - E. ЛП дуже низької щільності, ЛП низької щільності
  
3. Які з ліпопротеїнів /ЛП/ є атерогенними?
  - A. ЛП дуже низької щільності
  - B. ЛП низької щільності
  - C. ЛП проміжної щільності
  - D. ЛП високої щільності
  - E. ЛП дуже низької щільності, ЛП низької щільності
  
4. Основними факторами ризику атеросклерозу є всі згадані, за винятком:
  - A. Дисліпідемії
  - B. Артеріальна гіпертензія
  - C. Заняття спортом
  - D. Паління
  - E. Ожиріння
  
5. Інгібітором АПФ короткої дії є:
  - A. Квінаприл
  - B. Лізіноприл
  - C. Каптоприл

- D. Еналаприл
- E. Моексіприл

6. Оптимальний рівень артеріального тиску загальної популяції складає:

- A. < 140/
- B. < 130/
- C. < 120/
- D. < 180/
- E. < 160/

7. Цільовий рівень артеріального тиску, для профілактики цереброваскулярних захворювань, у пацієнтів що хворіють на цукровий діабет :

- A. < 130/
- B. < 115/
- C. < 120/
- D. < 160/
- E. < 180/

8. Головна функція ЛПВЩ:

- A. Зворотній транспорт холестерину з тканин до печінки
- B. Участь у формуванні фіброзної бляшки
- C. Сприяння перекісному окисленню ліпідів
- D. Підвищування рівеня серцево-судинних захворювань
- E. Бути «поганим холестерином» в організмі людини

9. Який рівень загального холестерину є нормою у людини?

- A. Менш ніж 5,0 ммоль/л
- B. Менш ніж 5,8 ммоль/л
- C. Менш ніж 3,3 ммоль/л
- D. Менш ніж 2,3 ммоль/л
- E. Менш ніж 1,3 ммоль/л

10. Який препарати не відноситься до холестеринзнижуючих?

- A. Нікотинова кислота
- B. Верошпирон

- C. Холестирамін
- D. Симвастатин
- E. Фібрати

11. У чоловіка з гепертонічною хворобою під час лікування з'явився сухий кашель. Клінічних проявів ушкодження дихальної та серцево-судинної систем, які можуть зумовити кашель, немає. Лікар припустив побічну дію ліків. До якої групи найбільш ймовірно належить препарат, що викликав цей ефект?

- A. Інгібітори АПФ
- B. Діуретики
- C. Блокатори кальцієвих каналів
- D. Гангліоблокатори
- E. Препарати раувольфії

12. Чоловік 47 років, скаржиться на періодичний головний біль, серцебиття і порушення серцевого ритму. Об'єктивно: тони серця ослаблені, ЧСС - 90 / хв, АТ - 170/100 мм рт. ст. На ЕКГ - гіпертрофія лівого шлуночка, шлуночковіекстрасистоли, 10-15 / хв. Встановлено діагноз гіпертонічної хвороби та ІХС. Для лікування хворого найкращим є препарат з групи:

- A. Інгібіторів АПФ
- B. Бета-блокаторів
- C. Діуретиків
- D. Дигідропіридинових антагоністів кальцію
- E. Альфа-адреноблокаторів

13. Хворий гіпертонічною хворобою протягом чотирьох років вживає новий гіпотензивний препарат. Артеріальний тиск нормалізувався, але у хворого з'явився постійний, інтенсивний сухий кашель. Побічною дією якого препарату найвірогідніше є поява вищевказаного ускладнення?

- A. Фелодіпін
- B. Клофелін
- C. Еналаприл
- D. Гипотиазид
- E. Метопролол

14. Хвора 58 років, діагноз: Гіпертонічна хвороба. Вранці після прийому каптопресу і атенололу різко встала з ліжка, короткочасно втратила свідомість. Об'єктивно: шкіра бліда, волога. Пульс - слабкий, 90 / хв. АТ - 80 / 50мм.рт.ст. Дихання везикулярне. Змін з боку центральної нервової системи немає. ЕКГ з перевантаженням лівого шлуночка. Ваш діагноз?

- A. Ортостатична артеріальна гіпотензія
- B. Вегетативно-судинна дистонія за змішаним типом
- C. Сінокаротідне запаморочення
- D. Минуше порушення мозкового кровообігу
- E. Кардіогенний шок

15. За яких типів гіперліпідемії показано призначення статинів (ловастатину, флувастатина, правастатину)?

- A. III
- B. Б і ПА
- C. IV
- D. V
- E. Гіпо-  $\alpha$ -холестеринемія

16. В якій кількості пацієнтів з ішемічною хворобою серця наявне атеросклеротичне ураження інших судинних басейнів (цереброваскулярного, периферичного)?

- A. 10%
- B. 25-30%
- C. 5%
- D. 90%

17. Атеросклеротичне ураження якого судинного басейну призводить до найбільшого ризику смерті від серцево-судинних ускладнень?

- A. Коронарного
- B. Цереброваскулярного
- C. Периферичного

18. Якій рівень ХС ЛПНЩ повинні досягнути та підтримувати пацієнти з високим та дуже високим ризиком розвитку цереброваскулярних ускладнень?

- A. < 3,0 ммоль/л

- В. > 2,0 ммоль/л
- С. < 4,5 ммоль/л
- Д. < 1,8 ммоль/л
- Е. < 1,0 ммоль/л

19. Якій статин, з перелічених, найбільшою мірою сприяє зниженню об'єму атеросклеротичної бляшки (за даними внутрішньосудинного УЗД)?

- А. Симвастатин
- В. Розувастатин
- С. Аторвастатин
- Д. Правастатин

20. У складі якого класу ліпопротеїдів холестерин проникає у судинну стінку та приймає участь в утворенні бляшки?

- А. ЛПОНЦ
- В. ЛПНЦ
- С. ЛПВЦ
- Д. Тригліцериди

21. Що є абсолютним протипоказанням для призначення лікування статинами?

- А. Нефротичний синдром
- В. Вагітність
- С. Ниркова недостатність
- Д. Жовчно-кам'яна хвороба

22. Чи змінює ризик виникнення ісульту наявність у хворого фібриляції предсердь?

- А. Так, підвищує незавжди
- В. Так, підвищує у 1,5 рази
- С. Ні, не змінює
- Д. Так, підвищує у 5-6 разів
- Е. Так, знижує у 2 рази

23. Шляхи зниження смертності від цереброваскулярних ускладнень?

- А. Первинна профілактика інсультів
- В. Вторинна профілактика інсультів

- C. Підвищення якості невідкладної допомоги
- D. Все перераховане

24. Яка кардіальна патологія є найбільш високим фактором ризику розвитку інсульту?

- A. Інфаркт міокарду
- B. Вади розвитку серця
- C. Ендокардит
- D. Фібриляція предсердь
- E. Екстрасистолія

25. Які основні причини розвитку дисциркуляторної енцефалопатії?

- A. Аргеріальна гіпертензія
- B. Спадковість
- C. Атеросклероз
- D. Інтоксикації
- E. Куріння

26. Які перші симптоми хронічного порушення мозгового кровообігу?

- A. Емоційна нестійкість
- B. Роздратованність
- C. Зниження пам'ять
- D. Порушення сну
- E. Шум у вухах
- F. Все перераховане

27. Основні принципи первинної профілактики інсультів:

- A. Відмова від паління
- B. Дієта
- C. Оптимальні фізичні навантаження
- D. Контроль рівня артеріального тиску
- E. Медикаментозна терапія
- F. Все перераховане

28. До етіотропної терапії атеросклеротичної енцефалопатії належить призначення

- A. Антигіпертензивних препаратів
- B. Вазоактивних засобів



- C. Антиагрегантів
- D. Антиоксидантів
- E. Препаратів, що нормалізують ліпідний обмін

29. Головною причиною церебральної ішемії при гострому інфаркті міокарда з порушенням ритму (кардіocereбрального синдром) є

- A. Підвищення в'язкості крові
- B. Підвищення активності системи згортання
- C. Погіршення реологічних властивостей крові
- D. Зниження системного перфузійного тиску
- E. Підвищення агрегації формених елементів крові

30. Вирішальною умовою адекватного колатерального кровообігу головного мозку є стан

- A. Тонусу і реактивності судин
- B. Реологічних властивостей крові
- C. Системи згортання-протизгортання
- D. Архітекtonіки артеріального кола мозку
- E. Системної та центральної гемодинаміки

31. Хворим з початковими проявами недостатності кровопостачання мозку не проводиться терапія, спрямована на поліпшення

- A. Церебральної гемодинаміки
- B. Метаболізму мозку
- C. Ліквороциркуляції
- D. Мікроциркуляції
- E. Реактивності церебральних артерій

32. Антикоагулянти при декомпенсації дисциркуляторної енцефалопатії призначаються, якщо у хворого

- A. Повторні ішемічні кризи
- B. Гіперкоагуляція
- C. Високі цифри артеріального тиску
- D. Все перераховане
- E. Вірно А та В

33. Антиагрегантні властивості мають всі перераховані препарати, крім
- A. Ацетилсаліцилової кислоти (аспірину)
  - B. Дипиридамола (курантила)
  - C. Дігідроерготоксіна (редергін)
  - D. Клонідину (клофеліну)
  - E. Пармідін (продектін)
34. До етіотропної терапії гіпертонічної енцефалопатії не відноситься призначення
- A. Центральних антигіпертензивних препаратів
  - B. Гіпохолестеринемічну препаратів
  - C. Антагоністів кальцію
  - D.  $\beta$ -адреноблокаторів
35. До етіотропної терапії атеросклеротичної енцефалопатії не відноситься призначення
- A. Антигіпертензивних препаратів
  - B. Ендотеліотропних засобів
  - C. Антиагрегантів
  - D. Антиоксидантів
  - E. Препаратів, що нормалізують ліпідний обмін
36. Вторинна профілактика дисциркуляторної енцефалопатії не має на меті
- A. Попередження виникнення судинного захворювання
  - B. Попередження прогресування судинного захворювання
  - C. Попередження церебральних судинних кризів
  - D. Попередження інсульту
  - E. Збереження і відновлення працездатності
37. Найбільш несприятливе поєднання чинників, що призводить до розвитку ішемічного інсульту:
- A. Атеросклероз, захворювання серця та нирок, інфекції.
  - B. Інтوكсикація, артеріальна гіпертензія.
  - C. Атеросклероз, інтоксикація, цукровий діабет.
  - D. Атеросклероз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет.
38. При атеросклерозі вражаються в першу чергу наступні шари судинної стінки

- A. Інтима
  - B. Медія
  - C. Адвентиція
  - D. Всі перераховані
  - E. Правильної відповіді немає
39. При атеросклерозі в меншій ступені вражаються:
- A. Артерії м'язового типу
  - B. Артерії м'язово-еластичного типу
  - C. Артерії еластичного типу
  - D. Артерії всіх типів уражаються однаковою мірою
  - E. При атеросклерозу артерії не уражаються
40. Гемодинамічно значущим вважається звуження просвіту артерії на:
- A. 25%
  - B. 40%
  - C. 45%
  - D. 75%
  - E. Будь-яке звуження є гемодинамічно значущим
41. З перерахованих типів дисліпопротеїдемії атерогенно НЕ є
- A. Тип Іа
  - B. Тип Ів
  - C. ІІІ тип
  - D. V тип
  - E. Всі типи дисліпопротеїдемії атерогенно однаково
42. В патогенезі сімейної гіперхолестеринемії основне значення належить:
- A. Порушення синтезу ліпопротеїдів низької щільності
  - B. Порушення абсорбції холестерину
  - C. Зменшення кількості або відсутності рецепторів, на яких фіксуються ліпопротеїди низької щільності
  - D. Порушення катаболізму "ремнантних" частинок
  - E. Порушення катаболізму ліпопротеїдів дуже низької щільності

43. Механізм гіполіпідемічної дії холестираміну пов'язаний з:
- A. Зниженням синтезу холестерину
  - B. Зниженням синтезу тригліцеридів
  - C. Абсорбцією жовчі в кишечнику
  - D. Посиленням катаболізму ліпопротеїдів
  - E. Порушенням всмоктування ЛПНЩ
43. Головна складова частина атеросклеротичної бляшки:
- A. Гладкі м'язові волокна
  - B. Еритроцити
  - C. Тромбоцити
  - D. Фібробласти
  - E. Лейкоцити
44. Для дериватів фібрової кислоти найбільш характерний ефект:
- A. Зниження загального холестерину
  - B. Зниження ХС-ЛНП
  - C. Зниження ХС-ЛВП
  - D. Зниження тригліцеридів
  - E. Підвищення тригліцеридів
45. Що з наведених нижче станів буде сприяти розвитку атеросклерозу:
- A. Тиреотоксикоз
  - B. Цукровий діабет
  - C. Ревматоїдний артрит
  - D. Легеневе серце
  - E. Цироз печінки
46. Патогенетичними ланками гіпертонічної хвороби є:
- A. Підвищення активності симпатoadреналової системи
  - B. Атеросклерозу ниркових артерій
  - C. Порушення трансмембранного транспорту іонів
  - D. Зміни системи простагландинів
  - E. Всі перераховані

47. Чинником, що визначає АТ, не може бути:
- А. Хвилинний об'єм серця
  - В. Загальний периферичний судинний опір
  - С. Ренін-ангіотензинової системи
  - Д. Рівень електролітів крові
  - Е. Правильної відповіді немає
48. Малоймовірний ризик розвитку ГХ при
- А. Великих нервово-емоційних навантажень
  - В. Надмірному споживанні білків і вуглеводів
  - С. Обтяженої по гіпертонії спадковості
  - Д. Підвищеній масі тіла
  - Е. Надмірному споживанні кухонної солі
49. Формула Кокрофта-Гаулта використовується для визначення:
- А. ШКФ
  - В. Рівня мікроальбумінурії
  - С. Відносини альбумін / креатинін
  - Д. Кліренсу креатиніну
  - Е. Індексу маси тіла
50. До додаткових критеріїв метаболічного синдрому не відносяться
- А. ХС - ЛПНЩ > 3,0 ммоль / л
  - В. Загальний білірубін > 20 мкмоль / л
  - С. Тригліцериди > 1,7 ммоль / л
  - Д. АТ 140/90 мм рт.ст. і вище
  - Е. Знижений холестерин ЛПВЩ (<1.0 ммоль / л у чоловіків <1.3 ммоль / л у жінок)
51. Основна мета лікування хворих на АГ:
- А. Зниження АТ менше 140/90 мм рт. ст.
  - В. Зниження АТ менше 130/80 мм рт. ст.
  - С. Зниження артеріального тиску на 20% від вихідного підвищеного артеріального тиску пацієнта
  - Д. Забезпечення у пацієнта гарного самопочуття
  - Е. Максимальне зниження ризику розвитку серцево-судинних та церебро-

васкулярних ускладнень і смерті від них

52. Немедикаментозні методи лікування АГ включають:

- A. Відмова від куріння
- B. Нормалізацію маси тіла (ІМТ <25 кг / м<sup>2</sup>.)
- C. Зниження споживання алкогольних напоїв <30 г алкоголю на добу для чоловіків і 20 г / сут. для жінок
- D. Зниження споживання кухонної солі до 5 г / сут.
- E. Все перераховане

53. Немедикаментозні методи лікування АГ включають:

- A. Відмова від фізичного навантаження
- B. Обмеження фізичного навантаження
- C. Збереження звичного для пацієнта рівня фізичного навантаження
- D. Збільшення фізичного навантаження - регулярна аеробне (динамічна) фізичне навантаження по 30-40 хвилин не менше 4 разів на тиждень
- E. Збільшення фізичного навантаження – регулярне відвідування тренажерного залу

54. Немедикаментозні методи лікування АГ включають:

- A. Збереження звичного для пацієнта режиму харчування
- B. Зміна режиму харчування зі збільшенням споживання тваринних жирів, а також зменшенням споживання рослинної їжі
- C. Зміна режиму харчування зі збільшенням споживання рослинної їжі, збільшенням в раціоні калію, кальцію (містяться в овочах, фруктах, зернових) і магнію (міститься в молочних продуктах), а також зменшенням споживання тваринних жирів.
- D. Зміна режиму харчування зі збільшенням споживання антиоксидантів, вітамінів
- E. Застосування з профілактичною метою апарату «Онега»

55. У чоловіка 50 років під час контрольного обстеження виявлено підвищення АГ - 160/100 мм рт.ст.. Скарг не має. Посилення верхівкового поштовху, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, звуження артерій на очному дні. Всі лабораторні аналізи у межах норми. Ваш висновок?

- A. Показано додаткове дослідження для виявлення ознак гіпертензії
- B. Підвищення артеріального тиску, мабуть, випадкове

- C. Ймовірно, є есенціальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба)
  - D. Є вторинна (симптоматична) гіпертонія
  - E. Показано лікування каптоприлом
56. В підвищенні артеріального тиску не грає роль:
- A. Збільшення серцевого викиду
  - B. Затримка натрію
  - C. Збільшення активності реніну
  - D. Велічену продукції катехоламінів
  - E. Підвищення венозного тиску
57. Ризик розвитку гіпертонічної хвороби не підвищується при:
- A. Спадкової схильності
  - B. Надмірному споживанні солі
  - C. Виразкової хвороби
  - D. Надмірному ваги
  - E. Низької фізичної активності, хронічному стресі
58. Монотерапія як стартова стратегія лікування АГ рекомендується для пацієнтів:
- A. З початково високим артеріальним тиском
  - B. З невеликим підвищенням артеріального тиску і високим ризиком
  - C. З невеликим підвищенням артеріального тиску і низьким або середнім ризиком
  - D. Всім переліченим групам пацієнтів
  - E. Жодної з перерахованих груп пацієнтів
59. Найбільшою мірою впливає на вибір препарату для лікування АГ:
- A. Побаження хворого
  - B. Переваги лікуючого лікаря
  - C. Супутні захворювання, при яких необхідно призначення або обмеження застосування АГП різних класів
  - D. Всі перераховані
  - E. Жоден з перерахованих
60. При виборі препарату для лікування АГ найбільш важливим є:
- A. Наявність у хворого факторів ризику, ураження органів-мішеней, асоційованих

- клінічних станів, ураження нирок, метаболічного синдрому або цукрового діабету
- В. Попередні індивідуальні реакції хворого на препарати різних класів
  - С. Ймовірність взаємодії з ліками, які пацієнту призначені в інших випадках
  - Д. Соціально-економічні фактори, включаючи вартість лікування
  - Е. Всі перераховані

### **Завдання для самопідготовки.**

#### **Рівень В**

1. До лікаря звернулася жінка 58 років, зі скаргами на періодичний підйом АТ до 160/100 мм рт.ст., який супроводжується головним болем, інколи запамороченням. Зріст 168см, вага 74 кг. Після проведення лабораторних аналізів: зниження толерантності до глюкози, рівень холестерину 4,5ммоль/л (з них ЛПНЩ – 2,4 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,5 ммоль/л) ПТИ - 90%, ШКФ 65мл/хв. На ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС 88 уд/хв, вольтаж достатній, ГЛШ.

1. Визначте індивідуальний ризик розвитку МІ.
2. Призначте антигіпертензивну терапію.
3. Чи потребує хвора додаткового лікування?
4. Як часто хвора повинна відвідувати лікаря?

2. Хворий 69 років, страждає на АГ впродовж 15 років. Скаржиться на відчуття «перебоїв» в роботі серця. Звичний АТ 145-150/90-95 мм рт.ст., постійно приймає еналаприл 10 мг вранці та препарат АСК 75 мг ввечері. Додаткове обстеження: ЛПНЩ – 3,8 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,8 ммоль/л, ШКФ – 62 мл/хв, глюкоза крові – 4,7 ммоль/л. ЕКГ: фібриляція предсердь, ЧСС 96 уд/хв, ГЛШ.

1. Визначте індивідуальний ризик розвитку МІ.
2. Чи потребує корекції антигіпертензивна терапія?
3. Яких додаткових обстежень та призначень потребує хворий?
4. Яка диспансерна група хворого?

3. Хворий 59 років, страждає на АГ впродовж 5 років. Двічі протягом останнього року переніс ТІА у ВББ. Скаржиться на часте серцебиття. Звичний АТ 125-130/80-85 мм рт.ст., постійно приймає каптоприл 10 мг двічі на день та препарат АСК 75 мг ввечері. Додаткове обстеження: ЛПНЩ – 3,9 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,3 ммоль/л, ШКФ – 73 мл/хв,



глюкоза крові – 4,1 ммоль/л. ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС 94 уд/хв, дифузні зміни міокарду.

1. Визначне індивідуальний ризик розвитку МП.
2. Чи потребує корекції антигіпертензивна терапія?
3. Яких додаткових обстежень потребує хворий?
4. Яких додаткових призначень потребує хворий?

4. До лікаря звернулася жінка 63 років, зі скаргами на відчуття «перебоїв» в роботі серця. Звичний АТ до 160/100 мм рт.ст.. Зріст 158см, вага 94 кг. Після проведення лабораторних аналізів: глюкоза крові 8,5 ммоль/л, рівень холестерину 6,5ммоль/л (з них ЛПНЩ – 3,6 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,1 ммоль/л), ШКФ 58 мл/хв. На ЕКГ: ритм синусовий, ЧСС 75 уд/хв, вольтаж достатній, ГЛШ.

1. Визначне індивідуальний ризик розвитку МП.
2. Призначте антигіпертензивну терапію.
3. Які додаткові обстеження потребує хвора?
4. В яких лікарів пацієнтка повинна лікуватись?
5. Чи потребує хвора додаткового лікування?
6. Які додаткові рекомендації щодо модифікації способу життя ви надасте хворій?

5. Чоловік 55 років, хворіє на цукровий діабет 2 типу впродовж 8 років. Постійно приймає цукрознижуючу терапію. Останні пів року відмічає часте запаморочення, яке триває по декілька днів. Звичний АТ 125-130/80-85 мм рт.ст.. При неврлгічному обстеженні: легка атаксія у позі Ромберга, іненція при виконанні пальце-носової проби з обох сторін. Додаткові обстеження: глюкоза крові 4,8 ммоль/л, Загальний ХС – 6,3 ммоль/л, ЛПНЩ – 3,6 ммоль/л, ЛПВЩ – 0,9ммоль/л, ШКФ – 45 мл/хв.

1. Визначне індивідуальний ризик розвитку МП.
2. Які додаткові обстеження потребує хворий?
3. Консультації яких лікарів пацієнт потребує?
4. Які рекомендації щодо модифікації способу життя ви надасте хворому?

6. У жінки 75 років на фоні стресу з'явилося оніміння лівої нижньої кінцівки, впродовж п'яти хвилин приєднались оніміння в верхній кінцівці та слабкість у нижній. Була викликана бригада ШМД, але через 10 хвилин вищезазначені симптоми регресували, та лікар ШМД зафіксував тільки підвищення артеріального тиску до 160/100

мм рт.ст., на ЕКГ фібриляція предсердь, глюкоза крові 5,3 ммоль/л. Постійної антигіпертензивної та іншої терапії не приймає.

1. Який попередній діагноз?
2. Тактика ведення пацієнтки.
3. Який індивідуальний ризик розвитку МП?
4. Призначте додаткові обстеження та лікування?

7. Жінка 68 років звернулась до невропатолога зі скаргами напади порушення мови, які тривали 5-10 хвилин та самостійно регресували, АТ при цьому був 130-140/85-90 мм рт.ст.. Такі епізоди були двічі впродовж останнього місяця. З анамнезу відомо, що рік тому в хворі був мозковий ішемічний інсульт зі зворотнім неврологічним дефіцитом. Постійно приймає бісопролол 5 мг та еналаприл 10 мг двічі на день, а також АСК 75 мг 1 раз на день.

1. Який попередній діагноз?
2. Тактика ведення пацієнтки.
3. Який індивідуальний ризик розвитку МП?
4. Призначте додаткові обстеження та лікування?

8. Чоловік 52 років на прийомі сімейного лікаря скаржитися на поганий сон, постійне відчуття стомленості, періодичний головний біль, коливання АТ в межах від 120/80 до 150/95 мм рт.ст.. Вищезазначені симптоми турбують впродовж останніх 6 місяців. Працює економістом. ІМТ 31,2.

1. Який попередній діагноз?
2. Яких додаткових обстежень потребує хворий?
3. Яка тактика ведення хворого?
4. Які рекомендації щодо модифікації способу життя Ви надасте хворому?

9. Жінка 49 років на прийомі у сімейного лікаря поскаржилась на головні болі, які супроводжували підвищення АТ до 150/90мм рт.ст., який періодино турбує впродовж останніх двох місяців. Пацієнтка пройшла додаткове обстеження: глюкоза крові 3,9ммоль/л, загальний ХС – 6,8 ммоль/л (ЛПНЩ – 4,0 ммоль/л, ЛПВЩ – 1,1 ммоль/л), при УЗДГ МАГ – виявлені атеросклеротичні бляшки на лівій внутрішній сонній артерії та на правій загальній сонній артерії, які звужують просвіт судин на 20% та 15% відповідно; ЕКГ – гіпертрофія лівого шлуночка.

1. Який попередній діагноз?

2. Тактика ведення пацієнтки.
3. Який індивідуальний ризик розвитку МП?
4. Призначте лікування?

10. Жінка 63 років півроку тому перенесла ТІА. Медичні документи були загублені. Зі слів пацієнтки в той епізод у неї була слабкість і оніміння правої руки, порушувалася мова. Лікар призначив дуплексне сканування церебральних судин. Висновок: стеноз лівої внутрішньої сонної артерії 85%, правою - 60%.

1. Поясніть, що це за обстеження і його інформативність.
2. Запропонуйте тактику лікування.
3. Запропонуйте тактику вторинної профілактики.
4. Чи показано санаторно-курортне лікування?

РЕКОМЕНДОВАНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я  
від 24 травня 2012 року № 384

# АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

## 11. ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА ОЖИРІННЯМ

*Метаболічний синдром* - це поєднання факторів серцево-судинного ризику, а саме: артеріальної гіпертензії, абдомінального ожиріння, дисліпідемії та інсулінорезистентності. Критеріями метаболічного синдрому відповідно до рекомендацій Міжнародної федерації з вивчення цукрового діабету (2007 р.) є такі:

1. *Абдомінальний (центральний) тип ожиріння, що визначається за окружністю талії з урахуванням етнічних особливостей:*

- для європейців >94 см у чоловіків і >80 см у жінок;

2. *Плюс наявність будь-яких двох факторів з чотирьох наведених:*

- підвищений рівень тригліцеридів  $\geq 1,7$  ммоль/л (>150 мг/дл) або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;

- знижений рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності: менш ніж 1,04 ммоль/л у чоловіків та 1,29 ммоль/л у жінок або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;

- артеріальна гіпертензія: АД  $>130/ >85$  мм рт. ст. або проведення антигіпертензивної терапії;

- підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще  $>5,6$  ммоль/л (100 мг/дл) або раніше діагностований цукровий діабет II типу.

Ризик серцево-судинних ускладнень залежить від типу розподілу жиру в організмі: «центральне»(абдомінальне, андроїдне) ожиріння зумовлює

більший ризик, ніж «нижнє» (гіноїдне). Для кількісної оцінки типу розподілу жирової тканини в організмі використовують окружність талії. За норму в Європі вважається окружність талії <94 см у чоловіків і <80 см у жінок, в США - <102 см та <88 см, відповідно. У чоловіків з метаболічним синдромом в 4 рази зростає ризик фатальної ІХС, в 2 рази - цереброваскулярних захворювань та смерті від всіх причин. Метаболічний синдром у жінок супроводжується підвищенням ризику ІХС. У пацієнтів з метаболічним синдромом в 5-9 разів частіше розвивається цукровий діабет. Враховуючи високий ризик ускладнень, що розвивається на тлі метаболічного синдрому, цей симптокомплекс потребує лікування. Його метою є зменшення ваги тіла, нормалізація АТ, поліпшення показників ліпідного та вуглеводного обміну. Зменшення ваги тіла є етіологічним та ефективним методом лікування АГ у хворих на ожиріння. Маса тіла являє собою один із небагатьох факторів ризику серцево-судинних ускладнень АГ, які піддаються модифікації, а її зменшення є одним із ключових заходів запобігання інсульту, інфаркту міокарда та серцевій недостатності. Основні принципи зниження ваги полягають у зміні способу життя, що включає: - вживання їжі, збагаченої овочами та фруктами зі зниженою енергоцінністю за рахунок меншого вмісту жирів; - збільшення фізичної активності, яка має становити не менше 30 хвилин на день або 150 хвилин на тиждень. Хворим на АГ необхідно віддавати перевагу аеробним (динамічним) фізичним вправам – ходьба, біг, плавання, їзда на велосипеді, катання на ковзанах і лижах. Ізометричні (силові) навантаження допускаються в разі включення аеробного компонента, наприклад багаторазове підймання невеликої ваги.

Ці заходи сприяють також поліпшенню ліпідного та вуглеводного обміну.

### ***Антигіпертензивна терапія***

У випадку, коли немедикаментозна терапія не дозволяє досягти адекватного контролю АТ, хворому призначають медикаментозну антигіпертензивну терапію.

*Діуретики.* АГ на тлі ожиріння характеризується збільшенням об'єму циркулюючої крові та перерозподілом кровотоку переважно у кардіопульмональну ділянку, що зумовлює збільшення венозного повернення крові та серцевого викиду. Застосування діуретиків призводить до збільшення натрійурезу і зменшення об'єму внутрішньосудинної та

позаклітинної рідини, що сприяє зменшенню АТ, переднавантаження та серцевого викиду.

*Блокатори  $\beta$ -адренергічних рецепторів.* Пацієнти з ожирінням характеризуються підвищенням активності гуморальної та тканинної ланок симпато-адреналової системи. Тому застосування  $\beta$ -блокаторів, які мають антиадренергічну дію та зменшують серцевий викид, є у таких хворих обґрунтованим. Проте призначення їм  $\beta$ -блокаторів дещо обмежене їх метаболічними ефектами. Зниження чутливості тканин до інсуліну та підвищення рівня тригліцеридів під впливом  $\beta$ -блокаторів можуть погіршити характерний для цих пацієнтів вуглеводний та ліпідний дисбаланс. Виключення становлять  $\beta$ -блокатор з альфа-блокуючою дією карведілол і  $\beta$ -блокатор з властивостями вазодилататора небіволол.

*Антагоністи кальцію* є метаболічно нейтральними антигіпертензивними засобами. Їх застосування не чинить впливу на обмін ліпідів та вуглеводів, а дигідропіридінові похідні третього покоління (амлодипін, лацидипін та інші) сприяють поліпшенню чутливості тканин до інсуліну. В дослідженні ASCOT терапія амлодипіном/периндоприлом асоціювалась із зменшенням ризику нових випадків цукрового діабету на 30% порівняно з терапією  $\beta$ -блокатор/діуретик.

*Блокатори  $\alpha_1$ -адренергічних рецепторів* серед всіх антигіпертензивних засобів мають найбільш сприятливий метаболічний профіль. Під їх впливом збільшується чутливість тканин до інсуліну і значно покращується ліпідний обмін – знижується рівень загального холестерину, тригліцеридів, підвищується вміст в плазмі ліпопротеїдів високої щільності. Однак отримані в дослідженні ALLHAT дані щодо меншої ефективності доксазозину порівняно з хлорталідоном обмежують його використання у вигляді монотерапії. В комбінації з іншими антигіпертензивними засобами препарат може успішно застосовуватись для лікування хворих з метаболічним синдромом та/або ожирінням.

*Інгібітори АПФ.* Блокада ренін-ангіотензинової системи, активація якої має місце при ожирінні, призводить до зменшення загального периферичного опору судин, що зумовлює сприятливі метаболічні ефекти – підвищення чутливості тканин до інсуліну на тлі поліпшення мікроциркуляції. Слід приймати до уваги, що терапія інгібіторами АПФ асоціюється із значним зниженням нових випадків цукрового діабету 2

типу. Більше того, інгібітори АПФ сприяють значному зменшенню уражень органів-мішеней порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами у хворих з метаболічним синдромом.

*Блокатори АТ1 рецепторів ангіотензину II за рахунок ефективного пригнічення ренін-ангіотензинової системи мають такі ж самі, як інгібітори АПФ, гемодинамічні та метаболічні властивості.*

Центральні антиадренергічні засоби Використовуються препарати, що належать до третього покоління антиадренергічних засобів центральної дії – агоністи імідазолінових рецепторів першого типу (I1). До цієї групи належать моксонідин та рілменідин. Вони не чинять несприятливого впливу на метаболізм ліпідів та вуглеводів. Застосування антиадренергічних препаратів першого (резерпін, метилдопа) та другого покоління (клонідин, гуанфацин) обмежене їх побічними ефектами (сухість слизових оболонок, сонливість, депресія та затримка рідини в організмі).

## **12. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ**

АГ – найбільш поширена хронічна патологія в осіб літнього і старечого віку. АГ у старості характеризується переважним підвищенням систолічного і пульсового АТ, високою частотою ізольованої систолічної гіпертензії, ятрогенної АГ (переважно в зв'язку з прийомом нестероїдних протизапальних засобів), а також наявністю псевдогіпертензії. Характерна також висока частота постпрандіальної і ортостатичної гіпотензії, різноманітних метаболічних розладів (дисліпідемія, цукровий діабет, подагра). Особливою проблемою геріатричного контингенту є поєднання АГ з асоційованою судинною патологією та іншими захворюваннями, пов'язаними з віком. АГ є найбільш значним фактором ризику кардіо- і цереброваскулярної патології саме в літньому і старечому віці – ускладнення спостерігаються у 30 разів частіше, ніж у молодих.

Принципових розходжень у діагностиці, принципах і тактиці терапії АГ у геріатричного контингенту та у хворих середнього віку немає. Основними вимогами при обстеженні пацієнтів є виключення псевдогіпертензії (за допомогою проби Ослера – пульс на a. radialis пальпується після того, як манжета перетиснула плечову артерію), а також вимірювання АТ в ортостазі (як при первинному огляді, так і при контролі за ефективністю

медикаментозних режимів). Диференційна діагностика передбачає урахування супутньої патології як можливої причини АГ (зокрема реноваскулярної на ґрунті атеросклерозу ниркових артерій) або поєднання есенціальної гіпертензії з іншими видами патології, що ускладнюють її перебіг (хронічний пієлонефрит). При стратифікації ризику слід враховувати, що самі по собі вік, наявність супутньої судинної патології, метаболічних розладів визначають переважання серед геріатричного контингенту хворих з високим ризиком ускладнень.

Немедикаментозне лікування є обов'язковою складовою ведення таких хворих. Довгострокове зниження маси тіла, яка часто підвищується з віком і корелює із зростанням АТ, поряд зі зменшенням споживання солі дозволяє у значної частки хворих з м'якою гіпертензією домогтися нормалізації АТ, в інших – істотно знизити дозу антигіпертензивних препаратів. З віком зростає значення надмірного вживання алкоголю як фактора ризику АГ. Регулярні фізичні навантаження сприяють зниженню АТ, позитивно впливають на вуглеводний і ліпідний обмін, поліпшують якість життя хворих.

Традиційно у літніх пацієнтів початкові дози антигіпертензивних препаратів повинні бути знижені вдвічі, у старих – втричі порівняно з пацієнтами молодого і середнього віку. Титрування дози здійснюється повільно, під контролем АТ в положенні стоячи, щоб уникнути постуральних та ішемічних ускладнень. Діастолічний тиск не слід знижувати нижче 70 мм рт. ст. Використовуються найбільш прості режими лікування, хворим даються письмові вказівки, при наявності мнестичних розладів – родичам.

При виборі препаратів для лікування АГ перевага надається тіазидним і тіазидоподібним діуретикам, найбільш доречним в похилому віці за співвідношенням ефективність/ціна. Також рекомендовані антагоністи кальцію, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II. Бета-адреноблокатори, за даними досліджень MRC та LIFE, поступаються щодо ефективності попередження ускладнень у хворих похилого віку діуретикам та БРА II. Однак їх необхідно призначати хворим із супутньою ІХС, порушеннями ритму та серцевою недостатністю.

У хворих старше 80 років антигіпертензивне лікування ефективне так само, як і в молодших: за даними дослідження HYVET (2008), призначення



їм оригінального Індапаміду-ретард 1,5 мг (у більшості – в комбінації з невеликими дозами периндоприлу) суттєво, на 21%, зменшує загальну смертність, на 39% – частоту фатальних інсультів, на 64% – розвиток СН.

### **13. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ІХС**

Перше питання, яке стоїть перед лікарем в даній клінічній ситуації – який рівень АТ є оптимальним для таких хворих. Багатоцентрові дослідження довели, що у хворих на ІХС слід домагатися нормалізації артеріального тиску, тобто його зниження <140/90 мм рт. ст. Якщо це неможливо через появу симптомів гіпоперфузії міокарда або інших органів-мішеней, слід обмежитись оптимальним для даного хворого зниженням АТ. Необхідно уникати надмірного зниження діастолічного АТ (<70 мм рт. ст.), оскільки це підвищує ризик серцево-судинних ускладнень, зокрема інфаркту міокарда.

Препаратами вибору для лікування хворих з ІХС та АГ є бета-адреноблокатори. Їх ефективність щодо поліпшення прогнозу у хворих на АГ доведена в багатьох багатоцентрових дослідженнях. Поряд із зниженням АТ, вони зменшують потребу міокарда в кисні завдяки негативним хронотта і нотропному ефектам і зменшенню після навантаження на серце.

Якщо бета-адреноблокатори конкретному хворому протипоказані, призначають антагоністи кальцію. Можна застосовувати недигідропіридинові похідні (верапаміл, дилтіазем) та пролонговані дигідропіридинові препарати – в першу чергу ті, що забезпечують 24-годинний контроль АТ та тривалий антиангінальний ефект.

Якщо терапія бета-адреноблокатором або антагоністом кальцію недостатньо ефективно знижує АТ, застосовують їх комбінацію (дигідропіридиновий препарат + бета-блокатор). За умови недостатнього антиангінального ефекту додають пролонговані нітрати.

Ще одна група препаратів, яка займає особливе місце в лікуванні АГ та ІХС – інгібітори АПФ. Ці препарати ефективно знижують АТ та поліпшують прогноз хворих на ІХС. Останнє доведено для раміприлу в дослідженні NOPE та периндоприлу в дослідженні EUROPA. Додаткове призначення периндоприлу до звичайної лікувальної схеми хворих на ІХС суттєво поліпшує прогноз: вірогідність розвитку інфаркту міокарда знижується на

24%, ризик серцевої недостатності – на 39%. Це зумовлює доцільність призначення периндоприлу або раміприлу всім хворим на АГ у поєднанні з ІХС (для інших інгібіторів АПФ не доведено). В дослідженні ONTARGET було показано, що телмісартан був так само ефективний, як раміприл для попередження розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ІХС зі збереженою систолічною функцією.

Лікування хворих на ІХС передбачає також застосування препаратів, які запобігають інфаркту міокарда та кардіальній смерті – ліпідознижувальних та антитромбоцитарних засобів. Це особливо актуально для хворих на ІХС у поєднанні з АГ, оскільки вони належать до групи дуже високого ризику. Метою терапії, спрямованої на зниження вмісту ліпідів, є зменшення рівня загального холестерину < 4,5 ммоль/л та холестерину ліпідів низької щільності < 2,5 ммоль/л. Застосовують статини (інгібітори ГМГ-КоА редуктази), а у хворих з високим вмістом тригліцеридів у крові – фібрати. В дослідженні ASCOT з аторвастатином доведено, що у хворих на АГ призначення статину дає суттєву перевагу (додаткову до ефекту антигіпертензивної терапії) у вигляді зменшення ризику інсульту на 27% і ускладнень ІХС (фатальних та нефатальних) на 38%.

Застосування антитромботичних засобів у хворих з ІХС є обов'язковою складовою частиною лікування (за відсутності протипоказань), проте у осіб із супутньою АГ застосування ацетилсаліцилової кислоти повинно бути обмежене тими хворими, у яких добре контролюється артеріальний тиск. Ацетилсаліцилова кислота в дозі 75 мг на добу у таких осіб знижує ризик інфаркту міокарда на 36% (дослідження HOT). Проте її призначення хворим, у яких АГ залишається високим, може збільшувати ризик геморагічного інсульту та інших геморагій.

Альтернативою є тиклопідин та клопідогрел, які застосовують у хворих, що погано переносять ацетилсаліцилову кислоту.

*Вазоспастична стенокардія (варіантна або Принцметала).* Застосування  $\beta$ -адреноблокаторів за даної патології неефективне й навіть протипоказане, оскільки може посилювати коронарний вазоспазм. Препаратами вибору є антагоністи кальцію та нітрати тривалої дії. Антагоністи кальцію застосовують у високих дозах: верапаміл – 240-480 мг на добу, дилтіазем – 180-360 мг на добу, дигідропіридинові похідні тривалої дії (амлодипін, лацидипін) – у дозах 5-10 та 4-6 мг, відповідно.

При недостатній ефективності монотерапії антагоністами кальцію перевагу надають комбінації представників різних груп цього класу (наприклад, верапаміл + амлодипін), що є більш ефективним, ніж застосування нітратів тривалої дії.

*Постінфарктний кардіосклероз.* Усім хворим, що перенесли ІМ, за відсутності протипоказань необхідно призначати β-адреноблокатори. Інгібітори АПФ рекомендовано призначати усім хворим на АГ у поєднанні з постінфарктним кардіосклерозом. В дослідженні EUROPA призначення периндоприлу хворим з інфарктом міокарда в анамнезі сприяло зменшенню серцево-судинної смертності, інфаркту міокарда і зупинки серця на 22,4%. Ефективність інгібіторів АПФ в лікуванні ішемічної хвороби обумовлена їх антисклеротичною, антиішемічною, вазо- та кардіопротекторною дією. Антагоністи кальцію застосовують у випадку неефективності β-адреноблокаторів і при наявності протипоказань до призначення останніх чи їх непереносимості. Поряд з цим застосовують ацетилсаліцилову кислоту (75-100 мг) в комбінації з клопідогрелем (75 мг) протягом 9 місяців після інфаркту, надалі продовжують вживати комбінацію цих препаратів або ацетилсаліцилову кислоту.

Ліпідознижувальну терапію (статири) призначають без зволікань всім хворим, що перенесли інфаркт міокарда і мають загальний холестерин >4,5 мг/дл.

#### **14. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ**

Зниження артеріального тиску у хворих з АГ ефективно запобігає розвитку серцевої недостатності. За даними багатьох досліджень, лікування АГ зменшує ризик цього ускладнення в 2-3 рази. Особливо ефективними, за даними дослідження ALLHAT, є тiazидоподібні діуретики - їх застосування виявилось більш ефективним з точки зору профілактики серцевої недостатності, ніж застосування інгібіторів АПФ, антагоністів кальцію чи блокаторів 1-адренорецепторів.

*Лікування систолічної серцевої недостатності.* У хворих з безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду <45%) рекомендують застосовувати інгібітори АПФ та бета-адреноблокатори. Якщо серцева недостатність супроводжується симптомами застою в малому

та/або великому колах кровообігу, тобто є клінічно очевидною, препаратами вибору є петльові діуретики, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізіноприл, раміприл, трандолаприл) та бета-адреноблокатори (бісопролол, метопролол сукцинат, карведілол, небіволол). Надмірних доз діуретиків слід уникати, оскільки вони можуть збільшувати рівень креатиніну в крові. Якщо хворий не переносить інгібітори АПФ, їх замінюють на блокатори рецепторів ангіотензину II, які поліпшують прогноз цих хворих такою ж мірою, як і інгібітори АПФ. Можлива комбінація інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II (ефективність доведена в дослідженні CHARM). Антагоністи кальцію не попереджують прогресування серцевої недостатності, проте у разі необхідності (наприклад, у хворих з резистентною АГ) для посилення антигіпертензивного ефекту можна застосовувати дигідропіридинові похідні тривалої дії (амлодипін, фелодипін).

Антагоністи альдостерону спіронолактон та еплеренон мають додатковий сприятливий вплив на виживання хворих із серцевою недостатністю, зокрема, зменшують смертність на 15% (еплеренон), або навіть на 30% (спіронолактон). Ці препарати призначають лише хворим з рівнем креатиніну в сироватці <250 мкмоль/л, що попереджує розвиток гіперкаліємії.

За необхідності до лікувальної схеми додають дігосин. Систолічний артеріальний тиск у хворих на АГ із синдромом серцевої недостатності слід знижувати до 110-130 мм рт. ст. У деяких хворих можливе більш суттєве зниження АТ.

#### ***Коментар робочої групи:***

*Антагоніст альдостерону еплеренон показав свою ефективність в лікуванні СН у хворих після інфаркту міокарда (EPHESUS), а спіронолактон – тільки у хворих з III-IV функціональним класом за NYHA (RALE).*

#### ***Лікування первинної діастолічної серцевої недостатності.***

Біля 30-50% хворих на артеріальну гіпертензію із симптомами застійної серцевої недостатності мають збережену систолічну функцію. Картина серцевої недостатності в таких випадках часто зумовлена порушенням діастолічної функції, тобто здатності лівого шлуночка до адекватного

наповнення під час діастоли. Діагноз первинної діастолічної серцевої недостатності, за рекомендацією робочої групи з діастолічної серцевої недостатності Європейського товариства кардіології (2007), базується на наявності трьох основних критеріїв:

- клінічні симптоми застійної серцевої недостатності;
- збережена систолічна функція або її незначне зниження (фракція викиду 45-50%) та кінцево-діастолічний індекс менш ніж 97 мл/м<sup>2</sup>;
- наявність порушень діастолічної функції ЛШ (релаксації, наповнення лівого шлуночка або діастолічної жорсткості за даними тканинного, імпульсного режиму доплер-ехокардіографії або вентрикулографії).

Артеріальна гіпертензія є однією з основних причин розвитку діастолічної серцевої недостатності. Факторами, що сприяють цьому, є сповільнення релаксації лівого шлуночка внаслідок метаболічних порушень і ішемії міокарду, а також підвищення жорсткості лівого шлуночка через збільшення його маси і розвиток фіброзу.

Оптимальні напрямки лікування діастолічної серцевої недостатності не розроблені. За рекомендаціями експертів Європейського товариства кардіології (2006), у хворих із застійною серцевою недостатністю, зумовленою порушенням діастолічної функції, слід застосовувати інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, а також високі дози блокаторів рецепторів ангіотензину II. Ці препарати впливають на діастолічну дисфункцію у хворих з АГ шляхом зниження АТ та зворотного розвитку гіпертрофії лівого шлуночка. Бета-адреноблокатори, поряд з цим, зменшують потребу міокарду в кисні та подовжують діастолу, а антагоністи кальцію викликають коронарну вазодилатацію, що позитивно впливає на процес релаксації. Слід обережного застосовувати препарати, які зменшують переднавантаження, оскільки надмірне зниження притоку крові до лівого шлуночка може сприяти погіршенню його наповнення (яке й без того є недостатнім) і подальшому зменшенню серцевого викиду. Діуретики й нітрати знижують високий кінцево-діастолічний тиск у лівому шлуночку шляхом зменшення притоку крові до серця, завдяки чому зменшуються явища застою і клінічна симптоматика, однак слід обережно титрувати їх дози через небезпеку зменшення серцевого викиду.

Дигоксин не слід застосовувати у хворих з ізольованою діастолічною серцевою недостатністю, оскільки він може поглиблювати діастолічні розлади.

## **15. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ**

Серед хворих із артеріальною гіпертензією поширеність цукрового діабету в 2-2,5 рази вища, ніж серед нормотензивних людей. Співіснування цих двох захворювань подвоює ризик інсульту, нефропатії, діабетичної ретинопатії. Навпаки, зниження САТ на кожні 10 мм рт. ст., за даними дослідження UKPDS (1998), сприяє зниженню смертності, зумовленої ускладненнями діабету, на 15 %. Необхідно знижувати АТ у гіпертензивних хворих з діабетом до 130/80 мм рт. ст. або нижче. Оптимальним є найнижчий тиск, який добре переноситься хворим.

В масштабному дослідженні ADVANCE (2007 р.), в якому брали участь хворі з діабетом та АГ, було доведено, що при використанні фіксованої комбінації інгібітора АПФ (периндоприлу) та тіазидоподібного діуретика (індапаміду) додаткове зниження АТ призводить до зниження загальної (-14%) і серцевої смертності (-18%), а також зменшення частоти ниркових ускладнень (-21%).

Великі дослідження, в яких брали участь хворі на АГ із супутнім діабетом, показали, що адекватне зниження АТ у таких хворих суттєво поліпшує їх прогноз, незалежно від того, які препарати застосовуються для лікування. Так, в дослідженні ALLHAT спостерігали однакове зниження частоти ускладнень у хворих з АГ та діабетом, яких лікували тіазидоподібним діуретиком хлорталідоном чи інгібітором АПФ лізиноприлом, чи антагоністом кальцію амлодипіном.

Європейські товариства гіпертензії та кардіології, а також JNC-7 рекомендують застосовувати для терапії хворих на АГ та цукровий діабет будь-які антигіпертензивні препарати 1-го ряду: діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, блокатори рецепторів ангіотензину II, а також комбінації препаратів першого ряду.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II справляють специфічну нефропротекторну дію на хворих із цукровим діабетом та АГ. За даними досліджень RENAAL, IDNT, MARVAL, DETAIL, VIVALDI,

INNOVATION лікування блокаторами ангіотензину II зменшує частоту прогресування мікроальбумінурії в стадію очевидної нефропатії в три рази, а у хворих з тяжкою нефропатією зменшує ризик термінальної хронічної ниркової недостатності більш ніж на 20%.

Важливим і досить складним є питання про застосування бета-адреноблокаторів у хворих на АГ з діабетом. Ефективність цієї групи препаратів у таких хворих доведена у багатоцентрових дослідженнях. Разом з тим, незаперечним є факт несприятливого впливу бета-блокаторів на метаболізм глюкози: посилення інсулінорезистентності, порушення процесів гліколізу та глюконеогенезу, збільшення вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в крові. За даними великих досліджень, частота нових випадків діабету серед хворих на АГ, яких лікують бета-блокаторами, на 25-28% вища, ніж серед хворих, яких лікують інгібіторами АПФ, антагоністами кальцію чи блокаторами рецепторів ангіотензину II. Отже, зворотною стороною добре доведеної здатності неселективних бета-блокаторів зменшувати ризик ускладнень АГ та діабету є їх несприятливий вплив на захворюваність цукровим діабетом. Діуретики також можуть підвищувати резистентність тканин до інсуліну. Це може мати клінічні наслідки у вигляді підвищення захворюваності на цукровий діабет. В дослідженнях ALLHAT та INVEST, зокрема, цей показник був вищий у хворих, яких лікували діуретиками та бета-блокаторами, ніж у хворих, які одержували іншу терапію. Отже, не дивлячись на безперечну користь лікування хворих на АГ із цукровим діабетом бета-блокаторами та діуретиками, необхідно зважено підходити до їх використання. У хворих з високим ризиком ускладнень користь від зниження АГ під впливом діуретиків та бета-блокаторів набагато перевищує той негативний вплив, який ці препарати можуть справляти на обмін глюкози. Разом з тим, у хворих з м'якою артеріальною гіпертензією, що мають початкові стадії цукрового діабету, вибір препарату для лікування гіпертензії може грати важливу роль для його подальшого перебігу. У таких хворих не слід використовувати препарати, що справляють негативний вплив на чутливість тканин до інсуліну (діуретики та бета-блокатори). Винятком є бета-блокатори, які мають вазодилатуючі властивості (карведілол, небіволол). Особливість, яка відрізняє їх від інших бета-блокаторів, – це відсутність негативного впливу на обмін глюкози.

Лікування хворих на АГ із супутнім цукровим діабетом потребує врахування індивідуального ризику ускладнень і застосування залежної від цього диференційованої тактики (табл. 29). Для осіб з дуже високим ризиком ускладнень пріоритетним завданням є зниження артеріального тиску. Можна застосовувати будь-які препарати 1-го ряду, які у конкретного хворого ефективно знижують АТ і не викликають побічних ефектів. У хворих з помірним ризиком ускладнень доцільним є застосування метаболічно нейтральних препаратів – інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та антагоністів кальцію. У хворих з менш високим ризиком ускладнень доцільним є застосування метаболічно нейтральних препаратів – інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II та антагоністів кальцію.

**Вибір антигіпертензивного препарату у хворих з цукровим діабетом**

<b>Дуже високий ризик ускладнень</b>	<b>Високий ризик ускладнень</b>
Інгібітори АПФ	Інгібітори АПФ
Блокатори АТ1-рецепторів	Блокатори АТ1 рецепторів
Антагоністи кальцію	Антагоністи кальцію
Тіазидові та тіазидоподібні діуретики	Діуретики метаболічно нейтральні (індапамід, торасемід)
Бета-блокатори	Бета-блокатори з вазодилатуючими властивостями (карведілол, небіволол)

**Коментар Робочої групи:**

*В дослідженні ADVANCE у пацієнтів з ЦД II типу в групі інтенсивного контролю АТ було досягнуто рівня САТ у 135 мм рт. ст.. При цьому виявлено достовірну різницю рівня загальної та серцево-судинної смертності – на 14%, частоти коронарних подій – на 14% - та ниркових подій – на 21% - порівняно з групою з САТ 140 мм рт.ст. (ADVANCE Collaboration, Lancet 2007; 370:829-840).*

*В дослідженні ACCORD в групі інтенсивного контролю АТ було досягнуто рівня САТ у 120 мм рт.ст., в групі звичайного контролю АТ САТ становив 133 м рт.ст. Різниці в частоті комбінованої точки не виявлено, але рівень інсультів в групі інтенсивного контролю АТ був достовірно*



нижчим, ніж в групі звичайного контролю (The ACCORD Study Group, *N Engl J Med*, 2010, 362:1575-1585).

Результати мета-аналізу порівняння ефективності інтенсивного зниження АТ у хворих на цукровий діабет показали позитивний ефект зниження систолічного АТ до рівня 130- 135 мм рт. ст. у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та/або порушенням глікемії натще та/або порушенням толерантності до глюкози. Більш інтенсивний контроль САТ – менше 130 мм рт.ст. – має достовірну позитивну кореляцію зі зменшенням ризику інсульту, але не призводить до зниження ризику інших ускладнень. (S.Bangalore et al. *Blood Pressure Targets in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus/Impaired Fasting Glucose. Circulation*, 2011;123:2799-2810).

Мета-аналіз результатів досліджень щодо ефективності антигіпертензивної терапії при цукровому діабеті свідчить про перевагу комбінації інгібітор АПФ + тiazидний діуретик у цієї категорії хворих (J. A. Garcia-Donaire et al. *A review of renal, cardiovascular and mortality endpoints in antihypertensive trials in diabetic patients. Blood Pressure*, 2011; 20: 322–334).

На підставі результатів наведених досліджень Робоча група вважає за доцільне рекомендувати у хворих з цукровим діабетом досягнення

цільового рівня систолічного АТ  $\leq 130$  (клас С) і діастолічного АТ  $< 80$  мм ст.ст. (клас А). Пороговим рівнем для призначення антигіпертензивної терапії пацієнтам з ЦД вважається АТ, що перевищує 130/80 мм рт.ст.

Пацієнтам з ЦД, чий САТ на 20 мм рт.ст. та/або ДАТ на 10 мм рт.ст. перевищує пороговий, доцільно розпочинати лікування з призначення комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням двох препаратів першого ряду (Клас В). Оптимальним є призначення комбінації ІАПФ з тiazидним діуретиком (клас В – дослідження ADVANCE). При призначенні антигіпертензивної терапії потрібно орієнтуватись на самопочуття пацієнта, уникати занадто швидкого та значного зниження АТ, особливо – у пацієнтів літнього віку.

Пацієнтам з ЦД, що мають нормальний рівень екскреції альбуміну без ознак ХЗН з АТ у 130/80 мм рт.ст. та вище доцільно призначати інгібітори АПФ (рівень доказів А для осіб, віком 55 років і старше, рівень доказів В для осіб, молодше 55 років), БРА (рівень доказів А для осіб з гіпертрофією лівого шлуночка, віком 55 років і старше, рівень доказів В для осіб без

гіпертрофії лівого шлуночка незалежно від віку), дигідропіридинові БКК (рівень доказів А для осіб, молодше 55 років, рівень доказів В для осіб, молодше 55 років), тіазидні діуретики (рівень доказів А для осіб у віці 55 років і старше, рівень доказів В для осіб, молодше 55 років). При недосягненні цільового рівня АГ – менше 130/80 мм рт.ст. – на фоні прийому одного препарату, рекомендується призначати комбіновану терапію (клас В).

Призначаючи антигіпертензивну терапію пацієнтам з ЦД слід враховувати додаткові ренопротекторні ефекти інгібіторів АПФ та БРА. При неможливості призначення іАПФ або БРА препаратами вибору є кардіоселективні бета-блокатори (клас В) або недигідропіридинові БКК (клас В). Не рекомендується використовувати комбінацію інгібітору АПФ та БРА для лікування АГ у пацієнтів з цукровим діабетом і нормальним рівнем екскреції альбуміну при відсутності додаткових показань (клас В).

Інгібітори АПФ або БРА є препаратами вибору при призначенні антигіпертензивної терапії пацієнтам з ЦД та альбумінурією (клас А).

У пацієнтів з ЦД, що мають ізольовану систолічну АГ, без хронічних захворювань нирок та з нормальним рівнем екскреції альбуміну альтернативою інгібіторам АПФ (клас В) або БРА (клас В) є дигідропіридинові БКК тривалої дії (клас С) або тіазидні діуретики (клас С).

Контроль глюкози є важливою складовою лікування таких хворих. Зниження рівня глікемії сприяє зменшенню частоти мікроваскулярних ускладнень (ретинопатії, нефропатії, нейропатії), хоча й не справляє суттєвого впливу на частоту макроваскулярних ускладнень (інсульту, інфаркту міокарда, атеросклеротичного ураження периферичних артерій). Метою лікування є нормалізація вмісту глюкози в плазмі (<6,0 ммоль/л натще) та зниження рівня HbA1c <6,5%.

## **16. ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ З ПОРУШЕННЯМ ФУНКЦІЇ НИРОК**

Критеріями ураження нирок у хворих на АГ є:

1) зниження швидкості гломерулярної фільтрації <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (що приблизно відповідає збільшенню рівня креатиніну в сироватці крові > 133 мкмоль/л у чоловіків і >115 мкмоль/л у жінок)

2) наявність альбумінурії >300 мг/добу або збільшення індексу альбумін/креатинін в сечі >200 мг/г.

Ураження нирок у хворих на АГ є одним із проявів хронічної хвороби нирок.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) - термін, прийнятий на 2-му з'їзді нефрологів України в 2005 р. Під терміном ХХН розуміють:

**1. наявне протягом >3 місяців захворювання нирок з відповідними змінами в аналізах сечі незалежно від того, є зниження функції нирок чи немає**

**2. наявне протягом >3 місяців зниження функції нирок при рівні клубочкової фільтрації <60 мл/хв незалежно від наявності змін в аналізах сечі.** Класифікація ХХН ні в якому разі не усуває нозологічної самостійності окремих захворювань (гломерулонефрити, діабетичний гломерулосклероз, гіпертензивна нефропатія та ін.), але вона дозволяє уніфікувати оцінку етапів прогресування ХХН і дозволяє націлити лікаря широкої практики на вибір адекватних цьому етапу лікувальних програм. Класифікація ХХН надана в таблиці 30.

Відповідно до сучасних уявлень **ізольоване визначення рівня креатиніну сироватки крові у багатьох випадках не дозволяє коректно оцінювати стан функції нирок.** Перевагу слід надавати підрахунку швидкості клубочкової фільтрації; її визначення розглядається як стандартний підхід до оцінки функції нирок. Для цього підрахунку зазвичай використовується формула Cockcroft-Gault:

$$\text{ШКФ (мл/хв.)} = \frac{[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{МТ(кг)} \times 0,85 (\text{для жінок})}{\text{Креатинін (мкмоль/л)} \times 0,81}$$

<b>Класифікація</b>	<b>Характеристика</b>	<b>ШКФ</b>
<b>ХХН Стадія</b>		(мл/хв/1,73м <sup>2</sup> )
ХХН-I	ХХН з нормальною чи підвищеною ШКФ	>90
ХХН-II	ХХН з помірно зниженою ШКФ	60-89
ХХН-III	ХХН при середньому ступені зниження ШКФ	30-59
ХХН-IV	ХХН з виразним зниженням ШКФ	15-29
ХХН-V	ХХН з термінальним зниженням ШКФ	<15

Рідше застосовується формула MDRD і формула підрахунку клубочкової фільтрації за рівнем сечовини і креатиніну в крові і сечі.

Наявність ураження нирок у хворого з АГ підвищує ризик хронічної ниркової недостатності, а також ускладнень з боку серцево-судинної системи: у осіб з протеїнурією >300 мг/добу він у 3,5 рази вищий, ніж за її відсутності.

Основний механізм ураження нирок у хворих на артеріальну гіпертензію – це їх ішемія, зумовлена звуженням ниркових судин, яка на ранніх стадіях захворювання має функціональний характер, а на більш пізніх зумовлена структурними змінами (фіброз, потовщення медії, гіаліноз аферентних артеріол). Важливу роль грає також порушення ауторегуляції ниркового кровообігу, тобто втрата здатності до підтримання постійного ниркового кровотоку і фільтрації в умовах підвищеного перфузійного тиску в нирках. Ще один фактор, який сприяє порушенню їх функції – це зміни ниркової гемодинаміки, що полягають у вазоконстрикції еферентної артеріоли і підвищенні внутрігломерулярного фільтраційного тиску. Ці особливості диктують терапевтичну тактику у хворих на АГ з ураженням нирок. Вона спрямована на зниження системного АТ, зменшення ішемізації нирок і усунення вазоконстрикції еферентних артеріол.

Метою лікування є зниження АТ <130/80 мм рт. ст., а у хворих з протеїнурією, що перевищує 1 мг/добу, <125/75 мм рт. ст. Поряд з цим слід прагнути до зниження протеїнурії до якомога нижчого рівня.

Препаратами вибору є інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II.

Вони не лише знижують АТ, але й нормалізують ниркову гемодинаміку завдяки зниженню тонуусу еферентної артеріоли і внутрігломерулярного тиску, що сприяє зменшенню протеїнурії.

Дослідження AASK у гіпертензивних хворих (афро-американців) із нефропатією показало, що інгібітори АПФ (раміприл) більш ефективно попереджують прогресування нефропатії, ніж антагоністи кальцію (амлодипін) чи бета-блокатори (метопролол).

Дослідження RENAAL з лозартаном, IRMA та IDNT з ірбесартаном, MARVAL з валсартаном та DETAIL з телмісартаном показали, що у хворих з АГ, цукровим діабетом 2 типу та нефропатією блокатори рецепторів ангіотензину II сповільнюють прогресування нефропатії і мають в цьому суттєву перевагу порівняно з антагоністами кальцію (амлодипіном). Для досягнення цільового АТ, як правило, потрібна комбінована терапія. Застосування фіксованої комбінації інгібітора АПФ та тіазидоподібного діуретика є доцільним у таких хворих, оскільки це дає краще зниження тиску, а також доведену нефропротекторну дію. Діуретик разом з інгібітором АПФ або блокатором ангіотензину II суттєво поліпшує антигіпертензивний ефект. Якщо креатинін перевищує 177 мкмоль/л (ШКФ <40 мл/хв), препаратами вибору для комбінування з блокаторами ренін-ангіотензинової системи є петльові діуретики.

В комбінації з препаратами, які знижують активність ренін-ангіотензивної системи, можна також застосовувати антагоністи кальцію. Вони ефективно знижують АТ і можуть зменшувати ішемізацію нирок завдяки вазодилаторному ефекту. Нефропротекторний ефект властивий недигідропіридиновим антагоністам кальцію (верапамілу та дилтіазему), які зменшують протеїнурію, хоча й меншою мірою, ніж антагоністи ангіотензину II та інгібітори АПФ.

Препарати, що екскретуються переважно нирками, у хворих із хронічною нирковою недостатністю потребують зменшення дози на 25-50% (залежно від стадії ниркової недостатності). До них належать бета-блокатори – атенолол, ацебутолол, бетаксоллол, бісопролол, а також інгібітори АПФ. Виняток становлять моексиприл, фозиноприл, трандолаприл та спіраприл, які більш ніж на 50% виводяться печінкою і

тому не потребують суттєвого зменшення дози у хворих з порушеною функцією нирок.

Антагоністи кальцію та блокатори рецепторів А II не потребують корекції дози, оскільки виводяться переважно печінкою.

**Коментар Робочої групи:**

*Зниження АТ у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, частина з яких мала ознаки ураження нирок, за допомогою фіксованої комбінації інгібітору АПФ (периндоприлу) та тiazидоподібного діуретика (індапаміду) у дослідженні ADVANCE призвело до достовірного зменшення нових випадків виникнення мікроальбумінурії на 21% та зменшення прогресування її в макроальбумінурію на 31%, сприяло регресу нефропатії до нормоальбумінурії у 52% пацієнтів. Варто зауважити, що достовірне зниження кількості ниркових ускладнень при застосуванні комбінації периндоприлу та індапаміду було отримано у пацієнтів з різним рівнем порушення функції нирок на початку дослідження та незалежно від початкового рівня АТ.*

**17. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

Виявлення ознак цереброваскулярних уражень у хворих на АГ означає жорстку необхідність призначення антигіпертензивного лікування. При геморагічному інсульті зниження АТ буде сприяти припиненню внутрішньомозкової кровотечі. Однак у перші години після розвитку ішемічного інсульту відповідне антигіпертензивне лікування призначається з обережністю. Призначенню терапії при цьому стані повинно передувати точне встановлення діагнозу. Не рекомендують відразу знижувати АТ, тому що гіпотензія може посилити симптоми ішемії мозку і збільшити розміри інфаркту мозку. У більшості пацієнтів рівень середнього гемодинамічного тиску 130 мм рт. ст. (середній тиск дорівнює сумі діастолічного і 1/3 пульсового) знаходиться на плато кривої залежності мозкової перфузії від рівня АТ. Цей рівень середнього АТ може бути використаний як цільовий для таких хворих. У хворих на ішемічний інсульт зниження АТ необхідне тільки у таких випадках: розширююча аневризма аорти з ураженням сонної артерії, симптоми ішемії та інфаркту міокарда, гостра серцева

недостатність, аневризми мозкових судин. Для інших хворих в гострій фазі інсульту бажано підтримувати підвищений рівень АТ – 160-189/90-100 мм рт. ст., в подальшому зниження АТ проводять плавно. Для зниження АТ рекомендують препарати короткої дії, оскільки при їх застосуванні можна бути певними щодо запобігання тривалій гіпотензії. При подальшому лікуванні слід намагатися поступово досягти цільового рівня АТ. Доведено, що з часом ауторегуляторні механізми, які підтримують мозковий кровообіг, добре адаптують його до більш низького рівня АТ. В останні роки з'явилися дані про безпечність призначення з першої доби ішемічного інсульту блокатора рецепторів ангіотензину II кандесартану (дослідження ACCESS).

Результати дослідження PROGRESS показали, що лікування периндоприлом(+/-індапамід) достовірно, на 28%, знижує ризик повторного інсульту, при цьому зниження частоти інсульту не залежить від тяжкості та підтипу попереднього інсульту, а найбільш значним є зниження частоти виникнення геморагічних інсультів (на 50%). Крім того, на фоні такої терапії показане зниження частоти розвитку інших серцево-судинних ускладнень - інфаркту міокарда та смертності - сумарно на 26%. Подальший аналіз результатів дослідження PROGRESS продемонстрував, що в групі пацієнтів, які отримували комбінацію периндоприлу та індапаміду, зниження частоти повторних інсультів було навіть більш вираженим, а саме: ішемічних інсультів - на 36%, геморагічних - на 76%. Аналіз відповідної підгрупи в дослідженні HOPE підтвердив можливість успішного лікування пацієнтів після інсульту інгібітором АПФ раміприлом. Результати цих досліджень чітко продемонстрували необхідність призначення комбінації інгібітора АПФ та діуретика у хворих після перенесеного інсульту. Результати дослідження MOSES у хворих після інсульту або ТІА показали, що при еквівалентному контролі АТ в групі епросартану в порівнянні з нітрендипіном частота розвитку повторного інсульту та серцево-судинних ускладнень на 21% нижча на епросартані. Для підтримуючої терапії можна застосовувати дигідропіридинові антагоністи кальцію через їх сприятливий вплив на мозковий кровообіг та попередження прогресування когнітивних розладів (дослідження Syst-Euro з нітрендипіном), а також уповільнення прогресування атеросклеротичного ураження сонних артерій (дослідження ELSA з лацидипіном).

Слід наголосити, що хворі, які перенесли ішемічний інсульт, додатково до антигіпертензивної терапії повинні отримувати антиагреганти (ацетилсаліцилову кислоту, тіклопідин, клопідогрел, дипіридамол) або антикоагулянти (варфарин), або їх комбінацію. Дані досліджень HPS та ASCOT довели можливості терапії статинами у запобіганні інсульту: частота первинних інсультів знижується приблизно на 30%. Дослідження SPARCL показало, що прийом аторвастатину у високій дозі (80 мг) після інсульту або ТІА достовірно (на 20%) знижує ризик повторного інсульту, а також інших серцево-судинних ускладнень. Таким чином, статини є обов'язковим компонентом первинної та вторинної профілактики інсульту.

## **18. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ТА СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЕ СНУ (СОАС)**

Необхідно акцентувати важливість та самостійність такого додаткового фактора ризику, яким є СОАС.

При зборі анамнезу рекомендується проводити детальне опитування пацієнта на виявлення скарг на денну сонливість, порушену концентрацію уваги, на неосвіжаючий та тривожний сон, епізоди задухи та/або зупинки дихання під час сну, голосне уривчасте хропіння, ніктурію, дратівливість, зміни особистості, зниження лібідо, встановлення подій та/або ризику транспортних пригод (встановлення фактів мікросну та засинання за кермом). Особливу увагу потрібно приділяти виявленню скарг або факту зупинок дихання уві сні. Якщо пацієнт не може відповісти на це запитання, необхідно ретельно розпитати родичів або знайомих пацієнта.

Кардіологам, кардіохірургам, лікарям функціональної діагностики рекомендовано ширше впроваджувати полісомнографію – «золотий стандарт» для постановки діагнозу синдрому обструктивного апное сну. Крім того, необхідно ширше впроваджувати метод скринінгових досліджень для виявлення хворих, яким слід проводити полісомнографію. Діагностика СОАС в першу чергу рекомендована пацієнтам з ожирінням, особливо тим, в кого є артеріальна гіпертензія, резистентна до стандартної медикаментозної терапії.

Доцільно рекомендувати обстеження на наявність СОАС пацієнтам з гіпертензією, які класифікуються при добовому моніторингу артеріального тиску як "non-dipper". Необхідно рекомендувати акушерам-



гінекологам при наявності загрози переривання вагітності або інших проблем плоду виключати проблему СОАС.

Лікування СОАС передбачає зниження маси тіла у осіб з ожирінням, що може значно покращити стан пацієнта. Як патогенетичний метод лікування необхідно рекомендувати апаратне дихання під час сну з позитивним тиском повітря під час вдиху (CPAP-терапія). Доведено, що її застосування важливе для профілактики повторного інфаркту міокарда та/або інсульту, а також раптової кардіальної смерті уві сні у пацієнтів з СОАС.

Звичайна антигіпертензивна терапія без відновлення прохідності дихальних шляхів малоефективна. Лікування повинно бути спрямоване на відновлення їх вільної прохідності: забезпечення максимально вільного носового дихання (краплі, спеціальні наклейки тощо), застосування під час сну спеціальних приладів для підтримки постійного позитивного тиску повітря у дихальних шляхах (маски), хірургічна пластика носоглотки. Як правило, після успішного подолання епізодів апное у більшості хворих АТ нормалізується. Слід вважати грубою помилкою призначення хворим з синдромом нічного апное транквілізаторів. Якщо виникає необхідність застосування снодійних, то перевагу слід віддати препаратам з мінімальним впливом на тонус м'язів глотки, наприклад, золпідему. У хворих з синдромом нічного апное часто виникає необхідність контролю інших факторів серцево-судинного ризику: ожиріння, дисліпідемії, цукрового діабету, аритмій тощо. Лікування АГ у таких хворих проводиться за загальними правилами.

#### ***Коментар Робочої групи:***

*Синдром обструктивного апное-гіпноное сну (СОАС) визначають як стан, при якому у пацієнта виникають численні зупинки дихання, що повторюються, внаслідок повного (апное), або часткового (гіпноное) звуження дихальних шляхів під час сну на рівні глотки і припинення легеневої вентиляції при дихальних зусиллях, що зберігаються, характеризується наявністю хрипіння, зниженням рівня кисню в крові, грубою фрагментацією сну з частими пробудженнями і надмірною денною сонливістю. Пробудження при цьому служить захисним механізмом, при*

якому відбувається активація м'язів-дилататорів верхніх дихальних шляхів і запобігає асфіксії при СОАС.

СОАС — загальне захворювання, що вражає  $\approx 5\%$  загальної популяції, переважно чоловіків. Епізоди обструктивного апное під час сну можуть викликати тяжку інтермітуючу гіпоксію і затримку  $\text{CO}_2$ , з падінням насичення артеріальної крові киснем  $<60\%$ , що порушує нормальну автономну і гемодинамічну регуляцію сну. Епізоди апное трапляються багаторазово протягом ночі та супроводжуються хеморефлекторною активацією симпатичної нервової системи і, отже, посиленням вазоконстрикції. До кінця епізоду апное АТ може досягати високих цифр. Цей гемодинамічний стрес відбувається одночасно з тяжкою гіпоксемією, гіперкапнією і адренергічною активацією.

До клінічних проявів, на які слід звертати увагу при підозрі на СОАГС, належать:

- Епізоди переривання дихання під час сну;
- Голосне хропіння;
- Надмірна денна сонливість при відсутності інших її причин;
- Нічний сон, що не освіжає;
- Переривання сну;
- Ніктурія;
- Ранковий головний біль;
- Знижена концентрація уваги;
- Зниження пам'яті;
- Зниження лібідо;
- Дратівливість;
- Надмірна маса тіла.

Кожен із зазначених компонентів не є специфічним симптомом, однак, наявність комбінації декількох з них змушує запідозрити наявність цього захворювання.

При зборі анамнезу рекомендується проводити детальне опитування пацієнта на виявлення скарг на денну сонливість, порушену концентрацію уваги, на неосвіжаючий та тривожний сон, епізоди задухи та/або зупинки дихання під час сну, голосне уривчасте хропіння, ніктурію, дратівливість, зміни особистості, зниження лібідо, встановлення подій та/або ризику транспортних пригод (встановлення фактів мікросну та засинання за

кермом). Особливу увагу потрібно приділяти виявленню скарг або факту зупинок дихання уві сні. Якщо пацієнт не може відповісти на це запитання, необхідно ретельно розпитати родичів або знайомих пацієнта.

#### *Діагностика*

Для оцінки специфічних симптомів і скарг використовуються спеціальні шкали. Найпоширенішою шкалою для оцінки симптомів СОАС є *Epworth Sleepiness Scale* (Табл. 31).

<b>Шкала Epworth Sleepiness Scale для оцінки симптомів СОАС</b>	<b>Можливість заснути</b>
---	---------------------------

*Читання сидячи*

*Перегляд телепередач*

*Знаходження в громадському місці без активності (зустріч, в театрі)*

*Їзда в машині на пасажирському місці протягом 1 год*

*Пообідній відпочинок у тихій кімнаті*

*Сидіння і розмова з ким-небудь*

*Сидіння у спокої після обіду, який не включав алкоголь*

*У машині під час зупинки у пробці протягом декількох хвилин*

*Всього балів*

Загальна кількість балів оцінюється залежно від відповідей за балами: 0 - ніколи не засну; 1 - низька ймовірність заснути; 2 - середня ймовірність заснути; 3 - висока ймовірність заснути. Ймовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінюється таким чином: відсутність СОАС -  $8,0 \pm 3,5$  бала; СОАС низького ступеня тяжкості -  $11,0 \pm 4,2$  бала; СОАС середнього ступеня тяжкості -  $13,0 \pm 4,7$  бала; СОАС високого ступеня тяжкості -  $16,2 \pm 3,3$  бала.

Золотим стандартом діагностики СОАС в усьому світі є нічне полісомнографічне дослідження. Воно включає одночасний запис таких сигналів: електроенцефалограми, електроокулограми, електроміограми, дихального потоку, насичення крові киснем, дихального зусилля, ЕКГ,

положення тіла. Частота епізодів обструкції верхніх дихальних шляхів під час сну визначається як індекс апное + індекс гіпноное (ІАГ — епізоди повного і часткового перекривання верхніх дихальних шляхів). Хворі з підозрою на наявність СОАС направляються у спеціальні центри, де є лабораторії полісомнографії для проведення цього дослідження.

Апное може бути обструктивним (при наявності дихальних зусиль), центральним (без дихальних зусиль) і змішаним (початок за типом центрального і закінчення — за типом обструктивного). Діагноз СОАС встановлюється при наявності 15 обструктивних подій за годину сну у відсутності денної сонливості, або при  $\geq 5$  обструктивних подій і симптомах денної сонливості пацієнта (засипання в денний час, денна сонливість, нічний сон, що не освіжає, стомлюваність, безсоння, прокидання внаслідок нестачі повітря, задуха уві сні), або при скаргах одного із подружжя на голосне хрипіння і/або переривання дихання під час сну. Ступінь тяжкості СОАС визначається як низька при  $ІАГ \geq 5$  і  $< 15$ , середня — при  $ІАГ \geq 15$  і  $\leq 30$ , і тяжка при  $ІАГ > 30$  за 1 год. періоду сну.

В останні роки для скринінгової діагностики СОАС використовують спрощені портативні прилади, якими пацієнт може користуватися в амбулаторних умовах. У них монітується обмежена кількість параметрів (частіше — ступінь оксигенації крові). Застосування портативних приладів для діагностики СОАС замість повноцінного нічного полісомнографічного дослідження можливе тільки разом із комплексною оцінкою сну. Портативний монітор має як мінімум вести запис повітряного потоку, дихального зусилля і насичення крові киснем. Портативні монітори можуть бути використані як альтернатива полісомнографічному дослідженню у пацієнтів із високою ймовірністю СОАС середнього чи високого ступеня тяжкості.

## **19. АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ЖІНОК (КОНТРАЦЕПЦІЯ ТА ГОРМОНЗАМІСНА ТЕРАПІЯ)**

У великих епідеміологічних і клінічних дослідженнях продемонстровано, що поширеність АГ серед жінок у віці до 30 років нижча, ніж серед чоловіків того ж віку, а після 60 років поширеність АГ серед жінок стає більш високою в порівнянні з чоловіками. У цілому, серед осіб з АГ близько 60% складають жінки. У жінок до менопаузи, незалежно

від рівня АТ, вплив старіння на структурно-функціональний стан ендотелію менш виражений порівняно з чоловіками, що визначає відносно менший ризик серцево-судинних ускладнень. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний із ендотелій-протекторними властивостями *ендогенних* естрогенів, які сприяють збільшенню вивільнення оксиду азоту.

Незважаючи на гемодинамічні, а також метаболічні і гормональні особливості жіночого організму, немає підстав говорити про будь-які значні розходження в патофізіології АГ у жінок в порівнянні з чоловіками. Не спостерігається також істотних статевих відмінностей щодо ураження органів-мішеней при АГ.

**Контрацепція та АГ.** Застосування оральних контрацептивів може сприяти підвищенню АТ. Ризик розвитку АГ зростає зі збільшенням тривалості їх використання. Жінкам, що приймають оральні контрацептиви, необхідно регулярно контролювати АТ, у разі розвитку АГ рекомендується застосування альтернативних методів контрацепції. Тактика лікування АГ у цьому випадку визначається стандартними підходами.

**Гормонозамісна терапія (ГЗТ).** У великих міжнародних дослідженнях (HERS, WHI) визначено, що ГЗТ із використанням комбінації естрогену з прогестином не тільки не сприяє зниженню серцево-судинного ризику у жінок в постменопаузі, а й може призводити до його зростання. Причини такого ефекту ГЗТ залишаються нез'ясованими. Не існує також переконливих даних щодо впливу ГЗТ на рівень АТ. Однією з причин збільшення серцево-судинного ризику на тлі застосування ГЗТ вважають протромботичний ефект *екзогенних* естрогенів.

Згідно з останніми рекомендаціями авторитетних міжнародних експертів, у жінок в постменопаузі не рекомендується застосовувати комбінацію естрогену з прогестином з метою зниження серцево-судинного ризику. Це стосується також інших варіантів ГЗТ (наприклад, естрогену без сполучення з прогестином), принаймні до отримання результатів досліджень, що тривають.

#### ***Підходи до антигіпертензивної терапії у жінок***

Дизайн значної частини досліджень, присвячених лікуванню АГ, що проводилися до 90-х років ХХ століття, не дозволяє оцінити вплив статевих відмінностей на прогноз хворих на АГ. У сучасних дослідженнях жінки з АГ різного віку були представлені в достатній кількості, що дозволило

обґрунтовано визначити стратегію і тактику їх лікування. Зокрема, дослідження "MADAM", яке було проведене у жінок після менопаузи, показало, що застосування інгібітора АПФ моексиприлу, поряд із зниженням АТ, дає додатковий ефект у вигляді сповільнення прогресування остеопорозу.

Єдине рандомізоване дослідження, в якому було показано різницю в ефектах антигіпертензивних препаратів у чоловіків і жінок, було AVNP-2. В ньому показано, що у чоловіків стратегія, заснована на застосуванні інгібіторів АПФ, була більш ефективною, ніж стратегія на основі діуретиків. У жінок ефективність інгібіторів АПФ і діуретиків була еквівалентною.

Антигіпертензивна терапія у жінок, хворих на АГ (включаючи періоди як до, так і після менопаузи, у тому числі на тлі ГЗТ), такою ж мірою, як і у чоловіків, сприятливо впливає на прогноз захворювання. Лікування АГ у жінок повинно ґрунтуватися на загальновизнаних принципах з використанням таких самих стандартів терапії і цільових рівнів АТ, що й у чоловіків.

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### *Основна*

1. Неврология: учеб. для студ. / И. А. Григорова [и др.] ; под ред.: И. А. Григоровой, Л. И. Соколовой. - К. : ВСВ Медицина, 2016. - 680 с.
2. Неврология : учеб. пособие / С. М. Виничук [и др.] ; под ред. С. М. Виничука. - К. : Здоров'я, 2010. - 680 с.
3. Неврологія : нац. підруч. для студ. вищ. мед. нав. закл. IV рівня акредитації / І. А. Григорова [та ін.] ; за ред.: І. А. Григорової, Л. І. Соколової. - К. : ВСВ Медицина, 2014. - 640 с.
4. Фадєєв П. О. Інсульт / П. О. Фадєєв. - Т. : Навч. кн.-Богдан, 2011. - 159 с.

### *Додаткова*

1. Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим на хворобу Паркінсона : Наказ МОЗ України від 17 серпня 2007 р. № 487. – Режим доступу : [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20070817\\_487.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20070817_487.html)
2. Богданов Э. И. Сосудистое головокружение: вестибулярный синдром при цереброваскулярных заболеваниях / Э. И. Богданов. - К. : Казань, 2012. - 116 с.
3. Гусев Е. И. Рациональная фармакотерапия в неврологии : руководство для практикующих врачей / Е. И. Гусев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 744 с.
4. Зозуля І. С. Інсульт. Тактика, стратегія ведення, профілактика, реабілітація та прогнози : монографія / І. С. Зозуля, Ю. І. Головченко, О. П. Онопрієнко. - К. : Світ Успіху, 2010. - 319 с.
5. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.
6. Кадыков А. С. Хронические сосудистые заболевания головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) : рук. для врачей / А. С. Кадыков. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 272 с.

7. Котов С. В. Инсульт: Руководство для врачей / С. В. Котов, Л. В. Стаховская. - МИА, 2014. - 400 с.
8. Манвелов Л. С. Ранние клинические формы сосудистых заболеваний головного мозга: рук. для врачей / Л. С. Манвелов. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 334 с.
9. Неврология : нац. руководство / под ред. Е. И. Гусева [и др.]. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 686 с.
10. Стандарти надання медичної допомоги в неврології - <http://neurology.com.ua/standarty-okazaniya-medicinskoj-pomoshhi-po-specia>
11. Суслина З. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / З. А. Суслина, М. А. Пирадов. - М. : МЕДпресс-информ, 2009. - 288 с.
12. АНА/ASA Science Advisory. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation. - Stroke. 2012. DOI: 10.1161/STR.0b013e318266722a
13. АНА/ASA Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. - Stroke. 2014;45:2160-2236.
14. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention / P. Verdecchia [et al.] // Hypertension. - 2005. Vol. 46, № 2. P. 386–392.
15. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // Lancet. - 2000. - Vol. 355. - P. 253–259.
16. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association / W. N. Kernan [et al.] // Stroke 2014. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024>
17. Hackam D.G, Spence J.D. // Stroke. – 2007; 38 (6): 1881 – 1885.
18. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension



- study (LIFE): A randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 1004–1010.
19. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) / J. Schrader [et al.] // *Stroke*. - 2005. - Vol. 36. - P. 1218–1226.
  20. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. // *Lancet*. - 2001. - Vol. 358. - P. 1033–1041.
  21. Rashid P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review / P. Rashid, J. Leonardi-Bee, P. Bath // *Stroke*. - 2003. - Vol. 34. - P. 2741–2748.
  22. Rashid P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review / P. Rashid, J. Leonardi-Bee, P. Bath // *Stroke*. 2003. Vol. 34. - P. 2741–2748.
  23. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. The ACCESS study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors // *Stroke*. 2003. Vol. 34. № 7. P. 1699–1703.
  24. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events / S. Yusuf [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359. - P. 1225–1237.
  25. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials / F. Turnbull // *Lancet*. - 2003. - Vol. 362. - P. 1527-1535.