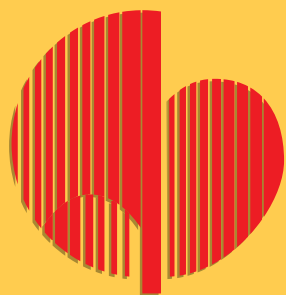


РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС



КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1, 2015

Том X

Главная тема номера:
АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ



ISSN 2077-6764

АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{5,7}



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ³



ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{5,6}



УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИУРИИ⁸



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁹



УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав: Арифон® Ретард: одна таблетка содержит Индапамид 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу.
Показания к применению: Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуется. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокалиемия. **Особые указания:** **Нарушения функции печени:** При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. **Фоточувствительность:** В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Водно-электролитный баланс:** Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. **Содержание ионов калия в плазме крови:** Необходимо избегать риска развития гипокалиемии у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. **Содержание кальция в плазме крови:** Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сахарный диабет:** следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортсмены:** Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Нежелательное сочетание лекарственных веществ: препараты лития. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания:** Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дисопирамид), антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутирил), некоторые нейрореплетики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиаордазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, спарфлоксацин, моксифлоксацин,

астемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, сердечные гликозиды. **Сочетание препаратов, требующее внимания:** калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейрореплетики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Часто: макулопаулезная сыпь. Нечасто: рвота, геморрагический васкулит. Редко: астеня, головная боль, парестезии, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия. Неутраченной частоты: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, увеличение QT-интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную. (*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.)

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19:113-121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Degautec J-P, et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677-1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23:2929-2936. 5. Gaciong Z, Synnides B. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11:2579-2597. 6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887-1898. 7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18:1465-1475. 8. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613-1622. EDIPSO 11 FL1013 VA - This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Негорода С.В., Сердзе 2007, Том 6 №3

Регистрационный номер П № 015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru.

На правах рекламы

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 1' 2015
Том X

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО
КОМПЛЕКСА

Основан в 1985 г. как
БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
Возобновлен в 2006 г.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для публикации
основных научных результатов
диссертаций на соискание
ученой степени доктора
и кандидата наук.

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Импакт фактор журнала – 0,611.

Издатель ООО "ИнтерМедсервис"
e-mail: kardiovestnik@cardioweb.ru

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77–24371.
Периодичность издания –
4 раза в год
Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.
Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается
без размещения знака
информационной продукции.

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а
Тел.: +7 (495) 414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15a.
phone: +7(495)414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано
«Комплект Сервис»
«Пресса России»
подписной индекс 29573

Подписано в печать 02.02.2015г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Ю.Е. Ефремова (Москва, Россия) *к.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Е.В. Ощепкова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАН, член-корр. РАН, профессор, д.б.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Член-корр. РАМН, профессор, д.м.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик НАН, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалевский (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *Д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (Клинические рекомендации)

1. ВВЕДЕНИЕ	5
2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
3. ДИАГНОСТИКА	8
4. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АГ	12
5. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	18
6. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АГ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ	19
7. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ФОРМ АГ	24
8. НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ	29
9. ПОВЫШЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОСТИ БОЛЬНЫХ АГ ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРТОНИИ	30
10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	30
АВТОРЫ (рабочая группа по подготовке рекомендаций)	30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А.</i> КОЛЛАТЕРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	31
--	----

<i>Ю.Г. Матчин, В.В. Грамович, Д.И. Даренский, М.Г. Митрошкин, Р.В. Атанесян, Е.А. Жарова</i> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МОМЕНТАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА В СРАВНЕНИИ С ФРАКЦИОННЫМ РЕЗЕРВОМ КРОВОТОКА ПРИ ОЦЕНКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОГРАНИЧНЫХ КОРОНАРНЫХ СТЕНОЗОВ	38
--	----

<i>А.Г. Евдокимова, С.А. Юнко, В.В. Евдокимов, О.В. Федорова</i> ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОЛМЕСАРТАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ	44
---	----

<i>В.С. Жданов, И.П. Дробкова, И.Е. Галахов</i> ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА	52
--	----

<i>Миронова О. Ю.</i> ПОВЫШЕНИЕ МАРКЕРОВ НЕКРОЗА МИОКАРДА В СЛЕДСТВИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАНОВОЙ АНГИОПЛАСТИКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ОДНОЛЕТНИЙ ПРОГНОЗ	58
--	----

ОБЗОР

<i>В.Н. Титов</i> ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПАЛЬМИТИНОВОЙ И ОЛЕИНОВОЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ. ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ИНСУЛИН	68
--	----

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	78
--	----

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО СПЕЦИАЛИСТАМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И РУКОВОДИТЕЛЯМ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

О МОНИТОРИНГЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ	80
---	----

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ	84
--	----

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	86
------------------------	----

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION (Clinical Guidelines)

1. INTRODUCTION	5
2. BASIC CONCEPTS AND DEFINITIONS	5
3. DIAGNOSTICS	8
4. TREATMENT APPROACHES OF HYPERTENSIVE PATIENTS	12
5. DYNAMIC OBSERVATION	18
6. PECULIARITIES OF ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT IN SPECIAL GROUPS OF PATIENTS	19
7. DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SECONDARY FORMS OF ARTERIAL HYPERTENSION	24
8. EMERGENCY CONDITIONS	29
9. RAISING AWARENESS OF HYPERTENSIVE PATIENTS ABOUT PREVENTIVE MEASURES OF HYPERTENSION COMPLICATIONS	30
10. CONCLUSION	30
EXPERT COMMITTEE	30

ORIGINAL ARTICLES

<i>Starostin I.V., Talitskiy K.A., Bulkina O.S., Samko A.N., Karpov Yu. A.</i> CORONARY COLLATERAL CIRCULATION AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE	31
---	----

<i>Y.G. Matchin, V.V. Gramovich, D.I. Darenskiy, M.G. Mitroshkin, R.V. Atanesyan, E.A. Zharova</i> METHOD OF INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO IN COMPARISON WITH FRACTIONAL FLOW RESERVE IN ASSESSMENT OF THE PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF INTERMEDIATE CORONARY STENOSIS	38
--	----

<i>A.G. Evdokimova, S.A. Yunko, V.V. Evdokimov, O.V. Fedorova</i> THE USE OF OLMESARTAN IN THE COMPLEX THERAPY OF HYPERTENSION IN COMBINATION WITH SENSORINEURAL HEARING LOSS	44
--	----

<i>V.S. Zhdanov, I.P. Drobkova, I.E. Galakhov</i> EPIDEMIOLOGICAL-MORPHOLOGICAL RESEARCH OF ATHEROSCLEROSIS	52
--	----

<i>O. Mironova</i> THE RISE OF CARDIAC BIOMARKERS DUE TO PLANNED PCI AND 1-YEAR PROGNOSIS	58
--	----

REVIEW

<i>V.N. Titov</i> PHYSICO-CHEMICAL AND FUNCTIONAL DIFFERENCES OF PALMITIC AND OLEIC FATTY ACIDS. PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS, BIOLOGICAL FOUNDATION FOR ITS PREVENTION, AND INSULIN	68
--	----

EXPERT OPINION

TOPICAL ISSUES OF CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION	78
---	----

INFORMATION LETTER TO HEALTHCARE PROFESSIONALS AND MANAGERS OF HEALTH CARE ORGANIZATIONS

THE DRUG SAFETY MONITORING	80
----------------------------	----

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES	84
--	----

INSTRUCTION FOR AUTHORS	86
-------------------------	----

Клинические рекомендации

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ*

Clinical guidelines

Diagnostics and treatment of arterial hypertension

Авторы (рабочая группа по подготовке текста рекомендаций):

И.Е.Чазова, председатель (Москва), Е.В.Ощепкова, зам. председателя (Москва),
Ю.В. Жернакова, секретарь (Москва).

Authors (working group preparing practice guidelines):

I.E. Chazova, chairman (Moscow), E.V. Oshepkova, deputy chairman (Moscow),
Yu.V.Zhernakova, secretary (Moscow).

**Разработаны экспертами Российского медицинского общества по артериальной гипертонии
Утверждены на заседании пленума Российского Медицинского Общества по артериальной гипертонии 28 ноября 2013 года
и профильной комиссии по кардиологии 29 ноября 2013 года*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
АД – артериальное давление	ССО – сердечно-сосудистые осложнения
АГП – антигипертензивные препараты	ТГ – триглицериды
АГТ – антигипертензивная терапия	ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка
АК – антагонисты кальция	ТИА – транзиторная ишемическая атака
АКС – ассоциированные клинические состояния	ТИМ – толщина интима-медиа
АКТГ – адренокортикотропный гормон	УЗИ – ультразвуковое исследование
АО – абдоминальное ожирение	ФК – функциональный класс
АРП – активность ренина в плазме крови	ФР – фактор риска
БА – бронхиальная астма	ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
β-АБ – бета-адреноблокатор	ХПН – хроническая почечная недостаточность
БРА – блокатор рецепторов АТ1	ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов	ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ГБ – гипертоническая болезнь	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ГК – гипертонический криз	ЦВБ – цереброваскулярные болезни
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ЭКГ – электрокардиограмма
ДАД – диастолическое артериальное давление	ЭхоКГ – эхокардиография
ДЛП – дислипидемия	MDRD – Modification of Diet in Renal Disease
ЕОГ – Европейское общество по артериальной гипертонии	SCORE – Systemic coronary risk evaluation
ЕОК – Европейское общество кардиологов	
ИААГ – изолированная амбулаторная АГ	
ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента	
ИБС – ишемическая болезнь сердца	
ИКАГ – изолированная клиническая артериальная гипертензия	
ИМ – инфаркт миокарда	
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	
ИМТ – индекс массы тела	
ИСАГ – изолированная систолическая артериальная гипертензия	
КТ – компьютерная томография	
ЛЖ – левый желудочек сердца	
МАУ – микроальбуминурия	
МИ – мозговой инсульт	
МРА – магнитно-резонансная ангиография	
МРТ – магнитно-резонансная томография	
МС – метаболический синдром	
НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе	
ОЖ – образ жизни	
ОКС – острый коронарный синдром	
ОТ – окружность талии	
ОХС – общий холестерин	
ПОМ – поражение органов-мишеней	
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
РЛЖ – радиус левого желудочка	
РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертонии	
РФ – Российская Федерация	
САД – систолическое артериальное давление	
СД – сахарный диабет	
СКАД – самоконтроль артериального давления	
СКФ – скорость клубочковой фильтрации	
СМАД – суточное мониторирование артериального давления	
СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна	

1. ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, ИБС, хроническая сердечная недостаточность), цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек). Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, представленные в официальной статистике, как болезни системы кровообращения (БСК) являются ведущими причинами смертности населения

в Российской Федерации, на их долю в числе умерших от всех причин приходится более 55% смертей.

В современном обществе наблюдается значительная распространенность АГ, составляя 30-45% среди взрослого населения по данным зарубежных исследований и около 40% по данным российских исследований. В российской популяции распространенность АГ среди мужчин несколько выше, в некоторых регионах она достигает 47%, тогда как среди женщин распространенность АГ – около 40%.

2. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

2.1. Определения.

Под термином "артериальная гипертензия" подразумевают синдром повышения систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. Указанные пороговые значения АД основаны на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), продемонстрировавших целесообразность и пользу лечения, направленного на снижение данных уровней АД у пациентов с "гипертонической болезнью" и "симптоматическими артериальными гипертензиями". Термин "гипертоническая болезнь" (ГБ), предложенный Г.Ф. Лангом в 1948 г., соответствует термину "эссенциальная гипертензия", используемому за рубежом. Под ГБ принято понимать хронически протекающее заболевание, при котором повышение АД не связано с выявлением явных причин, приводящих к развитию вторичных форм АГ. ГБ преобладает среди всех форм АГ, её распространенность составляет свыше 90%. В силу того, что ГБ – заболевание, имеющее различные клинико-патогенетические варианты течения в литературе вместо термина "гипертоническая болезнь" используется термин "артериальная гипертензия".

2.2. Определение степени повышения АД.

Классификация уровней АД у лиц старше 18 лет представлена в таблице 1. Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ оценивается по более высокой категории. Результаты суточного мониторирования АД (СМАД) и самостоятельного контроля АД (СКАД) могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в ле-

чебном учреждении. Критерии диагностики АГ по результатам СМАД, СКАД и измерений АД, сделанных врачом, различны, данные представлены в таблице 2. Следует обратить особое внимание на пороговые значения АД, при которых диагностируется АГ при проведении СКАД – САД ≥ 135 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт.ст.

Критерии повышенного АД в значительной мере являются условными, поскольку между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существует прямая связь, эта связь начинается с относительно низких значений – 110-115 мм рт. ст. для САД и 70-75 мм рт. ст. для ДАД.

У лиц старше 50 лет уровень САД является лучшим предиктором сердечно-сосудистых осложнений (ССО), чем ДАД, тогда как у пациентов молодого возраста наоборот. У лиц пожилого и старческого возраста дополнительную прогностическую ценность имеет повышенное пульсовое давление (разность между САД и ДАД).

У лиц с высоким нормальным уровнем АД на приеме у врача целесообразно проведение СКАД и /или СМАД для уточнения уровня АД вне медицинской организации, а также динамическое наблюдение.

2.3. Факторы, влияющие на прогноз. Оценка общего (суммарного) сердечно-сосудистого риска.

Величина АД является важнейшим, но не единственным фактором определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска (ССР), степень которого зависит от вели-

Таблица 1. Классификация уровней АД (мм рт.ст.)

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120 – 129	и/или	80 – 84
Высокое нормальное	130 – 139	и/или	85 – 89
АГ 1-й степени	140 – 159	и/или	90 – 99
АГ 2-й степени	160 – 179	и/или	100 – 109
АГ 3-й степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ *	≥ 140	и	< 90

* ИСАГ должна классифицироваться на 1, 2, 3 ст. согласно уровню систолического АД.

Таблица 2. Пороговые уровни АД (мм рт.ст.) для диагностики артериальной гипертензии по данным различных методов измерения

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Офисное АД	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или	≥85
Ночное (сон)	≥120	и/или	≥70
Суточное	≥130	и/или	≥80
СКАД	≥135	и/или	≥85

чины АД, наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР), субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ) и наличия сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний (Таблица 3). Повышенный уровень АД и ФР взаимно усиливают влияние друг на друга, что приводит к увеличению степени ССР, превышающего сумму отдельных его компонентов.

У лиц с высоким нормальным уровнем АД на приеме у врача и повышенными значениями АД вне медицинской организации (маскированная гипертензия), при расчете ССР принимается во внимание повышенный уровень АД. Пациенты с высоким уровнем клинического (офисного) АД и нормальным уровнем АД вне медицинской организации («гипертензия белого халата»), особенно если у них нет сахарного диабета (СД), ПОМ, ССЗ или ХБП, имеют более низкий риск, чем пациенты со стойкой АГ и такими же показателями клинического АД.

При определении общего ССР особое внимание необходимо уделять состоянию органов-мишеней, так как наличие их поражения способствует дальнейшему прогрессированию ССЗ, что существенно увеличивает риск смерти у таких больных по сравнению с пациентами, у которых имеются только ФР. Риск возрастает с увеличением числа пораженных органов-мишеней.

Уровень СС риска у ряда больных может быть выше, чем он определен по вышепредставленной системе стратификации:

1. При малоподвижном образе жизни у пациентов с центральным ожирением (увеличение относительного риска, ассоциированного с ожирением, более выражено у молодых, чем у пожилых пациентов).

2. У лиц с низким социальным статусом и представителей этнических меньшинств.

3. У пациентов с повышенным уровнем триглицеридов, фибриногена, аполипопротеина В, липопротеина (а) и высоко чувствительного С-реактивного белка.

2.4. Рекомендации по определению общего сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ.

1. У пациентов с АГ в отсутствии ССЗ, цереброваскулярных болезней (ЦВБ), ХБП и СД, общий ССР при использовании шкалы SCORE следует считать минимальным.

2. Основываясь на доказательствах того, что ПОМ является предиктором смерти от ССЗ, не зависимо от величины риска по шкале SCORE, обследование органов-мишеней следует проводить всем пациентам среднего риска.

3. Стратегия лечения должна основываться на исходном уровне общего ССР.

2.5. Формулировка диагноза.

При формулировании диагноза по возможности максимально полно должны быть отражены наличие ФР, ПОМ, ССЗ, ЦВБ, ХБП сердечно-сосудистый риск. Степень повышения АД обязательно указывается у пациентов с впервые диагностированной АГ. Если больной находился в стационаре, то в диагнозе указывается степень АГ на момент поступления. Необходимо также указать стадию заболевания. Согласно трехстадийной классификации ГБ, ГБ I стадии предполагает отсутствие ПОМ, ГБ II стадии – присутствие изменений со стороны одного или нескольких органов-мишеней. Диагноз ГБ III стадии устанавливается при наличии ССЗ, ЦВБ, ХБП.

Таблица 3. Стратификация риска у больных артериальной гипертензией

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	АГ 1 степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2 степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3 степени САД ≥ 180 или ДАД ≥ 110
Других факторов риска нет	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1-2 фактора риска	Средний риск	Высокий риск	Высокий риск
3 и более факторов риска	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Субклиническое ПОМ, ХБП 3 ст. или СД	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ССЗ, ЦВБ, ХБП ≥4 ст. или СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

* АД = артериальное давление, АГ = артериальная гипертензия, ХБП = хроническая болезнь почек, СД = сахарный диабет; ДАД = диастолическое артериальное давление, САД = систолическое артериальное давление

Примеры диагностических заключений:

- ГБ I стадии. Степень АГ 2. Дислипидемия. Риск 2 (средний).
- ГБ II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. ГЛЖ. Риск 4 (очень высокий).
- ГБ III стадии. Степень АГ 2. ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Риск 4 (очень высокий).
- ГБ II стадии. Степень АГ 2. Атеросклероз аорты, сонных артерий. Риск 3 (высокий).

- ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Постинфарктный (крупноочаговый) и атеросклеротический кардиосклероз. ГБ III стадии. Степень АГ 1. Риск 4 (очень высокий).
- ГБ II стадии. Степень АГ 3. Дислипидемия. ГЛЖ. Ожирение II ст. Нарушение толерантности к глюкозе. Риск 4 (очень высокий).
- Феохромоцитома правого надпочечника. АГ 3 степени. ГЛЖ. Риск 4 (очень высокий).

Таблица 4. Факторы риска, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска

Факторы риска
Мужской пол
Возраст (≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин)
Курение
Дислипидемии (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена)
Общий холестерин $> 4,9$ ммоль/л (190 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л (115 мг/дл) и/или
Холестерин липопротеинов высокой плотности у мужчин $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл)
Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (101–125 мг/дл)
Нарушение толерантности к глюкозе 7,8 - 11,0 ммоль/л
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)
Абдоминальное ожирение (окружность талии: ≥ 102 см у мужчин, ≥ 88 см у женщин) (для лиц европейской расы)
Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (< 55 лет у мужчин, < 65 лет у женщин)
Субклиническое поражение органов-мишеней
Пульсовое давление (у лиц пожилого и старческого возраста) ≥ 60 мм рт.ст.
Электрокардиографические признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона $SV_1 + RV_{5-6} > 35$ мм; Корнельский показатель $(R_{AVL} + SV_3) \geq 20$ мм для женщин, $(R_{AVL} + SV_3) \geq 28$ мм для мужчин; Корнельское произведение $(R_{AVL} + SV_3)$ мм x QRS мс > 2440 мм x мс)
Эхокардиографические признаки ГЛЖ [индекс ММЛЖ: > 115 г/м ² у мужчин, > 95 г/м ² у женщин (ППТ)] ^{a*}
Утолщение стенки сонных артерий (комплекс интима-медиа $\geq 0,9$ мм) или бляшка в брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артериях
Скорость пульсовой волны («каротидно-фemorальной») > 10 м/сек
Лодыжечно-плечевой индекс систолического давления $< 0,9$ **
ХБП 3 стадии с рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (MDRD-формула) ^{***} или низкий клиренс креатинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта-Гаулта) ^{****} или рСКФ 30–60 мл/мин/1,73 м ² (формула СКД-EPI) ^{*****}
Микроальбуминурия (30–300 мг/л) или отношение альбумина к креатину (30–300 мг/г; 3,4–34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)

Таблица 4. Факторы риска, влияющие на прогноз, применяемые для стратификации общего сердечно-сосудистого риска

Сахарный диабет	
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) при двух измерениях подряд и/или	
HbA1c $> 7\%$ (53 ммоль/моль) и/или	
Глюкоза плазмы после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (198 мг/дл)	
Сердечно-сосудистые, цереброваскулярные или почечные заболевания	
Цереброваскулярная болезнь: ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг, транзиторная ишемическая атака	
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, коронарная реваскуляризация методом ЧКВ или АКШ	
Сердечная недостаточность (2-3 стадии по Василенко-Стражеско)	
Клинически значимое поражение периферических артерий	
ХБП 4 стадии с рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² ; протеинурия (> 300 мг в сутки)	
Тяжелая ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва	
* Только для формулы, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения, согласно рекомендациям ASE: $ИММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(КДР + ТЗСд + ТМЖПд)^3 - (КДР)^3]) + 0,6 \text{ г} / ППТ \text{ (г/м}^2\text{)}$. При использовании других формул вычисления ИММЛЖ, в том числе адаптированных для субъектов с повышенной массой тела, используются другие пороговые значения.	
** определяется как методом ультразвуковой доплерографии, так и с помощью осциллометрических измерителей АД.	
*** $186 \times (\text{креатинин}/88, \text{ мкмоль/л})^{-1,154} \times (\text{возраст, лет})^{-0,203}$, для женщин результат умножают на 0,742	
**** $88 \times (140 - \text{возраст, лет}) \times \text{масса тела, кг}$	
***** $\frac{72 \times \text{креатинин, мкмоль/л}}{\text{женщины (возраст/креатинин)}} \leq 62 / \leq 0,7$ для женщин результат умножают на 0,85	
$> 62 / > 0,7$ СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{возраст}}$	
$\leq 80 / \leq 0,9$ СКФ = $144 \times (\text{креатинин}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$	
$> 80 / > 0,9$ СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{возраст}}$	
СКФ = $141 \times (\text{креатинин}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{возраст}}$	

3. ДИАГНОСТИКА

Обследование пациентов с АГ проводится в соответствии со следующими задачами:

- определение степени и стабильности повышения уровня АД (таблица 1), у пациентов с впервые выявленным повышением АД, диагноз АГ устанавливается на основании, по меньшей мере, двукратного измерения АД на разных визитах;
- исключение вторичных (симптоматических) форм АГ, при наличии – установление ее формы;
- оценка общего сердечно-сосудистого риска – выявление факторов риска ССЗ, диагностика ПОМ, ССЗ, ЦВБ, ХБП, которые влияют на прогноз и эффективность лечения.

Диагностика АГ и обследование включает следующие этапы:

- повторные измерения АД;
- выяснение жалоб и сбор анамнеза;
- физикальное обследование;
- лабораторно-инструментальные методы исследования: более простые на первом этапе и сложные – на втором этапе обследования (по показаниям).

3.1. Правила измерения АД

3.1.1. Способы измерения АД

Измерение АД проводит врач или медицинская сестра в амбулаторных условиях или в стационаре (клиническое АД). Измерения проводятся аускультативным методом (по Н.С.Короткову). Допускается применение автоматических (аускультативных или осциллометрических) приборов, но только в тех случаях, когда их точность в клинической практике подтверждена в специальных исследованиях, проводимых согласно международным и отечественным стандартам. Пациент или его родственники могут измерять АД самостоятельно с помощью автоматических или полуавтоматических «бытовых» измерителей АД в домашних условиях. Данный метод, получивший большое распространение в последние годы, обозначается как метод самоконтроля АД (СКАД). Суточное мониторирование АД (СМАД) проводят медицинские работники амбулаторно или в условиях стационара.

Клиническое измерение АД имеет наибольшую доказа-

тельную базу для диагностики АГ и оценки эффективности антигипертензивной терапии (АГТ). Точность измерения АД и, соответственно, диагностика АГ, определение ее степени тяжести зависят от соблюдения правил по измерению АД.

3.1.2. Положение больного

Сидя в удобной позе; рука располагается на столе на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.

3.1.3. Условия измерения АД

Исключается употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием; не рекомендуется курить в течение 30 мин до измерения АД; отменяется прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли; АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедура измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15-30 мин.

3.1.4. Оснащение

Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча; измерения окружности руки в верхней трети плеча могут быть полезны при выборе соответствующего размера манжеты. Рекомендуются следующие размеры манжеты: для плеча окружностью в 27-34 см – манжета 13 x 30 см; для плеча окружностью в 35-44 см – манжета 16 x 38 см; для плеча окружностью в 45-52 см – манжета 20 x 42 см. Таким образом, для многих пациентов, страдающих ожирением, манжеты стандартного размера могут быть недостаточными для получения достоверных результатов измерения АД. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.

3.1.5. Кратность измерения

Для определения уровня АД следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин на каждой руке; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производят дополнительное измерение; за конечное значение АД принимается среднее из 2-3 измерений. У пожилых людей, больных СД и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерять АД через 1 и 3 минуты после пребывания в положении стоя (ортостаз). Для более точного определения уровня АД у пациентов с нарушениями ритма сердца (в частности фибрилляцией предсердий) целесообразно измерять АД несколько раз.

Для подтверждения АГ при выявлении АД в пределах 135-139/85-89 мм рт.ст. повторное измерение (2-3 раза) проводят через некоторый период времени, определяемый врачом в каждом конкретном случае. У таких лиц полезно рекомендовать измерение АД в домашних условиях и/или провести СМАД. При установлении диагноза АГ у больного, наряду с проведением исследований выявлению признаков ПОМ и назначением лечения (немедикаментозного и медикаментозного при показаниях), повторные измерения АД проводят в зависимости от клинической ситуации.

3.1.6. Техника измерения

Накачать воздух в манжету до уровня давления, превышающего САД на 20 мм рт. ст. (оценивается по исчезновению пульса). Снижать давление в манжете медленно со скоростью 2 мм рт. ст. в 1 секунду. Уровень АД, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова), уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) соответствует ДАД. У детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, иногда невозможно определить 5 фазу, в таких случаях следует попытаться определить 4 фазу тонов Короткова, которая характеризуется значительным ослаблением тонов. Если тоны очень слабые, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем измерение повторить измерение, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа.

При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем измерения проводят на той руке, на которой АД выше. Частота сердечных сокращений подсчитывается по пульсу на лучевой артерии (минимум за 30 секунд) после второго измерения АД в положении сидя.

У больных старше 65 лет, при наличии СД и у лиц, получающих антигипертензивную терапию (АГТ), следует проводить измерение АД не только в положении сидя, но и в ортостазе через 3 мин пребывания в положении стоя.

3.1.7. Метод самоконтроля АД

Показатели АД, полученные при проведении самоконтроля АД (СКАД), могут стать ценным дополнением к клиническому АД при диагностике АГ и контроле за эффективностью лечения, но предполагают применение других нормативов (Таблица 2). Величина АД, полученная методом СКАД более тесно коррелирует с ПОМ и прогнозом заболевания, чем клиническое АД и его прогностическая ценность сопоставима с методом суточного мониторирования АД (СМАД) после поправки на пол и возраст. Доказано, что метод СКАД повышает приверженность пациентов к лечению. Ограничением применения метода СКАД являются те случаи, когда пациент склонен использовать полученные результаты для самостоятельной коррекции терапии.

Необходимо учитывать, что СКАД не может дать информацию об уровнях АД в течение «повседневной» (реальной) дневной активности, особенно у работающей части населения, и в ночные часы.

Для СКАД могут быть использованы традиционные тонометры со стрелочными манометрами, а также автоматические и полуавтоматические приборы для домашнего применения, прошедшие сертификацию. Для оценки уровня АД в ситуациях реального ухудшения самочувствия больного вне стационарных условий (в поездках, на работе и др.) можно рекомендовать использование запястных автоматических измерителей АД, но с теми же правилами измерения АД (2-3 кратное измерение, расположение руки на уровне сердца и т.д.). Следует помнить, что АД, измеренное на запястье может быть несколько ниже уровня АД на плече.

3.1.8. Метод суточного мониторинга АД

Клиническое АД является основным методом определения величины АД и стратификации риска, но СМАД имеет ряд определенных преимуществ:

- предоставляет информацию об уровне АД в течение «повседневной» активности (в реальной жизни пациента)
- предоставляет информацию об уровне АД в течение ночи
- позволяет уточнить прогноз ССО
- более тесно связан с поражением органов-мишеней, чем клиническое АД
- более точно оценивает антигипертензивный эффект терапии.

Только метод СМАД позволяет определить суточный ритм АД, ночную гипотензию или гипертензию, динамику АД в ранние утренние часы, равномерность и достаточность антигипертензивного эффекта препаратов.

Показания для проведения СМАД приведены ниже совместно со СКАД.

Для проведения СМАД могут быть рекомендованы только аппараты, успешно прошедшие клинические испытания по международным протоколам, подтверждающим точность измерений. При интерпретации данных СМАД основное внимание должно быть уделено средним значениям АД за день, ночь и сутки; суточному индексу (разница между АД в дневные и ночные часы); величине АД в утренние часы; вариабельности АД, в дневные и ночные часы (std) и показателю нагрузки давлением (процент повышенных значений АД в дневные и ночные часы).

3.1.9. Клинические показания к применению СМАД и СКАД в диагностических целях

- Подозрение на «гипертонию белого халата»
 - Пациентам с АГ 1 степени по данным клинического АД
 - Высокое клиническое АД у лиц с отсутствием ПОМ и у лиц с низким общим сердечно-сосудистым риском
- Подозрение на «маскированную» АГ
 - Высокое нормальное клиническое АД
 - Нормальное клиническое АД у лиц с ПОМ и у лиц с высоким общим сердечно-сосудистым риском
- Выявление «гипертонии белого халата» у больных АГ
- Значительные колебания клинического АД в ходе одного или разных посещений врача
- Вегетативная, ортостатическая, постпрандиальная, лекарственная гипотония; гипотония во время дневного сна
 - Повышение клинического АД или подозрение на преэклампсию у беременных
- Выявление истинной и ложной рефрактерной АГ
- Специфические показания к СМАД
- Выраженные расхождения между уровнем клинического АД и данными СКАД
- Оценка суточного ритма АД
- Подозрение на ночную АГ или отсутствие ночного снижения АД, например, у больных с апноэ сна, ХБП или СД
- Оценка вариабельности АД

3.1.10. Центральное АД

В артериальном русле наблюдаются сложные гемодинамические явления, приводящие к появлению "отраженных" пульсовых волн преимущественно от резистивных сосудов, и их суммации с основной (прямой) пульсовой волной, возникающей при выбросе крови из сердца. Суммация прямой и отраженных волн в фазу систолы приводит к формированию феномена "аугментации" (усиления) САД. Сумма прямой и отраженных волн различается на разных участках магистральных сосудов. В норме САД на нижних конечностях, выше САД, измеренного на плече, на 5-20 %.

Наибольшее прогностическое значение имеет АД в восходящей или центральной части аорты или "центральное" АД (ЦАД). Существуют специальные методики (апланационная тонометрия лучевой или сонной артерии), которые позволяют исходя из количественной сфигмограммы и АД, измеренного на плече, рассчитывать ЦАД. Первые исследования показали, что расчетное ЦАД может оказаться более ценными при оценке эффективности проводимой терапии. ЦАД позволяет выявить дополнительные группы пациентов с "псевдогипертонией", например изолированную систолическую АГ у лиц молодого возраста, у которых имеет место нормальное ЦАД, при повышенном АД на плече (высокая суммация прямой и аномально высокой отраженной волн давления в верхних конечностях).

3.2. Методы обследования:

3.2.1.

Сбор анамнеза, включает сбор сведений о наличии ФР, субклинических симптомов ПОМ, наличии в анамнезе ССЗ, ЦВБ, ХБП и вторичных форм АГ, а также предшествующем опыте лечения АГ.

3.2.2.

Физикальное исследование больного АГ направлено на выявление ФР, признаков вторичных форм АГ и органических поражений. Измеряют рост, массу тела с вычислением индекса массы тела (ИМТ) в кг/м² (определяется путем деления массы тела в килограммах на величину роста в метрах, возведенную в квадрат) и окружность талии, которую измеряют в положении стоя (на пациенте должно быть только нижнее белье, точкой измерения является середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер), мерную ленту следует держать горизонтально. Проводят аускультацию сердца, сонных, почечных и бедренных артерий (наличие шума предполагает проведение ЭХОКГ, дуплексного сканирования брахиоцефальных/почечных/подвздошно-бедренных артерий).

3.2.3

Лабораторные и инструментальные методы исследования (Таблица 5). На первом этапе выполняют рутинные исследования, обязательные у каждого больного АГ. На втором этапе рекомендуются дополнительные исследования для уточнения генеза АГ, оценки наличия и выраженности ПОМ, ССЗ, ЦВБ и ХБП. По показаниям проводят более углубленное обследование пациента для верификации вторичных форм АГ в специализированных стационарах.

3.2.4. Обследование с целью оценки состояния ПОМ

чрезвычайно важно, так как позволяет определить степень риска развития ССО и соответственно тактику лечения. Для выявления ПОМ целесообразно использовать дополнительные методы исследования сердца (ЭХОКГ с определением ИММЛЖ), почек (определение микроальбуминурии и протеинурии), сосудов (определение ТИМ общих сонных артерий, наличие атеросклеротических бляшек в брахиоцефальных, почечных и подвздошно-бедренных сосудах, определение скорости пульсовой волны).

3.2.5. Рекомендации по выявлению субклинического поражения органов-мишеней, ССЗ, ЦВБ и ХБП у пациентов с АГ

1. Сердце

1.1. Проведение ЭКГ рекомендовано всем больным АГ для выявления ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона $SV1+RV5-6 > 35$ мм; Корнельский показатель $(RAVL+SV3) \geq 20$ мм для женщин, $(RAVL+SV3) \geq 28$ мм для мужчин; Корнельское произведение $(RAVL+SV5)$ мм \times QRS мс > 2440 мм \times мс), нарушений ритма и проводимости сердца и других поражений сердца.

1.2. ЭКГ-тест с нагрузкой (физическая, фармакологическая, чрезпищеводная электростимуляция) следует выполнять пациентам с нарушением ритма и проводимости сердца (в анамнезе, по данным физикального осмотра, холтеровского мониторирования ЭКГ или в случае подозрения на провоцируемые физической нагрузкой аритмии).

1.3. ЭхоКГ проводится для уточнения наличия и выраженности ГЛЖ (различают концентрическую и эксцентрическую ГЛЖ, прогностически более неблагоприятной является концентрическая ГЛЖ), дилатации ЛП и других поражений сердца. При подозрении на наличие ишемии миокарда рекомендовано проведение ЭКГ-теста с нагрузкой (физическая, фармакологическая, чрезпищеводная электростимуляция). При получении положительного или сомнительного результатов рекомендовано проведение стресс-ЭхоКГ, МРТ или сцинтиграфии миокарда с нагрузкой.

2. Сосуды

2.1. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий проводится для выявления утолщения стенки сосудов (ТИМ $\geq 0,9$ мм) или наличия атеросклеротической бляшки,

особенно у мужчин старше 40 лет, женщин старше 50 лет и у пациентов с высоким общим СС риском.

2.2. Определение скорости пульсовой волны проводится для определения жесткости артериальной стенки. Риск развития ССО повышается при скорости пульсовой волны более 10 м/с.

2.3. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) следует определять при подозрении на периферический атеросклероз. Снижение его величины менее 0,9 свидетельствует об облитерирующем поражении артерий нижних конечностей и может рассматриваться как косвенный признак выраженного атеросклероза.

3. Почки

3.1. Всем больным АГ следует определять клиренс креатинина крови (мл/мин), СКФ (мл/мин/1,73м²). Снижение клиренса креатинина < 60 мл/мин или СКФ < 60 мл/мин/1,73м² свидетельствует о нарушении функции почек.

3.2. Необходимо определять концентрацию мочевой кислоты в крови, так как гиперурикемия часто наблюдается при АГ в том числе у больных с МС, СД и является самостоятельным ФР поражения почек.

3.3. Всем пациентам с АГ следует определять наличие белка в моче в утренней или суточной порции.

3.4. При отрицательном результате теста на протеинурию и высоком риске поражения почек, особенно у пациентов с МС, СД, рекомендуется использование специальных количественных методов для выявления МАУ.

3.5. Проведение микроскопии мочевого осадка необходимо для выявления эритроцитов, лейкоцитов, эпителиальных клеток, цилиндров, кристаллических и аморфных солей.

3.6. УЗИ почек проводят для оценки их размеров, структуры и врожденных аномалий.

4. Сосуды глазного дна

4.1. Исследование глазного дна (геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва) следует проводить больным с рефрактерной АГ, а также пациентам с тяжелым течением АГ и высоким суммарным СС риском.

5. Головной мозг

5.1. Исследование головного мозга методами КТ или МРТ у пациентов с АГ проводится с целью выявления бессимптомных инфарктов головного мозга, лакунарных инфарктов, микрокровоизлияний и поражения белого вещества при дисциркуляторной энцефалопатии, перенесенных транзиторных ишемических атаках/инсультах.

Таблица 5. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Обязательные обследования:
— общий анализ крови и мочи;
— МАУ, особенно у лиц с ожирением, МС и СД;
— глюкоза в плазме крови (натощак)
— ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛПНП, ТГ;
— креатинин в сыворотке крови с расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации
— ЭКГ
Исследования, рекомендуемые дополнительно:
— калий, натрий в сыворотке крови*;
— мочевая кислота;
— фибриноген;
— АСТ, АЛТ;
— количественная оценка протеинурии;
— ЭхоКГ;
— исследование глазного дна;

Таблица 5. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Исследования, рекомендуемые дополнительно:

- УЗИ почек и надпочечников;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных, почечных, подвздошно-бедренных артерий;
- рентгенография органов грудной клетки;
- суточное мониторирование АД и самоконтроль АД;
- определение лодыжечно-плечевого индекса систолического давления;
- определение скорости пульсовой волны в аорте;
- пероральный тест толерантности к глюкозе и/или определение гликированного гемоглобина (HbA1c) – при уровне глюкозы в плазме крови $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл)

Углубленное исследование:

- В случаях осложненной АГ – оценка состояния головного мозга (МРТ, КТ), миокарда (МРТ, КТ, сцинтиграфия и др.), почек (МРТ, КТ, сцинтиграфия), магистральных и коронарных артерий (коронарография, ангиография, внутрисосудистое УЗИ).

*У больных с нефропатией, гиперальдостеронизмом, ХБП, ХСН, на длительной терапии диуретиками определение калия проводится в обязательном порядке.

4. ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ АГ

4.1. Цели терапии.

Основная цель лечения больных АГ состоит в максимальном снижении риска развития осложнений АГ: фатальных и нефатальных ССЗ, ЦВБ и ХБП. Для достижения этой цели необходимо снижение АД до целевых уровней, коррекция всех модифицируемых ФР (курение, дислипидемии, гипергликемия, ожирение и др.), предупреждение/замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение выраженности (регресс) ПОМ, а также лечение имеющихся сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний.

Целевым для всех категорий больных является уровень АД < 140/90 мм рт.ст. Исключение составляют больные АГ с СД, для которых целевой уровень АД < 140/85 мм рт.ст.

При плохой переносимости снижение АД рекомендуется в несколько этапов. На первом этапе АД снижается на 10-15% от исходного уровня за 2-4 недели с последующим возможным перерывом для адаптации пациента к более низким величинам АД. Далее темпы снижения АД определяются индивидуально, при этом необходимо добиваться постепенного снижения АД до целевых значений. Использование этапной (ступенчатой) схемы снижения АД с учетом индивидуальной переносимости позволяет достичь целевого уровня АД и избежать эпизодов гипотонии, с которыми связано увеличение риска развития ИМ и инсульта. При достижении целевого уровня АД необходимо учитывать нижнюю границу снижения: САД до 110-115 мм рт.ст. и ДАД до 70-75 мм рт.ст.

4.2. Общие принципы ведения больных

После оценки суммарного ССР определяется индивидуальная тактика ведения пациента. Важнейшим ее аспектом является решение о целесообразности назначения антигипертензивной терапии (АГТ). Показания к назначению АГТ определяются на основании величины ССР (таблица 6).

Лицам с высоким нормальным уровнем АД, при отсутствии подтверждения АГ по результатам СМАД и/или СКАД, АГТ не показана, этой категории лиц рекомендуются немедикаментозная профилактика и коррекция ФР.

У лиц с высоким и очень высоким суммарным СС риском, независимо от степени повышения АД, АГТ назначается незамедлительно.

4.2.1. Мероприятия по изменению образа жизни.

Рекомендуются всем пациентам с АГ.

Отказ от курения. Курение – один из главных факторов риска ССЗ атеросклеротического генеза. Курение вызывает острое повышение АД и увеличение частоты сердечных сокращений, которые сохраняются более 15 минут после выкуривания каждой сигареты. Существуют данные о неблагоприятном влиянии пассивного курения на здоровье. При каждом визите пациента следует оценивать статус курения и давать больным АГ рекомендации по отказу от него. При необходимости следует рекомендовать препараты, облегчающие отказ от курения, например, заместительную терапию никотином.

Нормализация массы тела. АГ тесно связана с избыточной массой тела, а ее снижение сопровождается снижением АД. Снижение массы тела также улучшает эффективность АГТ. Для профилактики развития АГ лицам с нормальным АД и для снижения АД больным АГ рекомендуется поддержание массы тела с ИМТ около 25 кг/м² и окружностью талии <102 см у мужчин и <88 см у женщин. У лиц с ожирением уменьшение массы тела на 5-10% от исходной приводит к достоверному снижению риска развития ССО. Наименьшая смертность от ССО наблюдается при ИМТ около 22,5–25 кг/м². Снижению массы тела могут способствовать препараты для лечения ожирения, такие как орлистат, и, в большей степени, – бариатрическая хирургия, которая снижает СС риск у больных с тяжелым (морбидным) ожирением.

Снижение потребления алкогольных напитков. Существует тесная связь между значительным употреблением алкоголя и АГ. Лицам с АГ, злоупотребляющим алкоголем, следует ограничить его прием < 30 г алкоголя в сутки для мужчин и 20 г/сутки для женщин. Суммарное потребление алкоголя в неделю не должно превышать 140 г у мужчин и 80 г у женщин.

Увеличение физической активности. Регулярные аэроб-

Таблица 6. Тактика ведения больных в зависимости от суммарного сердечно-сосудистого риска

	Артериальное давление (мм рт.ст.)		
	АГ 1-й степени 140-159/90-99**	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени ≥180/110
Нет ФР	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни в течение нескольких месяцев При сохранении АГ назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни в течение нескольких недель При сохранении АГ назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию
1-2 ФР	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни в течение нескольких недель При сохранении АГ назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию
3 и более ФР	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию
Субклиническое ПОМ, ХБП 3 ст. или СД	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию
ССЗ, ЦВБ, ХБП ≥4 ст. или СД с ПОМ или ФР	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию 	<ul style="list-style-type: none"> Изменение образа жизни Назначить медикаментозную терапию

*Примечание: точность определения общего сердечно-сосудистого риска напрямую зависит от того, насколько полно проведено клинико-инструментальное и биохимическое обследование больного. Без данных УЗИ сердца и сосудов для диагностики ГЛЖ и утолщения стенки (или наличия бляшки) сонных артерий и оценки функции почек больные АГ могут быть ошибочно отнесены к более низкой категории риска.

**Примечание: у больных с 1 степенью АГ для уточнения наличия и выраженности повышения АД целесообразно проведение СКАД и/или СМАД

ные (динамические) физические нагрузки могут быть полезными как для профилактики и лечения АГ, так и для снижения сердечно-сосудистого риска и смертности. Больным АГ следует рекомендовать умеренные аэробные нагрузки (ходьба, бег трусцой, езда на велосипеде, плавание, фитнес) продолжительностью не менее 30 минут в течение 5-7 дней в неделю. Изометрическая силовая нагрузка не рекомендуется из-за опасности повышения АД.

Снижение потребления поваренной соли. Существуют убедительные доказательства связи между потреблением соли и уровнем АД. Избыточное потребление соли может играть роль в развитии рефрактерной АГ. Стандартное потребление соли во многих странах составляет от 9 до 12 г/сутки (80% потребляемой соли приходится на так называемую «скрытую соль»), уменьшение ее потребления до 5 г/сутки у больных АГ ведет к снижению САД на 4-5 мм рт. ст. Влияние ограничения натрия более выражено у больных пожилого и старческого возраста, у пациентов с СД, МС и ХБП. Ограничение соли может привести к уменьшению числа принимаемых АГП и их доз.

Изменение режима питания с увеличением потребления растительной пищи, увеличением в рационе калия, кальция (содержатся в овощах, фруктах, зерновых) и магния (содержится в молочных продуктах), а также уменьшением потребления животных жиров. Больным АГ следует рекомендовать употребление рыбы не реже двух раз в неделю и 300-400 г в сутки овощей и фруктов.

Немедикаментозные методы лечения АГ способствуют снижению АД; уменьшают потребность в АГП и повышают их эффективность; позволяют осуществлять коррекцию ФР; проводить первичную профилактику АГ у больных с высоким нормальным АД и имеющих ФР.

4.3. Медикаментозная терапия.

4.3.1. Выбор антигипертензивного препарата.

Для лечения АГ рекомендованы пять основных классов АГП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ II (БРА), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы (ББ) и диуретики, для которых способность предупреждать развитие ССО доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии, как в виде монотерапии, так и в составе определенных комбинаций (Класс I, уровень А).

В качестве дополнительных классов АГП для комбинированной терапии могут использоваться агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) α-адреноблокаторы (АБ), и прямые ингибиторы ренина (ПИР). Для этих классов препаратов не проводились крупные РКИ с целью изучения их влияния на жесткие конечные точки, они были изучены в обсервационных исследованиях, где были установлены показания для их предпочтительного назначения.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются:

- наличие ФР;
- ПОМ;
- наличие ССЗ, ЦВБ и ХБП;
- сопутствующие заболевания;
- предыдущий опыт лечения АГП;
- вероятность взаимодействия с лекарствами, которые назначены по поводу сопутствующих заболеваний;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

В таблице 7 представлены абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП.

В каждой конкретной клинической ситуации необходимо учитывать особенности действия различных классов АГП, установленных в РКИ.

Ингибиторы АПФ и БРА

ИАПФ и БРА являются мощными и наиболее часто используемыми классами препаратов для лечения АГ с большой доказательной базой в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска ССО. В большом количестве РКИ показана их способность замедлять темп развития и прогрессирования ПОМ (ГЛЖ, включая ее фиброзный компонент, уменьшение МАУ и протеинурии, замедление темпа снижения функции почек). Для ИАПФ показана способность снижения риска развития ССО, связанных с атеросклерозом. К дополнительным свойствам ИАПФ и БРА относится их способность улучшать прогноз при ХСН.

Наиболее выраженное антигипертензивное действие ИАПФ оказывают у пациентов с повышенной активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Но ИАПФ не могут полностью подавить избыточную активность РААС, т.к. до 70-80% ангиотензина II синтезируется в органах и тканях без участия АПФ с помощью других ферментов (химаза, катепсин и т.д.), а при лечении ИАПФ синтез ангиотензина II может переключаться с АПФ-зависимого пути на химазный. Это объясняет возможность феномена "ускользания" антигипертензивного эффекта (АГЭ) при лечении ИАПФ, особенно

на фоне высокосолевой диеты и служит обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность ангиотензина II, независимо от пути его образования. Помимо этого ИАПФ влияют на деградацию брадикинина, что с одной стороны усиливает их АГЭ, а с другой приводит к развитию побочных эффектов (сухой кашель и ангионевротический отёк).

АГЭ БРА не зависит от активности РААС, пола и возраста пациента. У БРА нет феномена "ускользания" АГЭ, т.к. их действие не зависит от пути образования ангиотензина II. Для этого класса препаратов характерна наиболее высокая приверженность пациентов к лечению за счет высокой эффективности и меньшего числа побочных эффектов (кашель).

ИАПФ и БРА абсолютно противопоказаны при беременности, высокой гиперкалиемии, двустороннем стенозе почечных артерий и ангионевротическом отеке на их применение в анамнезе.

Антагонисты кальция

АГЭ АК обусловлен замедлением тока Ca через α_1 и α_2 адренергические пути и кальциевые каналы периферических сосудов, уменьшением чувствительности артериальных сосудов к эндогенным влияниям прессорных аминов, что приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и АД. АК разделяются на 3 подгруппы в зависимости от химической структуры: 1) дигидропиридины (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.); 2) фенилалкиламины (верапамил) и 3) бензотиазепины (дилтиазем). Имеются значительные различия в способности АК, в зависимости от подгруппы, влиять на миокард, сосудистую стенку и проводящую систему сердца. Дигидропиридины оказывают выраженное селективное действие на мускулатуру сосудов, приводя к расширению периферических артерий, не влияют на проводящую систему сердца и не вызывают значимого снижения сократительной функции миокарда. Для недигидропиридиновых АК (верапамил и дилтиазем) характерно отрицательное ино- и дромотропное действие.

Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного они оказывают антианги-

Таблица 7. Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	подагра	МС, НТГ, гипер- и гипокалиемия, беременность
β -блокаторы	атриовентрикулярная блокада 2-3 степени БА	МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ (за исключением ББ с вазодилатирующим эффектом)
АК дигидропиридиновые		тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, ХСН, сниженная ФВ ЛЖ	
ИАПФ	беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	женщины способные к деторождению
БРА	беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	женщины способные к деторождению
Диуретики антагонисты альдостерона	гиперкалиемия, острая и хроническая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ²)	

Таблица 8. Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от наличия поражения органов-мишеней и клинического статуса

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ Бессимптомный атеросклероз Микроальбуминурия Поражение почек	БРА, ИАПФ, АК АК, ИАПФ ИАПФ, БРА ИАПФ, БРА
Наличие ССЗ, ЦВБ и ХБП	
Предшествующий МИ Предшествующий ИМ ИБС, стабильная стенокардия ХСН Мерцательная аритмия пароксизмальная Мерцательная аритмия постоянная Почечная недостаточность/протеинурия Заболевания периферических артерий Аневризма аорты	Любые антигипертензивные препараты ББ, ИАПФ, БРА ББ, АК Диуретики, ББ, ИАПФ, БРА, антагонисты альдостерона БРА, ИАПФ, ББ или антагонисты альдостерона (при ХСН) ББ, недигидропиридиновые АК ИАПФ, БРА ИАПФ, АК ББ
Особые клинические ситуации	
Пожилые, ИСАГ Метаболический синдром Сахарный диабет Беременность	БРА, АК, диуретики БРА, ИАПФ, АК, диуретики (дополнительно) БРА, ИАПФ, АК метилдопа, АК (нифедипин), ББ (бисопролол, небиволол)

нальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов, достоверно уменьшают риск развития инсульта (эффективнее, чем ББ) и являются препаратами первого выбора у пациентов с ИСАГ.

АК продемонстрировали высокую эффективность в отношении замедления прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшения ГЛЖ.

Абсолютным противопоказанием для назначения недигидропиридиновых АК являются атриовентрикулярная блокада 2-3 степени, ХСН, сниженная ФВ ЛЖ. Для дигидропиридиновых АК абсолютных противопоказаний нет (таблица 9).

Тиазидные и тиазидоподные диуретики (ТД)

ТД (гидрохлотиазид, хлорталидон, индапамид) оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, АК и ББ. АГЭ ТД обусловлена их способностью ингибировать транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего увеличивается выведение этих электролитов с мочой, что сопровождается усилением диуреза и уменьшением ОЦК.

Эффективность лечения ТД в отношении снижения АД и сердечно-сосудистой смертности доказана в многочисленных РКИ. Высокие дозы ТД (гидрохлортиазид 50-100 мг/сут) оказывают неблагоприятное влияние на углеводный, липидный, пуриновый обмен и уровень калия в плазме крови (снижение). Низкие дозы ТД (12,5-25 мг гидрохлортиазид/сут и 1,25-2,5 мг/сут индапамида) метаболически нейтральны и не приводят к росту числа новых случаев СД по сравнению с плацебо. Низкие дозы ТД широко используются в составе комбинированной терапии с БРА или ИАПФ для усиления АГЭ и достижения целевого АД, в том числе у больных с СД и МС.

Абсолютным противопоказанием к назначению ТД является подагра.

Другие диуретики

АГЭ антагонистов альдостероновых рецепторов (спиронолактон, эплеренон), связан с тем, что они, имея стероидную

структуру, конкурентно по отношению к альдостерону связываются с его рецепторами, блокируя биологические эффекты альдостерона. Аналогично блокаторам натриевых каналов спиронолактон повышает экскрецию натрия и хлора и снижает экскрецию калия, водорода, кальция и магния.

Спиронолактон оказывает положительный эффект при сердечной недостаточности и рефрактерной АГ и, хотя он никогда не изучался в РКИ у больных АГ, его можно назначать как препарат третьей или четвертой линии. Эплеренон также продемонстрировал положительный эффект при сердечной недостаточности и рефрактерной АГ и может использоваться как альтернатива спиронолактону.

Абсолютным противопоказанием к назначению этих препаратов является острая и хроническая почечная недостаточность (риск гиперкалиемии).

β-адреноблокаторы

АГЭ ББ обусловлен их способностью блокировать β₁- и β₂-адренорецепторы и уменьшать адренергическое влияние на сердце (снижение частоты и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада β₁-рецепторов юкстагломерулярного аппарата).

Преимущественными показаниями для их назначения у больных АГ являются стенокардия, перенесенный ИМ, а также ХСН (бисопролол, метопролол сукцинат, карведилол, небиволол) и тахикардия. Известны неблагоприятные метаболические эффекты ББ (нарушения углеводного, липидного обмена, прибавка массы тела), поэтому их не рекомендуется назначать лицам с МС и высоким риском развития СД, особенно в сочетании с ТД (за исключением высокоселективных ББ и ББ с вазодилатирующими свойствами). В многоцентровых исследованиях была показана несколько меньшая эффективность ББ по предупреждению инсульта в сравнении с другими АГП. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, где применялся атенолол, поэтому указанные ограничения не распространяются на ББ, имеющие

дополнительные свойства (небиволол и карведилол), а также высокоселективные ББ (бисопролол и метопролола сукцинат замедленного высвобождения).

ББ абсолютно противопоказаны при атриовентрикулярной блокаде 2-3 степени и БА.

Дополнительные классы антигипертензивных препаратов Агонисты имидазолиновых рецепторов

Агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов – моксонидин и рилменидин стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Моксонидин уменьшает активность СНС и тем самым приводит к снижению АД и урежению ЧСС.

Важным свойством моксонидина является положительное влияние на углеводный и липидный обмены. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, повышает уровень ХС ЛПВП. У пациентов с избыточной массой тела прием моксонидина приводит к снижению веса (MERSY).

Моксонидин обладает органопротективным действием: уменьшает ГЛЖ, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает МАУ.

Моксонидин может быть назначен для лечения АГ у больных с МС или с СД 2 типа в комбинации с ИАПФ или БРА, антагонистами кальция.

Абсолютными противопоказаниями к назначению АИР являются синдром слабости синусового узла, брадикардия <50 ударов в минуту, ХСН, ХПН, ОКС.

Прямые ингибиторы ренина

Класс прямых ингибиторов ренина (ПИР) в настоящее время представлен единственным лекарственным средством – алискиреном. Прямые ингибиторы ренина за счет блокады рениновых рецепторов повышают уровень проренина и ренина, но снижают АПФ, АТІ, АТІІ в плазме и, возможно, АТІІ в тканях. Алискирен подавляет РААС в начальной точке ее активации, действуя на стадию, лимитирующую скорость остальных реакций. При этом алискирен приводит к значительной блокаде секреции ренина даже в относительно низких дозах и при ограниченной биодоступности. В проведенных к настоящему времени исследованиях доказана способность алискирена оказывать антигипертензивный, кардиопротективный и нефропротективный эффекты, а в экспериментальных доклинических исследованиях еще и вазопротективный эффект (ингибирование атеросклеротического поражения и стабилизация бляшки).

Алискирен можно применять вместе с ТД, АК, β-адреноблокаторами. С осторожностью следует комбинировать алискирен с ИАПФ и БРА (риск снижения функции почек, гипотензии, гиперкалиемии). Противопоказана комбинация алискирена с ИАПФ, БРА у пациентов с СД и/или сниженной функцией почек (СКФ < 60 мл/мин) – по данным исследования ALTITUDE.

Альфа-адреноблокаторы

Альфа-адреноблокаторы (доксазозин, празозин) применяют в лечении АГ, как правило, в составе комбинированной терапии третьим или четвертым препаратом. Альфа-адреноблокаторы улучшают углеводный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают

постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией и у больных пожилого и старческого возраста.

4.3.2. Сравнение тактики моно- и комбинированной фармакотерапии

Многочисленными РКИ показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа больных АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Монотерапия на старте лечения может быть выбрана для пациентов с низким или средним риском. Комбинация препаратов предпочтительна у больных с высоким или очень высоким риском ССО (Рис. 1).

При выборе тактики лечения в виде монотерапии подбирается оптимальный для больного препарат с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания. Переход на комбинированную терапию целесообразен в случае отсутствия эффекта от одного АГП. Неэффективность монотерапии с последующей сменой АГП и их доз может усугубить свойственную больным АГ низкую приверженность к лечению. Это особенно актуально для больных АГ 1 и 2 степени, большинство из которых могут не испытывать симптомов повышения АД и не мотивированы к лечению.

Мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Еще одно преимущество комбинированной терапии – возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов и давать более выраженные преимущества, чем один препарат. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД.

Пациентам с АД ≥ 160/100 мм рт.ст., имеющим высокий и очень высокий риск ССО, полнодозовая комбинированная терапия может быть назначена на старте лечения. У 15-20% пациентов контроль АД может быть не достигнут при использовании 2-х препаратов. В этом случае используется комбинация из трех и более АГП. Однако в случаях рефрактерной АГ при добавлении каждого нового препарата необходимо контролировать их эффективность и неэффективные АГП следует отменять, а не сохранять в рамках постепенного усиления многокомпонентной АГТ (Рис. 1).

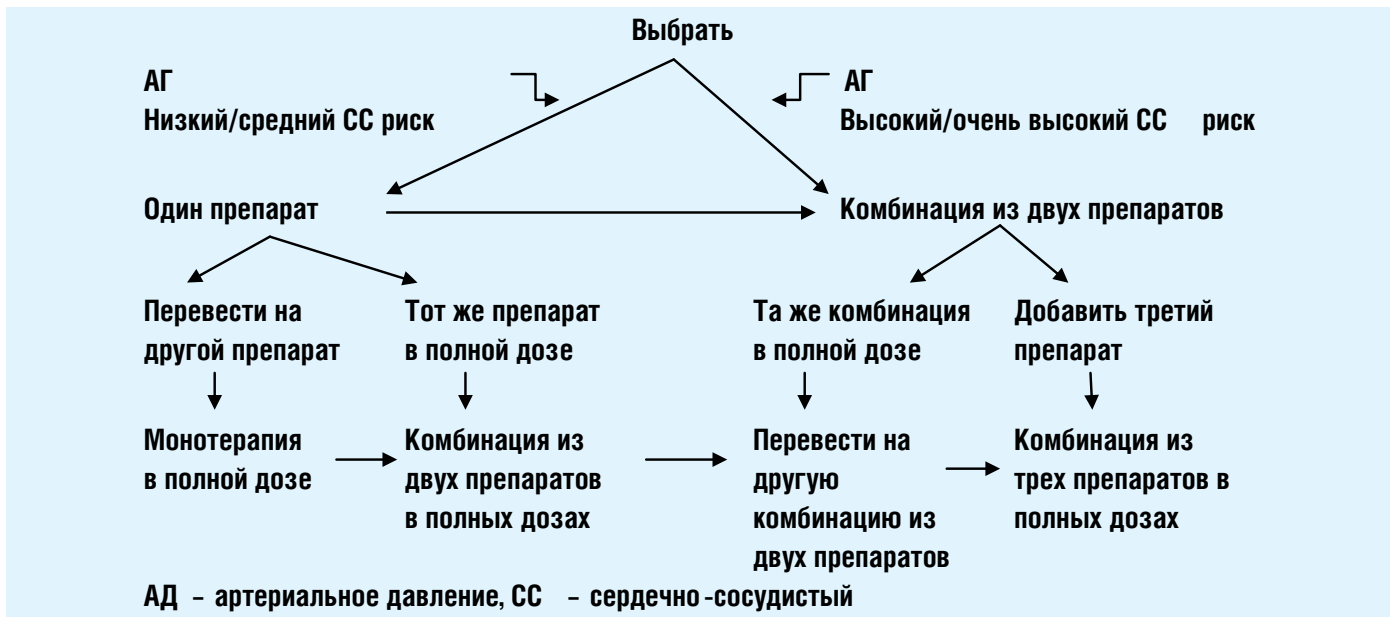
Для длительной АГТ необходимо использовать препараты пролонгированного действия, обеспечивающие 24-часовой контроль АД при однократном приеме. Преимущества таких препаратов – в большей приверженности больных лечению, меньшей вариабельности АД и, как следствие, более стабильном контроле АД. При сохранении повышенного АД в ночные часы на фоне проводимой АГТ (у больных с СД, МС, СОАС и т.д.), целесообразно пересмотреть режим назначения АГП и рекомендовать двукратный прием АГП (использование хронотерапевтического подхода).

Комбинированная терапия АГ

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные.

Все преимущества комбинированной терапии присущи

Рисунок 1. Сравнение тактики монотерапии и комбинированной фармакотерапии для достижения целевого АД



только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК, дигидропиридиновый АК + ББ, АК + диуретик, ББ + диуретик. При выборе комбинации ББ с диуретиком необходимо использовать сочетание небиволола, карведилола или бисопролола с гидрохлортиазидом в дозе не более 6,25 мг в сутки или индапамидом, и избегать назначения этой комбинации у больных с МС и СД. Основные показания к назначению рациональных комбинаций АГП представлены в таблице 9.

Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как свободные, так и фиксированные комбинации препаратов. Предпочтение следует отдавать фиксированным комбинациям АГП, содержащим два препарата в одной таблетке. Так как показано, что приверженность к лечению у больных принимающих фиксированные комбинации выше по сравнению с больными использующими свободные комбинации АГП.

К возможным комбинациям АГП относятся сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового АК, ИАПФ + ББ, БРА + ББ. Применение этих комбинаций в виде двухкомпонентной АГТ в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. На практике больным АГ с ИБС и/или ХСН, одновременно назначаются ИАПФ и ББ, в таких ситуациях назначение ББ происходит по специальным показаниям.

К нерациональным комбинациям, при использовании которых усиливаются побочные эффекты при их совместном применении, относятся: сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу АГП, ББ + недигидропиридиновый АК, ИАПФ + калийсберегающий диуретик, ББ + препарат центрального действия, сочетание двух разных блокаторов PАС (ИАПФ, БРА, ПИР).

К рекомендуемым комбинациям трех антигипертензивных препаратов относятся: ИАПФ + дигидропиридиновый АК + ББ; БРА + дигидропиридиновый АК + ББ; ИАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик; ИАПФ + диуретик + ББ; БРА + диуретик + ББ; дигидропиридиновый АК + диуретик + ББ.

4.4. Терапия для коррекции ФР и сопутствующих заболеваний

У больных АГ с очень высоким риском ССО (ИБС, окклюзирующий периферический атеросклероз, СД с ПОМ, ХБП с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) и риском по шкале SCORE ≥ 10 необходимо достижения целевых уровней ОХС ≤ 4,0 ммоль/л (175 мг/дл) и ХС ЛНП ≤ 1,8 ммоль/л (100 мг/дл). У больных АГ с высоким риском ССО и риском по шкале SCORE ≥ 5 < 10% целевое значение ОХС ≤ 4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л (70 мг/дл). При умеренном риске ССО и риске по шкале SCORE ≥ 1 < 5% у больных АГ, необходимо снижение уровня ОХС ≤ 5 ммоль/л и ХС ЛПНП ≤ 3,0 ммоль/л.

Применение аспирина в низких дозах (75-150 мг в сутки) рекомендуется при наличии перенесенного ИМ, ишемического инсульта или ТИА, если нет угрозы кровотечения. Аспирин не рекомендуется назначать для сердечно-сосудистой профилактики больным АГ с низким и умеренным риском, у которых абсолютная польза и абсолютный вред такой терапии эквивалентны.

Низкая доза аспирина также показана пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина или с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ. Показано, что польза от снижения риска ССО при использовании аспирина превышает риск развития кровотечения. Для минимизации риска развития геморрагического инсульта, лечение аспирином может быть начато только при контролируемой АГ (минимальный риск кровотечений наблюдается при АД < 140/90 мм рт.ст.).

Эффективный гликемический контроль очень важен у больных АГ и СД. Он может достигаться соблюдением диеты и/или применением медикаментозной терапии. Более строгий контроль гликемии (целевое значение HbA1c < 7,0%) рекомендуется относительно молодым пациентам, с небольшой продолжительностью СД, отсутствием или нерезко выраженными сосудистыми осложнениями. Менее строгий контроль углеводного обмена (HbA1c 7,5–8,0%) рекомендуется больным пожилого и старческого возраста (со сниженной способностью самостоятельного контроля уровня сахара в крови).

Таблица 9. Рекомендации по выбору рациональных и возможных комбинаций антигипертензивных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от клинической ситуации

Поражение органов-мишеней	
ГЛЖ Бессимптомный атеросклероз Микроальбуминурия Поражение почек	БРА/ИАПФ с ТД или АК БРА/ИАПФ с АК БРА/ИАПФ с ТД БРА/ИАПФ с ТД
ССЗ, ЦВБ и ХБП	
Предшествующий МИ Предшествующий ИМ	Любые рациональные комбинации антигипертензивных препаратов ББ/АК с БРА/ИАПФ, ББ с АК
Поражение органов-мишеней	
ИБС (стабильная стенокардия) ХСН Почечная недостаточность / Протеинурия Заболевания периферических артерий	ББ или АК с БРА или ИАПФ БРА/ИАПФ с ББ и ТД БРА/ИАПФ с петлевым диуретиком АК с БРА/ИАПФ
Особые клинические ситуации	
Пожилые ИСАГ Метаболический синдром Сахарный диабет Беременность	БРА/ИАПФ с АК/ТД АК с ТД, АК или ТД с БРА/ИАПФ БРА/ИАПФ с АК/ТД БРА/ИАПФ с АК/ТД Метилдопа с АК (нифедипин)/ ББ (бисопролол, небиволол)

ТД – тиазидный диуретик, АК – дигидропиридиновый антагонист кальция

5. ДИНАМИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Динамическое наблюдение чрезвычайно важная составляющая медицинской помощи больным АГ, задачами которого являются: поддержание целевых уровней АД, контроль выполнения врачебных рекомендаций по коррекции ФР, контроль за соблюдением режима приема АГП, оценка состояния органов-мишеней.

- При назначении АГТ плановые визиты для оценки переносимости, эффективности и безопасности лечения, а также контроля выполнения врачебных рекомендаций, проводятся с интервалом в 3-4 недели до достижения целевого уровня АД (при отсутствии других причин более частых визитов).

- При недостаточной эффективности АГТ может быть произведена замена ранее назначенного АГП или присоединение другого АГП.

- При отсутствии эффективного снижения АД на фоне 2-х компонентной терапии (в максимально переносимых дозах) возможно присоединение третьего препарата (одним из трех препаратов, как правило, должен быть диуретик) с обязательным последующим контролем эффективности, безопасности и переносимости комбинированной терапии.

- После достижения целевого уровня АД на фоне проводимой терапии последующие визиты для больных с высоким и очень высоким риском, а также для пациентов, получающих

только немедикаментозное лечение, и для лиц с низкой приверженностью к лечению должны проводиться не реже, чем один раз в 3 месяца; визиты для пациентов со средним и низким риском, которые регулярно измеряют АД дома, планируются с интервалом в 4-6 месяцев.

- При рефрактерной АГ (сохраняющийся уровень АД > 140/90 мм рт.ст. на фоне лечения тремя препаратами в максимально переносимых дозах, один из которых диуретик) следует убедиться в отсутствии псевдорезистентности к терапии. В случае истинной рефрактерности следует направить больного на дополнительное обследование.

- Для повышения приверженности к проводимой АГТ целесообразно рекомендовать больным проведение СКАД и ведение дневников с указанием доз принимаемых препаратов и уровня АД.

- При динамическом наблюдении особое внимание должно уделяться показателям АД в ночные (особенно у больных с МС, СД, СОАС) и ранние утренние часы (опасность таких осложнений, как ИМ, инсульт).

- Необходимо контролировать устойчивость достижения целевого АД между визитами (межвизитная вариабельность), межвизитная вариабельность является прогностически неблагоприятным признаком в отношении ССО.

6. ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АГ В ОТДЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ

6.1. Гипертония «белого халата»

Гипертония «белого халата» (ГБХ) (синонимы: «кабинетная», «офисная», «скрытая» гипертензия, white-coat hypertension) – форма (вариант) АГ, при которой повышение АД (>140/90 мм рт.ст.) отмечается только на приеме у врача, а при измерении АД методом СКАД и/или СМАД показатели АД – в пределах нормальных значений. Различают «эффект белого халата», являющийся дополнительным прессорным ответом (реакцией) у больного АГ на измерение АД (реакция тревоги), чаще наблюдаемая в условиях медицинской организации. «Эффект белого халат» чаще встречается у больных АГ пожилого возраста при ИСАГ.

У пациентов с ГБХ могут встречаться метаболические нарушения и бессимптомное ПОМ, что приводит к увеличению риска развития ССЗ, в этом случае, может быть рекомендовано медикаментозное лечение в дополнение к изменению (оздоровлению) образа жизни. При отсутствии дополнительных ФР и ПОМ лечение этой категории пациентов может быть ограничено коррекцией образа жизни и динамическим наблюдением.

6.2. «Маскированная» гипертензия

«Маскированная» гипертензия (МГ) (синонимы: «амбулаторная», «рабочая» гипертензия) – форма гипертензии, особенностью которой являются нормальные показатели АД (<140/90 мм рт.ст.) при измерении медицинским персоналом и повышенные – по данным СМАД и/или СКАД (см. п. 2.2.).

У пациентов с «маскированной» АГ следует проводить как коррекцию образа жизни, так и медикаментозную терапию, так как уровень риска у таких пациентов приравнивается к больным с устойчивой АГ.

6.3. АГ у лиц пожилого возраста

Результаты РКИ свидетельствуют о том, что АГТ снижает риск ССО и смертности у пожилых больных с систоло-диастолической АГ и ИСАГ. У пациентов пожилого и старческого возраста уровень САД является более сильным прогностическим признаком развития ССО, чем уровень ДАД.

У пожилых больных часто наблюдается коморбидность, возрастное снижение функции печени и почек (может повышать токсичность стандартно принимаемых доз лекарственных препаратов), а также постуральная и постпрандиальная гипотония. У этой категории больных часто встречается гипертензия «белого халата» и повышенная лабильность АД.

Лечение следует начинать с изменения образа жизни, включая ограничение потребления поваренной соли и снижение веса (5-10% от исходного).

При лечении АГ у пациентов пожилого возраста могут быть рекомендованы и применимы все группы препаратов, но предпочтительны ИАПФ/БРА, АК и ТД. У пациентов с ИСАГ предпочтительны АК и ТД.

Целевое САД у больных пожилого возраста составляет

< 140 мм рт.ст., однако не рекомендуется резко снижать АД, целесообразно использовать схему этапного (ступенчатого) снижения. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией II-III степени, перенесших инсульт с выраженными остаточными явлениями возможно снижение САД до 140-150 мм рт.ст., необходимо также учитывать нижнюю границу АД (110-115/70-75 мм рт.ст.), во избежания развития/усугубления кардиальной и церебральной ишемии.

6.4. АГ у лиц молодого возраста.

У лиц молодого возраста встречается изолированное повышение ДАД, которое имеет более неблагоприятное прогностическое значение у этой категории пациентов. Несмотря на отсутствие данных РКИ о пользе АГТ в этой клинической ситуации, лечение целесообразно особенно при наличии ФР.

В случае повышения САД и нормальных показателях ДАД (<90 мм рт.ст.) необходимо определение центрального АД (ЦАД). При повышенном ЦАД, диагностируется АГ. Тактика ведения в таком случае определяется в соответствии со степенью ССР. При нормальном ЦАД рекомендуется изменение (оздоровление) образа жизни и контроль ФР.

6.5. АГ у больных с метаболическим синдромом (МС)

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушение углеводного, липидного, пуринового обмена и развитие АГ. Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития СД 2 типа и АГ, ассоциируется с большей частотой ПОМ, увеличивает риск ССО, в том числе смертельных. Основой лечения пациента с МС являются меры немедикаментозного воздействия, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания и повышение физической активности, что, не только снижает АД, но и улучшает метаболический профиль и способствует предупреждению развития СД. При недостаточной эффективности немедикаментозных методов лечения и/или наличии показаний возможно медикаментозное (орлистат) или хирургическое (бариатрическая хирургия) лечение ожирения. Обязательной является коррекция имеющихся нарушений углеводного, липидного и пуринового обменов. Если мероприятия по изменению (оздоровлению) образа жизни не приведут к нормализации показателей углеводного и липидного обменов, необходимо назначение гиполипидемической терапии и препаратов, способствующих снижению уровня тощачковой и постпрандиальной гликемии.

Выбор тактики ведения больных с МС индивидуален и зависит от степени ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. В случае повышения АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. у пациентов с МС необходима АГТ. При выборе АГП необходимо учитывать их влияние на углеводный и липидный обмен. Поскольку МС является предиктором развития СД, предпочтительно использовать АГП, которые могут улучшить

или не ухудшают чувствительность тканей к инсулину, к ним относят блокаторы РАС и АК. ББ (кроме вазодилатирующих) и диуретики следует рассматривать только как дополнительные препараты, их применение предпочтительно в комбинации с ИАПФ и БРА. Доказано, что комбинации ИАПФ и БРА с АК и диуретиками снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и снижают риск развития СД. Больным АГ с метаболическими нарушениями не следует назначать комбинацию ББ и диуретика, т.к. оба препарата при неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмены.

6.6. АГ у больных с сахарным диабетом (СД)

Сочетание СД и АГ заслуживает особого внимания, поскольку оба заболевания существенно увеличивают риск развития микро- и макрососудистых поражений, включая диабетическую нефропатию, инсульт, ИБС, ИМ, ХСН, атеросклероз периферических артерий, и способствуют увеличению СС смертности. Меры по изменению (оздоровлению) образа жизни, особенно соблюдение низкокалорийной диеты, увеличение физической активности и ограничение потребления поваренной соли, должны быть рекомендованы в обязательном порядке, т.к. важную роль в прогрессировании СД 2 типа играет ожирение. Уменьшение веса у пациентов с АГ и СД помогает дополнительно снизить АД и повысить чувствительность тканей к инсулину.

АГ часто встречается при СД 1 и 2 типа. Нередко отмечается «маскированная» АГ, поэтому у больных СД даже с нормальным клиническим АД целесообразно проведение СМАД. АГТ у больных АГ с СД должна назначаться уже при I степени АГ.

Целевыми уровнями АД у данной категории пациентов являются: САД < 140 мм рт.с. и ДАД < 85 мм рт.ст.

Препаратами первого выбора для этой категории пациентов являются БРА или ИАПФ, особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии, т.к. для них доказан наибольший ренопротективный эффект. Поскольку добиться контроля АД при СД бывает довольно трудно, именно комбинированная терапия чаще всего бывает целесообразной при лечении больных АГ с СД. В качестве комбинированной терапии к блокаторам РАС целесообразно добавлять АК, агонисты имидазолиновых рецепторов, ТД в низких дозах, ББ (биспролол, небиволол или карведилол). Учитывая большой риск возникновения ортостатической гипотонии у этих больных необходимо дополнительно контролировать АД в ортостазе (положении стоя).

При лечении больных АГ с СД необходимо контролировать все имеющиеся у пациента ФР, включая дислипидемию (назначение гиполипидемической терапии).

Развитие диабетической нефропатии сопровождается очень высоким риском развития ССО, при этом необходим более строгий контроль АД и уменьшение протеинурии до минимально возможных значений. Наиболее эффективными классами АГП для профилактики и лечения диабетической нефропатии в настоящее время являются БРА/ИАПФ, однако назначение двух блокаторов РАС одновременно, включая ПИР алискирен, противопоказано.

6.7. АГ у больных с цереброваскулярной болезнью (ЦВБ)

Снижение АД у больных АГ с достижением целевых уровней АД является неотъемлемой составляющей профилактики первичного и повторного инсультов. Для профилактики инсульта рекомендуются любые схемы АГТ, которые обеспечивают эффективное снижение АД. Установлено некоторое преимущество для АК, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с ИСАГ.

У больных АГ с ЦВБ (дисциркуляторная энцефалопатия II-III степени и/или ТИА/инсульт в анамнезе, гемодинамически значимый стеноз магистральных артерий головы) не следует резко снижать АД, так как у части больных может быть плохая индивидуальная переносимость более низких уровней АД, вследствие нарушения ауторегуляции сосудов головного мозга. У этих пациентов целесообразно применение этапной (ступенчатой) схемы снижения АД.

В популяционных исследованиях доказана взаимосвязь АГ с риском развития когнитивной дисфункции и/или деменции, и показано, что АГТ может отсрочить их развитие.

6.8. АГ у больных с ИБС

Контроль АД у больных АГ с ИБС имеет важное значение, поскольку риск развития повторных коронарных событий в значительной мере зависит от уровня АД. При стабильной стенокардии препаратами выбора служат ББ, АК, а также рациональные комбинации АГП, доказавшие свою эффективность в плане улучшения прогноза заболевания. У больных АГ, перенесших ИМ, раннее назначение ББ, ИАПФ и в меньшей степени БРА уменьшает риск смерти. Доказана эффективность применения антагонистов альдостерона для лечения АГ у больных после ИМ.

У больных АГ с ИБС, при проведении АГТ, следует помнить о пороговом значении уровня ДАД (70-75 мм рт. ст.), при котором дальнейшее снижение АД может сопровождаться ухудшением течения заболевания.

6.9. АГ у больных с ХСН

У больных АГ для предупреждения прогрессирования ХСН (включая необходимость повторных госпитализаций по поводу декомпенсации) рекомендованы диуретики, ББ (карведилол, метопролола сукцинат, биспролол и небиволол), ИАПФ (зофеноприл после ИМ, каптоприл, лизиноприл, эналаприл, рамиприл, трандолаприл) и БРА (кандесартан, валсартан, лозартан). АК по данным сравнительных исследований менее эффективны, особенно в тех случаях, когда их назначали вместо диуретиков. АК недигидропиридинового ряда больным АГ с дисфункцией ЛЖ (сниженной ФВ) противопоказаны, так как ухудшают сократительную функцию ЛЖ. ИАПФ имеют преимущество перед БРА, которые должны использоваться только при непереносимости ИАПФ.

При развитии систолической дисфункции ЛЖ (снижение ФВ) у больных АГ с ХСН повышенное АД может снизиться вплоть до гипотонии. У этой категории пациентов не проводилось РКИ, которые были бы направлены на изучение эффектов снижения АД (из большинства исследований больные ХСН исключались). Польза назначения этим больным ББ,

ИАПФ, БРА и антагонистов минералокортикоидных рецепторов основана на их способности устранять избыточную стимуляцию сердца СНС и РААС.

Мета-анализ 10 проспективных наблюдательных исследований у больных ХСН показал, что более высокие уровни САД ассоциировались с лучшими исходами. В связи с этим необходимо учитывать пороговые значения САД (85 мм рт. ст.), ниже которых ухудшается прогноз заболевания.

6.10. АГ у больных с атеросклерозом

На основании данных РКИ установлено, что контроль АГ замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий. АК, ИАПФ и их комбинация в этом случае более эффективны, чем диуретики и ББ. Следует учитывать, что снижение АД до низких значений у этих больных может приводить к нарастанию симптомов нарушения кровоснабжения головного мозга, особенно при физической нагрузке.

Снижение повышенного АД (per se) способствует снижению показателей жесткости артериальной стенки (СПВ) за счет АД-зависимого компонента. Установлено, что ИАПФ и БРА уменьшают СПВ в большей степени, однако доказательств их преимуществ перед другими АГП по влиянию непосредственно на жесткость артерий отсутствуют.

6.11. АГ у больных с поражением почек

АГ является важнейшим фактором риска развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) любой этиологии, адекватный контроль АД замедляет ее развитие. В свою очередь ХБП является важным независимым фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, в том числе фатальных.

Под ХБП в настоящее время понимают наличие признаков повреждения почек, (выявленных при клинико-лабораторных и инструментальных исследованиях), существующих в течение 3 месяцев и более. ХБП не подменяет нозологическую форму поражения почек.

Различают 5 стадий ХБП в зависимости от величины СКФ. СКФ на уровне 90 мл/мин/1,73 м² принят в качестве нижней границы нормы. Значение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² (умеренное снижение) соответствует гибели более 50% нефронов.

У пожилых лиц (60 лет и старше) показатели СКФ в пределах 60–89 мл/мин/1,73 м² без факторов риска ХБП расцениваются как возрастная норма.

Особое внимание следует уделять нефропротекции при диабетической нефропатии. Целесообразно снижать САД до уровня <140 мм рт.ст. При наличии протеинурии может быть целесообразным снижение САД до более низких значений (<130 мм рт.ст.), при условии регулярного контроля СКФ. Многочисленными РКИ показано, что препараты, блокирующие РАС эффективнее уменьшают протеинурию (альбумину-

рию), чем другие АГП, как при диабетической, так и при недиабетической нефропатии, а также эффективно предотвращают первое появление МАУ. Препаратами выбора являются ИАПФ или БРА с внепочечным путем элиминации. Для достижения целевого уровня АД при поражении почек часто требуется комбинированная терапия, включающая диуретик (при нарушении азотовыделительной функции почек – петлевой диуретик) и/или АК. Исследование ACCOMPLISH показало, что комбинация ИАПФ с АК (амлодипин) более эффективно, чем комбинация с ТД, снижает протеинурию, предотвращает удвоение уровня креатинина в сыворотке крови и терминальную стадию ХБП. Хотя комбинация двух блокаторов РАС более эффективно уменьшает протеинурию, использовать ее не рекомендовано. При ХБП не рекомендованы антагонисты альдостерона, особенно в комбинации с блокатором РАС, в связи с риском резкого ухудшения функции почек и развития гиперкалиемии. У больных с поражением почек, особенно при СД, с учетом повышенного риска развития ССО часто показана комплексная терапия – АГП, статины, антиагреганты и др.

У больных на гемодиализе АГ существенно влияет на выживаемость. Для ведения больных на гемодиализе крайне важно точное и правильное измерение АД, однако АД до сеанса гемодиализа может не отражать средний уровень АД, так как большие колебания натрия и воды в организме способствуют большей вариабельности АД. Доказано, что АД, измеренное методом СКАД, более информативно, чем показатели АД перед сеансом гемодиализа.

У больных с терминальной стадией ХБП, находящихся на диализе, снижение САД и ДАД сопровождается уменьшением частоты СС осложнений и общей смертности. Больным, находящимся на гемодиализе, можно назначать все АГП, кроме диуретиков, при этом их дозы зависят от стабильности гемодинамики и способности конкретного препарата проходить через диализные мембраны.

6.12. АГ у женщин

Эффективность АГТ и польза от контроля АГ одинаковы у мужчин и женщин. Существует несколько клинических ситуаций, которые требуют внимания кардиологов при ведении женщин с АГ.

1) Применение оральных контрацептивов (ОК). Хотя заболеваемость ИМ и ишемическим инсультом в возрастной группе женщин, пользующихся ОК, низка и связанный с их применением абсолютный риск мал, прием этих препаратов может оказывать серьезное влияние на здоровье женщин в целом. Прием ОК женщинами с АГ диктует необходимость их тщательного выбора и начала приема после сопоставления риска и пользы индивидуально у каждой пациентки. Необходимо использовать только прогестеронсодержащие препараты, хотя доказательная база пока недостаточна. Не реко-

Таблица 11. Классификация хронической болезни почек

Стадия	Описание	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
1	Признаки нефропатии, СКФ в пределах нормы	> 90
2	Признаки нефропатии, начальное снижение СКФ	60 – 89
3	Умеренное снижение СКФ	30 – 59
4	Выраженное снижение СКФ	15 – 29
5	Терминальная хроническая почечная недостаточность	< 15

мендуется применять ОК женщинам с неконтролируемой АГ. Отмена комбинированных ОК у женщин с АГ может улучшить контроль АД. Курящим женщинам старше 35 лет ОК нужно рекомендовать с осторожностью.

2) АГ и беременность. АГ и связанные с ней осложнения до настоящего времени остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности матери, плода и новорожденного. В настоящее время АГ у беременных считается повышением САД ≥ 140 мм рт.ст. и ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Необходимо подтвердить повышенное АД, как минимум, двумя измерениями, лучше методом СМАД. Высокую диагностическую ценность СМАД имеет у женщин, имеющих ФР, ПОМ, СД или поражение почек.

Цель лечения беременных с АГ – предупредить развитие осложнений, обусловленных высоким уровнем АД, обеспечить сохранение беременности, нормальное развитие плода и успешные роды. Большинство экспертов согласны, что при тяжелой гипертензии во время беременности (САД >160 или ДАД >110 мм рт.ст.) медикаментозная терапия приносит пользу. Целевой уровень АД для беременных $< 140/90$ мм рт.ст. Следует не допускать развития эпизодов гипотонии, чтобы не ухудшить плацентарный кровоток. Раннее начало АГТ при значениях АД $>140/90$ мм рт.ст. необходимо женщинам с гестационной АГ (независимо от наличия протеинурии), ранее имевшейся АГ и гестационной АГ и АГ с ПОМ на любом сроке беременности.

Практически все АГП проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод, новорожденного и/или дальнейшее развитие ребенка. Поэтому спектр АГП, используемых при беременности, ограничен. Препаратами первой линии являются метилдопа, дигидропиридиновые АК (нифедипин). Возможно назначение кардиоселективных ББ (небиволол, бисопролол) в качестве дополнительных препаратов с осторожностью, вследствие риска ухудшения плацентарного кровотока, задержки развития и гибели плода. Противопоказано назначение ИАПФ, БРА и ПИР в связи с риском развития врожденных уродств и гибели плода. Следует воздержаться от использования малоизученных при беременности АГП.

САД ≥ 170 и ДАД ≥ 110 мм рт.ст. у беременной женщины расценивается как неотложное состояние, требующее госпитализации. Главное правило при лечении гипертонического криза (ГК) – контролируемое снижение АД не более 20% от исходного. Для пероральной терапии следует использовать метилдопу или нифедипин. При неэффективности возможно кратковременное применение нитропрусида или гидралазина. Для лечения преэклампсии с отеком легких препаратом выбора является нитроглицерин, длительность его применения не должна составлять более 4 часов, из-за отрицательного воздействия на плод и риска развития отека мозга у матери. Применение диуретиков не оправдано, т.к. при преэклампсии уменьшается объем циркулирующей крови.

Женщинам с высоким риском преэклампсии (АГ во время предыдущей беременности, ХБП, аутоиммунные заболевания типа системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома, СД 1 или 2 типа, хроническая АГ) или с более чем одним фактором умеренного риска преэклампсии (первая беременность, возраст старше 40 лет, интервал между беременностями более 10 лет, ИМТ >35 кг/м² на первом визите, семейный анамнез преэклампсии и многочисленные беременности) можно рекомендовать прием аспирина по 75 мг в сутки, на-

чиная с 12 недели беременности и до родов, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений.

3) Применение заместительной гормональной терапии (ЗГТ). ЗГТ и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов не рекомендованы для первичной или вторичной профилактики ССЗ. В случае назначения ЗГТ относительно молодым женщинам в перименопаузе для устранения тяжелых симптомов климакса необходимо сопоставить пользу от их назначения с риском развития ССО (инсульт и др.)

6.13. АГ у больных с заболеваниями легких

Сочетание АГ с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и/или бронхиальной астмой (БА) обуславливает особенности проведения АГТ.

Пациентам с БА и ХОБЛ назначение петлевых и ТД требует осторожности, в связи с высокой вероятностью развития гипокалиемии при их совместном применении с β_2 -агонистами и, особенно, системными стероидами. ББ могут стать причиной развития бронхоспазма, особенно неселективные, в связи с чем, не должны рутинно назначаться пациентам с ХОБЛ и противопоказаны больным БА. Ряд исследований, проведенных у ограниченного числа больных, показали, что применение небольших доз высокоселективных ББ (бисопролол, небиволол) не ухудшает, и может несколько улучшать бронхиальную проходимость.

Назначение ИАПФ у этих пациентов ограничено возможностью развития бронхоспазма из-за накопления бронхоирритантов (брадикинина и субстанции Р) и возникновения кашля (в 10-20% случаев), что существенно снижает приверженность больных лечению. БРА, в отличие от ИАПФ, значительно реже вызывают кашель, в связи с чем являются препаратами первого выбора у пациентов с АГ и бронхообструктивной патологией. Применение АК у пациентов с ХОБЛ и БА безопасно, и даже способствует снижению гиперреактивности бронхов и повышению бронходилатирующего эффекта β_2 -агонистов. Нифедипин снижает бронхоконстрикторный эффект гистамина и холодного воздуха. БРА и АК являются предпочтительным вариантом АГТ у пациентов с АГ в сочетании с БА и ХОБЛ.

Больные АГ с бронхообструктивной патологией часто применяют бронхолитические и глюкокортикостероидные (ГКС) препараты. Системное и длительное применение ГКС способствует повышению АД. При применении ингаляционных ГКС подобные эффекты незначительны. Короткодействующие бронхолитические препараты целесообразно комбинировать (М-холинолитики и β_2 -агонисты) для уменьшения доз и побочных эффектов каждого из них. Применение тиотропия бромида не вызывает кардиоваскулярных побочных эффектов и снижает смертность от ССО, развивающихся в результате ХОБЛ и БА.

6.14. АГ и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) – характеризуется периодическим спаданием верхних дыхательных путей на уровне глотки и прекращением легочной вентилиации при сохраняющихся дыхательных усилиях во время сна с последовательным снижением насыщения кислородом

6.16. Половая дисфункция (ПД)

крови, грубой фрагментацией сна и выраженной дневной сонливостью. При СОАС, особенно тяжелой степени, происходит активация СНС, что приводит к повышению или недостаточному снижению АД в ночные часы, развитию эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и увеличению риска развития ССО.

Ожирение - значимый фактор риска развития СОАС, встречающийся у 50% тучных людей. На наличие СОАС должны быть обследованы больные АГ с ожирением, резистентностью к АГТ, у которых по результатам СМАД имеется недостаточное снижение или повышение АД в ночные часы. Признаками, позволяющими заподозрить СОАС, являются: беспокойный, «неосвежающий» сон; учащенное ночное мочеиспускание; дневная сонливость; разбитость, утренние головные боли; хроническая усталость; снижение памяти и внимания; громкий, прерывистый храп; остановки дыхания во сне; увеличение массы тела и снижение потенции. Для скрининга СОАС можно использовать опросник шкалы сонливости по Эпфорт ("Epworth Sleepiness Scale"), компьютерную пульсоксиметрию. Для постановки диагноза и оценки степени тяжести СОАС проводится респираторное или кардиореспираторное мониторирующие. Золотой стандарт выявления СОАС – полисомнографическое исследование.

Лечение больных с СОАС включает снижение веса у больных с ожирением, отказ от курения, приема транквилизаторов и снотворных препаратов, а также проведение мероприятий, направленных на обеспечение свободного носового дыхания. Основной метод лечения больных с СОАС – CPAP терапия (создание постоянного положительного давления воздуха в дыхательных путях – Continuous Positive Airways Pressure). При CPAP терапии поток нагнетаемого под давлением воздуха предотвращает спадание верхних дыхательных путей. Для CPAP терапии применяются аппараты с индивидуальными режимами вентиляции, обеспечивающими максимально эффективное их использование.

6.15. Фибрилляция предсердий (ФП)

Развитие ФП у больных АГ ухудшает прогноз заболевания, значимо повышает риск развития инсульта (кардиоэмболического генеза) и сердечной недостаточности. АГ – самое распространенное сопутствующее заболевание у пациентов с ФП.

У больных АГ с ФП рассчитывается риска развития тромбозов по шкале CHADS₂-VASc. В отсутствие противопоказаний больные с ФП должны получать пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта и других эмболий. Адекватный контроль АГ у пациентов, получающих антикоагулянты, способствует снижению частоты кровотечений.

У большинства пациентов с ФП имеется высокая частота сокращений желудочков. Больным с ФП и высокой частотой желудочковых сокращений в качестве АГП рекомендуются ББ или недигидропиридиновые АК.

У больных с ГЛЖ и/или диастолической дисфункцией ЛЖ БРА и ИАПФ могут более эффективно предотвращать развитие первого эпизода ФП, чем ББ или АК. У больных с ХСН профилактике ФП способствует назначение ББ и антагонистов минералокортикоидных рецепторов.

ПД у больных АГ (мужчин) встречается чаще, чем у лиц с нормальным АД. Эректильная дисфункция считается независимым ФР и ранним прогностическим признаком бессимптомного или клинически значимого ПОМ.

Сбор анамнеза у больных АГ должен включать оценку половой функции. Изменение (оздоровление) образа жизни может уменьшить степень эректильной дисфункции. Современные препараты (БРА, ИАПФ, АК и вазодилатирующие ББ) не влияют на эректильную функцию. Адекватный контроль АГ способствует её улучшению. Больным АГ возможно назначение ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (при необходимости), даже тем из них, которые получают несколько АГП (за исключением α-блокаторов и нитратов).

6.17. Рефрактерная АГ

Рефрактерной (резистентной) к лечению считается АГ, при которой лечение, включающее изменение (оздоровление) образа жизни и рациональную комбинированную АГТ, состоящую из трех препаратов, включая диуретик, в максимально переносимых дозах не приводит к достижению целевого уровня АД. Различают псевдорефрактерную и истинную рефрактерную АГ (РАГ). По современным данным истинная РАГ встречается, не более чем в 5% случаев среди всей популяции больных АГ, однако в отдельных группах больных, например с ХБП, ее распространенность может достигать до 30-50%.

В большинстве случаев псевдорефрактерность к АГТ обусловлена низкой приверженностью пациентов к лечению (не соблюдение рекомендаций по изменению образа жизни, режима приема препаратов, прием АГП в неполных дозах, самостоятельная отмена АГП, прием препаратов повышающих АГ и т.д.). Псевдорефрактерность к АГТ может быть обусловлена неправильными действиями врача (не диагностирование «маскированной» АГ; использование манжеты несоответствующего размера, особенно у пациентов с ожирением; не информирование пациента о необходимости изменения (оздоровления) образа жизни; применение нерациональных комбинаций АГП; назначение их в неполных дозах и т. д.).

При дифференциальной диагностике псевдо и истинной РАГ необходимо: убедиться в соблюдении больным всех рекомендаций (немедикаментозных и медикаментозных); рекомендовать больным СКАД, ведение дневника с указанием доз препаратов и контролировать их; для исключения фактов, связанных с некорректным измерением АД необходимо рекомендовать использование манжеты соответствующего размера (раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча), манжета, которая является слишком короткой и не надлежащим образом охватывает плечо, может привести к завышенным результатам измерения АД.

Истинная РАГ часто наблюдается у пациентов с ожирением, МС, СД, СОАС, тяжелым ПОМ, при вторичных формах АГ. Тяжелое ПОМ (выраженная ГЛЖ, снижение функции почек, атеросклеротическое поражение артерий) способствует развитию резистентности к лечению.

Пациентам с РАГ необходимо провести тщательное обследование для выявления ФР, оценки состояния органов-мишеней и уточнения наличия вторичных форм АГ.

В случаях, когда причиной РАГ является МС, СД, СОАС и

т.д. эффективное лечение этих состояний (заболеваний) будет способствовать уменьшению рефрактерности к АГТ.

Для контроля АД при РАГ может потребоваться назначение трех и более АГП. В настоящее время отсутствуют данные по сравнительной эффективности трехкомпонентной терапии. Показано, что включение в комбинацию АГП небольших доз (25-50 мг) спиронолактона или эплеренона обеспечивает дополнительное снижение АД у больных РАГ (ASPIRANT). Хотя терапия антагонистами минералокортикоидных рецепторов сопровождается относительно небольшим числом побочных эффектов, на фоне их приема следует регулярно определять уровень калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови, так как может развиваться острое или хроническое нарушение функции почек, особенно при одновременном приеме блокатора PАС.

Больные РАГ нуждаются в регулярном наблюдении. Необходимо контролировать эффективность лечения, которая оценивается по клиническому АД и показателям СМАД. Один раз в 3-6 месяцев необходима оценка состояния органов-мишеней.

Относительно недавно стал применяться немедикаментозный подход к лечению РАГ в виде двусторонней деструкции почечных нервов, идущих вдоль почечной артерии, методом радиочастотной абляции (денервация почек). Денервация почек как метод снижения (устранения) рефрактерности к лечению обоснована важной ролью симпатической регуляции почечного сосудистого сопротивления, высвобождения ренина и реабсорбции натрия, характерных для больных АГ. Данная процедура ведет к выраженному снижению клинического АД, сохраняющемуся в течение нескольких лет.

Для большей эффективности и безопасности метода необходимо тщательно подходить к отбору больных для этой процедуры с учетом показаний и противопоказаний.

Показания к проведению денервации почечных артерий: систолическое АД ≥ 160 мм рт.ст. (≥ 150 мм рт.ст. у пациентов с СД 2 типа), несмотря на прием 3-х и более гипотензивных препаратов, включающих диуретик, в максимально переносимых дозах.

Противопоказания: наличие псевдорезистентной или вторичной АГ.

6.18. Злокачественная АГ (ЗАГ)

ЗАГ – неотложная ситуация, которая клинически определяется очень высоким АД ($> 180/120$ мм рт.ст.), сопровождающимся ишемическим поражением органов-мишеней (сетчатка, почки, сердце, головной мозг), вследствие фибриноидного некроза сосудистой стенки. Хотя частота ЗАГ низка, абсолютное число новых случаев за последние 40 лет сильно не изменилось. Пятилетняя выживаемость после постановки диагноза ЗАГ значительно улучшилась, по-видимому, в результате ранней диагностики и применения для лечения новых классов АГП.

Течение АГ может быть злокачественным при ГБ, но чаще при вторичных формах АГ.

Своевременное лечение приводит к улучшению прогноза, а при его отсутствии 50% пациентов умирают в течение первого года (особенно при выраженном нарушении функции почек). Пациентам с ЗАГ лечение проводится комбинацией из трех и более АГП. При необходимости назначаются внутривенно вводимые препараты с титрованием дозы, что позволяет быстро, но плавно снижать АД, во избежание резкой гипотонии и усугубления ишемического ПОМ. К внутривенно вводимым препаратам относятся: нитропруссид натрия, нитраты и фуросемид. При необходимости можно применять ультрагемофильтрацию или временный диализ.

7. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВТОРИЧНЫХ ФОРМ АГ

Вторичные (симптоматические) АГ – заболевания, при которых причиной повышения АД является поражение различных органов или систем, и АГ является лишь одним из симптомов заболевания. Вторичные АГ выявляются у 5-25% пациентов с АГ.

7.1. Классификация вторичных АГ

АГ при хронических заболеваниях почек

- Хронический гломерулонефрит
- Хронический пиелонефрит
- Диабетическая нефропатия
- Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек
- Поражение почек при системных васкулитах
- Амилоидоз почек
- Туберкулез почек
- Опухоли и травмы почек
- Нефропатия беременных (первичная и вторичная)
- Врожденные аномалии числа, позиции, формы почек: гипоплазия, удвоение, дистопия почек, гидронефроз, подковообразная почка

Вазоренальная АГ

- Атеросклероз почечных артерий

- Фибромышечная дисплазия почечных артерий
- Неспецифический аортоартериит
- Гематомы и опухоли, сдавливающие почечные артерии
- Врожденная патология: атрезия и гипоплазия почечных артерий, ангиомы и артерио-венозные фистулы, аневризмы

Эндокринные АГ

- Поражение коры надпочечников:
 - гиперсекреция минералокортикоидов (аденома надпочечника, гиперплазия коры надпочечников, семейная форма гиперальдостеронизма типа I)
 - гиперсекреция глюкокортикоидов (синдром Иценко-Кушинга)
- Поражение мозгового вещества надпочечников:
 - гиперсекреция катехоламинов (феохромоцитома)
- Нарушение функции щитовидной железы:
 - гипотиреоз
 - гипертиреоз
- Гиперпаратиреоз
- Поражении гипофиза:
 - болезнь Иценко-Кушинга
 - акромегалия

АГ, обусловленные поражением крупных артериальных сосудов

- Атеросклероз
- Коарктация аорты
- Стенозирующее поражение аорты и брахиоцефальных артерий при неспецифическом аортоартериите

Центрогенные АГ

• При органических поражениях центральной нервной системы, повышении внутричерепного давления: опухоли, травмы, энцефалит, полиомиелит, очаговые ишемические поражения

- При синдроме ночного апноэ
- Интоксикация свинцом
- Острая порфирия

Лекарственные средства и экзогенные вещества, способные вызвать АГ

- Гормональные противозачаточные средства
- Кортикостероиды
- Симпатомиметики
- Минералокортикоиды
- Кокаин
- Пищевые продукты, содержащие тирамин или ингибиторы моноаминоксидазы
- Нестероидные противовоспалительные средства
- Циклоспорин
- Эритропоэтин

Для диагностики вторичных форм АГ принципиально важно детальное обследование больного, начиная с рутинных методов: опроса, осмотра, лабораторной диагностики, до выполнения сложных инструментальных методов.

7.2. АГ, связанная с патологией почек

Хронические заболевания почек – наиболее частая причина вторичной АГ. В патогенезе АГ значительную роль играет почечный прессорный механизм, развитие вторичного гиперальдостеронизма, задержка натрия и воды, повышение ОПСС, снижение влияния депрессорных факторов. Стойкое повышение АД ведет к повышению внутриклубочкового давления, развитию гломерулосклероза, тубулоинтерстициального поражения почек и в терминальной стадии к сморщиванию почек.

На вторичный характер АГ, обусловленный поражением почек, указывают жалобы на боли в поясничной области или по ходу мочеточников, жалобы на полиурию, никтурию, гематурию, отеки на лице и конечностях. В анамнезе могут выявляться заболевания почек (пиелонефрит, гломерулонефрит, мочекаменная болезнь, уратный тубуло-интерстициальный нефрит), мочевыводящих путей (повторные циститы, стриктуры, опухоли, сдавливающие просвет мочевыводящих путей), симптомы, связанные с гипергликемией и/или глюкозурией, повышение АД во время беременности, травмы почек, семейный характер поражения почек. Развитие АГ на фоне длительного (не менее одного года) приема ненаркотических анальгетиков или НПВС позволяет предположить наличие анальгетической интерстициальной нефропатии.

Лабораторная диагностика крайне важна для постановки диагноза. Определение относительной плотности мочи, концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови и расчет СКФ позволяет судить о функциональном состоянии почек. Микроскопия мочевого осадка в общем анализе мочи помогает обнаружить эритроциты, лейкоциты, цилиндры, клетки эпителия. О патологии почек свидетельствует микроальбуми-

нурия, протеинурия.

При наличии патологических изменений показано более детальное обследование: количественные и специальные методы исследования мочи, в т.ч. бактериологическое – посева мочи с количественной оценкой степени бактериурии. Инструментальные методы исследования включают: 1) УЗИ почек – неинвазивный метод, с помощью которого определяют размер, форму, соотношение коркового и мозгового вещества почек, структурные изменения в чашечно-лоханочной системе, наличие объемных образований, кист, поликистоза в почках, обструкцию в мочевыводящих путях. В настоящее время УЗИ позволяет реже использовать внутривенную урографию с введением контрастного вещества, способного оказать нефротоксическое действие; 2) радиологические методы – скинтиграфия почек позволяет оценить функциональное состояние каждой почки отдельно; 3) важное диагностическое значение имеют КТ и МРТ почек. По показаниям выполняется биопсия почки.

7.2.1. АГ при хроническом гломерулонефрите (ХГН)

ХГН чаще, чем другие заболевания почек приводит к развитию АГ. При гипертонической форме ХГН АГ может носить транзиторный характер и быть единственным клиническим симптомом заболевания. Заболевание прогрессирует медленно и на ранних стадиях может протекать без гематурии, функция почек длительное время остается не нарушенной. Выделяют латентную форму ХГН, для которой характерен малый мочевого синдром (суточная протеинурия, незначительная эритроцитурия), может наблюдаться АГ I-II степени, функция почек сохраняется в течение длительного времени. Интеркуррентные инфекции, переохлаждения могут приводить к обострению заболевания, появлению более выраженного мочевого синдрома, переходу латентной формы в гипертоническую. Данную форму заболевания, особенно при отсутствии указаний на острое начало, часто ошибочно расценивают как ГБ. Следует особо отметить смешанную форму заболевания с гипертоническим и нефротическим синдромами. АД при этой форме обычно достигает высокого уровня, характерны выраженная протеинурия, нарушения липидного обмена, гипопро-теинемические отеки. При отсутствии адекватного лечения развивается сердечная недостаточность, быстро прогрессирует почечная недостаточность. Течение и прогноз этой формы заболевания хуже, чем других его форм.

7.2.2. АГ при хроническом пиелонефрите (ХП)

АГ наблюдается в 1/3-1/2 случаев ХП, чаще бывает при двустороннем пиелонефрите, но может выявляться и при одностороннем процессе. Более чем у 75% больных ХП АГ возникает в возрасте до 40 лет. У большинства больных течение АГ доброкачественное, но может наблюдаться и синдром злокачественной АГ. Нередко отмечается связь между обострением воспаления в почках и появлением или утяжелением АГ. Нередко единственными проявлениями ХП, наряду с АГ, могут быть изолированный мочевого синдром (лейкоцитурия различной степени, бактериурия, протеинурия, чаще не превышающая 1 г/сут), анемия. При ХП довольно рано наблюдается снижение концентрационной способности почек, обнаруживается гипозостенурия, усугубляющаяся по мере

прогрессирования процесса. Для ХП характерна асимметрия изменений в почках, расширение и деформация чашечно-лоханочной системы.

7.2.3. АГ при диабетической нефропатии (ДН)

ДН приводит к развитию АГ у 80% больных СД типа 1 и у 15-20% больных СД типа 2. АГ, развиваясь вторично на фоне диабетического поражения почек, становится мощным фактором прогрессирования патологии почек, превосходя неблагоприятные влияния гипергликемии и гиперлипидемии.

В развитии диабетической нефропатии выделяют три стадии:

- стадия микроальбуминурии;
- стадия протеинурии с сохранной фильтрационной функцией почек;
- стадия хронической почечной недостаточности.

В некоторых случаях отмечается склонность к инфекции мочевых путей, что может приводить к развитию пиелонефрита.

7.3. АГ при поражении почечных артерий

Вазоренальная или реноваскулярная АГ (ВРАГ) – вторая по распространенности форма вторичной АГ, которая вызвана одно- или двусторонним стенозирующим поражением почечных артерий (атеросклероз, фибромышечная дисплазия, неспецифический аортоартериит, врожденная патология почечных артерий, образования, сдавливающие почечные артерии). ВРАГ развивается при наличии функционально значимого стеноза (50-70%), приводящего к ишемии почки и активации РААС.

Предположить наличие ВРАГ можно при внезапном развитии (тромбоз почечных артерий) или ухудшении течения АГ, рефрактерности к медикаментозной терапии, злокачественном течении АГ особенно у лиц молодого возраста. При стенозе почечных артерий примерно у 40% больных можно прослушать систолический шум над брюшным отделом аорты, отмечается прогрессирующее снижение функции почек.

Важное диагностическое значение имеют инструментальные методы оценки асимметрии размеров, формы и функции почек, в частности УЗИ. Разница в размере почек, превышающая 1,5 см – характерный признак ВРАГ, однако указанную асимметрию можно обнаружить только у 60-70% больных. Дуплексное сканирование с цветовым доплеровским картированием почечных артерий позволяет выявить стенозы почечных артерий, особенно локализованные в устье сосуда. Чувствительность и специфичность метода во многом определяется опытом исследователя. С диагностической целью используются радиоизотопные методы исследования, позволяющие обнаружить асимметрию ренограмм, указывающую на стеноз почечных артерий. Информативным методом диагностики ВРАГ является магниторезонансная ангиография, по некоторым данным, чувствительность этого метода превышает 95%. Высоко информативный и чувствительный метод – спиральная КТ. При признаках, позволяющих заподозрить стеноз почечных артерий, подтвердить диагноз можно методом брюшной ангиографии – являющимся «золотым стандартом» в диагностике стеноза почечных артерий. Катеризация почечных вен с исследованием соотношения активности ренина в плазме крови с обеих сторон и в нижней полой вене не является в достаточной мере чувствительным

и специфичным методом, и не может быть рекомендована для скрининга, но позволяет оценить функциональную значимость стеноза почечной артерии.

Существует три подхода к лечению больных ВРАГ: медикаментозная терапия, хирургическая реваскуляризация и ангиопластика.

Медикаментозная терапия направлена на снижение уровня АД, при атеросклерозе – на коррекцию дислипидемии, и устранение активности воспалительного процесса при неспецифическом аортоартериите. АГТ проводится в следующих случаях:

- в предоперационном периоде при подготовке больного к хирургическому лечению;
- при резидуальной АГ в случаях недостаточного гипотензивного эффекта после проведения реваскуляризации почечных артерий;
- при развитии тяжелых ССО, когда хирургическое лечение не может быть выполнено;
- при отказе пациента от проведения эндоваскулярных вмешательств и хирургического лечения.

В состав АГТ включают АК, ББ, агонисты имидазолиновых рецепторов и диуретики, могут также применяться препараты, блокирующие РААС, однако они могут ухудшать функцию почек на фоне ишемии, использование их противопоказано при двустороннем гемодинамически значимом стенозе почечных артерий или стенозе почечной артерии единственной почки. При атеросклеротической этиологии ВРАГ проводится гиполлипидемическая терапия, применяется аспирин в небольших дозах.

Имеется убедительная информация (хотя полученная и не в РКИ) в пользу чрескожного стентирования почечных артерий у больных относительно молодого возраста (в основном женщин) с неконтролируемой АГ при фибромускулярной гиперплазии (эффективность 82–100%). При атеросклеротическом стенозе почечных артерий это вмешательство не рекомендовано, при условии, что в последние 6-12 месяцев функция почек остается стабильной и АГ удается контролировать с помощью медикаментозной терапии.

Для коррекции стеноза также выполняются различные хирургические реконструктивные операции.

7.4. Эндокринные АГ

Частота выявления эндокринных форм АГ, по данным разных авторов не превышает 3%. Диагностика этих форм симптоматических АГ позволяет подобрать патогенетические подходы к лечению и в ряде случаев полностью устранить АГ.

Большое значение в патогенезе эндокринных форм АГ имеет гиперфункция коркового и мозгового слоя надпочечников на фоне различных клинико-морфологических форм заболеваний разной этиологии. В большинстве случаев развивается тяжелая АГ, часто рефрактерная к АГТ.

7.4.1.

Феохромоцитома (ФХ) – опухоль мозгового слоя надпочечников и хромаффинных клеток, расположенных в симпатических ганглиях и параганглиях различной локализации: около солнечного, почечного, надпочечникового, аортального, подчревного сплетений, впереди от брюшной аорты и выше нижней брыжеечной артерии. Редкая форма вторичной

АГ (0,2 – 0,4% среди всех форм АГ).

В основе патогенеза заболевания лежит способность ФХ секретировать большие количества катехоламинов, преимущественно норадреналина. Некоторые опухоли секретируют только норадреналин, реже – только адреналин, очень редко – допамин.

АГ является наиболее важным проявлением заболевания. Частота злокачественного течения АГ при ФХ достигает 20–60%. Повышение АД часто носит кризовый характер. Гипертонический криз обычно сопровождается разнообразными симптомами: головной болью, часто пульсирующего характера, которая локализуется в лобной или затылочной областях и часто сопровождается тошнотой и рвотой; ощущением сердцебиения, при этом тахикардия может и отсутствовать, у части больных регистрируется желудочковая экстрасистолия; чрезмерной потливостью, бледностью кожных покровов, реже – их гиперемией; чувством безотчетного страха; часто наблюдаются расстройства зрения, слуха, повышение температуры тела, боли в груди или животе, парестезии, судороги, учащенное мочеиспускание. У большинства больных при кризах возникают изменения в крови и моче: обнаруживается гипергликемия, лейкоцитоз, эозинофилия, глюкозурия. Кризовое течение АГ может осложняться нарушением мозгового кровообращения, отеком легких. Возможна бессимптомная латентная форма заболевания, когда АД повышается очень редко и у части больных может иметь место постоянная (стабильная) АГ без гипертонических кризов. Анамнестические сведения о сердечно-сосудистых пароксизмах во время физических и эмоциональных нагрузок, общей анестезии, экстракции зуба и применения других инструментальных исследований, повышение АД после назначения ББ, гидралазина, гуанетидина или ганглиоблокаторов, необъяснимая лихорадка также могут свидетельствовать в пользу феохромоцитомы.

Для диагностики проводится исследование катехоламинов (норадреналина) и их метаболитов (ванилилминдальной кислоты, метанефрина и норметанефрина) в суточной моче: более чем у 95% больных ФХ эти показатели повышены. Если же при клинической картине, характерной для данного заболевания, эти показатели находятся на пограничном уровне или в пределах нормы, то показано проведение диагностических тестов: фармакологических с адренолитическими средствами, которые осуществляются в специализированных клиниках. При подтверждении диагноза ФХ необходимо уточнить ее локализацию. В большинстве случаев это большие опухоли (размером от 1 см до 15 см), и обнаружить их можно при УЗИ надпочечников и парааортальной области. Более чувствительным методом является КТ или МРТ. Метод радиоизотопного сканирования с использованием метайодобензилгуанидина (MIBG) позволяет подтвердить функциональную активность ФХ, выявленных в надпочечниках методами КТ или МРТ, диагностировать опухоли из хромаффинной ткани вненадпочечниковой локализации, а также метастазы, поскольку у 10% больных имеют место злокачественные ФХ.

Хирургическое удаление ФХ – единственный радикальный метод лечения этого заболевания. Перед операцией для коррекции АД применяются α-адреноблокаторы, по показаниям в дальнейшем к ним могут быть присоединены ББ. Монотерапия ББ, без достаточной блокады α-адренорецепторов, может привести к резкому повышению АД.

7.4.2. АГ при первичном гиперальдостеронизме (ПГА)

ПГА – ряд заболеваний, характеризующихся повышенным уровнем альдостерона, который относительно независим от РАС и не снижается при натриевой нагрузке. Среди причин ПГА – аденома надпочечника, одно- или двусторонняя гиперплазия надпочечников, в редких случаях – семейный гиперальдостеронизм типа I, корригируемый ГКС.

При ПГА, обусловленном аденомой надпочечника (синдром Кона), и при неопухолевых формах гиперальдостеронизма (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников, односторонняя гиперплазия коры надпочечника – идиопатический гиперальдостеронизм) характерными клиническими проявлениями являются: выраженная мышечная слабость, парестезии, судороги, никтурия. У части пациентов течение заболевания может быть малосимптомным. Сходные клинические проявления наблюдаются и при семейной форме гиперальдостеронизма I типа. У части больных (~40%) с аденомой или гиперплазией коры надпочечников избыточная секреция альдостерона сопровождается гипокалиемией – калий в плазме <3,6–3,8 ммоль/л.

Для выявления ПГА у пациентов с подозрением на его наличие: АГ, резистентной к АГТ; АГ и гипокалиемией, в том числе индуцированной диуретиками; АГ и инцидентальной гипертензией надпочечников (функционально не активная опухоль); АГ и отягощенным семейным анамнезом развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений до 40 лет показано определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС). Предварительно отменяют лекарственные препараты, влияющие на эти показатели, в первую очередь – ББ, ИАПФ, БРА, диуретики, спиронолактон, по возможности не менее чем за 2 недели. Для контроля за уровнем АД допускается применение верапамила, α-адреноблокаторов, агонистов имидазолиновых рецепторов. Для аденомы (альдостеромы) и гиперплазии коры надпочечников характерна низкая активность ренина плазмы (АРП), которая обычно не превышает 1 нг/мл/ч после стимулирующего воздействия ходьбы (1–2 часа) или фуросемида и повышенная секреция альдостерона. Величина АРС зависит от единиц измерения, нижней границы определения АРП и т.д. Подавляющее большинство исследователей используют значение АРС в пределах 20–40 (концентрация альдостерона в нг/дл к АРП в нг/мл/ч). Пациентам с высоким АРС проводят дополнительные нагрузочные тесты для дифференциальной диагностики альдостеромы и гиперплазии коры надпочечников, поскольку тактика лечения этих форм АГ различна: больные с альдостеромой успешно лечатся хирургически, а больным с гиперплазией коры надпочечников показано медикаментозное лечение.

С целью дифференциальной диагностики применяют тест с 4-часовой ходьбой и другие нагрузочные пробы, направленные на стимуляцию или подавление показателей РААС: с каптоприлом, натриевой нагрузкой, физиологическим раствором, флюдрокортизоном, проба с дексаметазоном (позволяет выявить больных с редкой формой АГ – гиперальдостеронизм, корригируемый ГКС). Для визуализации поражения надпочечников и уточнения стороны локализации опухоли выполняют КТ или МРТ. О гормональной активности выявленных в надпочечниках структурных изменений можно судить по результатам флебографии надпочечников и отдельной катетеризации вен надпочечников с определением concentra-

ции альдостерона в крови, отекающей от правого и левого надпочечников. Функциональное состояние надпочечников можно оценить при радионуклидной визуализации с помощью меченого холестерина.

Решение о тактике лечения принимается только после сопоставления структурных изменений надпочечников и их функциональной активности. Хирургическое удаление альдостером у 50-70% больных приводит к нормализации или к значительному снижению АД. До хирургического удаления альдостером, и пациентам с двусторонней гиперплазией коры надпочечников назначают спиронолактон, при недостаточном гипотензивном эффекте возможно присоединение АК. Начальная доза спиронолактона составляет 12,5–25 мг в сутки однократно. Необходимо установить минимальную эффективную дозу спиронолактона, постепенно повышая её до 100 мг в сутки или более. Чтобы избежать необходимости приема более высокой дозы спиронолактона, что может сопровождаться побочными эффектами, добавляются небольшие дозы тиазидного диуретика, триамтерена или амилорида. Эплеренон – новый селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов, не обладающий антиандрогенными и прогестагенными свойствами, что снижает частоту побочных эффектов. Антагонистическая активность эплеренона составляет 60% от таковой спиронолактона. В связи с небольшой продолжительностью действия препарата его необходимо принимать несколько раз в сутки, с начальной дозы 25 мг два раза в сутки. У больных с семейной формой гиперальдостеронизма I типа проводят терапию ГКС (дексаметазон), что приводит к нормализации АД и показателей РААС.

7.5. АГ при поражении крупных артериальных сосудов

Наиболее частым поражением аорты и ее ветвей является атеросклероз, который может, как сопутствовать АГ, так и быть ее причиной. Локализация атеросклеротического стеноза в устье и по ходу почечных артерий приводит к вазоренальной АГ (см. п. 7.3.). При распространении атеросклероза на сонные артерии может развиваться симптоматическая АГ по механизму церебро-ишемической. Локализация стеноза атеросклеротического генеза в устье аорты также может приводить к повышению АД у пожилых пациентов (ИСАГ).

Значительно реже поражение аорты и крупных артерий связано с неспецифическим аортоартериитом (НАА). Изолированное повышение АД на верхних конечностях может быть обусловлено врожденным сужением аорты (коарктация).

7.5.1. Неспецифический аортоартериит (НАА)

Это заболевание описано под разными названиями: болезнь отсутствия пульса, артериит молодых женщин, болезнь Такаюсу – по имени описавшего ее автора, японского офтальмолога. НАА – системное заболевание, хронический васкулит, приводящий к стенозированию аорты и магистральных артерий и развитию ишемии соответствующего органа. В 2-3 раза чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин, обычно в молодом возрасте от 20 до 40 лет. АГ наблюдается в 33-76% случаев у больных НАА. Наиболее частые причины, приводящие к развитию АГ при НАА: стенотические поражения одной или обеих почечных артерий с развитием ВРАГ (см. п. 7.3.); коарктационный синдром; множественный характер пораже-

ния брахиоцефальных артерий с развитием АГ церебро-ишемического генеза.

Критерии постановки диагноза (А.В.Покровский и соавт.)

Клинические признаки:

- Молодой возраст (до 40 лет) в момент начала заболевания.
- Женский пол.
- Систолический шум над подключичными или общими сонными артериями.
- Систолический шум в эпигастральной области или слева от паравертебральной линии на уровне VIII-XII грудных позвонков.
- Отсутствие пульсации на одной из лучевых артерий.
- Наличие градиента систолического АД между верхними конечностями бо-лее 20 мм рт. ст.
- Наличие градиента систолического АД между верхними и нижними конечностями.
- АГ
- Признаки воспаления (клинические или лабораторные: повышение СОЭ, анемия, положительный СРБ).

Инструментальные признаки:

- Пролонгированное утолщение стенки общих сонных артерий, выявляемое при дуплексном сканировании.
- Утолщение стенок грудного отдела аорты при чреспищеводной ЭХОКГ и торакоабдоминального сегмента аорты, выявляемое при дуплексном сканировании.
- Кальциноз грудной аорты, по данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии.

Предположить диагноз НАА можно на основании трех представленных клинических признаков, а с помощью трех инструментальных признаков в сочетании с тремя клиническими возможно установить диагноз НАА.

Больные НАА подлежат комплексному лечению, включающему медикаментозные (купирование воспалительного процесса, АГТ) и хирургические методы лечения.

7.5.2. Коарктация аорты

Коарктация аорты – врожденное органическое сужение аорты, чаще в зоне перешейка и дуги, относится к редким формам АГ. Это заболевание в 2-5 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Средняя продолжительность жизни при отсутствии своевременного лечения – 30-35 лет. Больные погибают от осложнений АГ. Жалобы пациентов с коарктацией аорты появляются в возрасте старше 15 лет, в период стабилизации АГ. Их можно условно разделить на три группы:

- жалобы, обусловленные АГ в проксимальном отделе аорты – выше места ее сужения (головные боли, носовые кровотечения);
- жалобы, связанные с перегрузкой миокарда левого желудочка (боли в области сердца, сердцебиение, одышка);
- жалобы, обусловленные недостаточным кровообращением в нижней половине тела, особенно при физической нагрузке (быстрая утомляемость, слабость в нижних конечностях, боли и судороги в мышцах ног).

Разница АД на верхних и нижних конечностях – кардинальный симптом, позволяющий диагностировать данное заболевание. Выслушивается систолический шум на основании сердца и со спины, в левом межлопаточном пространстве. Диагноз подтверждается при проведении ЭхоКГ; рентгеноконтрастная ангиография и магнитнорезонансная ангиография позволяют визуализировать место коарктации аорты. Коарктация аорты является абсолютным показанием к хирургическому лечению.

8. НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Гипертонический криз (ГК) – остро возникшее выраженное повышение АД (>180/120 мм рт.ст.) сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения поражения органов-мишеней.

ГК подразделяют на две большие группы – осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие).

8.1. Осложненный гипертонический криз

Осложненный гипертонический криз сопровождается жизнеугрожающими осложнениями, появлением или усугублением поражения органов-мишеней и требует снижения АД, однако степень его снижения и тактика ведения пациента зависят от вида сопутствующего поражения органов-мишеней. ГК считается осложненным при резком повышении АД с развитием:

- гипертонической энцефалопатии;
 - инсульта;
 - ОКС;
 - острой левожелудочковой недостаточности;
 - расслаивающей аневризмы аорты;
 - субарахноидального кровоизлияния;
- а также при:
- преэклампсии или эклампсии беременных;
 - травме головного мозга;
 - приеме амфетаминов, кокаина и др.

Лечение пациентов с осложненным ГК проводится в отделении неотложной кардиологии или палате интенсивной терапии кардиологического или терапевтического отделения. При наличии инсульта целесообразна безотлагательная госпитализация в палату интенсивной терапии неврологического отделения или нейрореанимацию. Пациенты с инсультом, ЦВБ требуют особого подхода, т.к. избыточное и/или быстрое снижение АД может привести к нарастанию ишемии головного мозга (при ишемическом инсульте). В остром периоде инсульта вопрос о необходимости снижения АД и его оптимальной величине решается совместно с неврологом, индивидуально для каждого пациента. В большинстве других случаев врачам рекомендуется обеспечить быстрое, но не более чем на 25% снижение АД, вопрос о степени и скорости дальнейшего снижения АД решается в каждом случае индивидуально. Наиболее быстрое снижение АД необходимо проводить при расслаивающей аневризме аорты (на 25% от исходного за 5-10 минут, оптимальное время достижения целевого уровня САД – 100-110 мм рт.ст. составляет не более 20 минут), а также при выраженной острой левожелудочковой недостаточности (отек легких).

Для лечения ГК используются следующие парентеральные препараты:

- Вазодилататоры:
 - эналаприлат (предпочтителен при острой левожелудочковой недостаточности);
 - нитроглицерин (предпочтителен при ОКС и острой левожелудочковой недостаточности);

-нитропруссид натрия (является препаратом выбора при острой гипертонической энцефалопатии);

- ББ (метопролол, эсмолол предпочтительны при расслаивающей аневризме аорты и ОКС);
- Антиадренергические средства (фентоламин при подзрении на феохромоцитому);
- Диуретики (фуросемид при острой левожелудочковой недостаточности);
- Нейролептики (дроперидол);
- Ганглиоблокаторы (пентамин).

8.2. Неосложненный гипертонический криз

Несмотря на выраженную клиническую симптоматику, неосложненный ГК не сопровождается острым клинически значимым нарушением функции органов-мишеней. При неосложненном ГК возможно как внутривенное, так и пероральное/сублингвальное применение АГП (в зависимости от выраженности повышения АД и клинической симптоматики). Лечение необходимо начинать незамедлительно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 часа, с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов, но не более 24 часов от начала терапии. Используют препараты с относительно быстрым и коротким действием перорально/сублингвально: нифедипин, каптоприл, моксонидин, клонидин, пропранолол. Лечение больного с неосложненным ГК может проводиться амбулаторно. При первом неосложненном ГК, у больных с неясным генезом АГ; при плохо купирующемся ГК; при частых повторных ГК показана госпитализация в кардиологическое отделение стационара.

9. ПОВЫШЕНИЕ ИНФОРМИРОВАННОСТИ БОЛЬНЫХ АГ ПО ВОПРОСАМ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ГИПЕРТОНИИ

Неотъемлемой частью мероприятий при лечении больных АГ должно быть повышение их образовательного уровня. Если даже предположить, что для каждого конкретного больного АГ врач разработает оптимальную программу медикаментозного и немедикаментозного лечения, то провести ее в жизнь будет весьма сложно при наличии низкой мотивации к лечению. Врачу необходимо информировать больного АГ о факторах риска и заболеваниях, сопутствующих АГ, риске развития осложнений и объяснить необходимость полного выполнения предписанных врачом рекомендации (медикаментозное и немедикаментозное лечение АГ). Все применяемые методы

лечения и профилактики должны быть обсуждены и согласованы с больным. При выборе режима назначения препарата необходимо учитывать образ жизни пациента. Желательно рекомендовать пациенту проводить самоконтроль АД. Все рекомендации, даваемые пациенту, должны быть ясными, четкими и соответствовать его интеллектуальному уровню. Для ряда пациентов устных рекомендаций недостаточно, поэтому целесообразно продублировать их в письменном виде. Указанные меры должны обеспечить осознанное участие пациента в лечебно-профилактическом процессе и повысить эффективность лечения.

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные Рекомендации разработаны на основе Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2010 года (четвертого пересмотра) и рекомендаций по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов 2013 года, при создании которых использовался анализ различных по целям и объемам исследований, посвященных диагностике и лечению АГ, за последние 20 лет. Кроме того, в разделах Рекомендаций, посвященных методам контроля АД, диагностике и лечению АГ, учтен опыт отечественных исследований, в первую очередь – Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России.

В Рекомендациях изложены основные принципы лечения

больных АГ, в том числе и в ряде клинических ситуаций, которые были получены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Вместе с тем, важен учет индивидуальных особенностей механизмов развития и течения заболевания, например, солечувствительность, вторичный гиперальдостеронизм при гипертонической болезни, индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам, что оставляет право и целесообразность осуществлять подбор антигипертензивной терапии у больного с учетом его индивидуальных особенностей.

Данные Рекомендации могут быть полезными в работе врачей разных специальностей и в первую очередь – врачей кардиологов, врачей-терапевтов и врачей общей практики.

Коды по МКБ 10

I10-I15 Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением

I10 Эссенциальная гипертония

I11 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца (2)

I12 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек (2)

I13 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек (4)

I15 Вторичная гипертония

КОМИТЕТ ЭКСПЕРТОВ

Карпов Ю.А., председатель (Москва), Архипов М.В. (Екатеринбург), Барбараш О.Л. (Кемерово), Галявич А.С. (Казань), Гринштейн Ю.И. (Красноярск), Ерегин С.Я. (Ярославль), Карпов Р.С. (Томск), Кисляк О.А. (Москва), Кобалава Ж.Д. (Москва), Конради А.О. (Санкт-Петербург), Кухарчук В.В. (Москва), Литвин А.Ю. (Москва), Мартынов А.И. (Москва), Медведева И.В. (Тюмень), Милягин В.А. (Смоленск), Небиеридзе Д.В. (Москва), Невзорова В.А. (Владивосток), Огарков М.Ю. (Новокузнецк), Остроумова О.Д. (Москва), Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург), Петричко Т.А. (Хабаровск), Подзолков В.И. (Москва), Рогоза А.Н. (Москва), Скибицкий В.В. (Краснодар), Терещенко С.Н. (Москва), Ткачева О.Н. (Москва), Трубачева И.А. (Томск), Туев А.В. (Пермь), Тюрина Т.В. (Ленинградская область), Фомин В.В. (Москва), Чихладзе Н.М. (Москва), Чукаева И.И. (Москва), Шалаев С.В. (Тюмень), Шестакова М.В. (Москва), Шлык С.В. (Ростов-на-Дону), Шапошник И.И. (Челябинск), Якушин С.С. (Рязань).

КОЛЛАТЕРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Самко А.Н., Карпов Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

CORONARY COLLATERAL CIRCULATION AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CORONARY ARTERY DISEASE

Starostin I.V., Talitskiy K.A., Bulkina O.S., Samko A.N., Karpov Yu. A.

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение связи между состоянием коллатерального кровотока и функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных хронической ИБС.

Материалы и методы: данные по фракции выброса (ФВ ЛЖ) и зонам нарушенной локальной сократимости (НЛС) левого желудочка у 579 больных хронической ИБС брались из результатов рутинной эхокардиографии перед плановой коронароангиографией (КАГ). По результатам КАГ оценивалось состояние коронарного русла и проводилась количественная оценка коллатерального кровотока по модифицированному методу Рентропа. Независимый характер связей между общей/локальной сократимостью и состоянием коллатерального кровотока проверялся в многофакторных моделях, учитывающих ряд ключевых ангиографических и клинических параметров.

Результаты исследования: минимальное значение ФВ ЛЖ в обследованной популяции составило 19%, максимальное – 72%, медиана 60 [55; 65]. Лучшее состояние коллатерального кровотока оказалось независимо ассоциировано с большей фракцией выброса ($\beta = 0.19$, $p < 0.0005$). Улучшение состояния коллатерального кровотока на 1 единицу сопровождается ростом ФВ ЛЖ на 1.2% (абсолютных). Хорошо развитый коллатеральный кровоток независимо ассоциирован с меньшей выраженностью зон нарушенной локальной сократимости ($\beta = -0.28$, $p < 0.0005$). Улучшение состояния коллатерального кровотока на 1 единицу сопровождается снижением выраженности нарушений локальной сократимости в соответствующей зоне на 4.6% (абсолютных).

Заключение: у больных ИБС коллатеральный кровоток независимо ассоциирован с лучшим функциональным состоянием миокарда левого желудочка

Ключевые слова: коллатеральный кровоток, фракция выброса, локальная сократимость миокарда, ишемическая болезнь сердца.

SUMMARY

Aim: to evaluate association between coronary collateral circulation and left ventricular contractility in patients with chronic coronary artery disease (CAD).

Subjects and methods: data on left ventricular ejection fraction (LVEF) and zones with decreased regional contractility was obtained from echocardiographic imaging, performed in 579 chronic CAD patients before coronary angiography. Coronary angiography images were used to quantify coronary circulation characteristics, including collateral circulation evaluation with modified technique proposed by Rentrop. Potential associations between LV global/regional contractility and coronary collateral circulation were evaluated with multiple linear models that incorporated main angiographic and clinical parameters.

Results: minimal LVEF was 19%, maximal 72%, median 60 [55; 65]. Better coronary collateral circulation was independently associated with higher LVEF ($\beta = 0.19$, $p < 0.0005$). The rise of Rentrop score by one point is accompanied by a 1.2% (absolute) increase in LVEF. Better coronary collateral circulation was independently associated with lower LV regional contractility ($\beta = -0.28$, $p < 0.0005$). The rise of Rentrop score by one point is accompanied by a 4.6% (absolute) fall in LV regional contractility.

Conclusion: coronary collateral circulation is independently associated with left ventricular contractility in patients with chronic coronary artery disease.

Key words: collateral circulation, ejection fraction, regional myocardial contractility, coronary artery disease.

Карпов Юрий Александрович	д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, заместитель Генерального Директора по научной работе
Самко Анатолий Николаевич	д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Булкина Ольга Самуиловна	к.м.н., ст. науч. сотр. отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Талицкий Константин Александрович	к.м.н., науч. сотр. отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
Ответственный за связь с редакцией: Старостин Иван Васильевич	мл. науч. сотр. отдела новых медицинских информационных технологий ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел +7 (495) 414-61-70, e-mail: ivs_01@bk.ru

Введение

Коллатеральный кровоток – естественный компенсаторный механизм, обеспечивающий обходные пути в условиях затруднения магистрального кровотока [1]. Различия в общей смертности у больных ИБС с плохим и хорошим коллатеральным кровотоком достигают 36% [2], однако механизмы, лежащие в основе данной закономерности, остаются не до конца выясненными.

Одним из таких механизмов предположительно является состояние миокарда. Так, у больных, перенёсших Q-инфаркт миокарда, хороший коллатеральный кровоток ассоциирован со значимо меньшей частотой развития аневризм левого желудочка, хотя не связан с величиной фракции выброса [3].

В других исследованиях у пациентов с окклюзией коронарной артерии наличие хорошего коллатерального кровотока, по сравнению с плохим, чаще было ассоциировано с нормальной фракцией выброса ЛЖ, реже – с наличием участков гиподис- и акинезии [4,5], меньшей частотой наличия зубцов Q [5], меньшей выраженностью нарушений локальной сократимости [5], меньшим объёмом распределения гадолиния [5] и большей жизнеспособностью миокарда при остром инфаркте [5]. Однако в исследовании Tatli E. и соавт. (2006) была выявлена противоположная зависимость: более выраженный коллатеральный кровоток сопровождался значимо меньшей фракцией выброса [6].

Таким образом, существует ряд работ, показывающих, в основном, положительную связь между лучшим состоянием коллатерального кровотока и состоянием миокарда ЛЖ. В то же время, ограничения проведённых исследований (малое число наблюдений, включение больных только с окклюзиями/стенозами более 95%, отсутствие изучения сопутствующих факторов, таких как тяжесть и характер поражения коронарного русла), а также отрицательные результаты некоторых из них не позволяют считать связь коллатералей с функциональным состоянием миокарда ЛЖ полностью доказанной.

Целью данной работы было изучение связи между состоянием коллатерального кровотока и функциональным состоянием миокарда левого желудочка у больных ИБС с различной выраженностью поражения коронарного русла, с учётом сопутствующих факторов.

Материалы и методы

Проведено когортное исследование поперечного типа, в которое включались больные ФГБУ «РКНПК» с диагнозом

ИБС и имеющие по данным коронароангиографии (КАГ) хотя бы один стеноз $\geq 50\%$ одной коронарной артерии диаметром ≥ 1.5 мм (в том числе больные с окклюзиями). В исследование не включали больных с коронарным шунтированием в анамнезе, с ангиопластикой коронарных артерий в последние 3 месяца или перенёсшие острый коронарный синдром за последний месяц. Всего было включено 579 больных.

Для каждой коронарной артерии оценивали локализацию и выраженность стенозов, а также сохранность антеградного кровотока в области каждого стеноза по модифицированному методу TIMI [8].

Состояние коллатерального кровотока количественно оценивали модифицированным методом Рентропа, единица измерения – «МИР» (модифицированный индекс Рентропа) [8,9]: 0 – видимых коллатералей нет; 1 – коллатерали визуализируются, контраст заполняет только ветви стенозированной/окклюзированной артерии; 2 – коллатерали визуализируются, контраст не полностью заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, контрастирования ветвей КА за счёт коллатералей не происходит; 3 – коллатерали визуализируются, контраст туго заполняет сегмент коронарной артерии, расположенный дистальнее стеноза/окклюзии, ветви поражённой коронарной артерии контрастируются за счёт коллатералей.

Для каждой коронарной артерии оценивали источники коллатерального кровотока, которыми могли быть как сама эта артерия, так и две другие коронарные артерии. Для каждого больного брали одно – максимальное – значение МИР. Коронарная артерия и значение МИР, а также стеноз, способствовавший формированию коллатералей, сегмент коронарной артерии, где локализуется данный стеноз, сохранность антеградного кровотока по модифицированному методу TIMI получали наименование «индексных» у данного больного.

Функциональное состояние миокарда у больных оценивали методом стандартной эхокардиографии с учётом фракции выброса ЛЖ и регистрацией зон нарушенной локальной сократимости согласно 17-сегментарной модели и выраженности нарушений локальной сократимости (НЛС) по 5-бальной шкале (0 – отсутствие НЛС в данном сегменте, 1 – гипокинез, 2 – гипокинез, 3 – акинез, 4 – а-дискинез, 5 – дискинез).

Статистическая обработка результатов проводилась в два этапа: однофакторный анализ и последующий многофакторный анализ. В однофакторном анализе, проведённом методом простой логистической регрессии, была проанализирована

возможная связь между ФВ ЛЖ и/или зонами НЛС и 2 демографическими, 3 антропометрическими, 9 ангиографическими, 30 терапевтическими (приём разных групп препаратов) и 61 лабораторным показателем (включая общий клинический и биохимический анализ крови, уровень С-реактивного белка, гликированного гемоглобина и сосудистого эндотелиального ростового фактора – VEGF), а также 22 сопутствующими заболеваниями. Факторы, которые по результатам однофакторного анализа, показали значимую ($p < 0.05$) связь с ФВ ЛЖ и/или зонами НЛС, были введены в многофакторные модели. По результатам многофакторного анализа значимыми и независимыми считались факторы, имевшие уровень статистической значимости $p < 0.1$.

Сводная статистика для качественных переменных сформирована с использованием абсолютных и относительных частот (процентов), для количественных переменных – методами описательной статистики с указанием среднего \pm стандартного отклонения при нормальном и близком к нормальному типам распределения и медианы, 1-го и 3-го квартиля – при иных типах распределения.

При нормальном типе распределения количественные переменные из двух независимых групп сравнивались методом t -критерия для независимых выборок, дисперсионного анализа ANOVA и простой линейной регрессии. При ненормальном распределении использовали критерии Манна-Уитни для двух групп и Краскела – Уоллиса – для трёх и более групп. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 и упорядоченной логит-регрессии. В однофакторном анализе за уровень статистической значимости тестов принято $\alpha = 5\%$ ($p < 0.05$).

В связи с качественным (категориальным) и упорядоченным характером изучаемой зависимой переменной «зоны нарушенной локальной сократимости», анализ данного параметра проводился с использованием упорядоченной логит-регрессии.

Результаты простой и множественной линейной регрессии представлены в виде коэффициентов для качественных переменных и в виде нормированных на стандартное отклонение коэффициентов β для количественных переменных. Для всех линейных регрессионных моделей проверены следующие допущения: линейность связи, нормальность распределения переменных, гомоскедастичность, влиятельные и выпадающие наблюдения.

Независимые переменные всех моделей проверены на возможные линейные и нелинейные взаимодействия (явление «эффект-модификации»). Анализ проводился с использованием компьютерного статистического пакета "Stata, версия 12" (Stata Corporation, США) [10].

Результаты исследования

В исследование было включено 579 больных, средний возраст которых составил 61.6 ± 9.8 год, с длительностью ИБС – 3 [1; 7] года, с индексом массы тела 29.2 ± 4.5 кг/м². Среди обследованных было 73.5% мужчин; 26.7% курящих (на момент исследования); 31.5% – с семейным анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний; 87.7% – с артериальной гипертензией; 47.4% – с нарушениями углеводного обмена; 60.4% – с инфарктом миокарда в анамнезе; 85.7% – со стенокардией напряжения; 11.0% – с безболевым ишемией, ЧКВ в анамнезе – у 24.8% больных. Однососудистое поражение имело место у 42.3%, двухсосудистое у 30.5%, трёхсосудистое у 17.9%, поражение ствола левой коронарной артерии у 9.3%, окклюзия передней нисходящей артерии у 13.6%, окклюзия

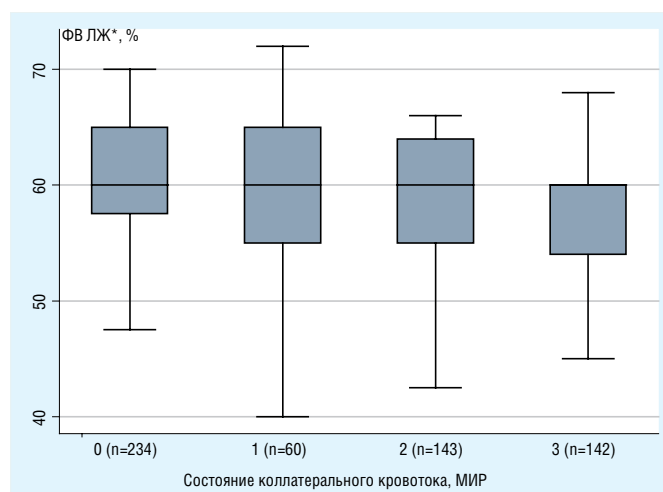
огИБающей артерии у 9.6% и окклюзия правой коронарной артерии у 22.2% больных.

Коллатеральный кровоток и фракция выброса

Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) была определена у 579 больных. Минимальное значение ФВ ЛЖ в обследованной популяции составило 19%, максимальное – 72%, медиана 60% [55; 65].

При простом сравнении фракция выброса левого желудочка не зависела от состояния коллатерального кровотока (НЗ, тест Краскела – Уоллиса и простая линейная регрессия) (рисунок 1).

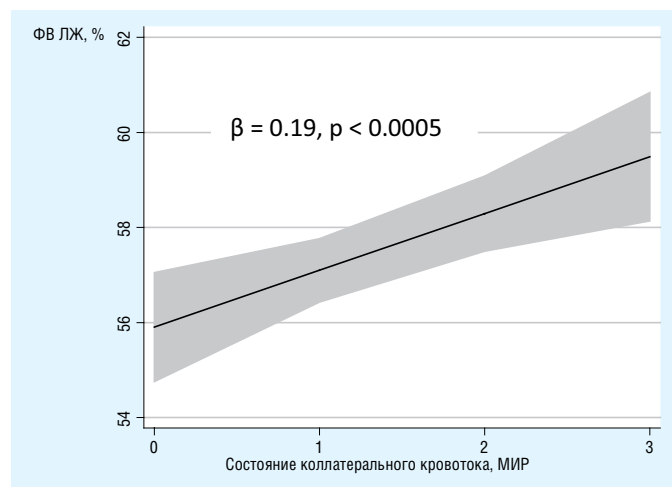
Рисунок 1. Фракция выброса левого желудочка в группах с разным состоянием коллатерального кровотока. *ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка



Многофакторное регрессионное моделирование позволило сформировать модель, учитывающую действие сопутствующих, так называемых «искажающих» факторов. Наиболее важными из них оказались число окклюзированных коронарных артерий ($\beta = -0.3$, $p < 0.0005$), число перенесённых инфарктов миокарда (1 ИМ: коэф. = -5.5 , $p < 0.0005$; 2 ИМ: коэф. = -9.7 , $p < 0.0005$; 3 ИМ: коэф. = -5.4 , $p < 0.05$; 4 ИМ: НЗ) и наличие артериальной гипертензии (коэф. = 1.9 , $p = 0.002$). Использование данной модели позволило определить связь между состоянием коллатерального кровотока и ФВ ЛЖ. Лучший коллатеральный кровоток оказался положительно и независимо ассоциирован с большей фракцией выброса ($\beta = 0.19$, $p < 0.0005$), причём его изъятие из модели вело к значимому снижению скорректированного коэффициента детерминации R^2 с 20.50% до 18.77% ($p < 0.005$). Последнее свидетельствует о значимой роли состояния коллатерального кровотока в данной модели. Следует отметить, что выявленная связь была линейной, то есть одинаковой во всём диапазоне величин ФВ ЛЖ. Кроме того, деление на подгруппы больных с ХСН и без ХСН также не выявило различий в силе и характере данной связи.

На Рисунок 2 представлен график зависимости между фракцией выброса ЛЖ и коллатеральным кровотоком, построенный с учётом сопутствующих факторов. Как видно из рисунка, по мере усиления коллатерального кровотока (от МИР = 0 до МИР = 3) отмечается увеличение ФВ ЛЖ с 55.9% до 59.5%, то есть на 3.6% (абсолютных) или 6.0% (относительных). Отсюда следует, что улучшение коллатерального кровотока на каждую 1 единицу МИР (из трёх) сопровождается ростом ФВ ЛЖ на 1.2% (абсолютных), или 2.0% (относительных).

Рисунок 2. Предсказанная фракция выброса левого желудочка в зависимости от МИР, с учётом действия сопутствующих факторов. Серым цветом закрашена область 95% доверительного интервала



Такие же данные о силе и значимости связи между ФВ ЛЖ и коллатеральным кровотоком были получены и при проведении аналогичного анализа в подгруппах больных с поражением разных ветвей коронарных артерий (передней нисходящей, огибающей артерии и правой коронарной) (на рисунке не показано). Таким образом, многофакторный анализ позволил установить, что более выраженный коллатеральный кровоток ассоциирован с большей величиной ФВ ЛЖ.

Коллатеральный кровоток и зоны нарушенной локальной сократимости

Для анализа возможной связи коллатерального кровотока с зонами НЛС миокарда ЛЖ было важно определить, в каких сегментах ЛЖ может быть выявлено НЛС при полной окклюзии коронарной артерии у конкретного больного. Для этого мы провели поиск соответствия между зонами НЛС и локализацией поражения в коронарном русле.

В этих целях для каждого из 17 сегментов ЛЖ была построена упорядоченная логит-регрессионная модель. В качестве кандидатов на связь с зонами НЛС в модель были включены «окклюзия передней нисходящей артерии», «окклюзия огибающей артерии» и «окклюзия правой коронарной артерии». В табл. 1 указаны отношения шансов для большей выраженности НЛС в зависимости от окклюзированной коронарной артерии, без учёта типа коронарного кровоснабжения. Подчеркнём, что в связи с поисковым характером данного анализа в качестве пороговой величины взята $\alpha = 0.2$, что допустимо для данного типа анализа.

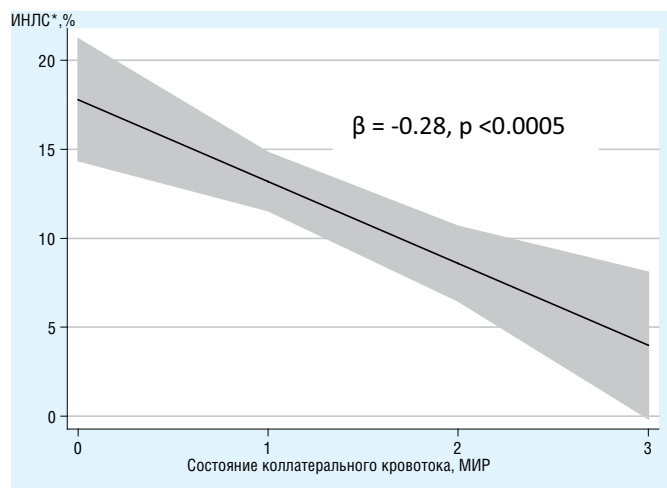
На следующем этапе анализа было необходимо учесть различия максимальных размеров зон НЛС при разной локализации «индексных» стенозов. Поправка на эти различия вводилась путём деления суммы выраженности НЛС в сегментах, относящихся к «индексной» коронарной артерии, на число сегментов, кровоснабжаемых данной «индексной» коронарной артерией. В случаях, когда один и тот же сегмент показал свою связь с окклюзией более чем одной коронарной артерии, при дальнейшем анализе данный сегмент входил в «зону ответственности» каждой коронарной артерии, с которой была установлена связь в данной выборке, без учёта различий в силе этой связи и её статистической значимости.

Полученный показатель был назван «индексным» НЛС», он отражает нарушение локальной сократимости миокарда, кровоснабжаемого «индексной» коронарной артерией, и принимает значения от 0% (отсутствие зон нарушенной локальной сократимости) до 100% (максимально возможное нарушение локальной сократимости миокарда для данного «индексного» стеноза).

Многофакторное регрессионное моделирование позволило сформировать модель, учитывающую действие сопутствующих факторов. Наиболее важными оказались число окклюзированных коронарных артерий ($\beta=0.16$, $p=0.02$), сохранность антеградного кровотока по модифицированному TIMI (коэф. = -9.2 для МИР=3 в сравнении с МИР = 0, $p = 0.008$), число перенесённых инфарктов миокарда (1 ИМ: коэф. = 15.5, $p < 0.0005$; 2 ИМ: коэф. = 28.0, $p < 0.0005$; 3 ИМ: НЗ; 4 ИМ: НЗ), наличие артериальной гипертензии (коэф. = -3.1, $p = 0.03$) и мужской пол (коэф. = 4.7, $p = 0.005$). Построение этой модели позволило установить независимую отрицательную ассоциацию между коллатеральным кровотоком и зонами НЛС ($\beta = -0.28$, $p < 0.0005$), причём его изъятие из модели вело к значимому снижению скорректированного коэффициента детерминации R^2 с 26.60% до 24.89% ($p < 0.005$). Последнее подтверждает значимую роль коллатерального кровотока в данной модели.

На рис. 3 представлена зависимость между коллатеральным кровотоком и предсказанным моделью «индексным» НЛС в общей группе с учётом действия сопутствующих факторов.

Рисунок 3. Предсказанное *«индексное» нарушение локальной сократимости в зависимости от МИР, с учётом действия сопутствующих факторов. Серым цветом закрашена область 95% доверительного интервала.



Как видно из рисунка, большие величины МИР сопровождаются меньшими нарушениями локальной сократимости. По данным расчётов, коллатеральный кровоток независимо влияет примерно на $((17.8-3.9) \cdot 100) / 17.8 = 77.9\%$ (относительных) и $(17.8-3.9) = 13.9\%$ (абсолютных) выраженности «индексных» НЛС. Увеличение МИР на 1 единицу сопровождается снижением выраженности ИНЛС на 4.6% (абсолютных) и 26.0% (относительных).

Таким образом, на основании анализа представительной выборки пациентов с хронической ИБС можно сделать вывод, что у больных с ИБС хорошее развитие коронарных коллатералей, при прочих равных условиях, ассоциировано с менее выраженными НЛС тех сегментов миокарда ЛЖ, которые получают кровоснабжение за счёт данных коллатералей.

Таблица 1. Зоны нарушения локальной сократимости в зависимости от окклюзированной коронарной артерии без учёта типа коронарного кровоснабжения

№ сегмента	Сегмент левого желудочка	Отношение шансов для большей выраженности НЛС		
		Окклюзия ПНА	Окклюзия ОА	Окклюзия ПКА
1	Базальный передний	11.2 ¹ p = 0.001 ²	НЗ ³	3.4 p = 0.09
2	Базальный переднеперегородочный	8.9 p = 0.001	НЗ	НЗ
3	Базальный нижнеперегородочный	3.2 p = 0.11	НЗ	2.6 p = 0.16
4	Базальный нижний	НЗ	1.6 p = 0.11	3.8 p < 0.0005
5	Базальный нижнебоковой	НЗ	2.6 p = 0.003	1.8 p = 0.04
6	Базальный переднебоковой	НЗ	6.4 p < 0.0005	НЗ
7	Средний передний	4.3 p < 0.0005	НЗ	НЗ
8	Средний переднеперегородочный	4.2 p < 0.0005	НЗ	НЗ
9	Средний нижнеперегородочный	4.0 p < 0.0005	НЗ	2.1 p = 0.04
10	Средний нижний	НЗ	1.6 p = 0.17	3.2 p < 0.0005
11	Средний нижнебоковой	НЗ	ОШ = 3.11 p = 0.001	1.9 p = 0.03
12	Средний переднебоковой	НЗ	3.0 p = 0.06	НЗ
13	Апикальный передний	5.1 p < 0.0005	НЗ	НЗ
14	Апикальный перегородочный	4.5 p < 0.0005	НЗ	НЗ
15	Апикальный нижний	3.9 p < 0.0005	НЗ	2.2 p = 0.02
16	Апикальный боковой	3.1 p = 0.001	НЗ	НЗ
17	Верхушечный	6.1 p < 0.0005	НЗ	НЗ

НЛС - нарушения локальной сократимости; ПНА - передняя нисходящая артерия; ОА - огибающая артерия; ПКА - правая коронарная артерия; ¹отношение шансов; ²уровень статистической значимости; ³статистически незначимо.

Обсуждение

В данной работе впервые показано, что направление и сила связи между лучшим состоянием коллатерального кровотока и большей ФВ ЛЖ у больных хронической ИБС являются независимыми, то есть, эта связь существует при любом характере поражения коронарного русла и при любом сочетании изученных клинических, лабораторных и ангиографических факторов.

Мы установили, что коллатеральный кровоток к «индексной» коронарной артерии «защищает» ФВ ЛЖ лишь в небольшой степени: усиление коллатерального кровотока к одной коронарной артерии на каждую единицу МИР сопровождается повышением ФВ ЛЖ всего на 1,2 абсолютных процента. При интерпретации этих данных следует учесть, что в нашем ис-

следовании у каждого больного мы рассчитывали МИР лишь для той «индексной» артерии, где коллатеральный кровоток был максимальным, оставляя за пределами изучения коллатеральный кровоток к двум остальным коронарным артериям. Однако, поскольку каждая «индексная» коронарная артерия кровоснабжает лишь часть миокарда ЛЖ, можно предположить, что коллатеральный кровоток ко всем поражённым коронарным артериям суммарно оказывает более выраженное аддитивное, а может быть, и потенцирующее влияние на ФВ ЛЖ. Исследование суммарного влияния коллатерального кровотока ко всем коронарным артериям на ФВ ЛЖ требовало бы значительно большего числа больных и более сложного математического моделирования.

Однако нам представлялось, что точнее определить вклад коллатерального кровотока в функциональное состояние миокарда можно с помощью иного подхода. Он заключается в изучении связи между коллатеральным кровотоком к «индексной» артерии и нарушением локальной сократимости миокарда в зоне, которую кровоснабжает именно эта артерия. Можно сказать, что зоны НЛС в этом смысле несут большую информацию о сократимости миокарда, чем ФВ ЛЖ. Это происходит потому, что при одинаковой ФВ ЛЖ у разных больных зоны НЛС могут быть совершенно разными по размеру и локализации. Результаты применения этого подхода отражают значительно более весомый «вклад» коллатерального кровотока в сократимость миокарда: на каждую единицу улучшение коллатерального кровотока улучшает локальную сократимость на 4,6 абсолютных процента и на 26 относительных процентов.

Отдельного обсуждения заслуживает методика поиска сегментов, кровоснабжаемых каждой коронарной артерией. Полученные нами результаты не полностью совпадают с данными других исследователей [11-13]: нами выявлены отличия в кровоснабжении 1, 11 и 12 сегментов. Хотя этот анализ не был целью исследования и требует осторожной интерпретации, тем не менее, следует подчеркнуть, что нам удалось обнаружить дополнительные источники кровоснабжения 1 и 11 сегментов и альтернативный – для 12 сегмента. Указанные отличия от литературных данных могут быть обусловлены как случайностью или различиями в применявшихся визуализирующих методиках оценки сократимости (сцинтиграфия миокарда, МРТ с контрастом и КТ с контрастом в исследованиях других авторов и Эхо-КГ - в нашем исследовании), так и истинными различиями между больными. Именно последний вариант наиболее интересен, так как во все предыдущие работы включали лишь больных с окклюзией одной коронарной артерии, в то время как в нашей работе были обследованы пациенты с одно-, двух- и трёхсосудистым поражением. Следовательно, нельзя исключить, что выявленные различия связаны с опосредованным коллатеральными перераспределением кровотока при сложном многососудистом поражении коронарного русла. Другие преимущества нашего исследования заключается в значительно большем числе наблюдений, учёте большего числа клинических и лабораторных факторов, а также оценке возможного взаимодействия между вариантами поражения коронарных артерий. Подобный подход, направленный на поиск соответствия между поражением каждой коронарной артерии и нарушением сократимости каждого сегмента, представляется перспективным и требует дальнейшего изучения в работах, посвящённых изучению коллатерального кровотока, а также сократимости миокарда левого желудочка.

Выводы

1. Хорошо развитый коллатеральный кровоток независимо ассоциирован с большей фракцией выброса левого желудочка: улучшение «индексного» коллатерального кровотока на 1 единицу по модифицированному методу Рентропа сопровождается ростом фракции выброса на 1.2% (абсолютных), что в совокупности обеспечивает прирост ФВ ЛЖ на 3.6 % (абсолютных) и 6.0% относительных.

2. Хорошо развитый коллатеральный кровоток к «индексной» коронарной артерии независимо ассоциирован с меньшей выраженностью нарушений локальной сократимости в тех сегментах, которые эта «индексная» артерия кровоснаб-

жает: улучшение коллатерального кровотока на 1 единицу сопровождается снижением выраженности НЛС на 4.6% (абсолютных) и 26.0% (относительных), что в совокупности обеспечивает снижение выраженности НЛС на 13.9% (абсолютных) и 77.9% (относительных).

3. При изучении роли коллатерального кровотока в сократимости миокарда оценка зон нарушения локальной сократимости более информативна, чем измерение ФВ ЛЖ в целом.

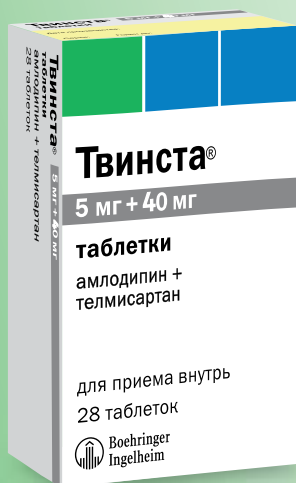
Список литературы

1. Старостин И.В., Талицкий К.А., Булкина О.С., Парфенова Е.В., Карпов Ю.А. Коллатеральный кровоток в миокарде: роль фактора роста эндотелия сосудов. *Кардиология*. 2012, 52(11), 49-55.
2. Meier P., Hemingway H., Lansky A. J., Knapp G., Pitt B., Seiler C. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012, No. 33(5), 614-621.
3. Banerjee A.K., Madan Mohan S.K., Ching G.W., Singh S.P. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous 'Q' wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol*. 1993, 38 (3), 263-271.
4. Hasanovic A., Kulenovic A., Sisic F. The role of collateral circulation in preserving myocardial function. *Bosn JI Basic Med Sci*. 2006, 6 (4), 29-31.
5. Choi JH, Chang SA, Choi JO, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Lee SC, Lee SH, Oh JK, Choe Y, Gwon HC. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries. *Circulation*. 2013, 127 (6), 703-709.
6. Tatli E, Surucu H, Oztekin E, Ulucay A, Ozcelik F, Ozer O, Aktoz M. Effects of coronary collateral vessels in left ventricular segmental motions and myocardial viability using color kinesis dobutamine stress echocardiography. *Saudi Med J*. 2006, 27 (10), 1468-1472.
7. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L., Dodge J.T.J., Alexander B.J., Marble S.J., McCabe C.H., Raymond L., Fortin T., Poole W.K., Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996, 93 (5), 879-888.
8. Lin T.H., Wang C.L., Su H.M., Hsu P.C., Juo S.H., Voon W.C., Shin S.J., Lai W.T., Sheu S.H. Functional vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and diabetes: Effect on coronary collaterals in patients with significant coronary artery disease. *Clinica Chim Acta*. 2010, 411, 1688-1693.
9. Hsu P.C., Su H.M., Lin T.H. Association between coronary collaterals and serum uric acid level in Chinese population with acute coronary syndrome. *Angiology*. 2013, 64 (4), 323-324.
10. Stata Data Analysis and Statistical Software. <http://www.stata.com/> (accessed 2013).
11. Donato P., Coelho P., Santos C., Bernardes A., Caseiro-Alves F. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary anatomy obtained by multi-detector computed tomography: an ex vivo contribution. *Surgl Radiol Anat*. 2012, 34 (9), 805-810.
12. Ortiz-Perez J.T., Rodriguez J., Meyers S.N., Davidson C.Wu,E. Correspondence between the 17-segment model and coronary arterial anatomy using contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008, 3 (1), 282-293.
13. Pereztol-Valdez O., Candell-Riera J., Santana-Boado C., Angel J., Aquade-Bruix S., Castell-Conesa J., Garcia E.V., Soler-Soler J. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries. *Eur Heart J*. 2005, 24 (26), 2637-2643.



ДВОЙНАЯ СИЛА

БЫСТРЫЙ КОНТРОЛЬ АД¹ ЗАЩИТА ПАЦИЕНТОВ²



RU/TWY-141080

1. Neutel JM et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:206-215.
2. The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТВИНСТА®

Регистрационный номер: ЛП-002012. **Группировочное название:** амлодипин + телмисартан. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). **Код АТХ:** C09DB04. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг, 5 мг + 80 мг, 10 мг + 80 мг. По 7 таблеток в блистер из Ал/Ал фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Показания к применению:** артериальная гипертензия для пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином в монотерапии; для пациентов, которым показана комбинированная терапия; для пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток в качестве замены данной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам; повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина; беременность; период кормления грудью; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия; обструкция выходящего тракта левого желудочка (в том числе высокая степень аортального стеноза); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; шок; одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²); непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат принимают 1 раз в день. Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Обычная начальная доза препарата ТВИНСТА® – 40/5 мг 1 раз в день. Пациенты, у которых необходимо более значительное снижение артериального давления, могут начинать прием препарата ТВИНСТА® в дозе 80/5 мг 1 раз в день. Через 2 недели лечения доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальной дозы 80/10 мг 1 раз в день. **Побочные действия:** ожидающиеся при одновременном применении телмисартана и амлодипина: головокружение, периферические отеки, сонливость, мигрень, головная боль, парестезии, вертиго, брадикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в животе, диарея, тошнота, повышение активности «печеночных» ферментов, кожный зуд, артралгии, судороги, миалгии, эректильная дисфункция, астения (слабость), боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, отеки, чувство прилива крови к лицу, гипертрофия десен, сухость слизистой оболочки полости рта, цистит, депрессия, беспокойство, бессонница, понижение чувствительности или резистентность к внешним факторам, нарушение вкуса, обморок, тремор, периферическая нейропатия, рвота, диспепсия, экзема, эритема, сыпь, боль в нижних конечностях, боль в спине, никтурия, недомогание, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

000 «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,
тел.: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 56 20

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА МОМЕНТАЛЬНОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА В СРАВНЕНИИ С ФРАКЦИОННЫМ РЕЗЕРВОМ КРОВОТОКА ПРИ ОЦЕНКЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОГРАНИЧНЫХ КРОНАРНЫХ СТЕНОЗОВ

Ю.Г. Матчин, В.В. Грамович, Д.И. Даренский, М.Г. Митрошкин, Р.В. Атанесян, Е.А. Жарова

НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

METHOD OF INSTANTANEOUS WAVE-FREE RATIO IN COMPARISON WITH FRACTIONAL FLOW RESERVE IN ASSESSMENT OF THE PHYSIOLOGICAL SIGNIFICANCE OF INTERMEDIATE CORONARY STENOSIS

Y.G. Matchin, V.V. Gramovich, D.I. Darenskiy, M.G. Mitroshkin, R.V. Atanesyan, E.A. Zharova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определение диагностической ценности метода моментального резерва кровотока (МРК) в сравнении с фракционным резервом кровотока (ФРК) при определении физиологической значимости пограничных коронарных стенозов. Метод МРК – это новый инвазивный метод оценки физиологической значимости коронарных стенозов, не требующий, в отличие от метода ФРК, введения вазодилатора для создания гиперемии. Однако, в настоящее время диагностическая точность метода МРК требует уточнения.

Материалы и методы: для сравнения в качестве условного «золотого стандарта» был выбран метод ФРК. В исследование было включено 30 пациентов с хронической ИБС, либо с подозрением на ИБС и выявленными при коронарографии «пограничными» коронарными стенозами (50-70%). У всех больных были определены значения МРК и ФРК «пограничных» коронарных стенозов. В качестве вазодилатора при определении ФРК использовался папаверин.

Результаты исследования: выявлена высокая согласованность и сильная положительная корреляционная связь между результатами методов МРК и ФРК ($R = 0,85, p < 0,05$). В сравнении с диагностической пороговой величиной ФРК 0,8 пороговое значение МРК с наилучшими диагностическими показателями оказалось равным 0,93. При данной величине порогового значения МРК чувствительность составила 86,7%, специфичность – 87,1%, предсказывающая ценность положительного результата – 76,7%, а отрицательного результата – 93,1%, общая диагностическая точность – 87%.

Заключение: по данным нашего исследования метод МРК показал достаточно высокую диагностическую ценность в сравнении с методом ФРК.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, моментальный резерв кровотока, фракционный резерв кровотока.

SUMMARY

Aim: the purpose of our study was to determine the diagnostic value of the method of instantaneous wave-free ratio (iFR) in comparison with fractional flow reserve (FFR) in assessment of the physiological significance of intermediate coronary stenoses. iFR is a new vasodilator-free pressure-only measure of the hemodynamic severity of a coronary stenosis. However, currently the diagnostic accuracy of the iFR requires clarification.

Subjects and methods: iFR was compared with the conventional "gold standard" - FFR. The study included 30 patients with chronic coronary artery disease or with suspected coronary artery disease and intermediate coronary stenosis (50-70%). Values of iFR and FFR were calculated using automated algorithms. Papaverine was used as a vasodilator.

Results: values of iFR and FFR had a close correlation ($R = 0,85, p < 0,05$) and high consistency. iFR cut-off point 0.93 had the best diagnostic efficiency in comparison with the 0.8 FFR cut-off point: ROC area under the curve - $0,89 \pm 0,05$ (95% CI: 0,76-0,96), specificity, sensitivity, negative predictive value, positive predictive value and diagnostic accuracy was 86,7%, 87,1%, 76,7%, 93,1% and 87%, respectively

Conclusion: according to our research iFR showed a sufficiently high diagnostic value in comparison with the FFR.

Key words: coronary artery disease, instantaneous wave-free ratio, fractional flow reserve.

Сведения об авторах

Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-53. E-mail: matchin@hotmail.ru
Грамович Владимир Владимирович	к.м.н., научный сотрудник отдела хронической ИБС НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-61. E-mail: vgramovich@yandex.ru
Митрошкин Максим Геннадиевич	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-69-83. E-mail: mmmg-doc@yandex.ru
Атанесян Руслан Вагифович	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Тел. 8(495) 414-69-83. E-mail: atarus@bk.ru
Жарова Екатерина Александровна	д.м.н., профессор, заведующая отделом хронической ИБС НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-64-55. E-mail: ekazharova@yandex.ru
Ответственный за связь с редакцией: Даренский Дмитрий Иванович	аспирант отдела хронической ИБС НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-02. E-mail: darensky.dmitrij@yandex.ru Адрес: Москва, Измайловский бульвар, д. 56, кв. 23. 105077

Определение физиологической значимости стеноза коронарных артерий играет очень важную роль в интервенционной кардиологии [1, 2]. В настоящее время основным инвазивным методом оценки физиологической значимости коронарных стенозов является метод фракционного резерва кровотока (ФРК) [2, 5-7, 19]. Результаты исследований FAME-I, II и DEFER доказали, что проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с учетом значения ФРК не только существенно улучшает качество жизни больного хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) и уменьшает расходы на проведение реваскуляризации миокарда, но и, в ряде случаев, способно снизить риск сердечно-сосудистых событий [2, 8, 18].

Однако, использование метода ФРК имеет очевидные ограничения для применения. Основное ограничение связано с необходимостью парентерального введения вазодилатора. В качестве вазодилатора при определении ФРК в мире чаще используется внутрикоронарное или внутривенное введение аденозина (США, страны ЕС и др.). В РФ и ряде других стран для достижения коронарной гиперемии прибегают к внутрикоронарному введению папаверина, так как в этих странах аденозин не зарегистрирован в качестве средства для создания искусственной коронарной гиперемии и имеет высокую стоимость. [2, 6, 10, 11, 14]. Введение вазодилатора сопряжено с риском возникновения побочных эффектов различной степени тяжести (от чувства стеснения в грудной клетке до индукции жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца) [14]. Кроме того, при многососудистом поражении коронарного русла необходимо повторное введение вазодилатора для оценки отдельных стенозов, что приводит к увеличению времени исследования и нежелательно с точки зрения безопасности [3, 4].

С учетом вышесказанного, альтернативной для определения ФРК может стать метод определения Моментального резерва кровотока (МРК) (instantaneous wave-free ratio – iFR), предложенный для клинической практики около двух лет назад. При расчете значения индекса МРК не требуется создание

искусственной гиперемии, а давление оценивается в определенный период диастолы, именуемый безволновым периодом (wave-free period). На протяжении данного периода диастолы периферическое микрососудистое сопротивление имеет минимальные и стабильные значения и сопоставимо с микрососудистым сопротивлением на фоне искусственной гиперемии [3, 4, 12-15, 17]. Первые сравнительные исследования методов ФРК и МРК выявили их хорошую диагностическую согласованность [3, 4, 13, 17]. Однако, для определения диагностической точности метода МРК требуются дальнейшие исследования [12, 15].

Целью нашего исследования было определение диагностической ценности метода МРК в сравнении с методом ФРК при оценке физиологической значимости пограничных стенозов коронарных артерий у больных с установленным диагнозом ИБС или подозрением на ИБС.

Материал исследования

В исследование было включено 30 пациентов обоего пола с хронической ИБС, либо с подозрением на ИБС и выявленными при коронарографии «пограничными» коронарными стенозами (степень сужения от 50% до 70% по диаметру сосуда). Все пациенты перед включением в исследование подписывали стандартную форму информированного согласия на проведение коронарной ангиографии, определение ФРК и проведение чрескожного коронарного вмешательства (при наличии показаний).

Клинические данные больных, включенных в наше исследование, представлены таблице №1.

Критерии включения в исследование: 1) возраст 18-75 лет; 2) наличие у пациента стабильной стенокардии напряжения; 3) наличие в коронарных артериях (по данным КАГ) в проксимальном или среднем сегменте одного или нескольких стенозов 50-70% по диаметру сосуда (давность исследования ≤ 6 мес.); 4) информированное согласие больного на проведение исследования.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	N=30
Мужчины, %	23 (73%)
Средний возраст, лет	58,4 ± 9
Факторы риска ИБС:	
АГ	24 (80%)
СД 2 типа	8 (26,7%)
курение	16 (53%)
гиперхолестеринемия	24 (80%)
отягощенный семейный анамнез по ССЗ	20 (66,7%)
ФК стенокардии напряжения:	
I ФК	4 (13,3%)
II ФК	18 (60%)
III ФК	8 (26,7%)
ПИКС	8 (26,7%)
ФВ<40%	2 (6,7%)
Количество пораженных сосудов:	
Однососудистое поражение:	23 (76,7%)
Двухсосудистое поражение:	7 (23,3%)
Локализация коронарного стеноза:	N=46
ПНА	25 (54,3%)
ОА	10 (21,7%)
ПКА	11 (24%)

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФК – функциональный класс, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФВ – фракция выброса, ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая коронарная артерия.

Критерии невключения в исследование: 1) острый коронарный синдром; 2) Q-инфаркт миокарда в анамнезе в бассейне изучаемой коронарной артерии; 3) стеноз ствола левой коронарной артерии >50%; 4) окклюзия в изучаемой коронарной артерии; 5) операция коронарного шунтирования в анамнезе; 6) выраженная извитость хода коронарной артерии и/или её значительный кальциноз; 7) клинически значимые нарушения ритма сердца, любая степень нарушения АВ-проводимости сердца; 8) тяжелая дыхательная недостаточность (ДН 2-3 степени); 9) противопоказания для введения папаверина; 10) ХСН III-IV ФК (по NYHA).

Методы исследования

Коронарная ангиография проводилась радиальным доступом на ангиографической установке фирмы Philips (Голландия). Количественная оценка степени стеноза проводилась с помощью программного обеспечения QCA фирмы Philips (Голландия). Расчет значений индексов МРК и ФРК производился на рабочей станции Volcano S5i (Volcano Corporation, США). Гемодинамические параметры записывались синхронно с ЭКГ. Для измерения давления (р) использовались стандартные ФРК-проводники PrimeWire (Volcano Therapeutics, Inc., США). Исследования проводились в период с 07.2013 г. по 06.2014 г. на базе лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения при научно-диспансерном отделе ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ.

Протокол исследования

Исходно всем больным проводилась коронароангиография, перед началом которой рутинно внутривенно вводилось 70 МЕ/кг гепарина (до достижения значений АСТ в пределах 250-350 с) и 250 мкг нитроглицерина. После извлечения из заводской упаковки ФРК-проводник подсоединялся к интерфейсу рабочей станции, автоматически производилась калибровка ФРК-проводника («обнуление») перед его заведением в диагностический катетер. На следующем этапе датчик проводника по направляющему катетеру позиционировался в устье левой или правой коронарных артерий и после промывания системы 0,9% р-ром натрия хлорида проводилась «нормализация» кривой давления ФРК-проводника (выравнивание кривых давлений в аорте и устье левой или правой коронарных артерий). Далее датчик заводился на 15-20 мм дистальнее исследуемого коронарного стеноза. Затем производилось повторное промывание системы 0,9% р-ром натрия хлорида. Запись давления производилась во всех случаях не менее чем через 2 минуты после последнего введения контрастного вещества и последующего промывания системы 0,9% раствором натрия хлорида.

Первым этапом трехкратно с интервалом в 1 минуту определялось значение индекса МРК исследуемого коронарного стеноза. Для последующего анализа выбиралось среднее арифметическое из 3 полученных значений МРК.

На втором этапе производилось определение значения

ФРК по стандартному протоколу с внутрикоронарным болюсным введением р-ра папаверина в течение 5 секунд из расчета 12 мг папаверина в правую коронарную артерию или 20 мг в левую коронарную артерию с предварительным разведением до 10 мл 0,9% р-ра хлорида натрия. При достижении минимального значения индекса ФРК датчик протягивался проксимальнее исследуемого стеноза для проведения контрольного измерения (исключение ложноположительных результатов).

После завершения измерения обоих индексов в исследуемой коронарной артерии ФРК-проводник вытягивался проксимально и на кончике катетера производилась контрольная проверка «нормализации» обеих кривых давления для исключения «дрейфа» (случайное смещение значений кривых давления, приводящее к нарушению ранее выставленных параметров «нормализации» и искажению результата). Таким образом, у всех больных были последовательно определены значения МРК и ФРК пограничных коронарных стенозов. Значение индекса ФРК $\leq 0,8$ расценивалось как положительная проба, а значение ФРК $> 0,8$ – как отрицательная проба [5-7, 19].

Статистический анализ

Все основные результаты, в зависимости от вида их распределения, представлены в виде средних значений со стандартным отклонением или медианы с двадцать пятью и семьдесят пятью квартилями. Принимая во внимание ненормальное распределение полученных значений МРК и ФРК, оценка корреляции между МРК и ФРК производилась с помощью метода Спирмена. Чувствительность, специфичность, диагностическая ценность положительного и отрицательного результатов, а также диагностическая точность и значение оптимального диагностического порога метода МРК определялись методом построения ROC-кривой с использованием ФРК в качестве условного «золотого» стандарта. Разделение на положительные и отрицательный результаты ФРК производилось без выделения «серой зоны» с пороговыми значениями 0,8. Значение $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты

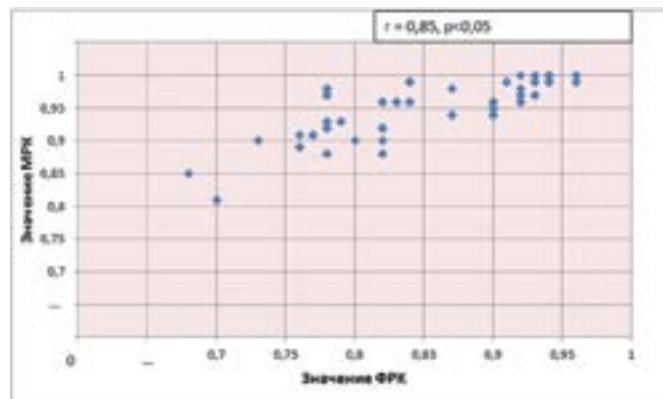
Измерения значений МРК и ФРК во всех случаях были успешными. Осложнений, связанных с манипуляциями проводником отмечено не было. Однако, в момент интракоронарного введения папаверина при определении ФРК было отмечено 2 случая (4,3%) индукции полиморфной желудочковой тахикардии (ЖТ). В первом случае пароксизм ЖТ купировался самостоятельно в течение 5 секунд. Во втором случае полиморфная ЖТ через 16 секунд перешла в фибрилляцию желудочков, в связи с чем была немедленно проведена дефибрилляция с восстановлением синусового ритма (рис. 1).

Рис. 1. А) Эпизод развития полиморфной ЖТ с быстрой трансформацией в фибрилляцию желудочков в ответ на введение 20 мг папаверина в устье левой коронарной артерии. Б) Восстановление синусового ритма после дефибрилляции



По результатам проведенного нами исследования выявлена сильная и прямая корреляционная зависимость между индексами МРК и ФРК: коэффициент корреляции, $r = 0,85$ при $p < 0,05$ (рис. 2). Медиана значения индекса МРК составила – 0,96 [0,91; 0,99], а ФРК, соответственно, 0,86 [0,78; 0,92].

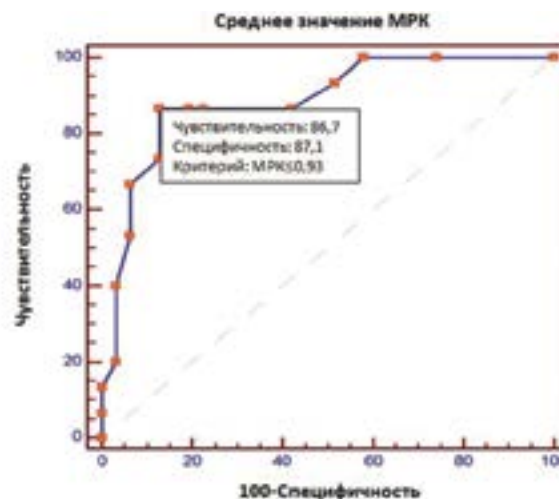
Рис. 2. График зависимости полученных значений МРК и ФРК



Примечание: R - коэффициент корреляции Спирмена.

По полученным результатам площадь под ROC-кривой составила $0,89 \pm 0,05$ (95% ДИ: 0,76-0,96). Значение порога МРК с наилучшими диагностическими показателями – 0,93. При данном диагностическом пороге МРК чувствительность метода составила 86,7%, специфичность – 87,1%, предсказывающая ценность положительного результата – 76,7%. а отрицательного результата – 93,1%, общая диагностическая точность – 87% (рис. 3). Максимальное значение диагностического порога со 100% специфичностью составило – 0,85.

Рис. 3: ROC-кривая среднего значения МРК. В качестве «золотого» стандарта условно взят метод определения ФРК с пороговым значением $\leq 0,8$

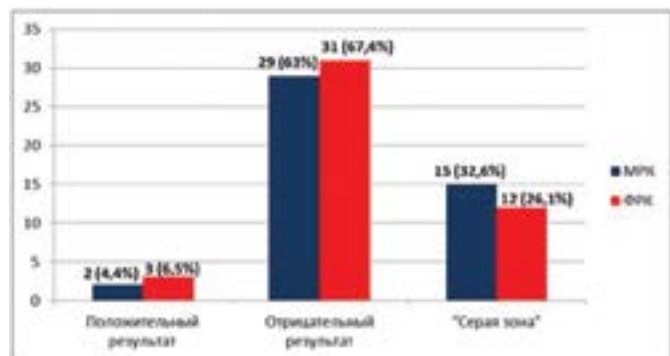


Примечание: Среднее значение МРК рассчитано как среднее арифметическое из трех полученных значений. Площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,89.

С целью более детального анализа все полученные нами значения МРК и ФРК были разделены на основании утвержденных диагностических порогов «гибридного протокола» МРК/ФРК [13, 17]. В результате индекс МРК в 4,4% случаев (2 стеноза) дал положительный, в 63% (29 стенозов) – отрицательный результат, а в 32,6% случаев (15 стенозов) значе-

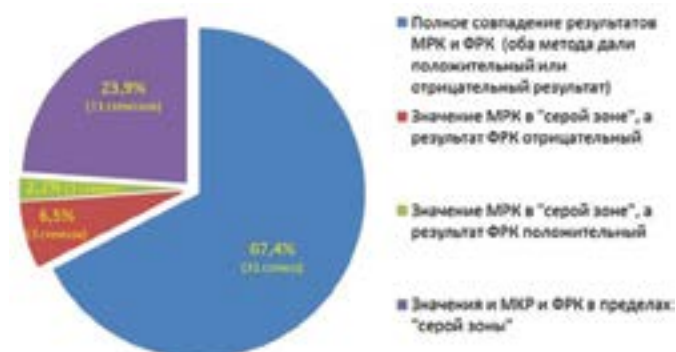
ние индекса МРК оказалось в пределах «серой зоны». В тоже время, индекс ФРК в 6,5% случаев (3 стеноза) дал положительный, в 67,4% - отрицательный результат (31 стеноз) и в 26,1% случаев (12 стенозов) значение индекса ФРК оказалось в пределах «серой зоны» (рис. 4). Соотношение между полученными результатами согласно «гибридному» протоколу определения МРК/ФРК представлены на рис. 5.

Рис. 4. Распределение полученных результатов оценки МРК и ФРК



Примечания: синим цветом обозначены результаты определения МРК, а красным – ФРК. Над столбцами указаны проценты от общего количества результатов.

Рис. 5. Соотношение полученных результатов оценки МРК и ФРК согласно «гибридному» протоколу определения МРК/ФРК



На рис. 6 и 7 представлены примеры положительного и отрицательного результатов определения МРК и ФРК.

Рис. 6. Пример положительного результата определения индексов МРК и ФРК пограничного стеноза ПНА у больного М. 64 лет



Примечание: А) ангиограмма левой коронарной артерии; стрелкой указан 60% стеноз в среднем сегменте передней нисходящей артерии. Б) результат определения среднего значения индекса МРК у данного больного – 0,85. В) результат определения значения индекса ФРК после интракоронарного введения 20 мг папаверина – 0,67.

Рис. 7. Пример отрицательного результата определения МРК и ФРК пограничного стеноза ПНА у больного Н. 68 лет



Примечание: А) ангиограмма левой коронарной артерии; стрелкой указан 60% стеноз в среднем сегменте огибающей артерии. Б) результат определения среднего значения индекса МРК у данного больного – 0,99. В) результат определения значения индекса ФРК после интракоронарного введения 20 мг папаверина – 0,92.

Обсуждение

Основным результатом нашего исследования стало выявление высокой согласованности между результатами определения МРК и ФРК при оценке физиологической значимости «пограничных» коронарных стенозов (R - 0,85 при $p < 0,05$), что в целом соответствует результатам недавно проведенных исследований по изучению МРК (CLARIFY и ADVISE II) [3, 17]. При этом основным отличием нашего исследования было определение диагностической точности метода МРК именно при «пограничных» коронарных стенозах (степень сужения 50%-70%), в то время как в вышеуказанные исследования включались больные с более широким спектром сужения коронарных артерий (40-90%).

Выявленное нами при ROC-анализе оптимальное значение диагностического порога МРК (0,93) совпало со значением, предложенным в так называемом «гибридном протоколе» МРК/ФРК. Этот протокол сочетает возможности обоих методов - МРК и ФРК [4, 14]. Согласно этому протоколу в случае значения МРК $> 0,93$ стеноз коронарной артерии считается физиологически незначимым, а при значении $< 0,86$ – физиологически значимым. При значениях МРК, попадающих в интервал так называемой «серой» зоны (0,86-0,93), предложено определять ФРК по стандартному протоколу [3, 12, 13, 17]. Вместе с тем мы понимаем ограничения нашего исследования, связанные с небольшим объемом выборки, и рассматриваем его в качестве пилотного. Также важно отметить, что данная работа стала первым исследованием, в котором при сравнении двух указанных методов в качестве вазодилататора применялся папаверин, что является весьма актуальным для РФ.

Использование «гибридного» протокола МРК/ФРК позволяет не только избежать ненужных коронарных вмешательств у больных хронической ИБС, но также снизить риск осложнений от внутрикоронарного введения вазодилататора. Оба случая осложнений (полиморфная ЖТ), отмеченных в нашем исследовании, были связаны именно с введением вазодилататора. В случае использования в нашем исследовании «гибридного» протокола определения МРК/ФРК в 67,4% случаев было бы возможно отказаться от определения ФРК. При этом пациенты могли бы избежать рисков, связанных с внутрикоронарным введением вазодилататоров. В аналогичном проценте случаев - 65,1%, не требовалось определение ФРК и в

исследовании ADVISE II [17]. Данное обстоятельство указывает на то, что метод МПК в сравнении с ФПК потенциально способен сократить общее время и стоимость процедуры, а также повысить степень безопасности инвазивного определения физиологической значимости коронарных стенозов за счет отказа от введения папаверина.

Метод определения МПК имеет большой потенциал для распространения и широкого использования в рентгенэндоваскулярных лабораториях при планировании ЧКВ, что особенно важно у больных с «пограничными» коронарными стенозами. Именно в случае «пограничных» коронарных стенозов у специалистов по интервенционной кардиологии чаще всего возникают вопросы относительно физиологической значимости таких сужений при принятии решения относительно необходимости реваскуляризации миокарда. Этот вопрос особенно актуален, если отсутствуют результаты неинвазивных методов выявления стресс-индуцированной ишемии миокарда, либо их результаты сомнительны.

Стоит еще раз подчеркнуть, что метод оценки МПК в настоящее время не способен полностью заменить метод ФПК и его использование рекомендовано лишь в рамках «гибридного протокола». Также следует учитывать то обстоятельство, что во всех проведенных к настоящему времени исследованиях МПК сравнивался лишь с ФПК, а его сравнение с результатами неинвазивных методов выявления ишемии миокарда не проводилось. В связи с чем исследование метода МПК в клинике продолжается и пока нельзя окончательно говорить о возможности его полноценного использования в повседневной клинической практике.

Заключение

По данным нашего исследования метод определения моментального резерва кровотока показал высокую диагностическую точность и согласованность результатов с методом определения фракционного резерва кровотока. Для более точного определения диагностической ценности метода моментального резерва кровотока в клинике требуются дальнейшие исследования.

Список литературы

1. Kern M.J., Lerman A., Bech J.W. et al. *Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. Circulation. 2006. Vol. 114. P. 1321–41.*
2. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. *Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. JACC. 13 July 2010. Vol. 56, Issue 3. P. 177–184.*
3. Sen S., Kaleab N., Asrress M.A. et al. *Diagnostic Classification of the Instantaneous Wave-Free Ratio Is Equivalent to Fractional Flow Reserve and Is Not Improved With Adenosine Administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). JACC. 2013. Vol. 61, N 13. P. 1409–1420.*
4. Sen S., Escaned S., Iqbal S. et al. *Development and Validation of a New Adenosine-Independent Index of Stenosis Severity From Coronary Wave-Intensity Analysis Results of*

5. *the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) Study. JACC. 2012. Vol. 59, N 15. P. 1392–1402.*
6. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. *ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013. N 34. P. 2949–3003*
7. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. *Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Eur Heart J. 2010. N 31. P. 2501–2555.*
8. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. *ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol. 2011. N 58. P. 44–122.*
9. Pijls N.H., Pim A. L., William F. Fearon et al. *Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. J Am Coll Cardiol. 2007. Vol. 49, N 21. P. 2105–2111.*
10. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. *Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. N Engl J Med. 2012. N 367. P. 991–1001.*
11. Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K. et al. *Measurement of Fractional Flow Reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. N Engl J Med. 1996 June 27. Vol. 334, N 26. P. P. 1703–1708.*
12. Pijls N.H., van Son J.A., Kirkeeide R.L. et al. *Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation. 1993. N 87. P. 1354–1367.*
13. Jeremias A., Maehara A., Généreux P. et al. *Multicenter Core Laboratory Comparison of the Instantaneous Wave-Free Ratio and Resting Pd/Pa with Fractional Flow Reserve: The RESOLVE Study. J Am Coll Cardiol. 2014. Vol. 63. P. 1253–1261.*
14. Petraco R., Park J.J., Sen S. et al. *Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularisation. Eurointervention. 2013 Feb 22. Vol. 8, N 10. P. 1157–1165.*
15. Van der Voort P.H., van Hagen E., Hendrix G. et al. *Comparison of Intravenous Adenosine to intracoronary Papaverine for Calculation of Pressure-Derived Fractional Flow Reserve. Cathet and Cardiovas Diagn. 1996. Vol. 39, N 2. P. 120–125.*
16. Berry C., van 't Veer M., Witt N. et al. *VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in Everyday Practice). A Multicenter Study in Consecutive Patients. JACC. 2013. Vol. 61, N 13. P. 1421–1427.*
17. De Bruyne B., Pijls N.S., Paulus W.J. et al. *Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. JACC. 1993. Vol. 22, N 1. P. 119–126.*
18. Lerman A., Escanedet J., Piek J. et al. *ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II - ADVISE II. TCT 2013. Lecture conducted from San Francisco, CA.*
19. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. *Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2012. Vol. 367, N 11. P. 991–1001.*
20. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2014. N 27. P. 17–19.*

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОЛМЕСАРТАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

А.Г. Евдокимова, С.А. Юнко, В.В. Евдокимов, О.В. Федорова

ГБОУ ВПО «Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,
ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗМ

THE USE OF OLMESARTAN IN THE COMPLEX THERAPY OF HYPERTENSION IN COMBINATION WITH SENSORINEURAL HEARING LOSS

A.G. Evdokimova, S.A. Yunko, V.V. Evdokimov, O.V. Fedorova

«Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov»
City Clinical Hospital №52 MHD

РЕЗЮМЕ

В статье представлен краткий литературный обзор по возможности оптимизации лечения артериальной гипертензии (АГ) у больных с хронической нейросенсорной тугоухостью (ХНТ). Олмесартан – один из наиболее хорошо и всесторонне изученных сартанов, доказавший свою антигипертензивную эффективность, обладающий кардио-вазо-и нефропротекцией, плеотропными свойствами. Имеется и собственный опыт применения олмесартана у больных с АГ I-II степени и ХНТ.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность олмесартана у больных с АГ и ХНТ.

Материалы и методы: в исследовании больные с АГ в сочетании с ХНТ в возрасте 45-70 лет (31% мужчин) после отмывочного периода рандомизировались в группы (1 и 2-я гр.) олмесартана (10-40 мг в сутки) и (3 и 4-я) эналаприла (10 - 40 мг в сутки). Дополнительная антигипертензивная терапия включала индапамид и базисную терапию ХНТ. Исходно и через 6 месяцев терапии оценивали результаты СМАД, определяли толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, агрегацию тромбоцитов, реологию крови, липидный обмен, оценивались аудиометрические данные.

Результаты исследования: степень достоверного снижения АД по сравнению с исходным уровнем была сопоставимой на фоне приема олмесартана и эналаприла, однако нормализация суточного профиля АД оказалась лучше в группах больных, получавших олмесартан. Получены положительные результаты при приеме олмесартана, по уменьшению ТИМ, агрегационной активности тромбоцитов, реологических свойств крови. Отмечена положительная динамика параметров аудиометрии.

Заключение: олмесартан у больных с АГ и ХНТ обладает выраженным и стойким антигипертензивным эффектом, положительно влияет на процессы ремоделирования в сосудистой стенке, улучшает: агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, липидный обмен, параметры аудиометрии.

Ключевые слова: ангиотензин II, артериальная гипертензия, эналаприл, олмесартан, хроническая нейросенсорная тугоухость.

SUMMARY

The article presents a brief literature review of the possibility of optimizing the treatment of arterial hypertension (AH) in patients with chronic sensorineural hearing loss. Olmesartan - one of the most extensively studied and well known sartans, proved its antihypertensive efficacy with a cardiovascular and nephroprotection, pleiotropic properties. Property has its own experience of olmesartan in patients with hypertension I-II stage and sensorineural hearing loss.

Aim: evaluate the clinical efficacy of olmesartan in patients with hypertension and sensorineural hearing loss.

Subjects and methods: 75 patients with hypertension in combination with sensorineural hearing loss aged 45-70 years (31% men) after the washout period were randomized into 4 groups. Olmesartan (10-40mg per day) and enalapril (10-40 mg per day). Additional antihypertensive therapy included indapamide and basic sensorineural hearing loss therapy. At baseline and after 6 months of therapy was evaluated ABPM results, determined by the thickness of the intima-media of the carotid arteries, platelet aggregation, blood rheology, lipid metabolism were evaluated audiometric data.

Results: there was significant reduction in blood pressure from baseline and it was similar in patients receiving olmesartan and enalapril, but the normalization of circadian blood pressure profile was better in patients treated with olmesartan.

The positive results in more pronounced in olmesartan group, to reduce TIM, platelet aggregation, blood rheology and with positive dynamics of audiometry parameters.

Conclusion: olmesartan in patients with hypertension and HNT has a strong and persistent antihypertensive effect, positive effect on the remodeling processes in the vascular wall, improves platelet aggregation, blood viscosity, lipid metabolism parameters and audiometry.

Key words: angiotensin II, hypertension, enalapril, olmesartan, chronic sensorineural hearing loss.

Сведения об авторах

Юнко Сергей Анатольевич	аспирант кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета МГМСУ; тел. 8926-338-20-78, email: uniacr@mail.ru
Евдокимов Владимир Вячеславович	канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии №2 МГМСУ; тел. 8926-582-77-66 vvevdokimov@rambler.ru
Федорова Оксана Всеволодовна	канд. мед. наук, врач отоларингологического отделения ГКБ №52; тел. 8909-631-55-77, email: eaono-doctor@mail.ru
Евдокимова Анна Григорьевна	заслуженный врач РФ, доктор мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета МГМСУ; тел.8903-961-44-19, email: aevdokimova@rambler.ru

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным заболеванием, приводящим к фатальным осложнениям и встречается со стандартизованной по возрасту и полу частотой от 28% в Северной Америке до 44% в европейских странах [1, 2]. В России порядка 40 % взрослого населения имеют повышенный уровень АД. Примерно 54% всех случаев инсульта и 47% случаев ишемической болезни сердца (ИБС) во всем мире связаны с повышенным артериальным давлением (АД) в соответствии с недавно опубликованными результатами эпидемиологического анализа. Большинство имеющихся рекомендаций по АГ признают, что антигипертензивные препараты должны снижать не только АД, но и обладать органопротективными свойствами, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3].

Несмотря на широкую доступность разных препаратов, около 45,5% пациентов с АГ, получающих антигипертензивную терапию (АГП) в США, не достигают целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.). В России только 21,5% пациентов с АГ, принимающих АГП, достигается целевой уровень АД (20,5% мужчин и 22,5% женщин), а у 78,5% пациентов уровень АД остается повышенным. Существующие рекомендации указывают на то, что большинству пациентов с АГ требуется назначение 2 и более АГП для контроля АД. Терапия, включающая два препарата и более рекомендована пациентам с высоким и очень высоким риском ССО [3-6].

Одним из осложнений, связанных с АГ, является нейросенсорная тугоухость (НСТ) [7-8]. Заболевания органа слуха продолжают оставаться ведущей проблемой в оториноларингологии, имеющей большой социальный и медицинский аспект. Более того, в современном мире неуклонно растет количество людей страдающих снижением слуха. При этом поражение звуковоспринимающего отдела анализатора по данным различных авторов наблюдается в 70-95% случаев [7].

Хроническая нейросенсорная тугоухость (ХНТ), (синонимы – неврит слухового нерва, перцептивная тугоухость, сенсоневральная тугоухость) – понятие собирательное, указывающее на поражение слухового анализатора, начиная от органа Корти, проводящих путей внутреннего уха и ЦНС, вплоть до высшего его отдела – коры головного мозга [8]. Наиболее частыми причинами нейросенсорной тугоухости являются расстройства кровообращения в сосудах внутреннего уха и головного мозга, развивающиеся на фоне АГ, атеросклероза, нарушения кровообращения в вертебробазилярном бассейне. В других случаях сосудистые нарушения носят вторичный характер: например, при вирусных инфекциях, аутоиммунных состояниях, нарушениях липидного обмена [9]. Ишемия органов слуха, при отсутствии какой-либо патологии органного магистрального кровотока, может быть проявлением микро-

сосудистой недостаточности, вызванной изменением тонуса, возникающей, как правило, на фоне повышения агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляции [10]. Однако, наиболее часто имеет место сочетание ХНТ с АГ, которое по литературным данным составляет около 17-19% [11].

Реакция внутреннего уха и, в первую очередь улитки, на сосудистые изменения обусловлены особенностями кровоснабжения этой области: внутренне ухо кровоснабжается только одним сосудом — лабиринтной артерией, конечной ветвью системы базилярной артерии. Лабиринтная артерия отдает густую сеть мелких артериальных стволов к основанию улитки, что создает хорошие условия для кровоснабжения. Но, относясь к терминальным сосудам, лабиринтная артерия имеет в стенках гладкую мускулатуру и поэтому кровоток в улитке зависит от общего артериального давления и от состояния мозгового кровообращения [11].

Известно, что активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) играет важную роль в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [12]. РААС является циркулирующей нейроэндокринной системе, основными компонентами которой служат ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I, ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин II (АТ-II), альдостерон и специфические рецепторы. Активация РААС в основном реализуется через образование АТ-II, физиологические реакции которого опосредуются через стимуляцию рецепторов АТ1, вызывая такие эффекты, как: вазоконстрикция и повышение АД; реабсорбция натрия в почечных канальцах и в кишечнике; стимуляция синтеза альдостерона; ремоделирование сосудистой стенки и миокарда; активация симпатoadrenalовой системы; повышение чувствительности барорецепторов; высвобождение аргинина и вазопрессина; задержка воды в организме; повышение гликогенолиза и глюконеогенеза; высвобождение ренина; вазоконстрикция приносящих и, в еще большей степени, выносящих артериол почечных клубочков, сокращение мезангиальных клеток и снижение почечного кровотока [13].

В головном мозге стимуляция присутствующих АТ1-рецепторов может регулировать сосудодвигательные центры (контроль АД) и центр жажды через высвобождение вазопрессина и катехоламинов. С другой стороны, существующие АТ2-рецепторы выполняют «полезные функции», такие как вазодилатация, ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток, процессы заживления, репарации и регенерации, обеспечивая дополнительный органопротективный эффект [13].

Важно отметить, что нежелательные гемодинамические реакции при активации РААС заключаются в первую очередь в вазоконстрикции и повышении АД, что зависит также и от стимулирующего действия АТ II на другие прессорные системы.

Известно, что эффекты АТ II в организме можно нивелировать двумя путями: изменить его синтез (например, применением ингибиторов АПФ) или заблокировать его действия, которые осуществляются за счет связывания АТ II со специфическими мембранными АТ1-рецепторами при назначении блокаторов рецепторов АТ II (БРА). Однако фармакологическое ингибирование АПФ не приводит к полной блокаде образования АТ II, становится понятной ведущая роль для клинической практики БРА [14].

БРА (сартаны) - класс антигипертензивных препаратов, являющихся селективными непептидными блокаторами (антагонистами) АТ1-рецепторов и не оказывающих прямого влияния на кининовую систему. Вследствие блокады АТ1-рецепторов снижается повышенное АД за счет уменьшения вазоконстрикции, высвобождения альдостерона и катехоламинов, реабсорбции натрия и воды. БРА сочетают высокую антигипертензивную эффективность с мощными органопроективными свойствами и хорошей переносимостью. Они способны предотвращать, либо вызывать обратное развитие эндотелиальной дисфункции, уменьшать гипертрофию гладкой мускулатуры сосудистой стенки, гипертрофию левого желудочка, а также внутриклубочковое давление и протеинурию, приводят к предупреждению фиброобразования в сосудах, сердце и почках.

Мировой опыт последних 20-лет показал, что БРА среди современных АГП демонстрируют хорошую приверженность к лечению. БРА предположительно могут иметь и иной спектр действия по сравнению с ингибиторами АПФ. Высвобождение ренина контролируется по принципу обратной отрицательной связи с АТ1-рецепторами на клетках юстагломерулярного аппарата: когда рецептор стимулируется, ренин ингибируется [13, 14]. Для лечения АГ у больных в сочетании с ХНТ, по всей видимости, приоритетным является назначение препаратов, которые контролируют активность РААС, а именно - БРА.

Одним из наиболее современных БРА в является олмесартана мекдозомил — представитель класса бифениловых тетразолов, применяемый для лечения АГ, в виде монотерапии или в комбинации с другими АГП. Доказана его отличная переносимость: частота побочных эффектов в исследованиях была сравнима с плацебо [15].

Экспериментальные и клинические исследования выявили ряд положительных эффектов характерных для олмесартана:

1) выраженный антигипертензивный эффект. Препарат снижает систолическое и диастолическое АД, обеспечивая устойчивое снижение АД на протяжении 24 часов, включая ранние утренние часы [15, 16, 19];

2) доказана долговременная эффективность снижения АД у пожилых пациентов, в связи с уменьшением жесткости артериальной стенки и этот эффект, вероятно, не связан со снижением САД, а обусловлен вазопротекцией [17, 18];

3) снижения резистентности коронарных артерий и положительное влияние на процессы ремоделирования левого предсердия у больных с АГ - кардиопротективные эффекты [20];

4) уменьшение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сосудистой стенки и объема больших атеросклеротических бляшек - вазопротективный эффект [21];

5) уменьшение воспалительных изменений в сосудистой стенке, антиоксидантное действие [22];

6) Нефропротективные эффекты [23].

Кроме указанных положительных характеристик олмесартана, предполагается его влияние на экспрессию так на-

зываемого АПФ2, тем самым способствуя превращению АТ II в пептид АТ(1-7), обладающий дополнительными вазодилатирующими и антипролиферативными свойствами [24].

С учетом выше сказанного представляется особенно актуальным изучить эффективность олмесартана у больных АГ с ХНТ в составе комбинированной терапии, что и явилось целью данного исследования.

Материалы и методы.

В открытое, сравнительное, контролируемое исследование были включены 75 больных в возрасте 45-70 лет (средний возраст $54,8 \pm 10,3$) с АГ I-II степени и ХНТ (31% мужчины). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено локальным этическим комитетом.

Критериями включения в исследование были больные с систолическим АД (САД) - 140-179 мм рт.ст. и диастолическим АД (ДАД) - 90-109 мм рт.ст, без предшествующего приема АГП.

Критериями исключения были: ИБС (стенокардия покоя, острый коронарный синдром, постинфарктный кардиосклероз); хроническая сердечная недостаточность II-IV ФК; нарушения ритма сердца, требующие лечения; вторичная АГ; острые нарушения мозгового кровообращения; постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов; сахарный диабет типа 2, индекс массы тела > 30 кг/м², непереносимость ИАПФ или БРА в анамнезе.

После «отмывочного периода» в течение 5-7 дней больные получали олмесартан в дозе 10-20 мг в сутки или эналаприл 10-20 мг в сутки. Если при контрольном исследовании не достигалось целевое АД менее 140/90 мм рт.ст., дозу препарата увеличивали в 1,5 - 2 раза. При сохраняющейся АГ на фоне монотерапии к лечению добавляли индапамид 2,5 мг в сутки.

В зависимости от назначенной терапии больные были распределены на 4 группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела, исходным САД, ДАД и длительности АГ. Все больные получали комплексную терапию для лечения ХНТ, включающую кавинтон, мексидол, витамины (В1, В6, РР, С), но отличались по лечению АГ: больные 1 группы (20 человек) получали олмесартан (кардосал, Берлин/Хеми, Менарини) в дозе 10-40 мг/сут., 2-ой (18 человек) - олмесартан в дозе 10-40 мг/сут. и индапамид в дозе 2,5 мг/сут., 3-ей (20 человек) - эналаприл (берлиприл, Берлин/Хеми, Менарини) в дозе 10-40 мг/сут., 4-ой (17 человек) – эналаприл в дозе 20-40 мг/сут. и индапамид в дозе 2,5 мг/сут.

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование исходно и через 6 месяцев наблюдения.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось неинвазивным способом с помощью портативного регистратора (Кардиотенз, Венгрия), осуществляющего регистрацию АД и ЧСС осциллометрическим методом в течение 24 часов с интервалами 15 минут во время бодрствования и 30 минут в ночной период. ТИМ определялась при ультразвуковом исследовании экстракраниальных сегментов общей сонной артерии стандартным методом. Для определения реологических свойств крови и плазмы использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2. Измерение вязкости крови проводилось на скоростях сдвига 200 с⁻¹, 100 с⁻¹ и 20 с⁻¹.

Отношение величин вязкости крови при 100 и 200 с⁻¹ характеризует деформируемость эритроцитов (индекс деформируемости). Агрегационную активность тромбоцитов изучали по методу G.Born в модификации В.Г. Лычева с вы-

числением суммирующего индекса агрегации по Howard et al. В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в конечной концентрации 2 мкМ. Исследование проводили на фотоэлектроколориметре КФК-2 МП (Россия). Исследование липидного спектра крови проводили ферментативным методом с использованием реактивов фирмы «Boeringer Mannheim».

Всем больным с целью выявления этиологии и патогенеза ХНТ, помимо общеклинического исследования, проводили осмотр ЛОР органов с исследованием состояния слуховых труб (пробы Тойнби, Вальсальвы, Политцера). Для исследования слуха использовали шепотную и разговорную речь, камертональное исследование с выполнением тестов Вебера, Ринне, Федериче, Желле. Тональную пороговую аудиометрию проводили с уровнем фонового шума менее 30 дБ на аудиометре Medimate 622 (Madsen electronics, Дания), в диапазоне частот от 125 до 8000 Гц по воздушной проводимости и от 250 до 6000 Гц по костной проводимости.

Все исследования проводили исходно и через 6 месяцев после терапии. Статистическую обработку проводили методом вариационной статистики путем вычисления средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (sd), критерия Стьюдента (t). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение.

Во всех группах больных исходные демографические показатели, степень тяжести НСТ, а также среднесуточные значения САД и ДАД были одинаковыми и составили в 1-й группе: $153,2 \pm 1,3/92,3 \pm 2,5$ мм рт.ст.; во 2-й: $154,6 \pm 1,5/95,2 \pm 1,7$ мм рт.ст.; в 3-й: $152,2 \pm 2,7/94,6 \pm 1,2$ мм рт.ст.; в 4-й: $156,9 \pm 1,5/96,8 \pm 1,7$ мм рт.ст.

До назначения антигипертензивных препаратов была установлена положительная корреляционная связь между АГ и ХНТ. Корреляционная связь между САД и данными аудиометрии: коэффициент корреляции (r) - 0,91 ($p < 0,01$), между ДАД и данными аудиометрии r - 0,93 ($p < 0,01$), между САД и шумом в ушах r - 0,64 ($p < 0,05$), между ДАД и шумом в ушах r - 0,63 ($p < 0,05$).

Через 6 месяцев терапии во всех группах больных отмечалось улучшение клинического состояния: уменьшение головной боли, улучшение сна, работоспособности, уменьшение го-

ловокружений, шума в голове. На фоне терапии наблюдалось достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ДАД. Динамика показателей СМАД представлена в таблице №1.

В 1-й группе больных целевые значения суточных показателей АД были достигнуты у 13 (65 %) больных. Наблюдалось достоверное снижение, как среднесуточного САД ($130,7 \pm 1,5$ мм рт. ст., $p < 0,01$), так и среднесуточного ДАД ($88,4 \pm 1,6$ мм рт. ст., $p < 0,01$).

На фоне лечения олмесартаном и индапамидом (2-я группа), целевых значений АД достигли 15 (83,3%) больных. Отмечено снижение среднесуточных показателей САД и ДАД до $131,5 \pm 2,4/81,1 \pm 3,2$ мм.рт.ст. ($p < 0,01$). При применении эналаприла (3-я группа наблюдения) целевых значений АД достигли 60% больных. Среднесуточные показатели САД и ДАД через 6 месяцев лечения составили: $134,9 \pm 1,8/87,6 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$). Применение эналаприла и индапамида (4-я группа) позволило достичь целевых значений АД у 76,5% больных. После 6 месяцев терапии среднесуточные показатели САД и ДАД составили: $131,1 \pm 1,4/83,9 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание и другие показатели СМАД, представленные в таблице №1 (ВГИ САД и ДАД, ВУП САД и ДАД, СУП САД и ДАД), которые также на фоне проводимой терапии во всех группах наблюдения имели положительные изменения, особенно выраженные в 1-й и 2-ой группах, по сравнению с 3-й и 4-ой группами.

При ведении больных с АГ важно оценить степень ночного снижения АД, которое характеризует риск развития ССО. При сравнении результатов, полученных при использовании различных схем лечения установлено, что степень ночного снижения АД (СНС) достоверно увеличилась для САД и ДАД в 1 группе в среднем на 13,7% ($p < 0,05$) и 12,1 % ($p < 0,05$), во 2 группе – на 19,8% ($p < 0,01$) и 25,7 % ($p < 0,01$). В контрольных группах: 3 группе — на 9,5% ($p < 0,05$) и 9,2% ($p < 0,05$) и в 4 группе СНС - на 12,4% ($p < 0,05$) и 11,8% ($p < 0,05$) соответственно от исходного значения. Распределение больных по типам СНС представлена в таблице №2.

Как видно из таблицы №2, во всех группах наблюдения на фоне проводимой терапии отмечена положительная динамика суточных профилей АД, однако, количество больных с нормальным суточным ритмом стало больше в 1-ой и 2-ой группах, получавших терапию олмесартаном и сочетание олмесартана с индапамидом.

Таблица 1. Динамика показателей СМАД на фоне различных схем терапии

Показатель	1-я гр. (n=20)	2-я гр. (n=18)	3-я гр. (n=20)	4-я гр. (n=17)
Среднесут. САД	$130,7 \pm 1,5(-14,9)$	$131,4 \pm 1,4(-17,1)$	$134,9 \pm 1,4(-12,1)$	$131,1 \pm 1,4(-15,7)$
Среднесут ДАД	$88,4 \pm 2,6(9,5)$	$81,6 \pm 1,3(-14,3)$	$87,6 \pm 1,3(-7,5)$	$83,9 \pm 1,5(-13,1)$
ВГИ САД	$25,1 \pm 1,8(-47,1)$	$24,5 \pm 3,3(-49,4)$	$37,8 \pm 2,2(-23,9)$	$33,6 \pm 3,2(-36,7)$
ВГИ ДАД	$22,3 \pm 2,4(-33,2)$	$23,8 \pm 2,5(-32,9)$	$38,0 \pm 2,3(-8,7)$	$35,0 \pm 2,0(-17,4)$
ВУП САД	$43,2 \pm 1,3(-8,7)$	$36,4 \pm 2,5(-17,6)$	$45,1 \pm 1,2(-6,0)$	$43,9 \pm 1,7(-10,4)$
ВУП ДАД	$26,4 \pm 1,3(-10,2)$	$23,7 \pm 1,3(-14,1)$	$29,2 \pm 1,4(-6,1)$	$27,9 \pm 1,5(-12,2)$
СУП САД	$7,9 \pm 0,3(-35,2)$	$6,5 \pm 0,3(-43,5)$	$14,1 \pm 0,2(-8,8)$	$12,8 \pm 0,4(-9,4)$
СУП ДАД	$6,6 \pm 0,3(-36,5)$	$5,1 \pm 0,2(-45,2)$	$12,5 \pm 0,3(-10,7)$	$12,5 \pm 0,3(-11,9)$
СНС САД	$13,5 \pm 1,4(+13,7)$	$13,4 \pm 1,4(+19,8)$	$11,7 \pm 1,7(+9,5)$	$11,8 \pm 1,4(+12,4)$
СНС ДАД	$13,0 \pm 1,3(+12,1)$	$13,2 \pm 1,2(+25,7)$	$12,3 \pm 1,5(+9,2)$	$13,5 \pm 1,5(+11,8)$

Данные представлены - $M \pm sd$, (Δ %)

ВГИ – временной гипертонический индекс; ВУП – величина утреннего повышения артериального давления,

СУП – скорость утреннего повышения артериального давления, СНС – степень ночного снижения артериального давления.

Таблица 2. Разделение пациентов по подгруппам в зависимости от степени ночного снижения АД на фоне различных схем терапии у больных АГ I-II степени с ХНТ (n=75)

Тип СНС	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	Исход.	Через 6 мес.	Исход	Через 6 мес.	Исход	Через 6 мес.	Исход	Через 6 мес.
Dippers	10(50%)	13(65%)	11(61,1%)	14(77,8%)	12(60 %)	14(70%)	9(52,9%)	11(64,7%)
Non-dippers	5 (25%)	7(35%)	5(27,8%)	3 (16,7%)	5(25%)	4(20%)	4(23,5%)	4(23,5%)
Over-dippers	4 (20%)	0	2(11,1%)	1 (5,5 %)	3(15%)	2(10%)	3(17,6%)	2(11,8%)
Night-peakers	1 (5%)	0	0	0	0	0	1(5,8%)	0

Результаты межгруппового сравнения динамики показателей СМАД (таблица №3) показывают, что наиболее выраженные антигипертензивные эффекты получены после лечения больных с АГ I - II степени в сочетании с ХНТ при монотерапии олмесартаном (1 группа) и олмесартаном с индапамидом (2 группа). Особое обращает на себя внимание выраженная положительная динамика уменьшения СУП САД и ДАД, ВУП САД и ДАД, повышение СНС САД и ДАД, что является важным при проведении антигипертензивной терапии, а также для профилактики развития ССО АГ, включая ранние в утренние часы.

Таким образом, монотерапия олмесартаном и в комбинации с индапамидом по сравнению с другими группами в большей степени позволяет контролировать уровень АД в течение 24 часов, положительно влияет на суточный профиль АД, способствуя нормализации суточного ритма САД и ДАД.

Известно, что АГ является одним из важных факторов риска развития эндотелиальной дисфункции. В связи с этим было изучено тромбоцитарное звено гемостаза, имеющее взаимосвязь с патологическими процессами в сосудистой стенке и эндотелиальной дисфункцией. При оценке исходных показателей отмечалось повышение спонтанной агрегации и, в большей степени, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В среднем исходный уровень спонтанной агрегации составил 14,8±3,1%- в 1-й, 15,2±2,5%- во 2-й, 13,8±3,4% - в 3-й, 14,2±1,6%- в 4-й группах; АДФ- индуцированной агрегации составил 52,4±2,2%- в 1-й группе, 56,1±1,8%-во 2-й, 49,3±1,9%- в 3-й, 50,3±1,3%- в 4-й. Через 6 месяцев терапии во всех группах наблюдения выявлено достоверное (p<0,05) снижение до нормализации агрегационной активности тромбоцитов. Уменьшение спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов составило 13,7% и 6,2% соответственно в 1 группе наблюдения, 22,8% и 9,1% -во 2 группе, 11,9% и 4,4 % - в 3 группе, 17,3- в 4 группе (p< 0,05). Стати-

стически значимых различий в степени снижения исходно повышенной интенсивности спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов у пациентов всех групп наблюдения не обнаружено.

Изменение реологических свойств крови у пациентов привело к достоверному снижению исходно повышенной вязкости крови на всех скоростях сдвига: 200об/с, 100об/с, 20об/с.- в 1-ой группе на 11,6%; 11,4%, 9,5% соответственно (все p<0,05), во 2-й - на 26,7% (p<0,05), 17,1%, 11,2% (все p<0,05); в 3-й - на 12%, 11,1%, 9,2% (все p<0,05); в 4-й -20,3%, -10,7%, -7,8% (все p<0,05). При этом изучаемые показатели существенно приблизились к нормальным значениям, но не достигли их. Кроме того, увеличился индекс деформируемости эритроцитов (ИЭ) на 5,6% (p>0,05), 5,9% (p>0,05), 5,1% (p>0,05), 5,4% (p>0,05) при достоверном (p<0,05) уменьшении индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ) на 8,7%, 9,8%, 8,1%, 8,4% в первой, второй, третьей и четвертой группах соответственно что указывает на улучшение реологических свойств крови. Таким образом, наиболее существенные положительные изменения в тромбоцитарном звене гемостаза и реологических свойствах крови были получены при применении олмесартана, как в моно-, так и в комбинированной терапии с индапамидом.

В связи с тем, что в работе применялся тиазидоподобный диуретик индапамид, который может привести к метаболическим нарушениям, была проанализирована динамика липидного спектра до и после лечения. В результате проведенного анализа, во всех группах отмечались благоприятные тенденции в липидном спектре, однако динамика изучаемых показателей не носила достоверный характер (таблица №4). Было получено снижение общего холестерина, его атерогенных фракций (ЛПНП, ЛПОНП), триглицеридов и прирост ЛПВП, что в целом привело к снижению индекса атерогенности на

Таблица 3. Межгрупповое сравнение динамики показателей СМАД (Δ, %)

Показатель.	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.	P1-2	P1-3	P2-4
Среднесут.САД	-14,9	-17,1	-12,1	-13,7	p>0,05	p>0,05	p<0,05
Среднесут.ДАД	-9,7	-14,3	-7,5	-9,1	p<0,05	p<0,05	P<0,05
ЧСС	-1,9	-3,1	-3,1	-2,9	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ВГИ САД	-47,1	-49,4	-23,9	-36,7	p>0,05	p<0,05	p<0,05
ВГИ ДАД	-33,2	-32,9	-8,7	-17,4	p>0,05	P<0,01	p<0,01
ВУП САД	-8,7	-17,6	-6,0	-10,4	p<0,01	p>0,05	p<0,01
ВУП ДАД	-10,2	-14,1	-6,1	-12,2	p<0,05	p<0,05	p>0,05
СУП САД	-5,2	-43,5	-8,8	-9,4	p<0,05	p<0,01	p<0,01
СУП ДАД	-6,5	-45,2	-10,7	-11,9	p<0,05	p<0,01	p<0,01

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови у больных АГ I-II с ХНТ к концу 6 месяца терапии

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ОХ	239,5±14,9(-9,6)	237,3±15,3(-14,3)	276,3±15,6 (-7,7)	238,2±16,9 (-8,1)
ТГ	188,3±9,6(-10,1)	188,0 ±9,5(-7,2)	201,6 ± 11,9(-4,8)	194,1± 8,8(-6,8)
ЛПВП	47,3±4,2(+ 8,9)	60,9±4,2(+10,1)	58,5±4,3 (+ 6,4)	59,1±4,2(+8,3)
ЛПОНП	43,3±4,4(-7,8)	42,9±6,4(-11,2)	50,5 ±6,3(-7,0)	50,6±5,9 (-6,3)
ЛПНП	149,1±12,2(-9,3)	146,6±10,3(-8,6)	172,1±11,5 (-6,9)	157,1±10,4(-7,5)
Индекс атерогенности	4,0±0,3(-14,9)	4,0±0,2(-14,8)	4,3 ± 0,5(-6,5)	4,7±0,2(-6,9)

Данные представлены - $M \pm sd$, (Δ %)

ОХ - общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

14,9%, 14,8%, 6,5% и 6,9% в первой, второй, третьей и четвертой группах соответственно.

Максимальный положительный эффект на показатели липидного профиля плазмы крови отмечался у пациентов, принимавших комбинацию БРА олмесартана и тиазидоподобного диуретика индапамида. Преобладание благоприятного воздействия сочетанного применения этих препаратов на липидный состав плазмы, что указывает на их метаболическую нейтральность и безопасность.

Установлено, что утолщение ТИМ более 75-перцентилля для возраста, пола, расы ассоциировано с повышенным риском развития ССО и фатального исхода независимо от традиционных факторов риска [25]. Мета-анализ Lorenz M. W et al. продемонстрировал значительное увеличение риска развития инфаркта миокарда в 1,26 раза и инсульта в 1,32 раза на каждое стандартное отклонение увеличения ТИМ [26].

При изучении влияния указанной терапии на динамику ТИМ общей сонной артерии были получены следующие результаты, представленные в таблице №5.

Как видно из таблицы, наиболее выраженный вазопротективный эффект был получен в группе больных принимавших олмесартан как в моно-, так и в комбинации с индапамидом. Таким образом, полученные результаты исследования указы-

вают на улучшение структуры и функции сосудистой стенки у больных с АГ в сочетании с ХНТ.

Влияние различных схем терапии на течение ХНТ у больных с АГ.

С этой целью исследуемые группы были распределены по степени ХНТ: 1 степень тугоухости была выявлена у 10 (13,3%) пациентов, 2 степень – 31 (41,3%), 3 степень – 30 (40%) и 4 степень – 4 (5,3%). Шум различной интенсивности беспокоил 62 больных (82,6 %).

На фоне проводимой терапии к 6 месяцу наблюдения было достигнуто улучшение аудиометрических показателей во всех 4 группах наблюдения (таблица №6).

В 1 группе средняя слуховая чувствительность в области низких частот улучшился в среднем на 12,3 ± 1,1дБ, в области средних - на 14,1 ± 1,3дБ, высоких - на 13,9 ± 1,5дБ. Во 2-й группе - в области: низких частот улучшился в среднем на 12,2 ± 1,2 дБ, средних - на 13,7 ± 1,3дБ, высоких - на 13,2 ± 1,4дБ. В 3-й группе слух в области: низких частот улучшился в среднем на 8,3 ± 1,2дБ, средних - на 9,3 ± 1,2дБ, высоких - на 8,7 ± 1,5дБ. В 4-й группе слух в области: низких частот улучшился в среднем на 8,4 ± 1,3дБ, средних - на 9,5 ± 1,4дБ, высоких - на 8,6 ± 1,6дБ. Динамика указанных показателей носила

Таблица 5. Изменение показателя комплекса ТИМ к концу 6 месяца терапии (n=75)

Группа	$M \pm sd$, Δ % ТИМ	p
1	0,87 ± 0,04(-18,2)	p < 0,05
2	0,85 ± 0,04(-17,4)	p < 0,05
3	0,95 ± 0,03(-8,6)	p < 0,05
4	0,93 ± 0,04(-9,7)	p < 0,05

Данные представлены - $M \pm sd$, (Δ %)

ТИМ – толщина комплекса интима-медиа

Таблица 6. Изменение показателей тональной пороговой аудиометрии с АГ I-II степени с ХНТ (Δ , %)

Группа	Частоты 125-500Гц	Частоты 500 – 2000Гц	Частоты 4000 -8000Гц
1	-46,9**	-38,9**	-25,5*
2	-45,8**	-37,6*	-24,8*
3	-30,6*	-26,4*	-15,4*
4	-31,4*	-26,8*	-15,3*

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

достоверный характер во всех группах наблюдения ($p < 0,05$), особенно выраженная при применении в схемах лечения олмаесартана. Межгрупповые различия носили достоверный характер: $p(1-3) < 0,05$, $p(2-4) < 0,05$.

Ушной шум, как субъективный критерий, значительно влияющий на качество жизни, зачастую являлся доминирующей жалобой больных с АГ и ХНТ. При анализе полученных результатов исследования по динамике уровня шума на фоне различных схем терапии был получен более выраженный благоприятный эффект у больных 1-й и 2-й групп, получавших олмаесартан. Так, после 6-месячного лечения: в 1-й группе ушной шум исчез у 4 (20%), уровень шума снизился у 10 (50%), у 6 (30%) больных шум сохранился; во 2-й группе ушной шум исчез у 4 (22%), уровень шума снизился у 10 (56%), у 4 (22%) больных шум сохранился; в 3-й группе шум не исчез ни у одного больного, уровень шума снизился у 9 (45%), у 11 больных (55%) шум сохранился; в 4-й группе - не исчез ни у одного больного, уровень шума снизился у 8 больных (47%), у 9 (53%) - шум сохранился на прежнем уровне.

Заключение

Проведенное исследование показало, что олмаесартан более эффективен при лечении АГ у больных с ХНТ, поскольку не только эффективно снижает АД и нормализует его суточный профиль, но и существенно влияет на уменьшение ТИМ, положительно влияет на агрегационную активность тромбоцитов, вязкость крови и липидный обмен, что в том числе приводит к улучшению слуха и уменьшению ушного шума.

Список литературы





1. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2007; 25 (6): 1105–1187.
2. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Banegas J.R. et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289(18): 2363-2369.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3:5-26.
4. Чазова И.Е., Карпов Ю.А и др. Эффективность и безопасность комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертензии в условиях реальной клинической практики: первые результаты российского наблюдательного исследования ЭКСТРА. *Кардиологический вестник*. 2010; 5 (8) 1: 72-81.
5. Wolf-Maier K., Cooper R.S., Kramer H. et al. Hypertension Treatment and Control in Five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004; 43: 10–17.
6. Shalnova S.A., Deev A.A., Oganov R.G. Monitoring arterial hypertension in Russia. *Circulation* 2006; 113 (21): f83–84.
7. Левина Ю.В., Красюк А.А. Транскраниальная стимуляция в лечении нейросенсорной тугоухости // *Вестник отоларингологов*. - Материалы Российской конференции отоларингологов. - 2002. - С.152.
8. Сичкарева Т.А. Роль плазмафереза в лечении пациентов с сенсоневральной тугоухостью / Т.А. Сичкарева, В.В. Вишняков, Д.Е. Кутепов // *Вестн. оторинолар.* - 2009. - № 3. - С. 34-36.
9. Пятакина О.К. Актуальные вопросы клинической аудиологии. - 1998.
10. Saner H.E, Wurbel H., Gurtner H.P., Mahler F. Increased peripheral vasoconstrictor reaction upon local cold in patients with coronary heart disease // *International Journal of Microcirculation, Clinical and Experimental* 1989. - Apr;8(2):127-134.
11. Богданец С.А. Этиологические и патогенетические аспекты нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза. : Автореф. дис. канд. мед. наук. - Москва, 2005; С 15-16.
12. Карпов Ю.А., Блокаторы ангиотензиновых рецепторов. // *РМЖ. Кардиология*. - 2007. - том 15, № 6. - С. 1434 – 1437.
13. Vegter S., Nguyen N.H., Visser S.T. et al. Compliance, Persistence, and Switching Patterns for ACE inhibitors and ARBs. *Am J Manag Care* 2011; 17(9): 609-616.
14. Mancia G., Seravalle G., Grassi G. Tolerability and treatment compliance with angiotensin II receptor antagonists. *American Journal of Hypertension*. 2003; 16(12): 1066-1073.
15. Zannad F., Fay R. Blood pressure-lowering efficacy of olmesartan relative to other angiotensin II receptor antagonists: an overview of randomized controlled studies. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2007; 21(2):181-190
16. Fabia MJ, Abdilla N, Oltra R et al. Antihypertensive activity of angiotensin II AT1 receptor antagonists: a systematic review of studies with 24 h ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of Hypertension* 2007; v.25:1327-1336.
17. Heagerty A.M., Mallion J.M. Olmesartan medoxomil in elderly patients with essential or isolated systolic hypertension : efficacy and safety data from clinical trials. *Drugs Aging*. 2009;26(1):61-76
18. Mediavilla J.D., Fernandez-Torres C., JaOn Aguila F. et al. Efecto del olmesartán medoxomilo sobre la rigidez arterial en pacientes con hipertensión arterial. *Medicina Clinica (Barcelona)*. 2007; 128: 726-729.
19. Smith D.H., Dubiel R., Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *American Journal of Cardiovascular Drugs : Drugs, Devices, and Other Interventions*. 2005, 5(1): 41-50.
20. Gong H.P., Zhang W., Li L. et al. Possible Beneficial Effect of Olmesartan Medoxomil on Left Atrial Function in Patients with Hypertension *Clinical drug investigation* 2008 ; 28 (4): 241-249.
21. Stumpe K.O., Agabiti-Rosei E., Zielinski T. et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2007; 1 (2): 97-106.
22. Fliser D., Buchholz K., Haller H. Antiinflammatory effects of angiotensin II subtype 1 receptor blockade in hypertensive patients with microinflammation. *Circulation* 2004; 110: 1103–1107.
23. Fliser D., Wagner K.K., Loos A. et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2005, vol. 16, n4, 1135-1140.
24. Trask A.J., Ferrario CM. Angiotensin-(1-7): pharmacology and new perspectives in cardiovascular treatments. *Cardiovasc Drug Rev*. 2007; 25(2): 162-76. 162-174.
25. De Groot E., van Leuven S.I., Duivenvoorden R. et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 280-288.
26. Lorenz M.W., Markus H.S., Bots M.L. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115:459-467.

Небиволол 5 мг № 14, 28

Небилет®



Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ¹

-  **НЕБИЛЕТ® – β_1 -адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами¹**
-  **Улучшает коронарный кровоток и давление наполнения ЛЖ у пациентов с АГ²**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа^{3*}**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо²**



Краткая инструкция по применению препарата Небилет®. МНН: небиволол. Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор бета-1-адренорецепторов. Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии). Способ применения и дозы: внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от приема пищи, заливая достаточным количеством воды. Средняя суточная доза для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин); кардиогенный шок; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающаяся хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). С осторожностью: почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.; стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. Побочные эффекты: (частые; более подробно информацию см. в инструкции препарата): головная боль; головокружение; повышенная утомляемость; слабость; парестезии; тошнота; запор; диарея.

* По данным постмаркетингового наблюдательного исследования YESTONO³

¹ инструкция по применению препарата (04.06.2012)

² ESH/ESC Guideline for management of arterial hypertension, 2013, doi:10.1093/eurheartj/ehf151

³ Schmidt A.C. et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO study. Clin Drug Invest. 2007; 841-849.

ООО «Берлин-Хем/А. Менарини» 123317, Москва, Пресненская набережная, дом 10, БЦ «Башня на Набережной», блок Б. Тел.: (495) 785-01-00,

факс: (495) 785-01-01; <http://www.berlin-chemie.ru> Подробная информация по препарату содержится в инструкции по применению от 04.06.2012.

Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. Nebilet_mod, утв. в печать 30.10.2013.

 **БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В.С. Жданов, И.П. Дробкова, И.Е. Галахов

НИИ клинической кардиологии имени А.Л.Мясникова
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

EPIDEMIOLOGICAL-MORPHOLOGICAL RESEARCH OF ATHEROSCLEROSIS

V.S. Zhdanov, I.P. Drobkova, I.E. Galakhov

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research
and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: задачей эпидемиологических морфологических исследований атеросклероза является изучение его распространенности в различных популяциях населения. Эти исследования имеют своей целью установление частоты и выраженности атеросклеротических поражений в определенных участках артериальной системы и изучение различных факторов (факторов риска), влияющих на развитие атеросклеротического процесса.

Материалы и методы: проведены повторные эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза по программе ВОЗс интервалом 25 лет и 40 лет в пяти городах Европы и некоторых городах бывшего Советского Союза с учетом этнического состава населения. В исследовании использован визуально-планиметрический метод.

Результаты исследования: при повторном исследовании через 25 и 40 лет выявлено ускоренное развитие атеросклероза у мужчин большинства городов, за исключением мужчин Праги и Мальме. У аборигенов Ашхабада, Бишкека и Якутска атеросклероз был значительно менее выраженным, чем у неаборигенов в тех же городах в 1-м и 2-м исследованиях. Ускоренное развитие атеросклероза в азиатских популяциях сопровождалось увеличением площади липидных пятен, в европейских популяциях различия между исследованиями по площади липидных пятен в аорте и коронарных артериях были значительно меньшими. Для 2-го исследования было характерным увеличение частоты и площади кальциноза в аорте и коронарных артериях, что сочеталось с увеличением частоты коронарных стенозов. Группа практически здоровых людей, умерших от случайных причин, может быть использована в настоящее время для эпидемиологических морфологических исследований атеросклероза, с целью изучения естественного развития атеросклероза в популяции.

Заключение: установлен факт: атеросклероз является достаточно мобильным процессом. Существенные изменения темпов его развития на популяционном уровне могут происходить уже на протяжении 20-25 лет, т.е. на протяжении жизни одного поколения. Это обстоятельство является важным для понимания возможностей воздействия на течение атеросклероза у человека, влияя на различные факторы риска заболевания.

Ключевые слова: атеросклероз, ИБС, эпидемиология, морфология, коронарные артерии, аорта, факторы риска.

SUMMARY

Aim: the aim of epidemiological-morphological research of atherosclerosis is to analyze the disease spread in various human populations, evaluate the frequency and severity of atherosclerotic lesions in given areas of arterial bed, and assess the effects of various risk factors on atherosclerosis progression.

Subjects and methods: the research was performed in various ethnic populations according to the WHO program at 25- and 40-year intervals in five European and several cities of the formed Soviet Union. Visual-planimetric method was used.

Results: acceleration of atherosclerosis development was revealed in male populations of all studied cities with exception of Prague and Malmo. Atherosclerosis was much less pronounced in native populations of Ashkhabad, Bishkek and Yakutsk than in nonabogines at both phases of the research. Accelerated development of atherosclerosis in Asian populations manifested itself as an increase in the lipid spot square in the aorta and coronary arteries in comparison with European populations. At the second stage of the research, an increase in the frequency and square of aortic and coronary calcinoses coincided with an increase in the frequency of coronary stenoses. Practically healthy individuals died of various causes can be the subjects of epidemiological-morphological research to study the development of atherosclerosis in a population.

Conclusion: considerable changes in the rate of atherosclerosis development at the population level occur within a 20-25-year period, i.e., within one generation. This is important for controlling atherosclerosis rate by modifying its various risk factors.

Key words: atherosclerosis, CHD, epidemiology, morphology, coronary arteries, aorta, risk factors.

Сведения об авторах

Дробкова Ираида Петровна	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.
Галахов Игорь Евгеньевич	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.
Ответственный за связь с редакцией: Жданов Валентин Сергеевич	д.м.н., руководитель лаборатории патоморфологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, 121609, Москва, ул. Осенняя, д.2, кв.105, тел. 414 65 82, E-mail: vs.zhdanov@cardio.ru

Введение

Основной причиной развития инфаркта миокарда, сосудистых поражений головного мозга и нижних конечностей является атеросклероз (Ат), приводящий к стенозированию обтурации соответствующих артерий. Массовый характер распространения атеросклероза у населения большинства стран, начало развития заболевания задолго до клинических его проявлений, несомненная зависимость его развития от многих кардиоваскулярных факторов риска — все это определяет целесообразность и практическую значимость проведения эпидемиологических исследований Ат [1,2,3].

Основной задачей эпидемиологических морфологических исследований Ат является изучение его распространенности в различных популяциях населения. Эти исследования имеют своей целью не только установление частоты и выраженности атеросклеротических поражений в определенных участках артериальной системы, но и изучение различных факторов (факторов риска), влияющих на развитие атеросклеротического процесса. В этой связи эпидемиологические исследования включают не только непосредственную характеристику Ат, но и получение о каждом умершем максимально полной информации (профессия, масса сердца, толщина подкожного жирового слоя, употребление алкоголя, курение, масса тела, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета и др.).

В течение последних десятилетий заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях населения большинства регионов России остается высокой. Эти заболевания являются причиной 57% всех смертей населения страны. В структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний ИБС и цереброваскулярные заболевания составляют 85%. [4, 5]. С другой стороны, во многих западных странах за тот же период произошло заметное снижение смертности от ИБС [6,7]. Значительно возросшее число операций коронарного шунтирования и баллонной ангиопластики коронарных артерий, возможно, послужило одной из причин снижения смертности от ИБС в некоторых странах. Однако до сих пор мало известно об эволюции за этот период одной из основных причин ИБС - атеросклерозе коронарных артерий. Для изучения изменений в динамике развития Ат, то есть его эволюции, у мужчин различных городов было проведено повторное эпидемиологическое морфологическое исследование Ат на аутопсийном материале спустя 25 и 40 лет [8, 9].

Материалы и методы

Эпидемиологические исследования Ат, основанные на изучении аутопсийных материалов, были проведены по про-

грамме Международного атеросклеротического проекта (МПА) и по аналогичной программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в пяти городах Европы [10,11], а также в некоторых городах бывшего Советского Союза [1,2].

Первое исследование проведено в 1963-1966 гг., второе — в 1985-1989 гг. Повторные эпидемиологические морфологические исследования Ат с интервалом 25 лет были проведены в следующих европейских городах - Мальме (Швеция), Прага (Чехия), Рига, Таллинн, Тарту, Харьков, Ялта (города бывшего СССР) и азиатских городах — Ашхабад, Бишкек, Иркутск, Якутск. В городах Средней Азии и Якутске учитывался также и этнический состав населения (аборигены — А и неаборигены — НА). Всего во всех городах изучены сосуды от 7470 (1-й этап) и 9600 (2-й этап) мужчин в возрасте 20-59 лет соответственно. Процент исследованных умерших в возрасте 20-59 лет в большинстве городов составлял 70-90%.

В трех городах (Москва, Рязань и Якутск) повторные исследования Ат аорты и коронарных артерий были проведены с интервалом 40 лет (1963-1966 гг. и 2004-2006 гг.) [8,9].

В исследовании использован визуально-планиметрический метод [12]. Оценка выраженности атеросклеротических поражений производилась в процентах к площади интимальной поверхности изучаемого сосуда. Определяли частоту и площадь следующих атеросклеротических поражений: липидные пятна и полоски (ЛП), фиброзные бляшки (ФБ), осложненные поражения (ОП), кальциноз (К). Последние три вида поражений (ФБ, ОП и К) составляли возвышающиеся поражения (ВП), являющиеся интегральным показателем тяжести Ат. Кроме того, регистрировался стеноз коронарных артерий более чем на 50% просвета.

Проводилось изучение Ат в грудной аорте (ГА), брюшной аорте (БА), нисходящей и огибающей ветвях левой коронарной артерии (НЛКА и ОЛКА), правой коронарной артерии (ПКА).

Результаты и обсуждение

Анализ отдельных типов Ат поражений (ЛП, ФБ, ОП и К) проводился с учетом возраста и пола исследуемых лиц. Определяли частоту и степень выраженности (площадь) этих поражений.

ЛП имелись в обеих частях аорты во всех изученных случаях. Максимальная площадь ЛП была у мужчин в возрасте 20-29 лет, с увеличением возраста она постепенно уменьшалась. Средняя площадь ЛП в обеих частях аорты в возрасте 20-29 лет варьировала в разных городах в пределах 15-25% от интимальной поверхности.

Различия по площади **ЛП в аорте** у мужчин европейских городов между 1-м и 2-м исследованиями в большинстве сравнений (78,5%) были незначительными, только в 5,4%

случаев они были существенно большими в 1-м исследовании и в 16,1% — во 2-м. Напротив, у мужчин азиатских городов выявлено значительное увеличение площади ЛП в аорте во 2-м исследовании в большинстве сравнений (51,8%).

Средняя площадь ЛП в коронарных артериях была небольшой и занимала 4-5% интимальной поверхности. У мужчин азиатских городов в 50% сравнений площадь ЛП в коронарных артериях оказалась существенно большей во 2-м исследовании (в европейских городах — только в 8,9%), в 1-м исследовании площадь ЛП была большей в 14,5% и 7,2% сравнений, соответственно.

Частота и площадь **возвышающихся поражений (ВП)**, включающих в себя ФБ, ОП и К, закономерно увеличивались с возрастом во всех изучаемых сосудах. Во 2-м исследовании в аорте и коронарных артериях ВП встречались чаще и занимали большую площадь у мужчин во всех городах, за исключением Мальме и Праги (табл. 1, 2). С увеличением возраста различия в площади ВП между 1-м и 2-м исследованиями возрастали и у мужчин в возрасте 40-49 и 50-59 лет эти различия были почти всегда статистически значимыми.

Ускоренное развитие **ВП в коронарных артериях** во 2-м исследовании отмечено уже, начиная с возраста 20—29 лет у мужчин Иркутска, Риги, Таллинна, Тарту, Ашхабада; у молодых мужчин в других городах различия между исследованиями по площади ВП были несущественными. Поскольку ФБ составляла основную часть ВП, то все изменения их у мужчин между исследованиями полностью повторяют таковые для ВП.

Площадь ОП у мужчин 40—59 лет в БА во 2-м исследовании была большей, однако различия по площади ОП в коронарных артериях между исследованиями были несущественными в большинстве сравнений.

Площадь кальциноза в аорте и коронарных артериях была одинаковой в обоих исследованиях только у мужчин Иркутска, однако в остальных городах она была большей во 2-м исследовании. Увеличение площади кальциноза (К) в аорте и коронарных артериях во 2-м исследовании было более значительным у мужчин европейских городов, чем у мужчин азиатских городов. Так, увеличение во 2-м исследовании К в БА суммарно для всех европейских городов произошло на 111%, в НЛКА — на 70%, тогда как в азиатских городах только на 46% и 39% соответственно. Напротив, увеличение площади ФБ во 2-м исследовании было более значительным у мужчин в азиатских городах (БА — 43%, НЛКА — 60%), чем у мужчин европейских городов (БА — 12%, НЛКА — 10%). В этих условиях индекс ФБ/К оказался существенно меньшим у мужчин европейских городов во 2-м исследовании, тогда как у мужчин азиатских городов различия по величине этого индекса между 1-м и 2-м исследованиями были более значительными (табл. 2). Эти данные указывают на большую кальцификацию атеросклеротических поражений у мужчин европейских городов по сравнению с мужчинами азиатских городов.

Частота коронарных стенозов во 2-м исследовании по сравнению с 1-м была большей во всех городах. В обоих исследованиях они чаще отмечались у мужчин европейских городов, чем у мужчин азиатских городов. Частота стенозов в НЛКА у мужчин 40—59 лет всех городов в 1-м исследовании была 12,0%, во 2-м-24,9%; в ПКА — 7,4% и 13% соответственно.

Суммированные данные по эволюции Ат в изученных популяциях у лиц молодого (20-39 лет) и среднего возраста (40—59 лет), произошедших за 25-летний период, показывают, что Ат в большинстве популяций населения был более тяжелым во 2-м исследовании. Не было выявлено существенных различий

Таблица 1. Площадь возвышающихся поражений (в % от интимальной поверхности) в брюшной аорте (БА) и нисходящей ветви левой коронарной артерии (НЛКА) у мужчин 40—59 лет в некоторых европейских и азиатских городах в 1-м и 2-м исследованиях

Город	Исследование	БА		НЛКА	
		Возраст, годы			
		40-49	50-59	40-49	50-59
Мальме	1-е	31,5	50,5	30,5	39,4
	2-е	36,9	61,5*	20,7*	35,9
Прага	1-е	39,3	52,0	44,1	51,3
	2-е	35,5	59,5	36,2	53,7
Рига	1-е	22,1	39,2	27,8	40,3
	2-е	35,3*	51,0*	36,2*	45,4*
Ялта	1-е	23,7	42,7	27,4	32,6
	2-е	30,3*	50,6*	36,4*	46,6*
Бишкек аборигены	1-е	9,3	21,5	7,4	26,1
	2-е	18,6*	26,5*	14,7*	40,8*
неаборигены	1-е	19,1	34,9	14,0	31,5
	2-е	33,0*	46,1*	28,3*	37,1*
Иркутск	1-е	32,3	41,1	21,6	29,8
	2-е	43,3*	49,2*	31,5*	35,6*
Якутск аборигены	1-е	6,8	16,0	8,8	22,6
	2-е	17,7*	33,7*	21,7*	37,6*
неаборигены	1-е	25,7	40,5	20,4	30,1
	2-е	34,7*	51,0*	32,8*	42,9*

Примечания. * $P < 0,05$ при сравнении с 1-м исследованием.

Таблица 2. Величина изменений, произошедших за 25 лет(между 1-м и 2-м исследованиями) площади фиброзных бляшек (ФБ), кальциноза (К) (в % от интимальной поверхности) и индекса ФБ/К в брюшной аорте (БА) и нисходящей ветви левой коронарной артерии (НЛКА) у мужчин в возрасте 40-59 лет в европейских и азиатских городах

Города	Сосуды	Исследование	Площадь ФБ	Изменения между иссл. (%)	Площадь К	Изменения между иссл. (%)	Отношение ФБ/К	Изменения между иссл. (%)
Европейские	БА	1-е	31,1	12,0	1,8	111,0	16,9	55,0
		2-е	34,9		3,8		9,3	
	НЛКА	1-е	32,7	10,0	2,6	70,1	12,6	70,0
		2-е	36,1		4,1		8,8	
Азиатские	БА	1-е	21,3	43,0	1,5	46,0	13,7	0,7
		2-е	30,4		2,2		13,8	
	НЛКА	1-е	18,9	60,0	18	39,0	10,5	15,7
		2-е	30,3		2,5		12,1	

между исследованиями по ВП в коронарных артериях у мужчин Праги, более того у мужчин Мальме отмечено снижение площади ВП в НЛКА во 2-м исследовании.

Повторные исследования Ат аорты и коронарных артерий, проведенные в трех городах (Москва, Рязань и Якутск) с интервалом 40 лет, выявили аналогичную закономерность в развитии Ат., т.е. на 2-м этапе исследования отмечена большая выраженность Ат аорты и коронарных артерий умерших. Значительный прирост площади атеросклеротических поражений наблюдался за счет ВП во всех возрастных группах (Табл. 3).

В большинстве городов ускоренное развитие Ат у мужчин отмечалось в аорте и коронарных артериях уже с 20-летнего возраста. Только у аборигенов Бишкека и Якутска, имеющих в 1-м исследовании самый низкий уровень развития Ат, ускоренное развитие Ат во 2-м исследовании наблюдалось, начиная с возрастной группы 40-49 лет, а у неаборигенов этих городов — с 30 лет. Различия в выраженности Ат между группами аборигенов и неаборигенов, отмеченные в 1-м исследовании, сохранялись и во 2-м исследовании. Можно полагать, что этнические особенности, которые характерны для некоторых групп людей, не защищают их от воздействия атерогенных факторов. Сходные данные получены японскими исследователями, проводившими изучение атеросклероза в японской популяции с интервалом в 13 лет [13].

Итак, при повторных исследованиях отмечены значительные изменения в темпах развития Ат в коронарных артериях у мужчин в разных городах. Так, площадь ВП в НЛКА у мужчин Мальме снизилась на 19%, у мужчин Праги осталась практически на том же уровне, в других европейских городах существенно увеличилась — на 16-35%. Это привело к тому, что мужчины Мальме, имеющие один из высоких показателей Ат в 1-м ис-

следовании, во 2-м исследовании оказались в группе городов с более низким уровнем Ат.

Как и в европейских городах, ускоренное развитие Ат отмечено и у мужчин азиатских городов, особенно у лиц в возрасте старше 40 лет: причем у вторых темпы прогрессии ВП в коронарных артериях были более значительными, чем у мужчин европейских городов.

В развитии ИБС большое значение имеют коронарные стенозы. В 1-м исследовании [2] была показана высокая корреляция между частотой коронарных стенозов и площадью К, ФБ и ОП ($r=0,5, 0,37$ и $0,31$ соответственно). Во 2-м исследовании частота коронарных стенозов увеличилась и также наблюдалась высокая их корреляция с коронарным К, выраженность которого была часто существенно большей во 2-м исследовании. Однако это не всегда сопровождалось одновременным увеличением в коронарных артериях площади ФБ. Иногда увеличение частоты коронарных стенозов было отмечено при меньшей площади ФБ (у мужчин Мальме) или при равной площади ФБ в обоих исследованиях (у мужчин Праги).

Отношение площади ФБ к площади К (индекс ФБ/К) было более низким во 2-м исследовании у мужчин европейских городов, то есть 1% площади К соответствовала меньшей площади ФБ (в 1-м исследовании для НЛКА этот индекс равнялся 12,6, во 2-м — только 8,8). У мужчин азиатских городов изменения индекса ФБ/К между исследованиями были значительно меньшими, чем у мужчин европейских городов, т.к. у первых увеличение площади ФБ в коронарных артериях сочеталось со сходным увеличением площади К.

По ряду городов (Иркутск, Харьков, Ашхабад, Бишкек, Якутск) было возможным провести сравнительные исследования Ат у практически здоровых мужчин, умерших от случай-

Таблица 3. Средняя площадь ВП в брюшной аорте и нисходящей ветви левой коронарной артерии (в % к площади интимы) по возрасту 20-59 лет в сравниваемых городах

Город	Брюшная аорта			Нисходящая ветвь левой коронарной артерии		
	I этап	II этап	% прироста	I этап	II этап	% прироста
Рязань	11,6	18,3	57,8	15,3	21,0	37,3
Москва	10,3	20,7	101,0	10,8	16,5	52,8
Якутск (А)	6,4	10,8	68,8	8,2	12,6	53,7
Якутск (НА)	15,6	19,6	25,6	12,9	21,0	62,8

Примечания. А – аборигены, НА – неаборигены

ных причин в 1-м и 2-м исследованиях. Изучение материалов по этой группе позволяет исключить влияние на развитие АТ различных заболеваний. Группа практически здоровых людей в наибольшей степени отражает естественное развитие АТ в популяциях населения. Приведенные в табл. 5 данные по площади ЛП и ВП у мужчин этой группы полностью совпадают с данными по всей популяции: у мужчин во всех указанных городах, где было проведено изучение группы практически здоровых людей, отмечено ускоренное развитие АТ у лиц 40—59 лет, у мужчин 20—39 лет — различия были менее значительными (Табл. 4).

Причины увеличения тяжести АТ у мужчин в изученных популяциях многообразны и связываются в основном с частотой различных факторов риска АТ и ИБС. Роль отдельных факторов довольно четко проявлялась у мужчин многих городов. Так, во 2-м исследовании отмечено увеличение числа мужчин с избыточной массой тела, с сахарным диабетом [8]. С учетом темпов роста распространенности этого заболевания эксперты ВОЗ прогнозируют, что число больных сахарным диабетом к 2030 г. увеличится в 1,5 раза и достигнет 380 миллионов человек [14].

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как один из главных факторов в развитии атеросклероза и связанных с ним осложнений. Проведенные повторные эпидемиологические исследования АТ по аутопсийным материалам в некоторых европейских городах (Мальме, Таллин, Ялта, Прага) позволили изучить изменения в выраженности АТ у лиц с АГ, произошедшие за 25-летний период, частоту сочетания АГ с ИБС, как основной причины смерти.

В группе лиц с АГ, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, не выявлено различий в выраженности АТ аорты между 1-м и 2-м исследованиями, но отмечено ускоренное развитие АТ в коронарных артериях во 2-м исследовании — площадь ВП была соответственно 54,2% и 60,8%, ($P < 0,05$). Полученные данные об изменениях в прогрессии АТ в различных популяциях не позволяют прямо связать эти изменения с частотой АГ в этих популяциях. Так, у мужчин Мальме за 25-летний период отмечено существенное снижение выраженности АТ в коронарных артериях, хотя частота АГ была одинаковой в 1-м и 2-м исследованиях

(19,8 и 20,0%). У мужчин Праги за 25-летний период не выявлено существенных изменений в выраженности АТ аорты и коронарных артерий, вместе с тем частота АГ во 2-м исследовании у них была несколько большей. У мужчин Таллинна и Ялты тяжесть АТ была существенно большей во 2-м исследовании, однако частота АГ у мужчин в этих городах мало изменилась за период между 1-м и 2-м исследованиями [2,8].

Во 2-м исследовании в группе мужчин с АГ оказалось характерным снижение числа случаев с сердечно-сосудистых заболеваний. АГ в комбинации с сердечно-сосудистыми заболеваниями, как причина смерти (преимущественно ИБС), у мужчин отмечалась значительно чаще в 1-м, чем во 2-м исследовании — 77,2% и 46,2% соответственно, ($P < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о более благоприятном течении АГ во 2-м исследовании, по сравнению с 1-м и могут быть связаны с успехами в лечении АГ [15].

Фундаментальные исследования АТ на клеточном и молекулярном уровне, проведенные в течение последних десятилетий, указывают на значение многих факторов в патогенезе АТ: изменения состояния сосудистой стенки, нарушения липидного обмена, генетические факторы, нарушения рецепторного аппарата клеток и др. [16,17]. Эти исследования послужили основой для разработки и внедрения новых лекарственных средств и методов лечения АТ [18,19,20]. Следует ожидать, что отмеченное выше может привести к изменению течения АТ и удлинению жизни не только у отдельных индивидов, но и к изменению выраженности АТ на популяционном уровне.

В настоящее время, в связи со значительным сокращением аутопсийных исследований лиц, умерших от различных заболеваний, проведение эпидемиологических морфологических исследований АТ значительно затруднено. Вместе с тем, было показано, что такие исследования могут быть проведены в настоящее время при изучении группы практически здоровых лиц, умерших от насильственных причин и не имеющих каких-либо признаков хронических заболеваний. Эта группа может рассматриваться в какой-то мере идеальной для характеристики естественного развития АТ («факторы болезней» здесь являются минимальными или исключаются). Такие ис-

Таблица 4. Площадь ЛП и ВП (в % к интимальной поверхности) в НКЛА у практически здоровых мужчин в разных городах в 1-м и 2-м исследованиях

Города	Исследование	ЛП		ВП	
		Возраст (годы)		Возраст (годы)	
		20-39	40-59	20-39	40-59
Иркутск	1-е	3,3	3,2	8,8	22,1
	2-е	3,1	2,8	10,4	24,3
Харьков	1-е	3,4	3,6	5,6	19,3
	2-е	4,2	5,2*	7,8	25,0*
Бишкек (А)	1-е	1,7	1,8	2,1	10,7
	2-е	1,7	4,0*	1,4	24,8**
Бишкек (НА)	1-е	2,1	2,1	7,3	19,1
	2-е	1,7	2,6	7,8	31,3*
Якутск (А)	1-е	1,4	3,8	5,0	9,0
	2-е	2,5	4,1	3,2	15,7**
Якутск (НА)	1-е	1,5	2,1	9,4	17,8
	2-е	2,6	3,5	8,7	30,9*

Примечания. НА — неаборигены, А — аборигены. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

следования, т.е. характеристика Аг у практически здоровых мужчин, были проведены в г. Рязани в 2006-08 гг. Результаты этих исследований показали, что Аг у мужчин Рязани имел существенно более тяжелую выраженность по сравнению с исследованиями 40-летней давности [9]. Следует полагать, что группа практически здоровых людей в настоящее время может быть использована для эпидемиологических морфологических исследований Аг в различных популяциях.

Заключение

Приведены результаты повторных эпидемиологических исследований Аг по аутопсийным материалам с интервалом 25 лет у мужчин европейских (Мальме, Прага, Рига, Таллинн, Тарту, Харьков, Ялта) и азиатских (Ашхабад, Бишкек, Иркутск, Якутск) городов. В гг. Москве, Рязани, Якутске повторные исследования проведены с интервалом 40 лет.

— Данные настоящего исследования указывают на то, что течение Аг в популяциях населения, особенно мужского, может значительно изменяться на протяжении жизни одного поколения людей.

— На 2-м этапе исследования выявлено ускоренное развитие Аг у мужчин большинства городов, за исключением мужчин Праги и Мальме.

— У аборигенов Ашхабада, Бишкека и Якутска Аг был значительно менее выраженным, чем у неаборигенов тех же городах в 1-м и 2-м исследованиях.

— Изменения выраженности коронарного Аг, наблюдавшиеся в различных популяциях населения за 25-летний период, сопровождались однонаправленными изменениями смертности в этих популяциях от ИБС и других заболеваний, связанных с Аг.

— Ускоренное развитие Аг в азиатских популяциях сопровождалось увеличением площади ЛП, в европейских популяциях различия между исследованиями по площади ЛП в аорте и коронарных артериях были значительно меньшими.

— Для 2-го исследования было характерным увеличение частоты и площади кальциноза в аорте и коронарных артериях, что сочеталось с увеличением частоты коронарных стенозов.

— Группа практически здоровых людей, умерших от случайных причин, может быть использована в настоящее время для эпидемиологических морфологических исследований Аг, с целью изучения естественного развития Аг в популяции.

Эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза с интервалом 25 и 40 лет у мужчин европейских и азиатских городов были поддержаны Российской Академией медицинских наук, Королевской Шведской Академией науки, Академией наук Чешской Республики, Всемирной Организацией Здравоохранения и выполнялись при активном участии наших коллег и друзей, внесших неоценимый вклад в организацию и проведение настоящих исследований:

А.М. Вихерта – член корреспондент РАМН, Москва, Россия; Стернби Н.Г. (Sternby Nils H.) – профессор Лундского Университета, Мальме, Швеция; Обри Р. Кагана (Aubrey R. Kagan) – профессор, Женева ВОЗ, Стокгольм; Я. Душковой – профессор, Карлов Университет, Прага, Чешская Республика; Е.Е. Матовой – д.м.н., Москва, Россия; А.М. Лифшица – д.м.н., Ялта, Россия; В.П. Алексеева – д.м.н., Якутск, Россия; В.А. Аргунова – д.м.н., Якутск, Россия; Б.Н. Цибея – проф., Иркутск, Россия; М.М. Маревичева – к.м.н., Рязань, Россия. С.Х. Хамитова – д.м.н., Бишкек, Киргизия; В.Т. Лямцева – проф., Бишкек, Киргизия; Н.В. Бердниковой – проф. Ашхабад, Туркмения; В.А. Волкова – д.м.н., Рига, Латвия; А.С. Семенова – проф., Таллинн, Эстония.

1. Автандилов Г.Г. Динамика атеросклеротического процесса у человека. — М.: Медицина, 1970.
2. Вихерт А.М., Жданов В.С., Матова Е.Е., Аптекарь С.Г. Географическая патология атеросклероза. М.: Медицина, 1981.
3. Роуз Дж.А., Блэкберн Г., Гиллум Р.Ф. и соавт. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Медицина, 1984.
4. Лисицын Ю.П. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и образ жизни. В кн.: Косицкий Г.И. (ред.) Профилактическая кардиология. М.: 1987; с. 21–68.
5. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России. В кн.: Сердечно-сосудистая патология. Современное состояние проблемы. М.: Медиа Медика, 2009; с. 174–183.
6. Thorn T. J., Epstein F.H., Feldman J. J., Leaverton P. E. Trends in total mortality and mortality from heart disease in 26 countries from 1950 to 1978. Intern. J. Epidemiol. 1985; 4: 510—520.
7. Pyorala K., DeBacker G., Graham J. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Atherosclerosis. 1994; 110: 121—161.
8. Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. М: Триада-Х, 2002.
9. Жданов В.С., Маревичев М.М. Проведение мониторинга атеросклероза аорты и коронарных артерий у практически здоровых людей. Кардиол. Вестн. 2007; 2:43–48.
10. Mc Gill H.C. Jr.ed. The Geographic Pathology of atherosclerosis. Lab. Invest. 1968; 18: 463–653.
11. Каган А., Стернби Н.Г., Уемура К. и соавт. Атеросклероз аорты и коронарных артерий в пяти городах. Бюлл. ВОЗ 1977; 5–6: 425–584.
12. Вихерт А.М., Жданов В.С. Атеросклероз при различных заболеваниях. М.: Медицина, 1976.
13. Imakita M. et al. Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis. 2001; 155: 487—497.
14. Дедов И.И., Александров А.А. Сахарный диабет, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. В кн.: Академик Е.И. Чазов Е.И., член-корреспондент РАМН Кухарчук В.В., профессор Бойцов С.А. (ред.) Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. М.: Медиа Медика, 2007; с. 98–127.
15. Чазова И.Е., Ратова М.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии. М.: МедиаМедика, 2007.
16. Чазов Е.И. История изучения атеросклероза: истины, гипотезы, спекуляции. Тер. Арх. 1998; 9: 9–16.
17. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. М.: Реафарм, 2005.
18. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М: Медицина, 2000.
19. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней. Кардиол. Вестн. 2010; 1: 12–20.
20. Чазов Е., Терещенко С., Голицин С. Неотложная кардиология (профессиональная медицина). М.: ЭКСМО, 2011.

ПОВЫШЕНИЕ МАРКЕРОВ НЕКРОЗА МИОКАРДА ВСЛЕДСТВИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАНОВОЙ АНГИОПЛАСТИКИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ОДНОЛЕТНИЙ ПРОГНОЗ

О. Ю. Миронова

Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова
ФГБУ РКНПК МЗ РФ

THE RISE OF CARDIAC BIOMARKERS DUE TO PLANNED PCI AND 1-YEAR PROGNOSIS

O. Mironova

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research
and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить частоту инфаркта миокарда 4a типа и перипроцедурного повреждения миокарда в российской популяции и их прогностическую значимость в течение 12 месяцев.

Материал и методы. Скринингу были подвергнуты 281 человек с показаниями для проведения КАГ с возможным ЧКВ. В исследование были включены 183 человека со стабильной ИБС, у которых определялся уровень маркеров некроза миокарда после ангиопластики. Были сформированы по три группы больных в зависимости от степени повышения тропонина и МВ-КК (I группа – показатель в норме, II группа – от 1 до 3 верхних границ нормы (УЛН), III – выше 3 УЛН). В случае повышения маркеров повторно проводились ЭХО-КГ и МРТ сердца.

Результаты. Частота развития ИМ 4a типа в изучаемой группе пациентов с ХИБС составила 10,7%. Частота развития повреждения миокарда после ЧКВ составила 14%. В результате дискриминантного анализа была получена прогностическая модель, позволяющая судить о вероятности развития перипроцедурного повреждения миокарда: $0,871 * \text{Пол} + 0,516 * \text{ФК стенокардии} + 0,022 * \text{Возраст} - 0,011 * \text{СКФ} + 0,27 * \text{Количество пораженных сосудов} > 2,731$. ИМ типа 4a не увеличивает смертность в течение 1 года.

Заключение. Развитие ИМ 4a типа (при принятых критериях его диагностики) и повреждения миокарда после ЧКВ не увеличивают вероятность летального исхода и развития декомпенсации имеющейся ХСН в течение ближайших 12 месяцев. По полученным данным в российской популяции в нашей выборке подъем маркеров некроза миокарда после ЧКВ в отсутствие иных клинических и инструментальных данных за ОКС, не влияет на прогноз заболевания в течение 1 года.

Ключевые слова: тропонин, МВ-КК, перипроцедурный инфаркт миокарда, инфаркт миокарда 4a типа, инфаркт миокарда после ЧКВ, чрескожные коронарные вмешательства, однолетний прогноз.

SUMMARY

Aim. The aim of our study was to assess the prevalence and prognosis of myocardial infarction (MI) type 4a and myocardial damage due to planned PCI in Russian population.

Material and methods. 281 patients were screened before the enrollment in our study. 183 patients with stable CAD were included in our study whose levels of cardiac troponin I and MB-KK were studied after PCI. We divided patients into the groups according to their levels of cardiac troponin I after PCI (group I - no elevation, group II - elevation 1-3 upper limits of normal (ULN), group III - more than 3 ULN) and MB-KK (group I - no elevation, group II - 1-3 ULN, group III - more than 3 ULN).

Results. The prevalence of MI type 4a was 10,7% and periprocedural myocardial damage - 14% respectively. After performing the discriminant analysis we sought to build a prognostic model and calculate the formula of periprocedural myocardial damage probability: $0,871 * \text{gender (male = 0, female = 1)} + 0,516 * (\text{angina pectoris functional class}) + 0,022 * \text{age (years)} - 0,011 * \text{eGFR (MDRD)} + 0,27 * (\text{number of diseased coronary arteries}) \geq 2,731$. MI type 4a doesn't increase 1-year mortality according to our data.

Conclusion. MI type 4a (with chosen diagnostic criteria) and myocardial damage after planned PCI do not enhance the probability of death and CHF decompensation during 12 months after the procedure. According to our data, the cardiac biomarkers' rise after planned PCI without any other clinical and instrumental evidence doesn't influence the 1-year prognosis in Russian population.

Key words: troponin, CK-MB, periprocedural myocardial infarction, myocardial infarction type 4a, myocardial infarction after PCI, percutaneous interventions, 1-year prognosis

Сведения об авторах

Миронова
Ольга Юрьевна

врач-кардиолог отдела неотложной кардиологии Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, тел. (495) 414-68-04, e-mail: olgav39@yandex.ru

Вступление

В практике современного кардиолога все больше места уделяется различным высокотехнологичным методам диагностики и лечения, в частности, коронарной ангиопластике. С увеличением количества проводимых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) соответственно увеличивается и количество осложнений, возникающих как непосредственно в ходе процедуры, так и после нее, в частности, количество перипроцедурных повреждений миокарда.

Частота развития такого осложнения ЧКВ как инфаркт миокарда 4а типа составляет, по данным разных авторов, от 5 до 30% [1] в зависимости от избираемых диагностических критериев. В 2007 году было опубликовано второе определение инфаркта миокарда, а также его классификация на типы [2], которая была пересмотрена в 2012 году (см. таб. 1) [3]. Основным дополнением 2007 года стало требование документировать четкий подъем и снижение уровня маркеров некроза миокарда (желательно, тропонина).

В 2012 году критерием развития инфаркта миокарда типа 4а стал подъем уровня тропонина не в 3, а в 5 раз выше нормы.

Широко изучается влияние на прогноз перипроцедурного инфаркта миокарда. Многие авторы предпочитают ориентироваться на степень подъема МВ-КК после ЧКВ. Однако, имеющиеся данные очень разнородны (см. таб. 2) как по выбираемым верхним границам нормы (ВГН), так и по количеству пациентов в выборке и продолжительности наблюдения.

Таблица 1. Универсальная классификация ИМ [3]

Тип 1. Спонтанный инфаркт миокарда.

В патогенезе спонтанного инфаркта миокарда лежит разрыв атеросклеротической бляшки, ее изъязвление, развитие эрозии или диссекция, с последующим развитием тромбоза внутри просвета одной или более коронарных артерий, приводящее к снижению коронарного кровотока или эмболии дистального коронарного русла, ведущее к развитию некроза миокарда. Пациент может страдать как тяжелой ИБС, так и ИБС без обструкции коронарных артерий или вообще ее не иметь.

Тип 2. Инфаркт миокарда вторичный, обусловленный дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением.

В случае развития повреждения миокарда с некрозом, когда в отсутствие ИБС имеется дисбаланс между поступлением кислорода к миокарду и/или потребностью в нем (например, эндотелиальная дисфункция, спазм коронарных артерий, эмболия, тахи/брадикардии, анемия, дыхательная недостаточность, гипотензия или гипертензия с/без ГЛЖ).

Тип 3. Инфаркт миокарда, осложнившийся смертью в отсутствие данных о маркерах некроза миокарда.

Сердечная смерть с предшествующей клинической картиной ишемии и предполагаемыми ишемическими изменениями на ЭКГ или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Смерть наступала до получения образцов крови, до начала подъема маркеров некроза миокарда.

Тип 4а. Инфаркт миокарда, связанный с проведением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

ИМ, ассоциированный с проведением ЧКВ, определяется в случае подъема уровня тропонина выше 5 верхних границ нормы (ВГН) у пациентов с нормальными исходными значениями или при подъеме тропонина более, чем на 20% в случае исходно повышенных значений тропонина при их стабильном или снижающемся уровне. Кроме того, необходимыми для постановки диагноза являются либо клинические признаки ишемии миокарда, либо вновь выявленные изменения ЭКГ ишемического характера или вновь появившаяся БЛНПГ, либо ангиографические признаки закрытия коронарной артерии или крупной ее ветви либо признаки эмболии или "slow-flow/no-flow", либо признаки потери жизнеспособного миокарда или нарушения локальной сократимости по данным инструментальных методик.

Тип 4б. ИМ, обусловленный тромбозом стента.

ИМ, ассоциированный с тромбозом стента, определяемый по данным коронарной ангиографии или аутопсии в случае развития ишемии миокарда и характерной динамики маркеров некроза миокарда при наличии как минимум одного значения, превышающего ВГН.

Тип 5. ИМ, связанный с проведением операции коронарного шунтирования (КШ).

ИМ, ассоциированный с операцией КШ 10 верхних границ нормы (ВГН) у пациентов с нормальными исходными значениями. Кроме того, необходимыми для постановки диагноза являются либо появление патологического зубца Q или вновь появившаяся БЛНПГ, либо ангиографические признаки закрытия шунта или нативной коронарной артерии, либо признаки потери жизнеспособного миокарда или нарушения локальной сократимости по данным инструментальных методик.

До сих пор остается не до конца изученной как частота инфаркта миокарда 4а типа и перипроцедурного повреждения миокарда в российской популяции, так и их прогностическая значимость, что и стало целью нашей работы.

Материалы и методы

В исследование были включены 183 человека со стабильной ИБС, находившиеся на стационарном лечении в клинических отделениях НИИ кардиологии им. А. Л. Мясникова, которым было выполнено ЧКВ, у 178 человек имелись данные о маркерах повреждения миокарда как до, так и после вмешательства. Скринингу были подвергнуты 281 человек с показаниями для проведения КАГ с возможным ЧКВ. У 98 больных перехода из КАГ в ангиопластику не было либо в связи с отсутствием показаний, либо по причине тяжести поражения коронарного русла, либо из-за технической невозможности проведения вмешательства.

Критерии включения в исследование

1. Мужчины и женщины 18-80 лет, больные ИБС, которым показано проведение ТБКА.
2. Нормальный (или стабильный) уровень сердечных тропонинов перед проведением ТБКА.
3. Согласие больного на участие в исследовании и последующее наблюдение в течение 1 года.

Таблица 2. Влияние перипроцедурного ИМ (диагностированного по уровню МВ-КК) на смертность.

Исследование	Количество пациентов	Продолжительность наблюдения	Значимый подъем уровня МВ-КК	Комментарий
Abdelmeguid и соавт. [4]	4664	4,8 лет	> 2 ВГН	Подъем КК ассоциировался с осложнениями ЧКВ (например, эмболией, закрытием боковых ветвей, нестабильностью гемодинамики, вмешательства на венозных шунтах, диссекция)
Akkerhuis и соавт. [5]	8838	6 месяцев	> 1 ВГН	Повышение КК ассоциировалось с повышением смертности
Brener и соавт. [6]	3573	4,5 года	> 1 ВГН	Повышение смертности коррелируется с повышением уровня КК
Dangas и соавт. [7]	4085	1 год	> 5 ВГН	Повышение смертности зарегистрировано в группе пациентов как с нормальной, так и сниженной ФВ ЛЖ
Ghazzal и соавт. [8]	15637	10 лет	> 3 ВГН	Риск непосредственных осложнений ангиографии выше у пациентов с подъемом КК
Hong и соавт. [9]	1056	1 год	> 1 ВГН	Повышение смертности у пациентов с перипроцедурным ИМ, даже при отсутствии осложнений во время ЧКВ и на госпитальном этапе
Jeremias и соавт. [10]	5850	1 год	> 8 ВГН	Нет влияния ИМ 4а типа на смертность при исключении из анализа осложненных ЧКВ
Kini и соавт. [11]	2873	3 года	> 5 ВГН	Подъем тропонина не влиял на смертность
Kong и соавт. [12]	373	> 3,5 года	> 1,5 ВГН	Относительный риск сердечно-сосудистой смерти 1,05 при увеличении КК на каждые 100 ЕД/л
Saucedo и соавт. [13]	900	1 год	> 5 ВГН	Увеличение смертности при развитии ИМ 4а типа
Stone и соавт. [14]	7147	2 года	> 8 ВГН	Развитие Q-образующего ИМ – наиболее важный предиктор смертности, подъем К не коррелировал с появлением зубца Q или 2-х-летней смертностью
Tardiff и соавт. [15]	3535	6 месяцев	> 1 ВГН	Подъем КК ассоциировался с ростом смертности, частотой ИМ и повторной реваскуляризации
Topol и соавт. [16]	2099	3 года	> 1 ВГН	Повышение смертности коррелируется с повышением уровня КК
Авакян Э. И. [17]	85	1 год	> 1 ВГН	Подъем тропонина не влиял на сердечно-сосудистую смертность
Акинина С. А. [18]	124	4,3 года	> 1 ВГН	Повышение смертности коррелирует с повышением уровня МВ-КК, в отличие от тропонина Т.

Критерии исключения из исследования:

1. Острый коронарный синдром (ОКС) в течение предшествующих 6 месяцев.
2. Реваскуляризация КА в течение предшествующих 6 месяцев.
3. Тяжелые сопутствующие заболевания, самостоятельно влияющие на прогноз: хроническая почечная (креатинин > 200мкмоль/л) и/или печеночная недостаточность (АЛТ > 200 ЕД/л), злокачественные новообразования и т.д.
4. Противопоказания к проведению инвазивных обследований и методов лечения.
5. Нежелание больного участвовать в исследовании.

Всем больным, имеющим показания для проведения коронарной ангиографии (КАГ) с возможной ангиопластикой коронарных артерий, проводились общеклиническое обследование, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ до вмешательства, определялись показатели общего, биохимического анализа крови, коагулограммы, в частности исходные уровни тропонина I, МВ-КК, КК общей, креатинина, С-реактивного белка и BNP. Части пациентов (17 больным, которым было выполнено ЧКВ, и 14 – без показаний для проведения ЧКВ) было выполнено МСКТ коронарных артерий.

После проведения ЧКВ при отсутствии клинических и ангиографических осложнений вмешательства, ЭХО-КГ повторно не проводилось. Всем больным определялись уровни тропонина I, КК, МВ-КК, креатинина на следующие сутки после вмешательства. В случае развития осложнений процедуры (ангинозных болей во время вмешательства, появление новых изменений ЭКГ, закрытие боковой ветви, диссекция, тромбоз, ‘no-reflow’) повторно проводилась ЭХО-КГ, МРТ сердца.

Дизайн исследования схематично представлен на рисунке 1.

В исследование включались пациенты с клинической картиной ХИБС. При этом предварительное обследование, включающее общеклинические исследования, а также уровень сердечных тропонинов и биохимических маркеров воспаления, МСКТ, УЗИ сердца были выполнены у всех 281 больного до и у 44 пациентов с подъемом тропонина и после вмешательства.

Исследование уровня сердечных тропонинов, КК и МВ-КК проводилось до ТБКА и через 12-24 часа после неё.

Прогноз заболевания для каждой из групп определялся по результатам годичного наблюдения за больными. В качестве его критериев рассматривались общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин, а также частота

развития повторных ИМ (в том числе и вне бассейна стентированной артерии), сердечной недостаточности, возврат стенокардии.

Рентгенконтрастная коронарная ангиография и вентрикулография

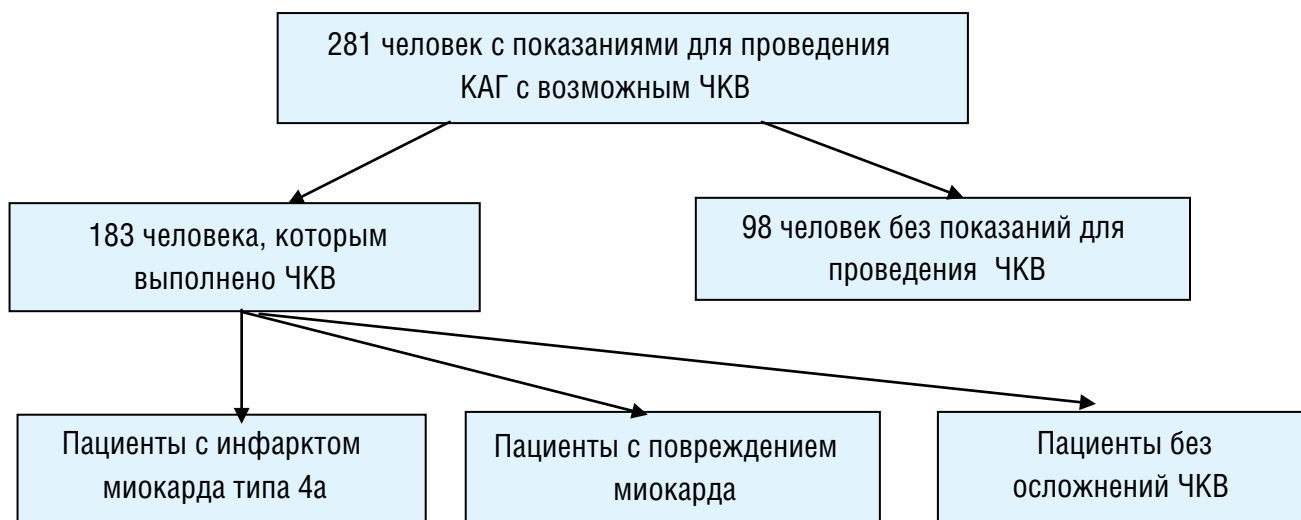
Коронарная ангиография проводилась в катетеризационной лаборатории на аппаратах Allura Xper, FD 20/10, 10/10 (Philips, Германия) и Axiom Artis zee (Siemens, Германия). Исследование проводилось после стандартной премедикации. Коронарография выполнялась по методике Judkins [19] или Amplatz [20] диагностическими катетерами 5F, 6F (Cordis, Boston Scientific) трансфеморальным или трансрадиальным доступами. Контрастное вещество (Омнипак-350, Nycomed Amersham, Великобритания или Оптирей, Тусо/Healthcare, США) вводили в коронарные артерии от руки в количестве от 5 до 8 мл на каждую инъекцию. При этом стремились к тому, чтобы оптимальное контрастирование продолжалось не менее 3 кардиоциклов, и был очевиден рефлюкс контрастного вещества в аорту. Для каждого пациента выбирались оптимальные проекции для визуализации коронарного русла (минимум 5 проекций для левой коронарной артерии и 3-4 для правой коронарной артерии). Съемка коронарных артерий производилась с частотой 25 кадров в секунду. В течение всего исследования регистрировали ЭКГ в 6-12 стандартных общепринятых отведениях. Вентрикулография левого желудочка при необходимости производилась в двух проекциях: в правой косой проекции под углом 30° и в левой косой проекции под углом 60° с частотой 25 кадров в секунду.

При визуальном анализе коронарограмм оценивали основные коронарные артерии и их ветви, определяли тип кровоснабжения, калибр, положение и характер контуров коронарных артерий. Степень поражения сосудистого русла определяли визуально и количественно с помощью программ коронарного компьютерного анализа «HICOR» (Siemens, Германия) и «QCA-Plus» (Sunders Systems, США).

Оценивались изменения в стволе ЛКА, передней нисходящей артерии, огибающей и правой коронарной артериях.

Для количественного коронарного анализа ангиография пораженного сегмента сосуда выполнялась в двух проекциях. Выбирались проекции с наименьшим укорочением пораженного сегмента. Незаполненный контрастом катетер использовался как устройство калибровки. Средний должный диаметр

Рисунок 1. Дизайн исследования



стенозированного сегмента сосуда, минимальный диаметр сосуда и процент стеноза по диаметру рассчитывались по алгоритмам Системы автоматического анализа коронарограмм (CAAS) [21]. Протяженность стеноза определялась по осевой потере просвета более чем на 50% от должного диаметра сосуда. При множественных поражениях в одном сосуде их считали различными, если между ними было не менее 10 мм непораженного участка, в противном случае поражение считали единым. Гемодинамически значимым считалось поражение коронарной артерии $\geq 70\%$ по диаметру, ствола ЛКА $\geq 50\%$ по диаметру, неровностями контуров считали изменения просвета коронарных артерий на 30% по диаметру. Использовалась классификация атеросклероза КА по количеству пораженных сосудов (одно-, двух- и трехсосудистое). К многососудистым поражениям относили наличие стеноза более 70% по диаметру сосуда в двух из главных коронарных артерий (правая коронарная, огибающая или передняя нисходящая). КАГ была выполнена всем пациентам, включенным в исследование.

Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием

Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика проводилась трансфеморальным или трансрадиальным доступом по методу Gruentzig [22, 23]. В начале ЧКВ гепарин вводился всем пациентам болюсом (5000 ЕД) через катетер в аорту и продолжал вводиться далее под контролем активированного времени свертывания (АВС). Эффективность гепаринотерапии оценивалась по активированному частичному тромбoplastиновому времени (АЧТВ), которое увеличивали не менее чем в 2,5 раза от исходного (оптимально 250 – 300 секунд), или по АВС, которое удлиняли до 300 секунд и более. Через интродюсер проводили проводниковый катетер Judkins или Amplatz размерами 6F – 7F. Монорельсовый баллонный катетер доставляли в место стеноза коронарной артерии по предварительному проведенному коронарному проводнику. Размеры баллона подбирались в соответствии с протяженностью стеноза и средним диаметром непораженного сегмента коронарной артерии, примыкающего к месту стенозирования. Середина баллона устанавливалась в место максимального сужения, дилатация проводилась давлением от 6 до 18 атмосфер, продолжительность раздуваний была от 10 до 30 секунд. После дилатации выполнялась имплантация стента. Части пациентам выполняли прямое стентирование без преддилатации.

Диаметр стента подбирался по исходной КАГ или после баллонной преддилатации в соотношении 1:1 к должному диаметру пораженного сегмента. При необходимости, для полного расправления стента с достижением максимального прилегания к сосудистой стенке, выполнялись последующие дилатации некомплаентными баллонными катетерами под давлением до 26 атмосфер. Проводилась контрольная КАГ в двух ортогональных проекциях.

Блокатор IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов монафрам у больных с высоким риском осложнений ЧКВ применялся в болюсной внутривенной дозе 0,25 мг/кг во время процедуры.

Для оценки эффекта инвазивного лечения применялась шкала TIMI [91]: TIMI 0 – отсутствие антеградного кровотока, TIMI 1 – частичное просачивание контраста ниже точки окклюзии, TIMI 2 – контрастирование сосуда с замедленным наполнением дистального русла, TIMI 3 – нормальный кровоток.

Стентирование считалось оптимальным, если после него

восстанавливался кровоток 3 степени по классификации TIMI с остаточным стенозом менее 30% по диаметру при отсутствии ангиографически видимых диссекций, и не требовалось проведения дополнительных процедур. Субоптимальным результатом считается остаточный стеноз от 30% до 50% по диаметру с кровотоком не менее TIMI 2. Неоптимальным результатом метода считается остаточный стеноз более 50% по диаметру и/или коронарный кровоток менее TIMI 2.

После проведения вмешательства все пациенты находились в блоке интенсивного наблюдения (БИН). Срок пребывания в БИН определялся тяжестью основного заболевания и наличием осложнений. За время наблюдения пациентам проводились повторные анализы крови, в т.ч. с определением маркеров некроза миокарда, креатинина, мочевины крови, электролитов, гемоглобина и эритроцитов, а также ЭКГ, ЭХО-КГ и другие исследования в зависимости от конкретной клинической ситуации.

В анализ вошли только пациенты, которым была выполнена коронарная ангиопластика.

Эхокардиография

ЭХО-КГ выполнялась на аппарате Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, США) с использованием пакета программного обеспечения EchoPAC. ЭХО-КГ в двухмерном режиме выполнялась по стандартной методике из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси ЛЖ) с частотой кадров 50-70/мин. В качестве показателя глобальной систолической функции ЛЖ оценивали показатель глобальной деформации и скорости деформации во время систолы в продольном направлении (Global Longitudinal Strain/Strain Rate) и по окружности (Global Circumferential Strain/Strain Rate). В режиме кинопетли регистрировали как минимум 2 сердечных цикла, а затем выполняли оценку деформационных свойств миокарда ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью новой ультразвуковой технологии – методики отслеживания зернистости миокарда с последующим автоматизированной визуализацией функции (АВФ). Обязательным условием проведения исследования было получение четких границ эндокарда в апикальной позиции для последующего анализа. ЭХО-КГ проводилась всем пациентам до проведения коронарной ангиографии.

Определение тропонина I

Сердечный тропонин I определялся с помощью теста ARCHITECT STAT Troponin-I (Abbott Laboratories, США). В основе теста лежит хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ) для количественного определения сердечного тропонина I (сТnI) в плазме и сыворотке крови человека на системе ARCHITECT i с протоколом STAT. Анализ является двухступенчатым. На первой стадии смешиваются образец и парамагнитные микрочастицы, сенсibilизированные антителами против тропонина I. Сердечный тропонин I, находящийся в образце, связывается с микрочастицами, сенсibilизированными антителами против тропонина I. После инкубации и промывки на второй стадии добавляется конъюгат антител против тропонина I, меченных акридином. После следующего цикла инкубации и промывки к реакционной смеси добавляется притриггерный и триггерный растворы. Получаемая в результате хемилюминесцентная реакция измеряется в относительных световых единицах (ОСЕ).

Между количеством сТnI в образце и ОСЕ, выявленных оптической системой ARCHITECT i, существует прямая зависимость. Концентрация тропонина I рассчитывается относительно стандартной кривой, установленной калибраторами с известными концентрациями сТnI.

Определение МВ-КК

МВ-КК определяли с помощью теста ARCHITECT STAT CK-MB (Abbott Laboratories, США). В основе теста лежит хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах (ХИАМ) для количественного определения МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в плазме и сыворотке крови человека на системе ARCHITECT i с протоколом STAT. Биологические принципы методики аналогичны вышеописанному в пункте 2.2.6.

Статистическая обработка материала

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-ым и 75-ым процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами), вычислением отношения шансов. Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), t-критерий Стьюдента, критерий Шеффе множественных сравнений (сравнение более чем двух групп).

Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна-Уитни, H-тест по Краскелу и Уоллису.

Для поиска предикторов повышения тропонина и МВ-КК после вмешательств проводился дискриминантный анализ. Качество классификационной функции оценивалось точностью метода, количеством исходных параметров и по результатам прогнозирования.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США).

Информация, содержащаяся в протоколах, вводилась в компьютер вручную, после чего проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, были исправлены.

Учитывая небольшой объем выборки, за основу была взята классификация 2007 года [2]. К повреждению миокарда относили случаи подъема тропонина выше 1 ВГН, но менее 3 ВГН.

В зависимости от уровня тропонина после проведения ЧКВ пациенты были разделены на три группы:

- без подъема тропонина
- с подъемом тропонина от 1 до 3 верхних границ нормы (ВГН), что расценивалось как повреждение миокарда
- с подъемом тропонина выше 3 ВГН, что расценивалось как ИМ 4а типа.

В первую группу (группа I) вошло 134 человека, во вторую (группа II) – 25 человек, в третью (группа III) – 19 человек (см. рисунок 2).

Рисунок 2. Распределение больных по группам в зависимости от уровня тропонина

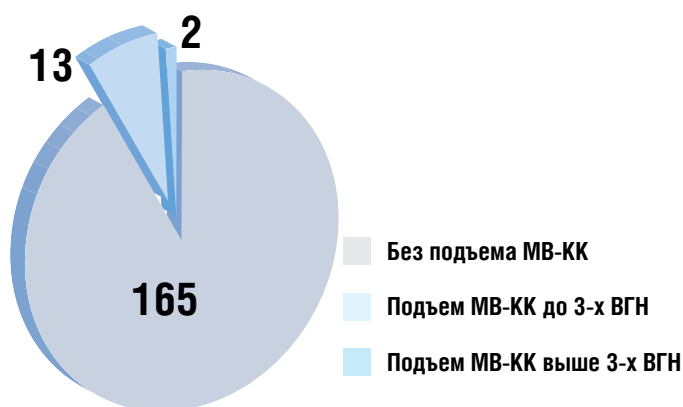


Полагая, что при оценке прогноза, тропонин может оказаться слишком чувствительным маркером, также мы распределили пациентов на группы в зависимости от уровня МВ-КК после ЧКВ.

Больные были разделены на группы в зависимости от степени повышения МВ-КК: выше 3 ВГН и выше 1 ВГН, но ниже 3х (см. рис. 3).

Количество больных, у которых были получены сведения об уровне КК и МВ-КК, было несколько меньше, чем с известным уровнем тропонина I до и после вмешательства (148 и 178 человек соответственно).

Рисунок 3. Распределение больных по группам в зависимости от уровня МВ-КК



Больные во всех группах были сопоставимы по полу, возрасту, курению и его стажу, наличию ожирения, АГ, гиперлипидемии, отягощенной наследственности, реваскуляризации (АКШ, ТБКА) в анамнезе, а также по проводимой терапии.

Неблагоприятные события регистрировали за время госпитализации, а затем через 12 месяцев. Пациенты приходили на осмотр или информация была получена по телефону. При каждом контакте с больным контролировалась принимаемая терапия.

Средний период наблюдения составил 1,2 года (от 8 до 21 месяца). За это время собраны сведения о 166 больных. Информацию о 17 пациентах получить не удалось.

Результаты

Достоверно чаще в течение года повторно госпитализировались пациенты с ИМ 4а типа ($p=0,009$, группа 1-3). Также достоверно чаще проводилась повторная реваскуляризация на пораженном сосуде и пораженном сегменте в группе с повышением МВ-КК от 1 до 3 ВГН ($p=0,03$), чем в группе без подъема МВ-КК ($p=0,01$). Подробная информация по прогнозу

пациентов, классифицированных как по тропонину, так и по уровню МВ-КК, представлена в таблицах 3-6.

В результате дискриминантного анализа была получена прогностическая модель, позволяющая говорить, что развитие перипроцедурного повреждения миокарда обусловлено влиянием пола ($=1$, женский), ФК стенокардии, возрастом, снижением СКФ, количеством пораженных сосудов.

Таблица 3. Показатели прогноза при классификации пациентов на группы по уровню тропонина.

Показатель прогноза	Без подъема тропонина	С повреждением миокарда	С ИМ 4а типа	p
Повторное вмешательство на целевой артерии	2%	4%	0%	0,6
Повторное вмешательство на целевом поражении	2%	4%	0%	0,6
Повторная госпитализация	15%	0%	25%	0,009
Повторная госпитализация в кардиологическое отделение	7%	0%	10%	0,1
Возврат стенокардии	25%	25%	25%	1,0
Декомпенсация ХСН	7%	8%	6%	0,8
Повторная госпитализация в кардиологическое отделение + возврат стенокардии	28%	25%	44%	0,2
Возврат стенокардии + декомпенсация ХСН	27%	29%	25%	0,8
Повторная госпитализация в кардиологическое отделение + возврат стенокардии + декомпенсация ХСН	31%	29%	44%	0,3

Таблица 4. Прогностическая характеристика изучаемых факторов риска (отношение шансов и 95% ДИ) при распределении пациентов на группы по уровню тропонина.

Показатель	Отношение шансов	95% Доверительный интервал (ДИ)
Пол	2,52	0,946-6,713
Курение	0,509	0,189-1,374
Наследственность	0,716	0,271-1,894
Ожирение	0,738	0,279-1,952
АГ	1,623	0,198-13,334
СД	1,899	0,659-5,472
НТГ	0,859	0,803-0,920
Гиперлипидемия	0,412	0,155-1,097
ХБП	1,633	0,596-4,479
ПИКС	1,2	0,458-3,146
АКШ в анамнезе	1,305	0,266-6,397
ТБКА в анамнезе	0,934	0,332-2,622
ХС ЛНП	0,856	0,176-4,159
Креатинин до ЧКВ	0,437	0,054-3,513
Тропонин до ЧКВ	0,12	0,078-0,185
ХС ЛВП < N	0,27	0,034-2,163
ТГ > N	0,489	0,134-1,788
ФК стенокардии (1-2)/(3-4)	1,528	0,583-4,006
Возраст свыше 75	1,621	0,323-8,140
Многососудистое поражение коронарных артерий	1,057	0,284-3,938
Установка более 1 стента	3,468	1,276-9,423
ИМТ > 30	0,61	0,226-1,646

Таблица 5. Показатели прогноза при классификации пациентов на группы по уровню МВ-КК.

Показатель прогноза	Без подъема МВ-КК	С повышением МВ-КК до 3 ВГН	С повышением МВ-КК ≥3 ВГН	p (при сравнении групп 1 и 2)
Повторное вмешательство на целевой артерии	2%	14%	0%	0,03
Повторное вмешательство на целевом поражении	1%	14%	0%	0,01
Повторная госпитализация	13%	18%	50%	0,6
Повторная госпитализация в кардиологическое отделение	6%	18%	50%	0,12
Возврат стенокардии	25%	27%	50%	0,85
Декомпенсация ХСН	6%	18%	0%	0,12
Повторная госпитализация в кардиологическое отделение + возврат стенокардии	27%	46%	100%	0,2
Возврат стенокардии + декомпенсация ХСН	27%	27%	50%	0,9965
Повторная госпитализация в кардиологическое отделение + возврат стенокардии + декомпенсация ХСН	30%	46%	100%	0,3

Таблица 6. Прогностическая характеристика изучаемых факторов риска (отношение шансов и 95% ДИ) при распределении пациентов на группы по уровню МВ-КК

Показатель	Отношение шансов	95% Доверительный интервал (ДИ)
Пол	1,916	0,613-5,987
Курение	0,847	0,273-2,628
Наследственность	0,847	0,273-2,628
Ожирение	0,429	0,127-1,447
АГ	1,026	0,124-8,526
СД	0,969	0,254-3,699
НТГ	0,571	0,071-4,623
Гиперлипидемия	0,465	0,148-1,455
ХБП	0,634	0,168-2,399
ПИКС	1,135	0,365-3,524
АКШ в анамнезе	0,921	0,881-0,963
ТБКА в анамнезе	1,438	0,448-4,611
ХС ЛНП	1,318	0,266-6,537
Креатинин до ЧКВ	0,636	0,078-5,169
Тропонин до ЧКВ	0,068	0,039-0,118
ХС ЛВП < N	0,996	0,203-4,893
ТГ > N	0,903	0,853-0,957
ФК стенокардии (1-2)/(3-4)	1,004	0,323-3,115
Возраст свыше 75	2,318	0,46-11,681
Многососудистое поражение коронарных артерий	2,143	0,267-17,22
Установка более 1 стента	1,583	0,51-4,918
ИМТ > 30	0,304	0,081-1,143

В соответствии с полученной моделью прогноза (см. табл. 7) была предложена формула, с помощью которой можно рассчитать вероятность развития перипроцедурного повреждения миокарда:

$$0.871 * \text{Пол} + 0.516 * \text{ФК стенокардии} + 0.022 * \text{Возраст} - 0.011 * \text{СКФ} + 0.27 * \text{Количество пораженных сосудов} \geq 2.731.$$

Риск подъема тропонина после ангиопластики при сумме баллов дискриминантной функции > 2.731 статистически зна-

чимо выше: отношение шансов (ОШ) = 3,22, ДИ (1,58-6,49).

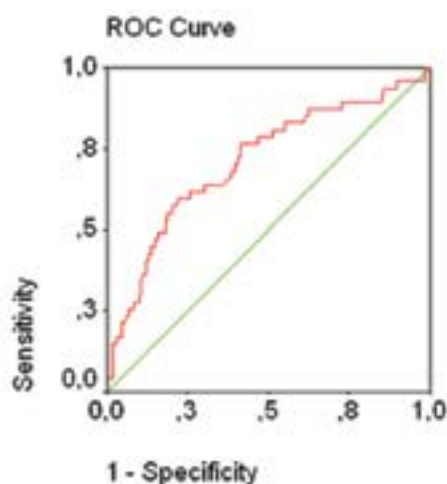
Дискриминантный анализ проводился пошаговым методом с постепенным «отсеиванием» факторов, имеющих незначительное влияние или низкую статистическую значимость. Прогностичность отрицательного результата составила 62,41%, прогностичность положительного результата составила 65,96%, точность – 63,33%. При ROC-анализе чувствительности и специфичности модели была определена

Таблица 7. Коэффициенты дискриминантной функции для определения модели прогнозирования перипроцедурного повреждения миокарда.

Суммарный показатель дискриминантной функции	Тропонин после ЧКВ в норме	Тропонин после ЧКВ > 0,4	Всего
< 2.731	83	16	99
%	83,84%	16,16%	
≥ 2.731	50	31	81
%	61,73%	38,27%	
Всего	133	47	180

точка деления 2,86, для которой получено оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (64% и 69% соответственно). Площадь под кривой составила 0,711 (0,62-0,801), $p=0,0001$ (см. рис. 4).

Рисунок 4. ROC-анализ чувствительности и специфичности полученной модели.



Динамика ЭКГ была зафиксирована у 21% пациентов с повышением уровня тропонина выше 3 ВГН и у 8% больных с подъемом выше границы нормы. Стоит подчеркнуть, что и в группе больных с нормальным уровнем маркеров некроза миокарда после ангиопластики была зафиксирована переходящая ишемическая динамика ЭКГ у 7% больных. При этом, в группе с ИМ 4а типа ангинозные боли сопровождали 63% вмешательств, в группе с повреждением миокарда – 8%, без повышения тропонина – 15%. В группах без подъема тропонина и с повреждением миокарда нарушения локальной сократимости по данным ЭХО-КГ выявлено не было (см. табл. 8).

Обсуждение полученных результатов

Частота развития ИМ 4а типа, выявленная в нашей работе, соответствует данным мировой литературы, где в среднем подъем тропонина выше 3 ВГН после ТБКА фиксируется от 4,6% [24] до 15,5% случаев [25]. Частота развития повреждения миокарда, оцениваемого по уровню тропонина I, также согласуется с мировым опытом – от 15% [25] до 44,2% [26]. Количество пациентов с ХБП растет с каждым годом [27]. Наличие ХБП и снижение уровня СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² явилось предпосылкой развития перипроцедурного повреждения миокарда и ИМ 4а типа не только по нашим данным, но и по данным мировой литературы [28]. Полученные результаты явились одним из факторов, вошедших в формулу расчета вероятности развития перипроцедурного повреждения

миокарда. Возможным объяснением этого факта может быть не только очевидно более тяжелый фон сопутствующих заболеваний, АГ, СД, но и сами особенности морфологии атеросклеротических бляшек у этих больных [29].

При разделении пациентов по уровню МВ-КК необходимо подчеркнуть, что в группу с повышением этого маркера в 3 и более раз вошло всего 2 человека, что ограничивает интерпретацию данных по этой группе пациентов.

Основными предикторами повышения тропонина после ЧКВ среди изученных являются наличие ХБП (в частности, сниженная СКФ < 60 мл/мин/1,73м²), женский пол, пожилой возраст, количество стентуемых сосудов и установленных стентов и стенокардия тяжелого течения. Что соответствует ранее изученным факторам развития ИМ 4а типа.

Наши результаты позволили математически описать вероятность развития повреждения миокарда после плановой ангиопластики (повышения тропонина выше 1 верхней границы нормы). Мы пришли к выводу, что к группе пациентов высокого риска развития перипроцедурного повреждения миокарда относятся пожилые женщины со сниженной СКФ и многососудистым поражением КА, страдающие стенокардией 3-4 ФК. Эти больные требуют более тщательной подготовки к ангиопластике и выбору оптимальной терапии.

Ни у одного больного при среднем периоде наблюдения 1,2 года не было зарегистрировано смертельного исхода или повторного инфаркта миокарда. Развитие ИМ 4а типа и повреждения миокарда, диагностированные по выбранным нами критериям, по нашим данным, не влияют на клиническое течение ИБС, а также не увеличивают вероятность развития декомпенсации имеющейся ХСН в дальнейшем. Однако, пациенты с ИМ 4а типа достоверно чаще повторно госпитализируются.

Отсутствие влияния повышения уровня тропонина после ангиопластики на смертность через 1 год соответствует данным, полученным ранее российскими исследователями [17].

Заключение

В ходе проведенной работы мы пришли к выводу, что развитие ИМ 4а типа (при принятых критериях его диагностики) и повреждения миокарда после ЧКВ не увеличивают вероятность летального исхода и развития декомпенсации имеющейся ХСН в течение ближайших 12 месяцев. Для выделения группы больных с клинически и прогностически значимым перипроцедурным поражением миокарда, необходим выбор иных, более «жестких», критериев ИМ 4а типа. По полученным данным в российской популяции в нашей выборке подъем маркеров некроза миокарда после ЧКВ в отсутствие иных клинических и инструментальных данных за ОКС, не влияет на прогноз заболевания в течение ближайших 12 месяцев.

Таблица 8. Изменения ЭКГ пациентов с осложнениями после ТБКА (разделение по уровню тропонина)

Группа пациентов	Ангинозные боли	Ангинозные боли + ЭКГ	Ангинозные боли + ЭКГ + ЭХО-КГ
Без повышения тропонина	15%	7%	0%
Повреждение миокарда	8%	8%	0%
ИМ 4а типа	63%	21%	16%

Список литературы

1. Миронова О. Ю. Инфаркт миокарда типа 4а. *Терапевтический архив* том 86, №9, 2014: с. 102-107.
2. Thygesen K, Alpert J. S., White H. D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J* 2007;28:2525-2538; *Circulation* 2007;116:2634-2653; *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173-2195.
3. Thygesen K., Alpert J. S., White H. D. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *JACC* 2012;60(16):1581-1598.
4. Abdelmeguid AE, Ellis SG, Sapp SK, Whitlow PL, Topol EJ. Defining the appropriate threshold of creatine kinase elevation after percutaneous coronary interventions. *Am Heart J*. 1996;131:1097-1105
5. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, Boersma E, Harrington RA, Lincoff AM, Simoons ML. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation*. 2002;105:554-556.
6. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1961-1967.
7. Dangas G, Mehran R, Feldman D, Stoyioglou A, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Fahy M, Lansky AJ, Stone GW, Leon MB. Postprocedure creatine kinase-MB elevation and baseline left ventricular dysfunction predict one-year mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2002;89:586-589.
8. Ghazzal Z, Ashfaq S, Morris DC, Douglas JS, Marshall JJ, King SB III, Weintraub WS. Prognostic implication of creatine kinase release after elective percutaneous coronary intervention in the pre-IIb/IIIa antagonist era. *Am Heart J*. 2003;145:1006-1012.
9. Hong MK, Mehran R, Dangas G, Mintz GS, Lansky AJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Creatine kinase-MB enzyme elevation following successful saphenous vein graft intervention is associated with late mortality. *Circulation*. 1999;100:2400-2405.
10. Jeremias A, Baim DS, Ho KK, Chauhan M, Carozza JP Jr, Cohen DJ, Popma JJ, Kuntz RE, Cutlip DE. Differential mortality risk of postprocedural creatine kinase-MB elevation following successful versus unsuccessful stent procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1210-1214.
11. Kini AS, Lee P, Marmur JD, Agarwal A, Duffy ME, Kim MC, Sharma SK. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol*. 2004;93:18-23.
12. Kong TQ, Davidson CJ, Meyers SN, Tauke JT, Parker MA, Bonow RO. Prognostic implication of creatine kinase elevation following elective coronary artery interventions. *JAMA*. 1997;277:461-466.
13. Saucedo JF, Mehran R, Dangas G, Hong MK, Lansky A, Kent KM, Satler LF, Pichard AD, Stone GW, Leon MB. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1134-1141.
14. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation*. 2001;104:642-647.
15. Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, Lincoff AM, Sigmon KN, Harrington RA, Mahaffey KW, Ohman EM, Teirstein PS, Blankenship JC, Kitt MM, Topol EJ. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention: IMPACT-II Investigators Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:88-96.
16. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Tcheng JE, Ellis SG, Kleiman NS, Ivanhoe RJ, Wang AL, Miller DP, Anderson KM, Califf RM. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin beta-3 blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. *JAMA*. 1997;278:479-484.
17. Авакян Э. И. «Малые повреждения миокарда» при плановом стентировании коронарных артерий сердца. Автореферат канд. мед. наук. – М., 2007. – с. 13-20.
18. Акинина С. А. Сравнительное прогностическое значение креатинфосфокиназы МВ-фракции и тропонина Т при диагностике перипроцедурного повреждения миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2012, 3(95): 19-24.
19. Amplatz K., Formanek G., Stranger P. et al. Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology* 1967; 89: 1040 – 1047.
20. Ambrose J, Winters S, Arora R et al. Coronary angiographic morphology in myocardial infarction: a link between the pathogenesis of unstable angina and myocardial infarction. *JACC* 1985; 6: 1233 – 1238.
21. Haase J, Escaned J, van Swijndregt E et al. Experimental validation of geometric and densitometric coronary measurements on the new generation Cardiovascular Angiography Analysis System (CAAS II). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1993; 30: 104 – 114.
22. Gruentzig A, Senning A, Siegenthaler W. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301: 61 – 68.
23. Gruentzig A, Turina M, Schneider J. Experimental percutaneous dilatation of coronary artery stenosis. *Circulation*, 1976; 54: suppl. 81.
24. Nallamothu BK, Chetcuti S, Mukherjee D, Grossman PM, Kline-Rogers E, Werns SW, Bates ER, Moscucci M. Prognostic implication of troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2003; 91:1272-1274.
25. Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Clark CE, Stone GW, Leon MB. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2000;85:1077-1082.
26. Cavallini C, Savonitto S, Violini R, Arraiz G, Plebani M, Olivari Z, Rubartelli P, Battaglia S, Niccoli L, Steffenino G, Ardissino D. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J*. 2005;26:1494-1498.
27. Миронова О. Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. *Терапевтический архив* том 85, №6, 2013: с. 90-95.
28. Kamugai S., Ishii H., et al. Impact of chronic kidney disease on the incidence of peri-procedural myocardial injury in patients undergoing elective stent implantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (3): 1059-1063
29. Miyagi M., Ishii H., et al. Impact of renal function on coronary plaque composition. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (1): 175-181

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ, ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ПАЛЬМИТИНОВОЙ И ОЛЕИНОВОЙ ЖИРНЫХ КИСЛОТ. ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА, БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ИНСУЛИН

В.Н. Титов

НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

PHYSICO-CHEMICAL AND FUNCTIONAL DIFFERENCES OF PALMITIC AND OLEIC FATTY ACIDS. PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS, BIOLOGICAL FOUNDATION FOR ITS PREVENTION, AND INSULIN

V.N. Titov

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

АННОТАЦИЯ

С позиций филогенетической теории общей патологии, если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5-7%, причина кроется в нарушении биологических функций и биологических реакций *in vivo* в ответ на воздействие внешней среды. С позиций общей биологии, высокий уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии, от атеросклероза (дефицита в клетках полиеновых жирных кислот, ПНЖК), это не более, чем вымирание части популяции *Homo sapiens* при адаптации к новым воздействиям внешней среды. Факторов нарушения биологической функции трофологии (питания), биологической реакции внешнего питания (экзотрофии) много; основным является афизиологично высокое содержание в пище насыщенных ЖК, в первую очередь пальмитиновой. Образованная на ранних ступенях филогенеза система липопротеинов (ЛП) не в состоянии переносить к клеткам и физиологично депонировать столь большое количество пальмитиновой насыщенной ЖК; постепенно формируется болезнь адаптации (компенсации) и болезнь накопления. Это влечет за собой: а) гиперлипидемию, нарушение биодоступности для клеток ПНЖК; б) компенсаторный синтез афизиологичных гуморальных медиаторов из ω -9 эйкозатриеновой мидовой ЖК; в) нарушение физиологичных параметров мембраны клеток, функции интегральных протеинов; г) афизиологичную конформацию apoB-100 в ЛП, формирование безлигандных ЛП (биологического «мусора») и нарушение биологической функции эндозеологии; д) утилизацию безлигандных ЛП в интима артерий филогенетически ранними макрофагами, которые не гидролизуют полиеновые эфиры холестерина; д) повышение активности биологической реакции воспаления и е) деструктивно-воспалительное пора-

ABSTRACT

On the basis of phylogenetic theory of general pathology, the cause of a noninfectious disease whose occurrence in a population is >5-7% is an impaired biological function or reaction to the environment. From the general biology viewpoint, high mortality rate related to cardio-vascular diseases and atherosclerosis (intercellular deficiency of polyenic fatty acids, PFA) is just extinction of the *Homo sapiens* population upon adaptation to new environmental factors. The biological function of trophology (feeding) and biological reaction of exotrophy (external feeding) are impaired in several aspects, the major of which is nonphysiologically high dietary content of saturated FA, primarily, of palmitic FA. The lipoprotein system formed at early stages of phylogenesis cannot transport and provide physiological deposition of great amounts of palmitic FA, which leads to the development of an adaption (compensatory) and accumulation disease. This results in a) hyperlipidemia, impaired bioavailability of PFA to cells, b) compensatory production of nonphysiological humoral mediators from ω -9 eicosatrienoic mead FA, c) disorders in physiological parameters of cell plasma membrane and integral proteins, d) nonphysiological conformation of apoB-100 in lipoproteins, formation of ligandless lipoproteins (biological litter) and impairments in the biological function of endozology, e) utilization of ligandless lipoproteins in arterial intima by phylogenetically early macrophages that do not hydrolyze polyenic cholesterol esters, f) increase in the intensity of the biological reaction of inflammation, and e) destructive and inflammatory lesions in arterial intima of an atheromatosis or atherothrombosis type. Atheromatous masses are catabolites of PFA which were not internalized by phylogenetically late cells via receptor-mediated pathway.

жение интимы артерий по типу атероматоза или атеротромбоза. Атероматозные массы – катаболиты тех ПНЖК, которые не смогли рецепторным путем поглотить филогенетически более поздние клетки.

Ключевые слова: филогенетическая теория общей патологии, атеросклероз, атероматоз, полиеновые жирные кислоты, пальмитиновая кислота.

Key words: phylogenetic theory of general pathology, atherosclerosis, atheromatosis, polyenic fatty acids, palmitic acid.

Сведения об авторах

Ответственный за связь с редакцией:
Титов
Владимир Николаевич

доктор мед. наук, профессор, руководитель лаборатории клинической биохимии липидов и липопротеинов НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; тел. 414-63-10; эл. почта: vn_titov@mail.ru, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15а

В соответствии с филогенетической теорией общей патологии [1], нарушение параметров биологической функции трофологии (питания), биологической реакции экзотрофии (внешнего питания), афизиологичная индукция субстратом (высокое содержание в пище насыщенных жирных кислот (НЖК)) является общим в патогенезе «метаболических пандемий». Избыток в пище С16:0 пальмитиновой НЖК формирует *in vivo* состояние низкой «биодоступности» эссенциальных полиеновых ЖК (ПНЖК); клетки перестают (не могут) их активно поглощать. Это характерно для атеросклероза, ожирения и синдрома резистентности к инсулину (ИР). В противоположность этому, высокое содержание в пище С18:1 олеиновой мононенасыщенной ЖК (МЖК) с одной двойной связью (-C=C-, ДС) – основа позитивного, антиатерогенного действия средиземноморской диеты [2].

Каковы же те физико-химические, биохимические и функциональные свойства пальмитиновой НЖК, которая: а) *in vivo* инициирует атеросклероз, атероматоз и синдром ИР и чем можно объяснить отличия ее от олеиновой МЖК, б) которая проявляет противоположное, антиатерогенное, протективное действие? По какой причине все клетки *in vivo* синтезируют из ацетата только пальмитиновую НЖК, для которой характерно такое физико-химическое свойство как «липотоксичность» [3]. Эндогенно же синтезировать из НЖК олеиновую МЖК могут только инсулинозависимые клетки [4]. В чем же состоит: а) роль инсулина, биологическую функцию которой филогенетическая теория общей патологии характеризует как б) обеспечение энергией биологической функции локомоции? Что же и с какими целями связывает регуляторное действие инсулин и синтез *in vivo* олеиновой МЖК?

Физико-химические различия пальмитиновой НЖК, олеиновой МЖК и одноименных триглицеридов

Пальмитиновая – длинноцепочечная, распространенная в природе С16:0 НЖК. Среди ЖК клеток и тканей, пальмитиновая ЖК имеет наиболее высокую температуру плавления +62.9° С; приматы и человек переносят ее в межклеточной среде в форме липидов в липопротеинах (ЛП), а клетки подвергают метаболизму при температуре 36,6° С. Это сказывается на кинетике биохимических реакций: этерификации НЖК со спиртом глицерином и гидролизе триглицеридов с освобождением пальмитиновой и олеиновой ЖК в форме незтерифицированных ЖК (НЭЖК). В крови и межклеточной среде их связывает липидпереносящий белок альбумин. Особенно

низкие параметры кинетики характеризуют гидролиз пальмитиновых триглицеридов [5]. Пальмитиновая НЖК – бесцветные кристаллы с мол. массой 256,43 г/моль.

Олеиновая длинноцепочечная МЖК содержится в оливковом и иных растительных маслах; ее относят к семейству ω-6 С18:1. В оливковом масле содержание ее достигает 85%; она имеет одну ДС в Δ6-положении. Эндогенно же синтезированная ЖК у приматов и человека *in situ de novo* является ω-9 цис- С18:1 с несколько иными каталитическими параметрами. Олеиновая МЖК – бесцветная вязкая жидкость с температурой плавления +13,4° С. Мол. масса – 282,46 г/моль. Транс-формой ω-6 С18:1 является элаидиновая МЖК; при той же структуре, но иной конформации, температура плавления ее существенно выше, чем у олеиновой – +44° С. Все транс-формы МЖК, несмотря на наличие в цепи ДС, по физико-химическим параметрам более схожи с НЖК [6].

Эфир пальмитиновой НЖК с трехатомным спиртом глицерином – глицеролтрипальмитат (пальмитоил-пальмитоил-пальмитат) имеет 51 атом углерода, температуру плавления +46° С и мол. массу 807 кДа. Эфир олеиновой МЖК с трехатомным спиртом глицерином – триолеат глицерина (олеил-олеил-олеат) содержит 57 атомов углерода; температура плавления его минус 5,5° С и мол. массу 815 кДа. Температура плавления глицеролтрипальмитата более чем на 50° С выше, чем у глицеролтриолеата. Это является причиной того, что *in vivo* скорость (константа) гидролиза такого ТГ при действии панкреатической и постгепариновой липопротеинлипазы (ЛПЛ) меньше [7], чем освобождение одной ЖК из позиции sn-1 sn-3 в форме НЭЖК при гидролизе глицеролтриолеата [8].

Если в афизиологичных условиях в гепатоцитах происходит накопление пальмитиновых триглицеридов, в которых со вторичной спиртовой группой (позиция sn-2) спирта глицерина этерифицирована пальмитиновая НЖК (олеил-пальмитоил-олеат, ОПО, олеил-пальмитоил-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат, ППП), накопление в клетках трудно гидролизующихся триглицеридов, особенно последнего, становится причиной гибели гепатоцитов по типу апоптоза [9]. Печень «избавляется» от столь нежелательных триглицеридов только вместе с гепатоцитами; репарация же происходит по типу замещения фиброзной тканью. Константа гидролиза олеиновых триглицеридов (олеил-олеил-олеат, ООО, олеил-олеил-пальмитат (ОПП) и пальмитоил-олеил-пальмитат (ПОП) является существенно более высокой. С наиболее высокой скоростью реакции постгепариновая липопротеинлипаза (ЛПЛ) и ее кофактор апоС-II гидролизуют в кровотоке, в ЛП именно ООО.

Секреция гепатоцитами пальмитиновых, олеиновых, линолевых и линоленовых ЛПОНП

Физиологично в пище человека доминируют пальмитиновая НЖК, олеиновая МЖК, ω -6 C18:2 эссенциальная линолевая ненасыщенная ЖК с двумя ДС (ННЖК) и ω -6 C18:3 линоленовая ННЖК с тремя ДС, эссенциальные ω -6 C20:4 арахидоновая ПНЖК с четырьмя ДС и ω -3 C22:5 эйкозапентаеновая ПНЖК с пятью ДС [10]. Содержание их в пище ЖК усредненно соотносится как

пальмитиновая НЖК + олеиновая МЖК - 100

линолевая + линоленовая ННЖК - 10

арахидоновая + эйкозапентаеновая ПНЖК - 1.

В силу выраженного различия пространственной, стерической формы молекул триглицеридов, апоВ-100 в гепатоцитах, вместе с микросомальным белком переносящим триглицериды в канальцах эндоплазматической цепи, отдельно структурируют триглицериды и формируют пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП [11]. Усредненное содержание в плазме крови ЛПОНП соотносится как

пальмитиновые + олеиновые ЛПОНП - 100

линолевые + линоленовые ЛПОНП - 10.

Согласно филогенетической теории общей патологии, функция линолевых и линоленовых ЛПОНП сформировалась на более ранних ступенях филогенеза, чем пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП. В это время животные, при отсутствии биологической функции локомоции, (движение за счет сокращения скелетных, поперечнополосатых миоцитов) поглощали ЖК с пищей в отношении

НЖК + МЖК и ННЖК + ПНЖК \approx как 1 : 1.

Линолевые и линоленовые ЛПОНП \rightarrow ЛПНП переносят к клеткам все ЖК (НЖК + МЖК + ННЖК) в форме неполярных триглицеридах. Клетки активно поглощают их путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза.

Инсулин и поглощения клетками НЖК + МЖК в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП; апоЕ/В-100 эндоцитоз

На более поздних ступенях филогенеза при становлении биологической функции локомоции, формировании системы инсулина и инсулинозависимых клеток (скелетные миоциты, кардиомиоциты, адипоциты подкожной жировой ткани, перипортальные гепатоциты и макрофаги Купфера) содержание в пище пальмитиновой НЖК + олеиновой МЖК увеличилось на порядок [12]. В это время, инсулин, исполняя делегированную ему биологией функцию – обеспечение энергией биологической функции локомоции, экспрессировал синтез апоЕ [13] и сформировал новый класс ЛП – ЛПОНП. Только инсулинзависимые клетки поглощают филогенетически поздние ЛПОНП путем нового, апоЕ/В-100 эндоцитоза. Клетки стали поглощать ЛПОНП путем филогенетически позднего апоЕ/В-100 эндоцитоза. В рассуждения мы не включили C18:0 стеариновую НЖК, стеариновые триглицериды и одноименные ЛПОНП; содержание их мало и функционально они - промежуточные между пальмитиновыми и олеиновыми. Еще и потому, что многие клетки после поглощения быстро превращают стеариновую НЖК в олеиновую МЖК.

В физиологических условиях ни пальмитиновые, ни олеиновые ЛПОНП не обретают плотность ЛПНП; в крови не бывает физиологических олеиновых и пальмитиновых ЛПНП. НЖК + МЖК инсулинзависимые клетки поглощают в форме паль-

митиновых и олеиновых, лигандных ЛПОНП. Физиологично плотность ЛПНП приобретают только линолевые и линоленовые ЛПОНП. С поздних ступеней филогенеза, при действии инсулина, клетки отдельно поглощают: а) НЖК + МЖК в форме триглицеридов в ЛПОНП путем апоЕ/В-100 эндоцитоза; б) ННЖК + ПНЖК в форме триглицеридов в ЛПНП путем апоВ-100 эндоцитоза. Это происходит так, если содержание в пище пальмитиновой НЖК не превышает физиологических 15% всего количества ЖК. Чем больше в пище олеиновой МЖК и меньше пальмитиновой, тем более низок уровень триглицеридов и короче время гиперлипидемии после приема пищи. Физиологично через 4 - 5 часов после еды, клетки поглощают из плазмы крови все олеиновые и пальмитиновые лигандные ЛПОНП; концентрация триглицеридов снижается на порядок; в крови остаются только линолевые и линоленовые ЛПОНП. Как же это происходит?

Формирование в крови в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП; лиганд апоЕ/В-100

Соответственно филогенетической теории общей патологии, единой технологии становления в филогенезе функциональных систем, все ЛП (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП) построены по единому принципу; ЛП – это бислой белок: липид. Такое построение ЛП является облигатным; только структура бислоя дает возможность понять функциональное значение конформационных изменений, которые при переносе к клеткам ЖК претерпевает апоВ-100, связывая разные количества, разных по гидрофобности и размерам полярных и неполярных эфиров со спиртами глицерином и только неполярных эфиров со спиртом холестерином (ЭХС). Физиологичным отличием аполипопротеинов (апо) от всех иных белков является способность глобулярного апо в ассоциации с гидрофобными липидами формировать форму «диска», одна сторона которого становится гидрофобной, вторая – гидрофильной. Толщину диска образуют многочисленные β -складчатые повторы из 11 остатков аминокислот. На гидрофобной стороне диска α -спиральные структуры связывают триглицериды, объем которых во много раз превышает размеры апоВ-100. На гидрофильной стороне диска формируется домен-лиганд.

Гепатоциты одновременно секретируют в кровь пальмитиновые, олеиновые, линолевые и линоленовые ЛПОНП; все они физиологично перегружены триглицеридами. Избыток липидов не позволяет апоВ-100 сформировать апоВ-100 домен-лиганд. Все ЛПОНП при секреции гепатоцитами являются безлигандными - прелигандными. В крови с пальмитиновыми и олеиновыми ЛПОНП связывается постгепариновая ЛПЛ и кофактор апоС-II; они гидролизуют часть триглицеридов. Освобожденные пальмитиновую и олеиновую ЖК в форме НЭЖК связывает альбумин; полярные же ди-триглицериды при действии белка переносящего эфиры холестерина (БПЭХ) переходят в полярные по структуре ЛПВП. Когда в ассоциации с апоВ-100 остается оптимальное количество триглицеридов, апоВ-100 принимает активную конформацию и в ассоциации с инсулинзависимым апоЕ, в пальмитиновых и олеиновых ЛПОНП формируется кооперативный апоЕ/В-100 лиганд. ЛПОНП поглощают инсулинзависимые клетки, выставляя на плазматическую мембрану кооперативные апоЕ/В-100 рецепторы. Так произошло формирование последнего в филогенезе, векторного, переноса и поглощение клетками субстратов для наработки энергии – НЖК + МЖК. Поглощая один ЛПОНП,

инсулинзависимый, скелетный, поперечнополосатый миоцит (кардиомиоцит) получает ≈ 3000 молекул ТГ, т. е. ≈ 9000 ЖК. В физиологических условиях ни пальмитиновые, ни олеиновые ЛПОНП в ЛПНП не превращаются.

Формирование в крови линолевых и линоленовых ЛПНП; домен-лиганд апоВ-100 и активное поглощение клетками ННЖК + ПНЖК

Линолевые и линоленовые ЛПОНП, как и пальмитиновые, олеиновые ЛПОНП при секреции гепатоцитами в кровотоке физиологично перегружены триглицеридами и являются прелигандными. Гидролиз избытка триглицеридов активирует печеночная ЛПЛ и ее кофактор апоС-III; происходит липолиз медленнее, чем в олеиновых и пальмитиновых триглицеридах. В большей мере гидролиз линолевых и линоленовых триглицеридов активирует переход из ЛПВП в ЛПОНП всех ПНЖК в неполярной форме ЭХС (поли-ЭХС); инициирует его БПЭХ. Переход происходит в тройственном ассоциате ЛПВП+БПЭХ+ЛПОНП. Более гидрофобные, меньшие по размерам поли-ЭХС: а) «вытесняют» триглицериды из связи с апоВ-100 и активируют липолиз; б) инициируют превращение линолевых и линоленовых ЛПОНП в одноименные ЛПНП; в) формирование активной конформации апоВ-100 и г) выставление на поверхность апоВ-100 лиганда. Связывая лигандные линолевые и линоленовые ЛПНП одноименными рецепторами, клетки активно поглощают ННЖК и ПНЖК. У приматов и человека это основной путь активного поглощения клетками ПНЖК. Избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК способно блокировать апоВ-100 рецепторный эндоцитоз ПНЖК. Как же это происходит?

Блокада избытком пальмитиновой НЖК пищи рецепторного поглощения клетками ПНЖК; синдром атеросклероза

В пище, как изложено выше, физиологичное содержание экзогенной пальмитиновой НЖК, пальмитиновых триглицеридов и одноименных ЛПОНП во много раз больше суммы линолевых + линоленовых. В физиологических условиях через 4-5 часов после еды в крови уже нет ни олеиновых, ни пальмитиновых ЛПОНП. При этом ПНЖК в форме поли-ЭХС переходят из ЛПВП только в линолевые и линоленовые ЛПОНП; в крови их не столь много. Поли-ЭХС инициируют: а) превращение линолевых и линоленовых ЛПОНП в одноименные ЛПНП; б) активную конформацию апоВ-100; в) формирование и выставление на поверхность ЛП апоВ-100 лиганда. Связывая его одноименными рецепторами, клетки активно поглощают ЛПНП с переносимыми ими ННЖК + ПНЖК.

При избыточном содержании пальмитиновой НЖК в пище, пальмитиновых триглицеридов в гепатоцитах и одноименных ЛПОНП с высоким содержанием ППО и ППП в крови, гидролиз их происходит медленно; в крови постоянно присутствуют пальмитиновые ЛПОНП. Являясь неоптимальным субстратом для постепариновой ЛПЛ+апоС-II, медленный гидролиз пальмитиновых триглицеридов в одноименных ЛПОНП не инициирует активную конформацию апоВ-100 и не формирует апоВ-100 лиганд. Образующиеся в крови пальмитиновые ЛПНП остаются прелигандными (безлигандными); поглотить их клетки не могут. Наличие в крови афизиологичных пальмитиновых ЛПНП - основная причина повышения в плазме

крови ХС-ЛПНП; сопровождается это и повышением концентрации триглицеридов. Содержание в крови линолевых + линоленовых ЛПОНП, как правило, всегда стабильно и не является высоким. Избыток в пище пальмитиновой НЖК - наиболее частая причиной повышения в плазме крови ХС-ЛПНП, исключая, врожденные нарушения метаболизма [14].

Когда в крови после еды длительно (постоянно) остаются пальмитиновые ЛПНП, ПНЖК - поли-ЭХС из ЛПВП переходят не только в линолевые и линоленовые, но и в пальмитиновые ЛПНП. Содержание последних в крови может быть выше, чем линолевых + линоленовых ЛПНП. В этих условиях всех переходящих из ЛПВП поли-ЭХС оказывается недостаточно для формирования лигандных ЛПНП и поглощения клетками ПНЖК. В кровотоке формируется масса безлигандных (прелигандных) пальмитиновых + линолевых + линоленовых ЛПНП, которые не могут поглотить клетки. Не формируя лиганд, все ЛПНП превращаются в крови в «биологический мусор». Так, мы полагаем, избыток в пище пальмитиновой НЖК физико-химически, конкурентно понижает биодоступность для клеток ПНЖК. Избыточное количество в пище пальмитиновой НЖК является основной причиной синдром дефицита в клетках ПНЖК, запуская длительное формирование атеросклероза и его основного клинического симптома - атероматоза интимы артерий [15].

Атероматоз интимы артерий эластического и смешанного типов, ЖК в липидах; атеросклероз и атероматоз

Формирование атероматоза интимы артерий является результатом реализации биологической функции эндоекологии - поддержания «чистоты» межклеточной среды. Когда массу прелигандных (безлигандных) пальмитиновых + линолевых + линоленовых ЛПНП не могут поглотить клетки рецепторным путем, монослой эндотелия выводит их из крови путем биологической реакции транцитоза, в интиму артерий эластического типа, в пул сбора, утилизации биологического «мусора» из внутрисосудистого, локального пула межклеточной среды. Прежде чем ЛПНП могут быть удалены из кровотока, Толл-подобные рецепторы на мембране иммунокомпетентных клеток, которые дифференцируют белки по принципу «свой - не свой», определяют их как «не свои» [16]. Для этого циркулирующие в крови нейтрофилы реализуют биологическую реакцию «респираторного взрыва»; они нарабатывают активные формы O_2 и физиологично денатурируют безлигандные ЛПНП путем окисления апоВ-100, образуя в каждом из ЛП афизиологичный эпитоп, иммунную метку. Одновременно происходит перекисное окисление ННЖК и ПНЖК. Далее компоненты системы комплемента опсонизируют физиологично денатурированные ЛПНП, а эндотелий путем транцитоза выводит их в интиму артерий. Для того чтобы ЛПНП не возвратились в кровоток, их необратимо связывают компоненты протеогликанового матрикса интимы.

Оседлые макрофаги интимы, секретируя в матрикс металлопротеиназы, реализуют филогенетически раннюю биологическую реакцию «внеклеточного пищеварения». Ферменты гидролизуют протеолики матрикса интимы вместе с сорбированным биологическим «мусором» (иммунные комплексы, тельца апоптоза, молекулы АСТ, АЛТ ЩФ и КК, гаптоглобин + гемоглобин, бактериальные липополисахариды + связующий белок). Образованный гидролизат путем эндоцитоза погло-

щают и утилизируют оседлые макрофаги. Далее гладкомышечные клетки меди мигрируют в интиму артерий, изменяют фенотип и из сократительных, становятся секреторными. Синтезируя комплекс протеогликанов, они восстанавливают целостность матрикс интимы артерий.

В интима артерий локализованы филогенетически ранние макрофаги; физиологично они поглощают ЖК из ЛПВП в форме только полярных липидов. Макрофаги не имеют на мембране апоВ-100 рецепторов; не имеют они в лизосомах и кислых гидролаз для поли-ЭХС. Накопление ПНЖК в форме поли-ЭХС в цитозоле макрофагов формирует «пенистые» клетки; гибель их по типу некроза приводит к деструктивно-воспалительному поражению интимы - атероматозу. При высоком остаточном содержании в ЛПНП триглицеридов, в интима формируется поражение по типу атеротромбоза и образуются бляшки, которые склонны к разрыву с формированием тромбоза артерий. В интима, в атероматозной массе липидов преобладают ЖК с длинной не более С18. Однако расположение в них ДС показывает, что это бывшая арахидоновая, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая ПНЖК. Это те ПНЖК, которые физиологично переносят линолевые и линоленовые ЛПНП и которые в лигандных ЛПНП физиологично поглощают клетки путем апоВ-100 эндоцитоза. Атеросклероз развивается в клетках *in vivo*, которые лишены возможности специфично поглощать ЛПНП. Атероматоз же формируется в тех клетках, которые неспецифично в форме биологического «мусора» поглощают ПНЖК в форме поли-ЭХС; использовать по назначению их они не могут. Атеросклероз и атероматоз это разные понятия; однако, пока мы их должным образом не различаем.

Пальмитиновые безлигандные (прелигандные) ЛПОНП → ЛПНП с нарушенным составом ЖК (преобладание пальмитиновых ТГ как ПОП и ППП), с неактивной конформацией апоВ-100 афизиологично долго циркулируют в крови. За это время апоВ-100 и ЛПНП подвергаются химической модификации при действии повышенной концентрации в крови глюкозы, гликотоксина (глиоксаль и метилглиоксаль), сиаловых кислот, малонового диальдегида и пальмитиновой НЖК в форме НЭЖК в мицеллах свободных НЭЖК. Это приводит к формированию в апоВ-100 дополнительных антигенных детерминант и, возможно, ускоряет удаление безлигандных ЛПНП из кровотока. При длительной циркуляции в крови модифицированных ЛПНП, показана и наработка иммунокомпетентными клетками антител. Однако существенного значения в патогенезе атеросклероза и атероматоза модификация ЛПНП не имеет; оседлые макрофаги интимы поглощают все опсонизированные в крови ЛПНП как макромолекулы белка, используя сквенджер-рецепторы – «мусорщики».

Различие метаболизма экзогенной пальмитиновой НЖК пищи и эндогенно синтезированной из углеводов, из глюкозы

В течение сотен миллионов лет в филогенезе, при жизни в холодных водах мировых океанов, содержание пальмитиновой НЖК в растительной и животной пище не превышало 15% суммы всех ЖК. Больше поступление с пищей пальмитиновой НЖК, как, впрочем, и хлорид натрия [17], было нереально; поэтому на ступенях филогенеза *in vivo* организмы не сформировали «антипальмитиновую защиту». Когда же в условиях современного питания, технологии приготовления

пищи «fast foot», количество пальмитиновой НЖК стало превышать 50% всех ЖК, оказалось, что механизмов противостояния этому в организме *Homo sapiens* нет. Гепатоциты имеют органеллы, которые оптимизируют поступающие с пищей ЖК; это касается только афизиологичных ЖК. Последние связываются на мембране ядра гепатоцитов с рецепторами пролиферации пероксисом и экспрессируют синтез в микросомах комплекса α -, β - и ω -оксидазы, которые в пероксисомах окисляют все афизиологичные ЖК пищи. Специфичными, природными экзогенными пролифераторами пероксисом, которые в небольшой мере повышают окисление в пероксисомах пальмитиновой НЖК, являются эссенциальные ПНЖК, флавоноиды, кверцетины, α -липовая (тиоктовая) ЖК; в пище их, однако, мало.

Физиологичная пальмитиновая НЖК, с рецепторами на мембране ядра гепатоцитов не связывается. При действии пальмитоил-КоА-десатуразы *in vivo* пальмитиновая НЖК превращается в С16:1 ω -7 пальмитолеиновую, явно афизиологичную МЖК [18]. Особенно нежелательны для человека жиры коровьего молока; это специфичная еда для периода раннего онтогенеза, Она содержит большое количество триглицеридов, в которых пальмитиновая НЖК этрифицирована в средней (sn-2) позиции спирта глицерина [19]. Однако биология не предполагала, что *Homo sapiens* из млекопитающего станет превращаться в млекопитающего; не дело в онтогенезе все время метаболически оставаться ребенком; возможности такой у организма нет. Богатое пальмитиновой НЖК и пальмитиновыми триглицеридами материнское молоко – для всех млекопитающих это оптимальная, физиологичная пища только для детей, для раннего постнатального периода [20], для возраста ребенка до года. Ферменты метаболизма пальмитиновых триглицеридов *in vivo* экспрессированы в возрасте до года; экспрессия их происходит и позже в онтогенезе, но только при высокой физической активности.

Все описанное выше происходило в филогенеза до инсулина; ранее синтеза гормона и инсулинозависимых клеток. Биологическое предназначение инсулина – обеспечение энергией биологической функции локомоции. Когда на поздних ступенях филогенеза синтезирован инсулин, регуляция метаболизма глюкозы *in vivo* была завершена; места для инсулина не осталось [21]. Поэтому инсулин стал, в первую очередь регулировать метаболизм ЖК, совершенствовать депонирование и улучшать параметры субстратов - ЖК, а во вторую, опосредованно через ЖК регулировать и метаболизм глюкозы. *In vivo* - только два субстрата для окисления в митохондриях и синтеза АТФ; это ЖК (НЖК + МЖК) и глюкоза. Инсулин регулирует метаболические превращения обоих субстратов, но в первую очередь НЖК+МЖК. С позиций биологической функции локомоции, важным действием инсулина является превращение всей синтезированной *in vivo* из глюкозы пальмитиновой НЖК в олеиновую МЖК.

Все клетки *in vivo* из глюкозы, из ацетил-КоА могут синтезировать *in situ de novo* только пальмитиновую НЖК и не более. Далее инсулин экспрессирует синтез пальмитоилэлонгазы, которая превращает С16:0 пальмитиновую НЖК в С18:0 стеариновую НЖК. Далее гормон экспрессирует синтез стеарил-КоА-десатуразы и превращает стеариновую НЖК в С18:1 олеиновую МНЖК [22]. И если до инсулина, основным субстратом для окисления в митохондриях являлась пальмитиновая НЖК, то при действии инсулина ею стала олеиновая МЖК [23]. Какие же преимущества имеет окисление в мито-

хондриях олеиновой МЖК, по сравнению с пальмитиновой НЖК?

Различие кинетических параметров окисления in vitro пальмитиновой НЖК и олеиновой МЖК

Много лет ранее, конструирование и использование автоматического титратора двойных связей озонном, позволило нам установить константы скорости окисления индивидуальных ЖК; они оказались по существу разными [24]:

C16:0 пальмитиновая ЖК - 6,0 - 10-2 л/моль. сек.;

C18:1 олеиновая ЖК - 1,0 - 106 л/моль. сек.;

C18:2 линолевая ЖК - 6,1 - 104 л/моль. сек.

ω 6 C 20:4 арахидоновая ЖК - 2,4 - 105 л/моль. сек.

И хотя это модельные эксперименты in vitro, однако, различие константы скорости окисления олеиновой кислоты, по сравнению с пальмитиновой, на много порядков, дает нам возможность обоснованно говорить, что и в биологических системах это различие остается существенным. Реально полагать, что и β-окисление олеиновой МЖК в матриксе митохондрий происходит с намного более высокой константой скорости реакции, чем пальмитиновой НЖК [25]. Одновременно, скорость окисления C18:2 линолевой НЖК оказывается достоверно ниже, чем олеиновой; В силу, отчасти, различий в структуре, числе ДС и их расположения, скорость окисления C20:4 Арахидоновая не столь высока, как для C18:1 олеиновой ЖК. Можно заключить, что ни линолевая НЖК, ни арахидоновая ПНЖК не являются субстратами для окисления в митохондриях; органеллы с наиболее высокой скоростью и потенциальными возможностями окисляют олеиновую МЖК [26]. Автоматическое титрование ОЗ, примененное нами первыми, позволило установить константы скорости окисления индивидуальных ЖК.

Пальмитиновый и олеиновых варианты метаболизма in vivo ЖК и снабжения клеток АТФ

Если мы расставим все пальмитиновые и олеиновые ТГ в порядке возрастания константы скорости гидролиза их при действии постгепариновой ЛПЛ + апоС-II, получится последовательность:

ппп - ппо - поп - опп - ооп - ооо

(пальмитоил-пальмитоил-пальмитат глицерол, пальмитоил-пальмитоил-олеат, пальмитоил-олеил-пальмитат, олеил-пальмитоил-пальмитат, олеил-олеил-пальмитат, олеил-олеил-олеат глицерол). Этот спектр включает количественно самые большие формы триглицеридов, к которым надо добавить меньшее количество стеариновых, линолевые и линоленовые. Однако ЛПОНП не содержат линолевые и линоленовые триглицериды, а стеариновые - переходные формы между пальмитиновыми и олеиновыми. На основании наших исследований и данных литературы, мы предлагаем, в первом приближении, рассматривать изменения в спектре форм триглицеридов с позиции сдвига вправо и сдвига влево. При нежелательном сдвиге влево в ЛПОНП возрастает количество пальмитиновых триглицеридов, вплоть до афизиологического ППП. При желательном сдвиге влево, в ЛПОНП возрастает содержание олеиновых ТГ, вплоть до наиболее желательного ООО.

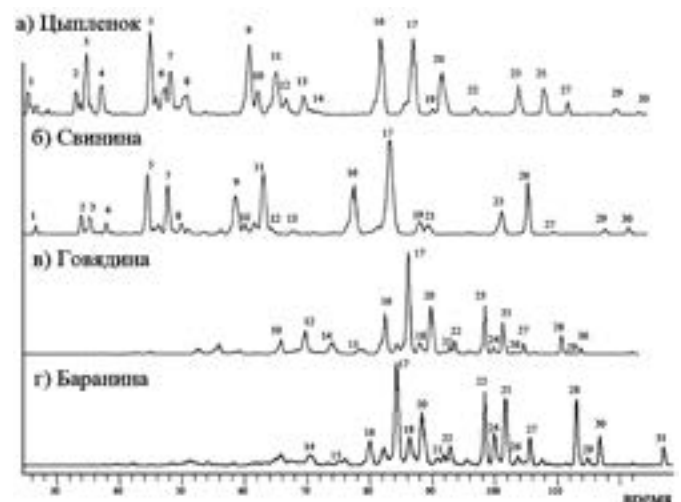
Давая физико-химическую характеристику ППП, укажем на температуру плавления, равную +48°C; можно понять сколь трудно in vivo осуществить гидролиз этого триглицерида. В противоположность этому, температура плавления ООО составляет минус 15°C; скорость его гидролиза в ЛПОНП при

действии постгепариновой ЛПЛ наиболее высока. Заметим, что разница между температурой плавления ППП и ООО составляет более 60°C; это и определяет различия в кинетике гидролиза индивидуальных триглицеридов. В приведенной последовательности, температура плавления триглицеридов изменяется ≈ 10°C; в такой же мере, можно полагать, понижается и константа скорости гидролиза триглицеридов в крови, в апоВ-100 ЛП при действии постгепариновой ЛПЛ + кофактор апоС-II. Данные о константе скорости гидролиза индивидуальных триглицеридов в литературе нет [27].

Чем выше отношение: а) олеиновая МЖК/пальмитиновая НЖК, б) олеиновые/пальмитиновые ТГ и в) олеиновые/пальмитиновые ЛПОНП в плазме крови, тем ниже ХС-ЛПНП, а гипертриглицеридемия менее выражена и более короткая. Из последовательности индивидуальных пальмитиновых и олеиновых ТГ, которая приведена выше можно понять, чем более выражен «сдвиг влево», в сторону более насыщенных ТГ, вплоть до ППП, тем выше ХС-ЛПНП. И наоборот, чем более выражен сдвиг вправо, с преобладанием олеиновых ТГ вплоть до ООО, тем менее значителен и длителен будет ХС-ЛПНП и высокий уровень триглицеридов. Короче говоря, чем выше содержание пальмитиновой НЖК в пище, тем более высоким будет ХС-ЛПНП. Механизмы этого изложены выше. Когда лаборатория определяет ХС-ЛПНП при повышенных триглицеридах в крови, это не высокий холестерин линолевых + линоленовых ЛПНП; это холестерин афизиологических пальмитиновых, безлигандных ЛПНП.

Сотни граммов пальмитиновых и олеиновых триглицеридов, которые необходимы как субстраты для наработки клетками энергии, имеют двойное происхождение: а) экзогенные триглицериды поступают с животной пищей и б) эндогенные - клетки синтезируют in situ de novo из углеводов пищи, из глюкозы. Однако по составу индивидуальных триглицеридов «мясо мясу - рознь»; спектр их существенно разный. На рис.1. в форме хроматограмм приведено содержание триглицеридов в мясе (скелетных миоцитах) цыпленка, поросенка, в говядине и баранине. В мясе цыпленка и свинине существенно выше содержание линолевых и линоленовых триглицеридов и меньше пальмитиновых. В говядине отсутствуют линолевые и линоленовые триглицериды и велико содержание пальмитиновых триглицеридов. Казалось бы, триглицериды в говядине

Рис. 1. Хроматограммы индивидуальных триглицеридов ТГ в мясе цыпленка, в свинине, говядине и баранине. По оси ординат - время (Rf) в мин.



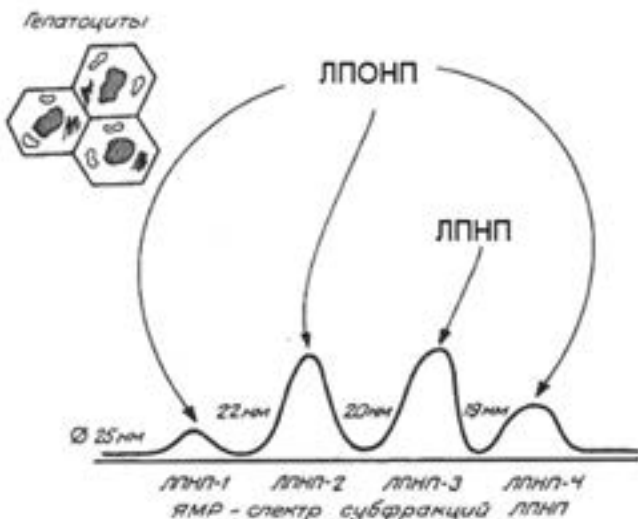
схожи с мясом баранины; однако, это не так. В говядине высоко содержание пальмитиновой НЖК и пальмитиновых триглицеридов, а в баранине - С 18:0 стеариновой НЖК и стеариновых триглицеридов. Функционально различие это является существенным.

Есть все основания говорить: «мы то - что мы едим»; это - основа диетотерапии атеросклероза и гиперлипопротеинемии разных фенотипов (типов). Не стоит сразу говорить пациенту – не ешьте мясо; рационально вначале убедить его отказаться от говядины, исключить из пищи сливочное масло, жирные продукты из творога, сыр из коровьего молока. Одновременно не обоснованно ограничивать в пище потребление яиц; для людей, которые не едят рыбу, это единственный источник эссенциальных ПНЖК - арахидоновой ЖК. И не говорите о холестерине; к атеросклерозу и атероматозу этот спирт непосредственного отношения не имеет.

Пальмитиновые, прелигандные ЛПНП и атеротромбоз интимы артерий; пальмитиновые, постлигандные ЛПНП и атероматоз интимы

При афизиологично высоком содержании в пище пальмитиновых триглицеридов в одноименных ЛПОНП, при медленном липолизе они длительно циркулируют в крови. АпоВ-100 вне гидролиза триглицеридов не может принять активную конформацию и сформировать апоЕ/В-100 лиганд; пальмитиновые ЛПОНП постепенно приобретают плотность ЛПНП и при снижении содержания триглицеридов формируются постлигандные пальмитиновые ЛПНП. В результате, пальмитиновые ЛПОНП превращаются в малые, наиболее атерогенные ЛПНП. Определить их в плазме крови можно методом ядерной магнитной резонансной спектроскопии; ЛПНП содержат 4 субкласса разной величины и гидратированной плотности (рис.2), которые в разной мере задействованы в формировании атероматоза и атеротромбоза.

Рис. 2. Разделение ЛПНП методом ядерной магнитной резонансной спектроскопии. Предшественники субклассов: ЛПНП-1 - олеиновые ЛПОНП при фенотипе апоЕ2/Е2; ЛПНП-2 - прелигандные пальмитиновые ЛПНП при высоком содержании триглицеридов как ПОП и ПОО; ЛПНП-3 - физиологичные линолевые и линоленовые ЛПНП; ЛПНП-4 - постлигандные малые, плотные, пальмитиновые ЛПНП.



Инсулин; замена пальмитинового варианта метаболизма ЖК на высокоэффективный олеиновый вариант

При пальмитиновом варианте метаболизма ЖК, в биологической реакции экзотрофии, в период реализации биологических функции адаптации, биологических реакций компенсации и стресса, нарушение биологической функции трофологии, биологической реакции экзотрофии может приводить к тому, что: а) медленный перенос в ЛП, б) неоптимальный гидролиз пальмитиновых триглицеридов; в) нарушение рецепторного поглощения клетками ЛПНП; г) сложности переноса пальмитиновой НЖК через внутреннюю мембрану митохондрий и д) низкие параметры окисления ЖК в матрице митохондрий, могут стать причиной потенциального дефицита *in vivo* ацетил-КоА как субстрата для синтеза АТФ в цикле Кребса [28]. При пальмитиновом варианте метаболизма ЖК, при состоянии стресса митохондрии, при дефиците субстрата – ацетил-КоА, могут не обеспечить синтез *in vivo* потенциально необходимого количества АТФ. При олеиновом варианте метаболизма ЖК кинетические параметры всех реакций метаболизма ЖК, включая образование ацетил-КоА из олеиновой МЖК в матрице митохондрий, протекают со столь высокой константой скорости реакции, что синтез *in vivo* АТФ ограничен только филогенетически ранними параметрами самого цикла Кребса, параметрами дыхательной цепи митохондрий.

В условиях пальмитинового варианта метаболизма ЖК, по сравнению с олеиновым, в биологических реакциях задействованы те же ферменты с теми же функциональными параметрами. Не оптимальными являются только свойства субстрата (пальмитиновой НЖК); это и есть причина того, что все биохимические и физико-химические реакции протекают настолько медленно, что в цитозоле клеток формируется дефицит НЭЖК, дефицит ацетил-КоА и снижен синтез АТФ. И пока *in vivo*, при нарушении функции питания (трофологии) доминирует пальмитиновый вариант метаболизма ЖК, филогенетически ранние жировые клетки паракринных сообществ, даже в биологической реакции экзотрофии, при гиперлипидемии после еды вынуждены активировать липолиз в жировых клетках сальника, увеличивая в крови содержание ЖК в форме НЭЖК. Это несоответствие: а) высоких потребностей в АТФ в паракринных сообществах клеток и б) функциональных возможностей системы ЛП (переноса ЖК и поглощение клетками), на уровне организма является основой того, что биологическая реакция эндэкологии вынуждена компенсировать недостаток субстратов для клеток (МЖК и НЖК) и во время биологической реакции экзотрофии – после еды. Напомним, что филогенетически ранние жировые клетки висцерального депо не имеют рецепторов к инсулину. Гормон не может блокировать липолиз в жировых клетках сальника и биологическую функцию воспаления, которую инициирует в адипоцитах избыточное содержание пальмитиновой НЖК [29]. Инсулин блокирует липолиз только в инсулинозависимых адипоцитах подкожного депо жировой ткани. Поэтому инсулин, реализуя обеспечения энергией биологической функции ло комоции, осуществил замену филогенетически раннего, потенциально мало эффективного пальмитинового варианта метаболизма ЖК на потенциально высокоэффективный олеиновый вариант метаболизма ЖК [30].

Почему же клетки *in vivo* из глюкозы синтезируют только пальмитиновую НЖК

С позиций филогенетической теории общей патологии, один из первых океанов на земле, в котором стали развиваться архибактерии и произошло формирование митохондрий с функцией дыхательной цепи, был теплым; температура его составляла 36–42°C и океан был магниевым. Эта температура соответствует изоволюметрическому интервалу для воды; при повышении температуры, объем воды увеличивается минимально. Для функции в этих условиях мембрана архибактерий должна быть тугоплавкой; это возможно при высоком содержании пальмитиновой НЖК в фосфолипидах мембраны клеток [31]. При жизни в этом океане клетки и отработали сложный многоэтапный синтез из глюкозы пальмитиновой НЖК. Согласно биологическому принципу преемственности, синтез стал универсальным. Поскольку пальмитиновую НЖК трудно переносить через внутреннюю мембрану митохондрий, для нее сформировали специфичную систему переноса – карнининпальмитоил ацилтрансферазу. Температура последующих калиевого и натриевого мирового океанов стала намного ниже; в натриевом океане она составляла всего 4–6°C [17]. Однако изменить синтез пальмитиновой НЖК в филогенезе возможности нет; поэтому животные клетки отработали синтез из пальмитиновой НЖК в первую очередь олеиновой МЖК [32] более длинных (C20 и C22) и более ненасыщенных ННЖК и ω -3 ПНЖК с пятью, шестью ДС, температура плавления которых ниже нуля. Их и использовали для построения клеточных мембран. При выходе на сушу, где растения не синтезировали ω -3 ПНЖК и температура воздушного океана было более теплой, клетки сформировали синтез более короткой и с меньшим числом ДС – ω -6 C20:4 арахидоновой ПНЖК. Ее и использовали для построения плазматической мембраны клеток на суше.

Высокий уровень заболевания сердечно-сосудистой системы в популяции с позиций общей биологии

С позиций филогенетической теории общей патологии, если частота неинфекционного заболевания в популяции превышает 5–7%, причина кроется в нарушении биологических функций и биологических реакций. С позиций общей биологии, высокий уровень смертности от сердечно-сосудистой патологии это не более, чем вымирание части популяции *Homo sapiens* при адаптации к новым условиям воздействия внешней среды. Факторов, которые формируют нарушение биологической функции трофологии, питания, биологической реакции внешнего питания (экзотрофии) несомненно много, но основным является афизиологично высокое содержание в пище насыщенных ЖК, в первую очередь пальмитиновой НЖК.

Сформированная на ранних ступенях филогенеза система ЛП не в состоянии переносить к клеткам и физиологично депонировать столь больше количество пальмитиновой НЖК; постепенно происходит формирование болезней адаптации (компенсации) и болезней накопления [33]. Это влечет за собой: а) гиперлипидемию, нарушение биодоступности для клеток ПНЖК; б) компенсаторный синтез афизиологичных гуморальных медиаторов – ω -9 эйкозаноидов (простаглинды, тромбоксаны, лейкотриены); в) нарушение физиологичных параметров мембраны клеток [34], функции интегральных протеинов; г) нарушение конформации апоВ-100 в ЛПОНП и

ЛПНП [35] и биологической функции эндозеологии; д) повышение активности биологической реакции воспаления и е) деструктивно-воспалительное поражение интимы артерий по типу атероматоза или атеротромбоза.

Филогенез *Homo sapiens* продолжается; он постепенно адаптируется к fast food, столь афизиологичному питанию, с которым он в настоящее время сладить не может. Однако для этого потребуется 40–50 тысяч лет (?); в течение этого времени уровень смертности в популяции от сердечно-сосудистой патологии останется высоким. Не проще ли, используя биологическую функцию интеллекта разобраться, какое питание биологически оптимально и с чем на ступенях филогенеза человек справляться пока не научился. Возможности человека метаболизировать липиды ограничены; это в полной мере относится и к параметрам биологической функции питания, функции трофологии [36]. Нормализация биологической функции питания, биологической реакции внешнего питания является основой профилактики атеросклероза, снижения в популяции частоты сердечно-сосудистых заболеваний. Гиполипидемическая терапия необходима только небольшой части пациентов с врожденными нарушениями метаболизма [37]. У *Homo sapiens* есть биологическое право – есть, что он хочет и сколько хочет. Но есть и биологическая обязанность – все съеденное потратить при реализации биологической функции локомоции. Не можете потратить, не ешьте. *Tertium non datur*.

Список литературы

1. Титов В.Н. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез «метаболических пандемий». Сахарный диабет. ИФФРА-М. М. 2014. 222 стр.
2. Berry S.E. Triacylglycerol structure and interesterification of palmitic and stearic acid-rich fats: an overview and implications for cardiovascular disease. *Nutr Res Rev.* 2009; 22(1): 3 – 17.
3. Zambo V., Simon-Szabo L., Szelenyi P. et al. Lipotoxicity in the liver. *World. J. Hepatol.* 2013; 5(10): 550 – 557.
4. Nelson R.H., Mundi M.S., Vlazny D.T. et al. Kinetics of saturated, monounsaturated, and polyunsaturated fatty acids in humans. *Diabetes.* 2013; 62(3): 783 – 788.
5. Sanders T., Filippou A., Berry S.E. et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. 94; 1433 – 1441.
6. Gaster M., Rustan A.C., Beck-Nielsen H. Differential utilization of saturated palmitate and unsaturated oleate: evidence from cultured myotubes. *Diabetes.* 2005; 54(3): 648 – 656.
7. Alkhatieb H., Chabowski A., Glatz J.F.C. et al. Two phases of palmitate-induced insulin resistance in skeletal muscle: impaired GLUT4 translocation is followed by a reduced GLUT4 intrinsic activity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007; 293(3): E783 – E793.
8. Hultin M., Savonen R., Chevreuril O., Oliverconca T. Chylomicron metabolism in rats: kinetic modeling indicates that the particles remain at endothelial sites for minutes. *J. Lipid. Res.* 2013; 54(10): 2595 – 2605.
9. Ricchi M., Odoardi M.R., Carulli L. et al. Differential effect of oleic and palmitic acid on lipid accumulation and apoptosis in cultured hepatocytes. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 24(5): 830 – 840.
10. Karupaian T., Tan C.H., Chinna K., Sundram K. The chain length of dietary saturated fatty acids affects human postprandial lipemia. *J. Am. Coll. Nutr.* 2011; 30(6): 511 – 521.
11. Титов В.Н. Высокое содержание пальмитиновой жирной

- кислоты в пище – основная причина повышения холестерина липопротеинов низкой плотности и атероматоза интимы артерий. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012; 3: 48 – 57.
12. Титов В.Н. Филогенетическая теория общей патологии. Патогенез болезней цивилизации. *Атеросклероз*. М. ИНФРА-М. 2014. 234 с.
13. Канева А.М., Потолицына Н.Н., Бойко Б.Р. Роль аполипопротеина-Е в развитии гипертриглицеридемии у жителей европейского севера России. *Известия Коми научного центра УрО РАН*. 2011; 8: 56-59.
14. McLaren D.G., Cardasis H.L., Stout S.J. et al. Use of [13C18] oleic acid and mass isotopomer distribution analysis to study synthesis of plasma triglycerides in vivo: analytical and experimental considerations. *Anal. Chem.* 2013; 85(13): 6287 – 6294.
15. Никитин Ю.П. Новые фундаментальные и прикладные основы атерогенеза. *Бюлл. СО РАМН*. 2006; 2(120): 6 – 14.
16. Eguchi K., Manabe I., Oishi-Tanaka Y. et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation. *Cell. Metab.* 2012; 15(4): 518 – 533.
17. Наточин Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий – ключ к разрешению противоречий. *Вестник РАМН*. 2007; 779(11): 999 – 1010.
18. Guo X., Li H., Hu X. et al. Palmitoleate induces hepatic steatosis but suppresses liver inflammatory response in mice. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): 39286 – 39294.
19. Sanders T.A., Filippou A., Berry S.E. et al. Palmitic acid in the sn-2 position of triacylglycerols acutely influences postprandial lipid metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94(6): 1433 – 1441.
20. Arsic A., Vucic V., Prekajski N. et al. Different fatty acid composition of serum phospholipids of small and appropriate for gestational age preterm infants and of milk from their mothers. *Hippokratia*. 2012; 16(3): 230 – 235.
21. Titov V.N. Formation of biological function of locomotion and insulin system in phylogenesis; biological basis of hormone action. *Biol. Bull. Rev.* 2012; 2(4): 318 – 332.
22. Liu X., Miyazaki M., Flowers M.T. et al. Loss of Stearoyl-CoA desaturase-1 attenuates adipocyte inflammation: effects of adipocyte-derived oleate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30(1): 31 - 38.
23. Fan B., Gu J.Q., Yan R. et al. High glucose, insulin and free fatty acid concentrations synergistically enhance perilipin 3 expression and lipid accumulation in macrophages. *Metabolism*. 2013; 62(8): 1168 – 1179.
24. Титов В.Н., Коновалова Г.Г., Лисицын Д.М. и др. Кинетика окисления жирных кислот в липидах липопротеинов низкой плотности на основании регистрации расхода окислителя и прироста продукта реакции. *Бюлл. эксп. биол. и медицины*. 2005; 140(7): 45 – 47.
25. Bonen A., Holloway G.P., Tandon N.N. et al. Cardiac and skeletal muscle fatty acid transport and transporters and triacylglycerol and fatty acid oxidation in lean and Zucker diabetic fatty rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 297: R1202 – R1212.
26. Hodson L., McQuaid S.E., Karpe F. et al. Differences in partitioning of meal fatty acids into blood lipid fractions: a comparison of linoleate, oleate, and palmitate. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009; 296: E64 – E71.
27. Брокенхофер Х., Дженсон Р. *Липолитические ферменты*. М. Мир. 1978. 398 стр.
28. Kanaley J.A., Shadid S., Sheehan M.T. et al. Hyperinsulinemia and skeletal muscle fatty acid trafficking. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 305(4): E540 – E548.
29. Oh J.M., Choi J.M., Lee J.Y. et al. Effects of palmitic acid on TNF- α -induced cytotoxicity in SK-Hep-1 cells. *Toxicol. In vitro*. 2012; 26(6): 783 – 790.
30. Bolsoni-Lopes A., Festuccia W.T., Farias T.S. et al. Palmitoleic acid (n-7) increases white adipocyte lipolysis and lipase content in a PPAR α -dependent manner. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013; 305(9): E1093 – E1102.
31. Frikke-Schmidt H., Pedersen T.A., Fledelius C. et al. Adipose weight gain during chronic insulin treatment of mice results from changes in lipid storage without affecting de novo synthesis of palmitate. *PLoS ONE*. 2013; 8(9): E76060 – E760768.
32. Zhou Y.E., Egeland G.M., Meltzer S.J., Kubov S. The association of desaturase 9 and plasma fatty acid composition with insulin resistance-associated factors in female adolescents. *Metabolism*. 2009; 58(20): 158 – 166.
33. Lu Y., Qian L., Zhang Q. et al. Palmitate induces apoptosis in mouse aortic endothelial cells and endothelial dysfunction in mice fed high-calorie and high-cholesterol diets. *Life. Sci.* 2013; 92(24-26): 1165 – 1173.
34. Митянина В.А., Паршина Е.Ю., Юсипович А.Л. и др. Исследование кислородсвязывающих свойств эритроцитов у детей с разными сроками заболевания сахарным диабетом 1-го типа. *Бюлл. эксп. биол. и медицины*. 2012; 153(4): 499 – 503.
35. Boren J., Lookene A., Makoveichuk E. et al. Binding of low density lipoproteins to lipoprotein lipase is dependent on lipids but not on apolipoprotein B. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(29): 26916 - 26922.
36. Ali A.H., Koutsari C., Mundi M. et al. Free fatty acid storage in human visceral and subcutaneous adipose tissue: role of adipocyte proteins. *Diabetes*. 2011; 60(9): 2300 – 2307.
37. Акмурзина В.А. Поиски липидных маркеров ассоциированных с риском развития поздних осложнений сахарного диабета первого типа. Автореф. дисс. канд. хим. наук. М. 2012.

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Lázár
László
© 2014 EGIS



08.2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капсуле 1 раз/сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и obstructивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ<20 мл/мин), беременность, лактация, детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер: ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франка, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

И.Е.Чазова (Москва), А.М.Чернявский (Новосибирск), Т.В.Мартынюк (Москва), К.В.Мершин (Москва), Ю.Г.Матчин (Москва), Н.М.Данилов (Москва), М.В.Баталина (Оренбург), Н.Ю.Драненко (Симферополь), М.А.Захарова (Симферополь), А.И.Иофин (Екатеринбург), В.И.Косолапова (Курган), Г.Х. Калимуллина (Казань), В.Ф. Лукьянчикова (Хабаровск), И.В.Терентьева (Ставрополь), Е.В.Филиппов (Рязань), О.Э.Яковлева (Челябинск)

11-12 декабря 2014г. в Москве состоялся II Национальный конгресс по легочной гипертензии, в рамках которого прошло совещание группы экспертов во главе с главным внештатным кардиологом Минздрава РФ, член-корр. РАН, профессором И.Е.Чазовой.

Легочная гипертензия (ЛГ) - это группа заболеваний, которые характеризуются прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

Согласно современным представлениям в клинических рекомендациях «Диагностика и лечение легочной гипертензии», разработанных по поручению Минздрава РФ и утвержденных на I Российском конгрессе по легочной гипертензии 6 декабря 2013 года, выделяется пять групп ЛГ. К группе 1 относится легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Группа 2 представлена ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, группа 3- ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии, группа 4- хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ), группа 5 – смешанные формы заболевания [1].

В настоящее время точные эпидемиологические данные о распространенности ЛГ как в мире, так и в России отсутствуют. По данным зарубежных исследований при проведении эхокардиографического скрининга повышение давления в легочной артерии было выявлено у 10,5% из 4579 обследованных пациентов [2]. Подавляющее большинство пациентов имели ЛГ, ассоциированную с заболеваниями левых отделов сердца. ЛАГ и ХТЭЛГ встречались у 3,5% и 1,5% обследованных пациентов. Согласно другим источникам, распространенность ХТЭЛГ составляет 8-40 случаев на миллион населения [3]. Частота встречаемости ЛАГ в соответствии с различными источниками, расценивается 5-45 пациентов на миллион населения [2,4].

Поздняя диагностика приводит к ухудшению выживаемости пациентов, что показано в регистрах ЛГ. Медиана продолжительности жизни пациента с ЛАГ без специфической терапии составляет 2,8 года [5]. В отношении ХТЭЛГ ситуация гораздо более сложная. Эта нозология является поистине потерянным заболеванием, поскольку в настоящее время не имеет кода в системе международной классификации болезней (МКБ). Отсутствие классификационного кода МКБ-10 приводит к тому, что специалисты, занимающиеся обследованием и лечением пациентов с ХТЭЛГ, сталкиваются с организационными и финансовыми трудностями, которые мешают

адекватной организации помощи этим пациентам. Но любое промедление в ходе установления диагноза и определения стратегии лечения приводит к преждевременной гибели пациентов. Сложности в установлении диагноза во многом связаны с самим заболеванием, однако имеет значение и низкая настороженность врачей в отношении ХТЭЛГ, а также отсутствие экономических стандартов оказания помощи и протоколов ведения пациентов с ХТЭЛГ. Прогноз больных ХТЭЛГ без специфического лечения крайне неблагоприятный: пациенты со средним давлением в легочной артерии более 50 мм рт.ст. имели среднюю продолжительность жизни около 5 лет [6].

Своевременная диагностика дает возможность пациентам с ХТЭЛГ шанс на излечение, поскольку методом первой линии лечения является легочная тромбэндартерэктомия (ЛТЭЭ) – потенциально излечивающая операция [7]. К сожалению, только часть пациентов могут быть прооперированы, доля неоперабельных больных составляет от 20 до 40% от всей популяции пациентов с ХТЭЛГ. В последние годы появились воодушевляющие результаты интервенционного лечения неоперабельных больных с ХТЭЛГ с помощью поэтапной баллонной ангиопластики легочных артерий [8]. У большинства больных удается значительно снизить давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, улучшить показатели функционального статуса и уровень NT-proBNP.

В нашей стране для лечения пациентов с неоперабельными формами ХТЭЛГ, а также резидуальной ХТЭЛГ после ЛТЭЭ применяются два препарата специфической терапии ЛАГ - стабильный аналог простаглицина илопрост и ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил.

Ингаляционный илопрост является единственным препаратом из класса простаноидов, который был одобрен в нашей стране для лечения больных с ЛАГ и ХТЭЛГ в 2010г. Ингаляционная форма обеспечивает высокую селективность препарата по отношению к легочным сосудам [9]. Эффективность ингаляционного илопроста в дозе 2,5-5 мкг 6-9 раз в сутки оценивалась в плацебо-контролируемом РКИ AIR-1 (Aerosolized Iloprost Randomized) у больных с ЛАГ и ХТЭЛГ. Лечение илопростом по сравнению с плацебо приводило к улучшению клинической симптоматики, толерантности к физическим нагрузкам, уменьшению ЛСС и частоты развития клинического ухудшения. Однако анализа результатов лечения в группе больных с ХТЭЛГ (n=57) не проводилось.

Ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил в дозе 20 мг 3 раза в сутки в нашей стране в отличие от зарубежной

практики показан больным с различными формами ЛГ. Часто в клинической практике требуется повышение дозы до 240 мг в сутки. Силденафил в разовых дозах 25–75 мг 2–3 раза в сутки у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ изучался в ряде открытых неконтролируемых клинических исследований и вызывал улучшение гемодинамики и толерантности больных к физическим нагрузкам [10].

Риоцигуат – первый представитель нового класса препаратов – стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) с инновационным механизмом действия. Помимо прямого стимулирующего действия на рГЦ, риоцигуат способен повышать чувствительность рГЦ к эндогенному NO, эффективно воздействуя на фермент независимо от уровня секреции оксида азота. Таким образом, максимально используются все физиологические возможности не только для снижения давления в легочной артерии, но и реализации антиремоделлирующих эффектов. В октябре 2013 г. препарат риоцигуат был одобрен Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (США) для лечения больных с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования ЛАГ (идиопатическая, наследуемая, ЛАГ вследствие системных заболеваний соединительной ткани). Для больных с хронической тромбоэмболической ЛГ (резидуальная и неоперабельные формы)

препарат показан для улучшения переносимости физических нагрузок. В рандомизированном исследовании CHEST (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension GC-stimulatory) было показано, что препарат не только существенно снижает легочное сосудистое сопротивление, но и улучшает функциональный класс, повышает переносимость физических нагрузок, значительно увеличивая дистанцию в тесте 6-минутной ходьбы, вызывает достоверное снижение NT-proBNP [11]. В сентябре 2014 г. риоцигуат по двум показаниям был одобрен в России. В отличие от других препаратов специфической терапии ЛАГ риоцигуат является единственным на сегодняшний день пероральным препаратом, доказавшим свою высокую и устойчивую эффективность при лечении не только пациентов с ЛАГ, но и при ХТЭЛГ.

Важно отметить, что специфическая терапия указанными препаратами является дорогостоящей, что указывает на необходимость дотационного финансирования медикаментозной помощи больным с неоперабельной ХТЭЛГ и с резидуальными формами после ЛТЭЭ. Для успешной реализации клинических задач необходимо разработать рекомендации по диагностике и лечению ХТЭЛГ, что позволит, несмотря на отсутствие классификационного кода в МКБ-10, оказывать эффективную помощь больным с этой патологией

Список литературы

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4–23.
2. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493–2537.
3. UK National Specialised Commissioning Team. *Service Specification* 2011/2012.
4. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023–1030.
5. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343–349.
6. Riedel M., Stanek V., Widimsky J., Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81:151–158.
7. Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:1457–1462.
8. Sugimura K., Fukumoto Y., Satoh K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76:485–488.
9. Olschewski H., Simonneau G., Galie N., et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–329.
10. Ghofrani H.A., Schermuly R.T., Rose F., Wiedemann R. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:1139–41.
11. Ghofrani H.A., Galie N., Grimminger F. et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:330–340.

Стимулятор



Научный прогресс для возвращения
к полноценной жизни



АДЕМПАС®. Краткая инструкция.

Международное непатентованное наименование: риоцигуат. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 0,50 мг, 1,00, 1,50, 2,00 или 2,50 мг риоцигуата микронизированного. Показания и применение: – артериальная тромбоэмболическая патология (гипертония (ХТЭЛГ), группа 4 по классификации ВОЗ, в том числе неоперированная ХТЭЛГ и переструктурированная рецидивирующая ХТЭЛГ) после оперативного лечения; – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), группа 1 по классификации ВОЗ, II–III ФК по классификации ВОЗ (в монотерапии либо в комбинации с антагонистами рецепторов эндотелина или тространоданом), в том числе идиопатическая ЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с болезнью соединительной ткани. Способ применения и дозы: Препарат Адемпас может приниматься одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Начало терапии рекомендуется начинать с дозы 1,0 мг 3 раза в сутки на протяжении 2 недель. Таблетки должны приниматься три раза в сутки с интервалом примерно 6–8 часов, одновременно с приемом пищи или независимо от времени приема пищи. Поддерживающая доза: подобранная индивидуальная доза должна поддерживаться, если только не развиваются симптомы артериальной гипотензии. Максимальная суточная доза Адемпаса составит 7,5 мг. Противопо-

казания: повышенная чувствительность к риоцигуату или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет; одновременный прием с нитратами или донатором оксида азота (таблетки, как амилтрип) в любой лекарственной форме; одновременное применение с препаратами группы ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ), в том числе с препаратами группы ингибиторов ФДЭ-5, танинами, как силденафил, вardenafil, tadalafil, или с препаратами группы нестероидных ингибиторов ФДЭ, такими как дилтиазем и пропранолол; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С; опыт клинического применения отсутствует); тяжелая артериальная гипотензия на момент начала терапии (систолическое артериальное давление менее 95 мм рт. ст., опыт клинического применения отсутствует); тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и применение у пациентов, находящихся на гемодиализе (опыт клинического применения отсутствует). С осторожностью: Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях: у пациентов с легкой гипертензией, имеющих дополнительные факторы риска кровотечения из дыхательных путей, особенно у тех, кто получает антикоагулянтную терапию; у пациентов,

получающих гипотензивную терапию или имеющих исходную артериальную гипотензию, гиповолемию, либо тяжелую обструкцию путей оттока из левого желудочка или вегетативную дисфункцию; при одновременном применении с сильными ингибиторами коагулянта СУТРА1, такими как ингибитор фибринолиза эрлофиниб, и сильными ингибиторами P-гликозаза такими как иммуносупрессивный препарат циклоспорин А; у пациентов с нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин, но более 15 мл/мин); у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс В); у пациентов пожилого возраста (65 лет и старше). Побочные действия: Очень часто – головокружение, головная боль, диспепсия, диарея, тошнота, рвота, периферические отеки, часто – гастроинтестит, гастрит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дисфония, боль в разных отделах ЖКТ, запор, вздутие живота, онемия (включая соответствующие лабораторные показатели), учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, кровоизлияние, носовое кровоизлияние, заложенность носа. Регистрационный номер: ЛП-002639. Актуальная версия инструкции от 25.10.2014. Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача.

Подробнее информации (включая информацию по подбору индивидуальной дозы) содержится в инструкции по применению.

Специалистам здравоохранения Руководителям медицинских организаций

О МОНИТОРИНГЕ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Обеспечение безопасного применения лекарственных средств является одним из глобальных приоритетов современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, нежелательные реакции лекарственных препаратов входят в десятку ведущих причин смертности во многих странах мира.

С 2010 года, в соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации от 20.08.2010 № 650 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с принятием Федерального закона «Об обращении лекарственных средств», Росздравнадзор осуществляет государственную функцию по проведению мониторинга безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации.

Основными направлениями развития государственной системы фармаконадзора в России являются повышение показателей выявления проблем безопасности лекарственных препаратов, совершенствование инструментов анализа данных о нежелательных реакциях, развитие механизмов предупреждения осложнений фармакотерапии.

Эффективность выявления проблем безопасности лекарственных препаратов во многом зависит от внимания к фармаконадзору врачей, их готовности информировать Росздравнадзор о выявленных нежелательных реакциях.

Сегодня специалисты здравоохранения сообщают далеко не обо всех осложнениях при применении лекарственных препаратов, с которыми они сталкиваются в своей работе. Во многом это обусловлено недостаточными знаниями о фармаконадзоре, опасениями административных санкций за развитие нежелательных реакций, недооценке значимости направляемой информации.

Важной остается проблема обеспечения полноты и качества сообщений о нежелательных реакциях, направляемых в Росздравнадзор. Большую часть нежелательных реакций можно предотвратить, зная особенности лекарственных препаратов и факторы риска развития побочных действий.

Учитывая поступавшие вопросы специалистов здравоохранения и руководителей медицинских организаций, Росздравнадзор направляет разъяснения по ключевым аспектам исполнения медицинскими организациями законодательных требований к мониторингу безопасности лекарственных препаратов.

Согласно Федеральному закону от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 64) субъекты обращения лекарственных средств обязаны информировать Росздравнадзор обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препа-

рата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

Определения «побочного действия» и «серьезной нежелательной реакции» приведены в Федеральном законе от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

В соответствии со статьей 64 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» за несообщение или сокрытие сведений, подлежащих направлению в Росздравнадзор, в ходе проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов, лица, которым данные сведения стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Согласно приказу Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 №757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения» информация о серьезных или непредвиденных нежелательных реакциях (реакциях, описанных в утвержденной инструкции по применению) подлежит представлению в Росздравнадзор в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда данные сведения стали известны отправителю.

Извещения рекомендуется направлять как можно раньше, с момента выявления минимума информации о нежелательной реакции (идентифицируемый пациент, медицинский симптом реакции, идентифицируемый лекарственный препарат (по торговому названию или производителю). Сведения об исходе нежелательной реакции, данные инструментальных и лабораторных исследований и другие данные могут быть представлены в виде дополнительных извещений.

Информационным письмом Росздравнадзора от 11.04.2012 №04И-266/12 сведения о летальных нежелательных реакциях рекомендовано представлять в течение 24 часов с момента их развития.

Наряду с этим, целесообразно оперативно (15 календарных дней со дня выявления) уведомлять Росздравнадзор о выявлении следующих фактов и обстоятельств при применении лекарственных препаратов, связанных с угрозой жизни и вреда:

а) выявление сведений о тяжести, характере или частоте

побочного действия, серьезной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами или сведений о непредвиденной нежелательной реакции, которые не соответствуют данным утвержденной инструкции по применению лекарственного препарата;

б) выявление риска угрозы жизни и здоровью матери и (или) плода при применении лекарственного препарата в период беременности и лактации;

в) выявление резистентности возбудителя инфекционных заболеваний при применении антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов;

г) выявление случаев передачи инфекционных заболеваний через лекарственный препарат;

е) выявление информации об отсутствии клинического эффекта жизненно важных лекарственных препаратов, вакцин и препаратов, применяемых в целях контрацепции, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;

ж) выявление ошибок применения лекарственного препарата специалистами здравоохранения и (или) пациентами вследствие неправильной интерпретации сведений его инструкции по применению;

з) выявление случаев злоупотребления препаратом, случаев умышленной передозировки препарата или использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и (или) здоровью человека и животных;

и) выявление особенностей взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, имеющих определенную или вероятную причинно-следственную связь с применением препарата, не описанного в инструкции по применению препарата и представляющего угрозу для жизни и здоровья человека, либо делающего невозможным применение данного лекарственного препарата с другим лекарственным препаратом (фармацевтическая несовместимость);

л) при поступлении информации о побочном действии, серьезной нежелательной реакции, непредвиденной нежелательной реакции, особенностях взаимодействия лекарственного препарата с другими лекарственными препаратами, вызванных применением фальсифицированных, контрафактных лекарственных препаратов или лекарственных препаратов, качество которых не соответствует установленным требованиям.

Предпочтительным форматом направления данной информации о нежелательных реакциях лекарственных препаратов является «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которое доступно для загрузки с интернет-сайта Росздравнадзора (http://www.roszdravnadzor.ru/medicines/monitor_bezopasnosti_ls/map).

Указанное извещение может быть направлено по факсу или электронной почте в центральный аппарат Росздравнадзора (факс +7(495) 698-15-73, электронная почта pharm@roszdravnadzor.ru) или его территориальные органы (с пометкой «Срочно» и последующей досылкой на бумажном носителе).

Перечень ответственных специалистов территориальных органов Росздравнадзора в области мониторинга без-

опасности лекарственных препаратов с их контактными данными представлен на сайте Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (в разделе «Лекарственные средства», подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации», рубрика «Контакты»).

Для медицинских организаций, часто выявляющих нежелательные реакции, рекомендуется обратиться в Росздравнадзор для получения персонализированного доступа в информационный ресурс «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (далее – АИС Росздравнадзора).

Порядок получения персонализированного доступа в АИС Росздравнадзора приведен в информационном письме Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 02.12.2008 №01И-752/08, опубликованном на интернет-сайте Росздравнадзора (раздел «Лекарственные средства», подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации», рубрика «Информационные письма», вкладка «2008 год»).

Заполнение извещения о нежелательной реакции подразумевает оценку причинно-следственной связи между применением препарата и развитием осложнения лекарственной терапии. Причинно-следственную связь между применением препарата и развитием нежелательной реакции рекомендуется оценивать по одному из следующих алгоритмов: Наранжо, Karch или ВОЗ.

Данные способы оценки описаны в Методических рекомендациях Росздравнадзора от 02.10.2008 «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция - лекарственное средство» (классификация и методы)», опубликованные на сайте Росздравнадзора (раздел «Лекарственные средства», подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации», рубрика «Методические разработки»).

Электронные инструменты для оценки причинно-следственной связи по алгоритмам Наранжо и Karch также доступны для использования на информационном сайте Росздравнадзора (раздел «Лекарственные средства», подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации», рубрика «Карта-извещение»).

Необходимо обратить особое внимание, что информация о нежелательных реакциях подлежит представлению в Росздравнадзор с соблюдением законодательства Российской Федерации о защите персональных данных.

Важно подчеркнуть, что пациенты, самостоятельно выявившие нежелательные реакции, вправе потребовать от лечащего врача заполнения «извещения» и направления его в Росздравнадзор.

В целях обеспечения эффективной реализации законодательных требований к мониторингу безопасности лекарственных препаратов Росздравнадзор рекомендует руководителям медицинских организаций назначить ответственных за сбор, обработку и представление информации о выявляемых нежелательных реакциях лекарственных препаратов (ответственных по фармаконадзору) из числа лиц с высшим медицинским образованием, имеющих по возможности, специализацию в области клинической фармакологии или прошедших повы-

шение квалификации по специальности «клиническая фармакология» или «фармаконадзор».

Руководителям медицинских организаций также рекомендуется ознакомить уполномоченных сотрудников с нормативной базой в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов (Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и приказ Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 №757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения»), контактными данными ответственного за данный раздел работы специалиста территориального органа Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации.

В соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (статья 74, пункт 2.5) медицинские и фармацевтические работники обязаны сообщать уполномоченному должностному лицу медицинской организации сведения, подлежащие направлению в Росздравнадзор в рамках исполнения законодательных требований в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов.

Деятельность медицинской организации по выявлению нежелательных реакций и информированию о них Росздравнадзора предпочтительно регламентировать внутренними документами (приказы, инструкции, стандартные операционные процедуры).

Необходимо отметить, что осложнения лекарственной терапии, включая значительное число побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций лекарственных средств, а также патологических состояний, вызванных лекарственными взаимодействиями, включено в Международную классификацию болезней Всемирной организации здравоохранения 10-го пересмотра, введенную в учреждениях здравоохранения Российской Федерации приказом Минздрава России от 27.05.1997 №170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра». В связи с этим, сведения о выявленных в медицинских организациях нежелательных реакциях, информация о которых направлялась в Росздравнадзор, целесообразно зафиксировать в медицинской документации пациентов.

В соответствии с приказом Минздрава России от 05.05.2012 №502н «Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации» (в редакции приказа Минздрава России от 02.12.2013 №886н) эпизоды индивидуальной непереносимости лекарственных средств, явившиеся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговому названию в рамках программ льготного лекарственного обеспечения, подлежат направлению в Росздравнадзор врачебными комиссиями. Порядок направления указанной информации установлен приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 №757н.

Наряду с представлением информации о выявленных нежелательных реакциях лекарственных препаратов в Росздравнадзор, медицинские работники вправе проинформировать о них держателей регистрационных удостоверений. Ограничения на посещение представителями фармацевтических

компаний медицинских и фармацевтических работников в рабочее время, установленные статьей 74 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» не распространяются на мероприятия, связанные с получением информации по мониторингу безопасности лекарственных препаратов.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 №757н Росздравнадзор проводит анализ поступающей в рамках мониторинга безопасности лекарственных препаратов информации. Результаты анализа направляются в Минздрав России для принятия решений о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственных препаратов, приостановлении обращения, изъятия из обращения или возобновления обращения лекарственных средств. Информация по регуляторным решениям Минздрава России, связанным с выявленными проблемами безопасности лекарственных препаратов, публикуется на интернет-сайте Росздравнадзора (раздел «Лекарственные средства», подраздел «Мониторинг безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Российской Федерации», рубрика «Информационные письма»).

В указанном разделе Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения публикует также письма держателей регистрационных удостоверений о новых данных по безопасности и дополнительных рекомендациях по обеспечению безопасного применения лекарственных препаратов, адресованные специалистам здравоохранения или пациентам.

Кроме того, на информационном ресурсе Минздрава России по адресу <http://grls.rosminzdrav.ru/> публикуются требования Министерства здравоохранения Российской Федерации держателям регистрационных удостоверений о внесении изменений в инструкции по применению лекарственных препаратов, которые также могут затрагивать вопросы их эффективности и безопасности.

Важно обратить внимание, что Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в ходе проведения контрольно-надзорных мероприятий в медицинских организациях проводит оценку работы учреждения по выявлению информации о нежелательных реакциях лекарственных препаратов и представления информации о них в Росздравнадзор.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
ВРИО руководителя, д.м.н. проф. М.А. Мурашко

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Февраль 2015 г.			
20th Annual Cardiology at Cancun: Topics in Clinical Cardiology 2015	23.02.2015-27.02.2015	Cancun, Mexico, United States	http://www.mayo.edu/cme/cvtopics2015
Resistant Hypertension Course	26.02.2015-28.02.2015	Berlin, Germany	http://www.escardio.org/communities/EAPCI/congress-meetings/Pages/resistant-hypertension-course.aspx?hit=wca
Март 2015 г.			
Primary Care: ECG and Arrhythmia Interpretation w/ Focus on a Clinical Approach 2015	08.03.2015-15.03.2015	Galveston, TX, United States	http://www.continuingeducation.net/coursedescription.php?topic=ECG_CME_Cruise_Caribbean_March_2015
22nd Annual Echocardiographic Workshop on 2-D and Doppler Echocardiography at Vail 2015	09.03.2015-12.03.2015	Vail, CO, United States	http://www.mayo.edu/cme/cardiovascular-diseases-2015R838
American College Of Cardiology 64th Annual Scientific Session & Expo 2015 (ACC 2015)	14.03.2015-16.03.2015	San Diego, CA, United States	http://accscientificsession.cardiosource.org/ACC.aspx
XI Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония–2015»	18.03.2015-20.03.2015	Кемерово, Россия	http://www.gipertonik.ru/kongress-18-mart-20-mart-2015
Cardiac Pacing, ICD and Cardiac Resynchronisation	19.03.2015-21.03.2015	Vienna, Austria	http://www.escardio.org/education/live-events/courses/heart-rhythm/cardiac-pacing-ICD/Pages/cardiac-pacing.aspx?hit=wca
83rd European Atherosclerosis Society (EAS) Congress 2015	22.03.2015-25.03.2015	Glasgow, United Kingdom	http://www.isas.co.il/cardiac-care2015/?hit=wca
6th International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus (FIXED 2015)	26.03.2015-29.03.2015	Berlin, Germany	http://2015.fixedcombination.com/
Апрель 2015 г.			
4th CardioSleep Congress – A Focus on Heart Failure & Sleep Apnea	10.04.2015-11.04.2015	Paris, France	http://www.cardiosleep.org/about-us/?hit=wca
19th Tashkent International Healthcare Exhibition TIHE 2015	14.04.2015-16.04.2015	Tashkent, Uzbekistan	http://www.ite-uzbekistan.uz/vis/tihe/rus/index.php
The 8th International DIP Symposium on Diabetes, Hypertension, Metabolic Syndrome & Pregnancy	15.04.2015-18.04.2015	Berlin, Germany	http://www.comtecmed.com/dip/2015/
Atrial Fibrillation – from atrial extrasystoles to atrial cardiomyopathy	16.04.2015-17.04.2015	Stockholm, Sweden	https://akkonferens.slu.se/afsymposium2015/?hit=wca

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

Апрель 2015 г.

Cardiac MRI & CT	16.04.2015-18.04.2015	Cannes, France	http://cardiacmri-ct.medconvent.at/?hit=wca
Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2015	29.04.2015-02.05.2015	Abu Dhabi, United Arab Emirates	http://www.apsc2015.com/
ESC Working Groups on Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart Meeting 2015	30.04.2015-03.05.2015	Varenna, Italy	http://www.escardio.org/communities/Working-Groups/myofunction/meetings/Pages/annual-meeting-2015.aspx?hit=wca

Май 2015 г.

ESC in Abu Dhabi	01.05.2015-02.05.2015	Abu Dhabi, United Arab Emirates	http://www.escardio.org/congresses/global-activities/Pages/welcome.aspx?hit=wca
ICNC 12, Nuclear Cardiology and Cardiac CT	03.05.2015-05.05.2015	Madrid, Spain	http://www.escardio.org/congresses/icnc12/Pages/welcome.aspx?hit=wca
EuroHeartCare 2015	08.05.2015-09.05.2015	Dubrovnik, Croatia	http://www.escardio.org/congresses/euroheartcare-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca
Asia Pacific Cardiorenal Forum	08.05.2015-09.05.2015	Sydney, Australia	http://cardiorenal.com.au/
24th European Stroke Conference (ESC 2015)	12.05.2015-15.05.2015	Vienna, Austria	http://www.eurostroke.eu/
Euro PRevent 2015	14.05.2015-16.05.2015	Lisbon, Portugal	http://www.escardio.org/congresses/europrevent-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca
Euro PCR 2015	19.05.2015-22.05.2015	Paris, France	http://eventegg.com/europcr-2015/
HeartFailure 2015	23.05.2015-26.05.2015	Seville, Spain	http://www.escardio.org/congresses/heart-failure-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca

Июнь 2015 г.

11th Asia Pacific Congress of Hypertension	04.06.2015-07.06.2015	Nusa Dua Bali, Indonesia	http://www.apch2015.org/home.do
Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция (55 ежегодная сессия РКНПК) «Возможности современной кардиологии»	01.06.2015-02.06.2015	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/531-yubilejnaya-vserossijskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-55-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-vozmozhnosti-sovremennoj-kardiologii
Шестой Всероссийский съезд аритмологов	11.06.2015-13.06.2015	Новосибирск, Россия	http://vnoa.ru/events/the-sixth-all-russian-congress-of-arrhythmology/
25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection 2015	12.06.2015-15.06.2015	Milan, Italy	http://www.esh2015.org/
EHRA EUROPACE-CARDIOSTIM 2015	21.06.2015-24.06.2015	Milan, Italy	http://www.escardio.org/congresses/ehra-europace-2015/Pages/welcome.aspx?hit=wca
42nd International Congress on Electrocardiology- ICE2015	24.06.2015-27.06.2015	Comandatuba, Bahia, Brazil	http://www.electrocardiologyice2015.com.br/index.php?hit=wca
Nursing Topics: Arrhythmia Management and EKG Interpretation with Clinical Examples for Nursing 2015	27.06.2015-04.07.2015	Boston, MA, United States	http://www.continuingeducation.net/coursedescription.php?topic=EKG_Arrhythmia_Nursing_CME_Bermuda_Cruise_June_2015

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «Кардиологический Вестник»

(составлена с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных международным комитетом редакторов медицинских журналов)

Журнал «Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями.

В журнале публикуются передовые и оригинальные статьи, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила

Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет - чёрный, размер шрифта -14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуется использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Титульный лист

(все на русском и английском языках)
должен содержать:

1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;

2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, ученое звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);

3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;

4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения сверху страниц в журнале.

Резюме

(на русском и английском языках)
должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200—250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики — 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру.

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте

статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Порядок составления списка следующий:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется "и соавт." (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращенное название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

Примеры оформления пристатейной литературы:

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачев А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.

Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.

Статья в журнале

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4-23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456-460.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

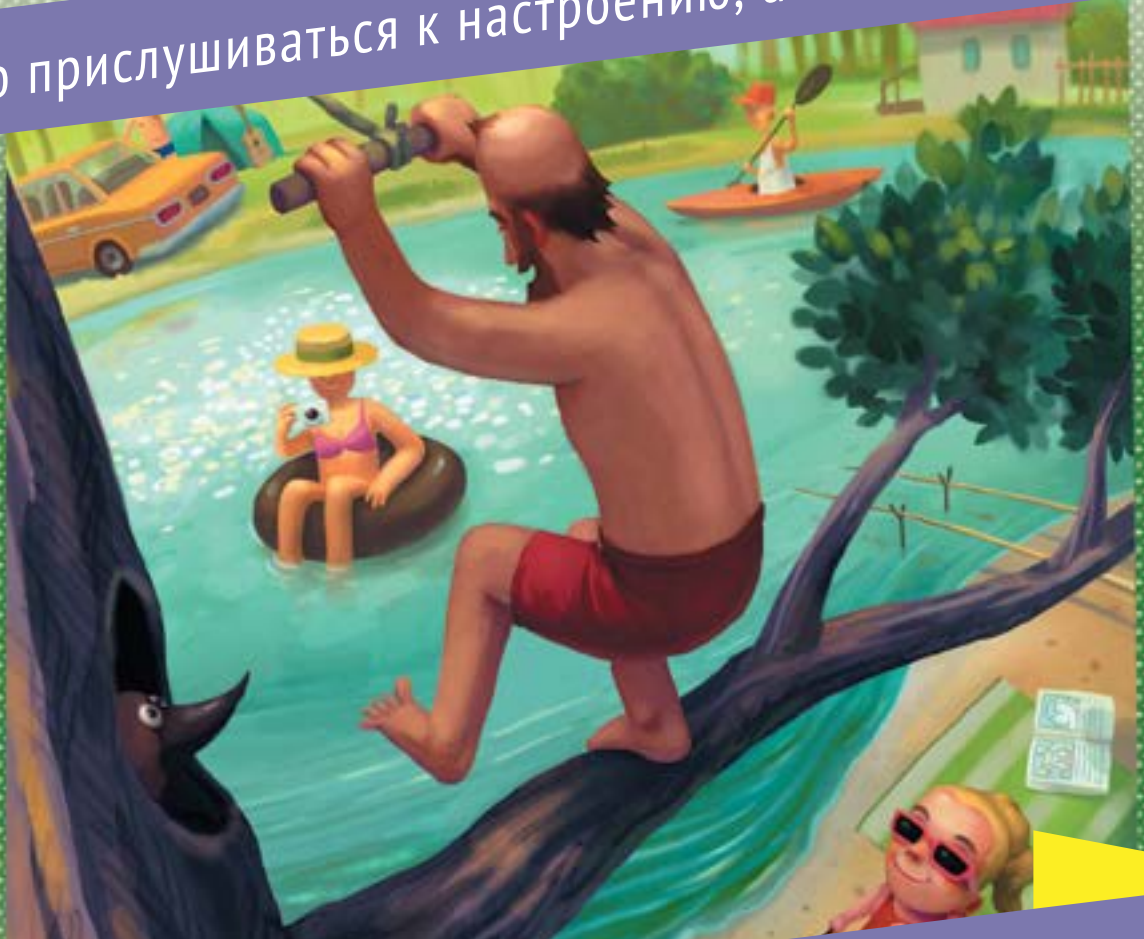
Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается.

**Статьи следует присылать по адресу:
121552 г. Москва, 3-я Черепковская 15а
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России
vestnik@cardioweb.ru**

ЖИТЬ ПЛОННОЙ ЖИЗНЬЮ...*

...это прислушиваться к настроению, а не к давлению.*



9 из 10 пациентов достигают целевого уровня АД¹



КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЭКСПОРЖ®
Лекарственная форма: Амлодипин (в форме бемизата) + Валсартан. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг, 5/320 мг, 10/320 мг. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридинового ряда, валсартану, а также другим вспомогательным компонентам препарата; наследственный ангионевротический отек, либо отек у пациента на фоне предшествующей терапии АРА II; тяжелая (≥ 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степень нарушения функции печени, билирубинемия, цирроз, холестаз; тяжелые нарушения функции почек (К_р менее 30 мл/мин); гемодиализ; планирование беременности, беременность и период грудного вскармливания; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.); коллаген, кахексия, кахексия, острая почечная недостаточность (в том числе почечная недостаточность тяжелой степени); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; одновременное применение с алискирином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка препарата Экспорж® (содержащая амлодипин/валсартан) в дозе 5/80 мг, 5/160 мг, 10/160 мг, 5/320 мг или 10/320 мг. **Предостережения и особые указания:** Следует с осторожностью назначать препарат Экспорж® у пациентов с гиперкалиемией, дефицитом в организме калия или уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК). Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, а также у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек. Безопасность применения препарата у больных после недавней перенесенной трансплантации почки не установлена. Так же, как и при применении других вазодилаторов, следует соблюдать осторожность при назначении препарата у больных с мигренью или длительным стенозом и гипертрофической obstructивной кардиомиопатией. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Экспорж® у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, с острым коронарным синдромом, после перенесенного острого инфаркта миокарда, у пациентов с нарушением функции печени, obstructивными заболеваниями желчных путей. **Взаимодействие:** Одновременное применение с другими препаратами (например, ингибиторами АПФ или алискирином), влияющими на РААС, приводит к повышению частоты возникновения случаев гипотензии, гиперкалиемии, нарушению функции почек. Необходимо контролировать показатели артериального давления, функции почек, а также содержание электролитов плазмы крови. Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с бисфосфонатами активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови. Совместная терапия с НТБЗ (включая ингибиторы ЛДГ-2) может уменьшать выраженность гипотензивного эффекта. При совместной терапии у пожилых пациентов, у пациентов со сниженным объ-

емом ОЦК или нарушением функции почек необходим контроль функции почек. При необходимости совместного применения с симвастином необходимо уменьшить дозу симвастина до 20 мг в сутки. Следует соблюдать осторожность при совместном применении с ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) из-за риска выраженного повышения системного экспозиции амлодипина. Применение амлодипина одновременно с индукторами изофермента СYP3A4 (например, карбамазепил, фенобарбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, рифампицин, гризеофульвин) может приводить к выраженному снижению его концентрации в плазме крови. Необходимо контролировать клинический эффект терапии. При одновременном применении препаратов лития с ингибиторами АПФ и АРА II отмечалось обратное повышение содержания лития в сыворотке крови и усиление в связи с этим токсических проявлений, поэтому рекомендуется контроль содержания лития в сыворотке крови. Совместное применение валсартана с ингибиторами бета-переносчика OATP1B1 (рифампицин, циклоспорин) и с ингибиторами бета-переносчика MDR2 (рифавирин) может приводить к увеличению системной биодоступности валсартана. **Побочные эффекты:** Наиболее часто и нечасто: головокружение, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головноекружение, постуральное головокружение, сонливость, парестезии, вертиго, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке и гортани, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сухость во рту, сыпь, зрительная опечность суставов, боль в спине, артралгия. Редко: нарушение зрения, бессонница, шум в ушах, обмороки, артериальная гипотензия, потливость, сыпь, зуд, мышечные судороги, ощущение тяжести, поликинурия, полипневмония, диспепсия, диспепсия, диарея, нежелательные явления НБЗ, гиперчувствительность. При применении амлодипина в качестве монотерапии отмечались также другие явления НБЗ: тромбоцитопения, лейкопения, аллергические реакции, периферическая полинейропатия, эритема, брадикардия, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, васкулит, панкреатит, гепатит, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, повышение активности печеночных ферментов (в основном в связи с холестазом), мультиформная эритема. При применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НБЗ: нейтропения, тромбоцитопения, реакция гиперчувствительности, включая сыпоропную болезнь, васкулит, ангионевротический отек, сульфидный дерматит, почечная недостаточность и нарушение функции почек. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг; 1, 10 или 14 шт. в блистерах; 1, 2, 4, 5, 14 или 40 блистеров по 7 таблеток; 3, 9 или 28 блистеров по 10 таблеток; 1, 2, 4, 7 или 10 блистеров по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной упаковке. **Примечание для врача:** Прежде чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

1. Allemann Y et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study // Journal of Clinical Hypertension (Greenwich), 2008; 10 (3): 185-94.
OOO «Новартис Фарма»: Россия, 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, стр. 3; тел.: (495) 967-12-70; факс: (495) 967-12-68; www.novartis.ru

211374/ЕХ/А4/02.14/5000

*не является свойством препарата Экспорж



НОВОЕ РЕШЕНИЕ
ДЛЯ КОНТРОЛЯ АД

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁵

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ
ЗНАЧИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-Й НЕДЕЛЕ
ТЕРАПИИ¹⁻⁵**

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁵**


эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

* Валсартан, кандесартан, олесартан

** Уверенное превосходство в снижении клинического и среднесуточного АД по сравнению с препаратами валсартан, кандесартан и олесартан

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по применению препарата.
2. Bakris G. et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 61-8.
3. Sica D. et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467-472.
4. White W. et al. Hypertension. 2011; 57(2): 413-20.
5. Rakugi H. et al. Hypertens Res. 2012; 35(5): 552-8.

Сокращенная информация по назначению

Торговое название: Эдарби® МНН или группировочное название: азилсартана медоксомил. Лекарственная форма: таблетки 40 мг, 80 мг. Показания: Эссенциальная гипертония. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный прием алискирена у пациентов с сахарным диабетом; возраст до 18 лет; тяжелое нарушение функции печени. Способ применения и дозы: Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приема средней дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует превышать дозную дозу препарата Эдарби®. Побочное действие: головокружение, диария, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью: тяжелая артериальная сердечная недостаточность; почечная недостаточность тяжелой степени; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови; идиопатическая кардиомиопатия; идиопатическая цереброваскулярная болезнь; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объема циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; переносимый гиперальдостеронизм; гиперкальциемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом Эдарби® обязательно проконсультируйтесь с врачом. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.



