

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 3 (10), 2016

Главный редактор
академик РАН Е.В. Шляхто



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

КАРДИОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 3 (10), 2016

Главный редактор (Editor-in-Chief)

Шляхто Евгений Владимирович, академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)

Редакторы по направлениям (Associate Editors)

Артериальная гипертензия

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)
Недогода Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор
(Волгоград)

Фундаментальная кардиология

Чернова Анна Александровна, доктор медицинских наук (Красноярск)

Интервенционная кардиология

Абугув Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)
Ганюков Владимир Иванович, доктор медицинских наук (Кемерово)

Кардиоонкология

Школьник Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)
Мелехов Александр Всеволодович, кандидат медицинских наук
(Москва)

Кардионефрология

Боровкова Наталья Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор
(Нижний Новгород)
Мензоров Максим Витальевич, кандидат медицинских наук (Ульяновск)

Кардионеврология

Остроумова Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)

Проблемы гемостаза

Сироткина Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)
Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор
(Самара)

Генетика в кардиологии

Затейщиков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук,
профессор (Москва)
Заклязьминская Елена Валерьевна, доктор медицинских наук (Москва)
Шестерня Павел Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор
(Красноярск)

Неотложная кардиология

Явелов Игорь Семенович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Аверков Олег Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Клинические случаи

Гиляров Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)
Новикова Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)
Мареев Юрий Вячеславович, кандидат медицинских наук (Москва)
Медведева Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара)

Клинические задачи

Виллевалде Светлана Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)

Клинические исследования

Беграмбекова Юлия Леоновна (Москва)

Электрофизиология и аритмии

Ардашев Андрей Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)

Журнал издается совместно

с Российским кардиологическим обществом

Заместитель главного редактора (Deputy Editor)

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских
наук, профессор (Самара)

Лебедев Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)

Выговский Александр Борисович, кандидат медицинских наук
(Калининград)

Медицинские изображения

Рыжкова Дарья Викторовна, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)

Эхокардиография

Алехин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)
Суркова Елена Александровна, кандидат медицинских наук (Самара)

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний

Ротарь Оксана Петровна, кандидат медицинских наук
(Санкт-Петербург)
Концевая Анна Васильевна, доктор медицинских наук (Москва)

Клиническая кардиология

Щукин Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор
(Самара)
Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук (Кемерово)
Лямина Надежда Павловна, доктор медицинских наук, профессор
(Саратов)
Олейников Валентин Эливич, доктор медицинских наук, профессор (Пенза)

Ишемическая болезнь сердца

Галевич Альберт Сарварович, доктор медицинских наук, профессор
(Казань)
Сайганов Сергей Анатольевич, доктор медицинских наук
(Санкт-Петербург)

Коморбидность

Ребров Андрей Петрович, доктор медицинских наук, профессор
(Саратов)
Либиб Роман Аронович, доктор медицинских наук, профессор
(Оренбург)

Сердечная недостаточность

Лопатин Юрий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор
(Волгоград)
Перелеч Никита Борисович, доктор медицинских наук, профессор
(Санкт-Петербург)

Сердечно-сосудистая хирургия

Шнейдер Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор
(Калининград)
Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор
(Самара)

Женщины и сердечно-сосудистые заболевания

Стрюк Раиса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор
(Москва)

Профилактическая кардиология

Ахмеджанов Набир Мигдатович, кандидат медицинских наук (Москва)

Метаболизм

Чумакова Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор
(Барнаул)

Сестринское дело в кардиологии

Шнейдер Валентина Александровна (Калининград)

Атеросклероз

Ежов Марат Владиславович, доктор медицинских наук (Москва)
Сусеков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук (Москва)

Некоронарогенные заболевания

Благова Ольга Владимировна, доктор медицинских наук (Москва)
Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук (Санкт-Петербург)

Тромбоэмболия легочной артерии

Андреев Денис Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Леонтьев Станислав Геннадьевич, доктор медицинских наук (Москва)

Синкопальные состояния

Певзнер Александр Викторович, доктор медицинских наук (Москва)
Головина Галина Алексеевна, кандидат медицинских наук (Тольятти)

Качество медицинской помощи в кардиологии

Эрлих Алексей Дмитриевич, доктор медицинских наук (Москва)
Посненкова Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук (Саратов)
Киселев Антон Робертович, доктор медицинских наук (Саратов)

Редакционный совет (Editorial Board)

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор (Кемерово)
Васюк Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гендлин Геннадий Ефимович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гиляревский Сергей Руджерович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Гринштейн Юрий Исаевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)
Драпкина Оксана Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Канорский Сергей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор (Краснодар)
Кобалава Жанна Давидовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Козиолова Наталья Андреевна, доктор медицинских наук, профессор (Пермь)

Конради Александра Олеговна, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Котовская Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Лебедев Петр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор (Самара)
Мареев Вячеслав Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Матюшин Геннадий Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Красноярск)
Мацкелливили Симон Теймуразович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Маянская Светлана Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Недошвин Александр Олегович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Панченко Елизавета Павловна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Решетько Ольга Вилоровна, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Тарловская Екатерина Иосифовна, доктор медицинских наук, профессор (Нижегород)
Хасанов Нияз Рустемович, доктор медицинских наук, профессор (Казань)
Чесникова Анна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону)
Шальнова Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор (Москва)
Шварц Юрий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор (Саратов)
Шубик Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
Шутов Александр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор (Ульяновск)
Якушин Сергей Степанович, доктор медицинских наук, профессор (Рязань)
Яхонтов Давид Александрович, доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-49985 от 24.05.2012

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных Российского кардиологического общества. Для остальных подписчиков: подписной индекс 80368 (каталог Агентства «Роспечать»).

Сайт журнала: <http://cardio-nmo.geotar.ru>

Издатель

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, г. Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Все права защищены.

© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016.

Медицинский редактор Мяхар Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Чикин П.А.

Корректор Макеева Е.И.

Выпускающий редактор Яковлева Марина, yakovleva@geotar.ru

Подписано в печать 19.08.2016

Тираж 5000 экземпляров.

Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 15.

Отпечатано в в типографии ООО «Август Борг»:

107497, г. Москва, ул. Амурская, д. 5, стр. 2.

Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

- 5 **ОТ РЕДАКЦИИ**
- 6 **НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ**
АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ
- 15 *Оро-Меландер М.*
Генетика ишемической болезни сердца: путь к этиологическим механизмам, новым мишеням терапии и более персонализированной профилактике
- 29 *Муллова И.С., Дупляков Д.В.*
Статины и риск рецидива венозных тромбозомболических осложнений
- 34 *Чулков В.С.*
Артериальная гипертензия у беременных: определение, классификация, диагностика, тактика ведения, профилактика осложнений
- 43 *Михин В.П.*
Современные возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии: как улучшить прогноз жизни кардиологическому больному?
- 51 *Золотовская И.А., Дупляков Д.В.*
Персонализированный подход: в фокусе современной стратегии повышения приверженности к лечению
- 59 *Сыров А.В., Поздняков Ю.М.*
Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**
- 68 *Кашталап В.В., Кочергина А.М., Леонова В.О., Херасков В.Ю., Барбараш О.Л.*
Частота геморрагических осложнений и возможности их профилактики при инвазивной тактике ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (результаты одноцентрового наблюдательного исследования)
- 75 *Белоконева К.П.*
Прогностическое значение лактоферрина и цитокинов в оценке неблагоприятных исходов у больных с Q-образующим инфарктом миокарда, умерших от острой сердечной недостаточности
- КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**
- 83 *Габидуллова Д.А., Буенцова М.В., Хохлунов С.М., Дупляков Д.В.*
Синдром Велленса – электрокардиографический синдром высокого риска внезапной смерти
- 87 *Юркова К.Н., Починка И.Г.*
Вазоспастическая стенокардия: консервативное или эндоваскулярное лечение?
- 95 *Ботова С.Н., Починка И.Г., Дворникова М.И., Стронгин Л.Г., Гурьева Т.М.*
Клиническая характеристика тромбозомболии легочной артерии по данным госпитального регистра
- 100 *Гудкова С.А., Моисеева О.М., Тухбатова А.А., Дупляков Д.В., Хохлунов С.М.*
Травматическая аортокавальная фистула, имитирующая проявления кардиомиопатии
- ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ МОДУЛЬ**
- 104 *Аронов Д.М.*
Основы кардиореабилитации
- 111 **КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ**
- 113 **АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ**
- 117 **ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ**

CONTENT

- 5 **EDITORIAL**
- 6 **NEWS OF CARDIOLOGY**
REVIEWS
- 15 *Orho-Melander M.*
Genetics of coronary heart disease: towards causal mechanisms, novel drug targets and more personalized prevention
- 29 *Mullova I.S., Duplyakov D.V.*
Statins and risk of venous thromboembolism recurrence
- 34 *Chulkov V.S.*
Hypertension in pregnancy: definition, classification, diagnosis and management, prevention of complications
- 43 *Mikhin V.P.*
Modern possibilities of combination therapy of hypertension: how to improve life prognosis of cardiac patients?
- 51 *Zolotovskaia I.A., Duplyakov D.V.*
The patient-specific approach: in focus of modern strategy of compliance increasing
- 59 *Syrov A.V., Pozdnyakov Yu.M.*
Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation
- ORIGINAL RESEARCHES**
- 68 *Kashtalap V.V., Kochergina A.M., Leonova V.O., Kheraskov V.Yu., Barbarash O.L.*
Hemorrhagic complications and their prevention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing invasive management: results of a single-center observational study
- 75 *Belokoneva K.P.*
Prognostic value of lactoferrin and cytokines in the assessment of adverse outcomes in patients with Q-wave myocardial infarction, died from acute heart failure
- CLINICAL CASES**
- 83 *Gabidullova D.A., Buentsova M.V., Khokhlunov S.M., Duplyakov D.V.*
Wellens syndrome – electrocardiographic syndrome of high risk of sudden death
- 87 *Jurkova K.N., Pochinka I.G.*
Vasospastic angina: medicinal or endovascular treatment?
- 95 *Botova S.N., Pochinka I.G., Dvornikova M.I., Strongin L.G., Guryeva T.M.*
Clinical attributes of pulmonary embolism according to the hospital register
- 100 *Gudkova S.A., Moiseeva O.M., Tukhbatova A.A., Duplyakov D.V., Khokhlunov S.M.*
The traumatic aortocaval fistula imitating manifestations of a cardiomyopathy
- EDUCATIONAL MODULES**
- 104 *Aronov D.M.*
Cardiac rehabilitation basics
- 111 **CLINICAL TESTS**
- 113 **ANNOUNCEMENTS**
- 117 **RULES FOR AUTHORS**

Уважаемые читатели и авторы!

Главный редактор

Шляхто Евгений

Владимирович –

академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Президент Российского кардиологического общества

Редакция журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение» рада приветствовать своих читателей на страницах третьего номера 2016 г. Традиционно третий номер журнала выходит в преддверии Российского национального конгресса кардиологов.

В этом номере представлена новая концепция лечения ишемической болезни сердца в свете ее генетического аспекта: через этиологические механизмы, новые мишени терапии и персонализированную профилактику.

В статье И.С. Мулловой и Д.В. Дуплякова представлен подробный анализ исследований приема статинов с целью первичной и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

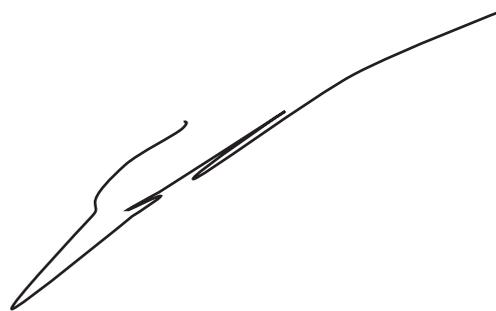
Проблема артериальной гипертензии (АГ) затронута не только в отношении беременных женщин, но и в более глобальном плане – для оценки возможностей комбинированной терапии. В публикации рассмотрены причины неэффективности ныне существующей терапии АГ и обоснована необходимость адекватной комплексной терапии с учетом результатов международных исследований. Продолжает тему АГ материал, затрагивающий проблему приверженности пациентов к длительному лечению данной патологии в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями. В нем подробно разобраны персонализированно ориентированная стратегия с оценкой клинического и социально-экономического статуса пациентов и использование лекарственных препаратов с доказанной эффективностью для формирования высокой приверженности к терапии.

К тому же вниманию читателей предлагается обзор основных антиаритмических препаратов для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий и планового удержания синусового ритма, описан синдром Велленса, своевременно и правильно поставленный диагноз которого необходим для предотвращения риска развития инфаркта миокарда, отмечены плюсы и минусы консервативного и эндоваскулярного лечения вазоспастической стенокардии: в частности оценена распространенность спонтанной стенокардии в практике центра чрескожных коронарных вмешательств, рассмотрены показания к эндоваскулярному лечению, а также приведены примеры медикаментозного и эндоваскулярного лечения.

Не оставлены без внимания и результаты последних научных исследований наших российских коллег. Так, например, опубликованы результаты одноцентрового наблюдательного исследования частоты геморрагических осложнений и возможности их профилактики при инвазивной тактике ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*, описано прогностическое значение лактоферрина и цитокинов при оценке неблагоприятных исходов у больных с инфарктом миокарда, умерших от острой сердечной недостаточности, описан клинический профиль тромбоэмболии легочной артерии и лечебно-диагностические мероприятия по данным госпитального регистра.

Кроме обзоров и результатов клинических исследований в номере опубликован клинический случай успешного оперативного лечения пациента с хронической сердечной недостаточностью и посттравматической аортокавальной фистулой, сформированной в результате ножевого ранения брюшной полости; представлен образовательный модуль по основам кардиореабилитации пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Редакция журнала выражает надежду на то, что данный номер будет полезен в клинической практике наших российских коллег и поможет им в нелегких буднях на страже здоровья кардиологических пациентов.



КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Источник:

Velazquez E.J., Lee K.L., Jones R.H. et al. *N Engl J Med.* 2016; Vol. 374 (16): 1511–20.
doi: 10.1056/NEJMoa1602001.
PMID: 27040723

Состояние проблемы. Неизвестной остается польза в отношении выживаемости при применении комбинированного подхода [коронарное шунтирование (КШ) + рекомендуемая медикаментозная терапия] по сравнению с только медикаментозной терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), осложненной сердечной недостаточностью и тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка.

Методология. С июля 2002 г. по май 2007 г. в общей сложности 1212 пациентов с фракцией выброса $\leq 35\%$ и ИБС, подлежащей выполнению КШ, случайным образом распределялись в группу КШ + медикаментозной терапии (группа КШ, 610 пациентов) или в группу только медикаментозной терапии (группа медикаментозной терапии, 602 пациента). Основным оцениваемым исходом (конечной точкой) была смерть от любой причины. Основные второстепенные оцениваемые исходы (конечные точки) включали в себя смерть от сердечно-сосудистых причин и смерть от любой причины или госпитализацию в связи с заболеванием сердечно-сосудистой системы. Медиана продолжительности последующего наблюдения, в том числе в ходе текущего дополнительного наблюдательного исследования, составила 9,8 лет.

Результаты. Развитие основного оцениваемого исхода зарегистрировано у 359 (58,9%) пациентов в группе КШ и у 398 (66,1%) пациентов в группе медикаментозной терапии [относительный риск (ОР) наступления основного исхода у пациентов из группы КШ и пациентов из группы медикаментозной терапии = 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73–0,97; $p=0,02$, лог-ранговый критерий]. В общей сложности от сердечно-сосудистых причин умерло 247 (40,5%) пациентов в группе КШ и (49,3%) 297 пациентов в группе медикаментозной терапии (ОР=0,79; 95% ДИ: 0,66–0,93; $p=0,006$, лог-ранговый критерий). Смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания зарегистрированы у 467 (76,6%) пациентов в группе КШ и у 524 (87,0%) пациентов в группе медикаментозной терапии (ОР=0,72; 95% ДИ: 0,64–0,82; $p<0,001$, лог-ранговый критерий).

Выводы. На протяжении 10 лет в когорте пациентов с ишемической кардиомиопатией частота таких исходов, как смерть от любой причины, смерть от сердечно-сосудистых причин и смерть от любой причины или госпитализация по поводу сердечно-сосудистого заболевания, была существенно ниже у пациентов, которым в дополнение к медикаментозной терапии было выполнено КШ, нежели у пациентов, получавших только медикаментозную терапию. (Исследование проведено при поддержке Национального института здоровья; STICH [and STICHES] ClinicalTrials.gov number, NCT00023595.)

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: АНАЛИЗ 28 СЛУЧАЕВ

Источник:

Liu Y., Zeng Y. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. Acta Academiae Medicinae Sinicae.* 2016; Vol. 38 (1): 78–82.
doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.01.014.
PMID: 26956861

Цель исследования – проанализировать клинические особенности и прогноз при перинатальной кардиомиопатии (ПКМП).

Материал и методы. Были проспективно проанализированы клинические данные 28 пациенток, которым с января 1983 по декабрь 2014 г. в больнице при Пекинском объединённом медицинском колледже был установлен диагноз ПКМП и за которыми клиническое наблюдение продолжалось не менее 6 мес или до момента смерти или трансплантации сердца.

Результаты. Основным клиническим проявлением ПКМП у всех пациенток была сердечная недостаточность. Среднее исходное значение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составило $36,2 \pm 11,8\%$. По завершению последующего наблюдения, продолжительность которого составила 27 мес, у 16 (76%) из 21 пациенток было отмечено повышение ФВЛЖ, в то время как у остальных 5 (24%) пациенток ФВЛЖ не улучшилась. В ходе исследования зарегистрирован лишь 1 смертельный исход. Наблюдались значимая разница в частоте улучшения клинического состояния у пациентов с различной исходной ФВЛЖ ($p=0,007$), разным исходным конечно-диастолическим размером ЛЖ (КДРЛЖ) ($p=0,040$) и различной ФВЛЖ ($p<0,001$) и КДРЛЖ ($p<0,001$) во время последующего наблюдения. По результатам

анализа с использованием модели пропорциональных рисков Кокса, было установлено, что более высокие значения ФВЛЖ (ОР: 0,85; 95% ДИ: 0,83–0,96, $p=0,002$) и меньшие значения КДРЛЖ (ОР: 0,90; 95% ДИ: 0,83–0,99, $p=0,026$) были предикторами улучшения ФВЛЖ.

Выводы. Ранняя диагностика и непрерывное лечение позволяют улучшить прогноз при ПКМП. Самая высокая вероятность выздоровления у пациенток с более высокими значениями ФВЛЖ и более низкими значениями КДРЛЖ.

ПОЛУЧЕНИЕ ИНДУЦИРОВАННЫХ ПЛЮРИПОТЕНТНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОТ ПАЦИЕНТОВ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕНА И ИНДУКЦИЯ ИХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В КАРДИОМИОЦИТЫ

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – заболевание, вызванное мутацией гена МДД, кодирующего белок дистрофин. Дефицит или структурный дефект дистрофина приводит к нарушению сократительной способности, как скелетных мышц, так и кардиомиоцитов. Кардиальная дисфункция наблюдается у всех пациентов с МДД старше 18 лет, тем не менее эффективного лечения МДД-ассоциированной кардиомиопатии не существует. Для создания новейших экспериментальных платформ, позволяющих воспроизводить кардиомиоциты с фенотипом МДД, из Т-лимфоцитов, полученных от двух пациентов с МДД, с использованием вирусных векторов на основе вируса Сендай мы создали клеточную линию плюрипотентных стволовых клеток. Нам удалось индуцировать дифференцировку полученных от пациентов с МДД плюрипотентных стволовых клеток в сокращающиеся кардиомиоциты. Плюрипотентные стволовые клетки, полученные от пациентов с МДД, и производные от них кардиомиоциты представляют собой ценную экспериментальную *in vitro* модель для изучения МДД-ассоциированной кардиомиопатии.

Источник:

Hashimoto A., Naito A.T., Lee J.K. et al. *Int Heart J.* 2016; Vol. 57 (1): 112–7. doi: 10.1536/ihj.15-376. PMID: 26673445

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СТРАТЕГИЙ ЛЕЧЕНИЯ АССОЦИИРОВАНО С НИЗКОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Состояние проблемы. Юношеский и молодой возраст считался периодом максимального риска для пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), главным образом в связи с вероятностью внезапной смерти. На протяжении двух последних десятилетий мы наблюдаем более точное выявление пациентов с высоким риском внезапной кардиальной смерти, рост применения имплантируемых кардиовертер-дефибрилляторов и других современных методов лечения, снижающих риск внезапной смерти. Но насколько подобный прогресс в лечении пациентов молодого возраста с ГКМП снижает смертность, пока неизвестно.

Методы и результаты. Мы изучили долгосрочные исходы у 474 последовательно включенных в исследование пациентов с ГКМП возрастом от 7 до 29 лет, наблюдавшихся в 2 специализированных центрах. За период наблюдения, продолжительность которого составила $7,1 \pm 5,1$ лет [6,0 (3,0, 10,0)], 452 пациента (95%) остались живы, из них 95% случаев симптомы заболевания отсутствовали или имели легкую выраженность. Всего на протяжении исследования зарегистрировано 18 ГКМП-ассоциированных смертельных исходов (3%, 0,54%/год): внезапная смерть вследствие аритмии ($n=12$), смерть в результате прогрессирующей сердечной недостаточности и осложнений трансплантации сердца ($n=5$), смерть в послеоперационном периоде ($n=1$). В противоположность этому, прерванные жизнеугрожающие эпизоды зарегистрированы у 63 (13%) пациентов с высоким риском кардиоваскулярной смерти: срабатывание имплантированного кардиовертер-дефибриллятора при эпизоде желудочковой тахикардии ($n=31$), успешная реанимация при остановке сердечной деятельности за пределами лечебного учреждения ($n=20$), трансплантация сердца в связи декомпенсированной сердечной недостаточностью ($n=12$). Их частота составила 1,8%/год, что в 3 раза превысило смертность ассоциированную с ГКМП в данной когорте пациентов за данный период. Показатели 5- и 10-летней выживаемости (учитывая только ГКМП-ассоциированные смертельные исходы) были высокими (97 и 94% соответственно)

Ключевые слова:

гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная смерть, имплантируемые дефибрилляторы, сердечная недостаточность, трансплантация сердца

Источник:

Maron B.J., Rowin E.J., Casey S.A. et al. *Circulation.* 2016; Vol. 133 (1): 62–73. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017633. PMID: 26518766

и практически идентичны таковым среди пациентов с ГКМП среднего возраста (98 и 94% соответственно, $p=0,23$).

Выводы. В большой когорте наблюдающихся на базе клиники пациентов молодого возраста с ГКМП, т.е. пациентов относящихся к возрастной группе с наибольшим риском внезапной смерти, применение современных стратегий лечения позволяет достичь низких показателей смертности, главным образом за счет выявления пациентов с высоким риском смертельного исхода. Им целесообразно устанавливать имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы для предотвращения внезапной смерти, что продлит сроки выживаемости и повысит качество их жизни.

МНОГОЦЕНТРОВОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРИЕМА ИНКРЕТИНОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА РИСК РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Состояние проблемы. Высказываются определенные опасения о возможном повышении риска развития сердечной недостаточности при приеме инкретиноподобных противодиабетических средств, в том числе ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и аналогов глюкагоноподобных рецепторов 1-го типа (ГПП-1). Продолжающиеся в настоящий момент клинические исследования могут не обладать достаточной статистической мощностью, для того чтобы сделать какие-либо достоверные выводы, касающиеся данного вопроса.

Материал и методы. Были проанализированы данные нескольких когорт пациентов с сахарным диабетом. Для этого распространенную процедуру анализа, собирая медицинские данные о пациентах, проживающих в 4 провинциях Канады, в США и в Великобритании. Используя методику гнездного анализа по типу «случай–контроль», для каждого госпитализированного по поводу сердечной недостаточности пациента мы подбирали до 20 пациентов контроля из той же когорты; подбор пациентов контроля проводили по возрасту, полу, дате вхождения в когорту, продолжительности получения противодиабетической терапии и последующего наблюдения. Затем при помощи условной логистической регрессии были рассчитаны когортоспецифичные отношения шансов для госпитализации по поводу сердечной недостаточности у пациентов, получающих инкретиноподобные противодиабетические средства, по сравнению с получающими пероральную комбинированную противодиабетическую терапию, с последующим объединением полученных значений в когортах при помощи моделей случайных эффектов.

Результаты. В когорты в общей сложности вошли 1 499 650 пациентов, из них 29 741 пациент был госпитализирован по поводу сердечной недостаточности (частота – 9,2 случая на 1000 пациентов в год). Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности у пациентов, получающих инкретиноподобные противодиабетические средства не была выше, чем у пациентов, получающих пероральную комбинированную противодиабетическую терапию как среди пациентов с признаками сердечной недостаточности в анамнезе [отношение рисков (ОР)=0,86; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,62–1,19], так и среди пациентов без признаков сердечной недостаточности в анамнезе (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,67–1,00). Полученные результаты были сопоставимыми у пациентов, получавших ингибиторы ДПП-4, и у пациентов, получавших аналоги ГПП-1.

Выводы. По результатам анализа данных, полученных в больших когортах пациентов с сахарным диабетом, применение инкретиноподобных лекарственных средств не сопровождается повышенным риском госпитализации по поводу сердечной недостаточности, по сравнению с риском, наблюдаемым при применении распространенных комбинаций пероральных сахароснижающих средств.

Источник:

Filion K.B., Azoulay L., Platt R.W. et al. N Engl J Med. 2016; Vol. 374 (12): 1145–54. doi: 10.1056/NEJMoa1506115. PMID: 27007958

ПРИМЕНЕНИЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ ЗАСТОЙНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ

Состояние проблемы. β -Адреноблокаторы являются неотъемлемой частью стандартной терапии застойной сердечной недостаточности у пациентов взрослого возраста, а поэтому можно ожидать пользу от подобной терапии и у детей. Тем не менее течение застойной сердечной недостаточности у детей имеет свои особенности, отличаясь от таковой у взрослых клиническими характеристиками, этиологией и клиренсом лекарственных средств, что требует отдельного изучения данного вопроса в детской когорте. Мы публикуем обновленную версию Кокрановского обзора, – предыдущая версия была опубликована в 2009 г.

Цели исследования – изучить эффективность применения блокаторов β -адренорецепторов (бета-адреноблокаторов) у детей с застойной сердечной недостаточностью.

Методология поиска. Выполняли поиск результатов исследований, опубликованных до ноября 2015 г., по Центральному реестру контролируемых исследований (CENTRAL) Кокрановской библиотеки, базам данным MEDLINE, EMBASE и LILACS. На предмет соответствия критериям включения в исследование проверялись все найденные исследования и библиографические списки. Языковых ограничений не было.

Критерии отбора. В исследование включали рандомизированные контролируемые клинические исследования, в которых изучалась эффективность применения β -адреноблокаторов у детей с застойной сердечной недостаточностью.

Сбор и анализ данных. 2 исследователя независимо друг от друга выбирали и оценивали данные из соответствовавшим критериям включения клинических исследований.

Основные результаты. По результатам выполненного поиска были найдены 4 дополнительные исследования по изучаемому вопросу; таким образом, в систематическом обзоре анализировали данные 7 исследований, общее количество участников в которых составило 420 детей. В 4 небольших клинических исследованиях (по 20–30 участников) и в 2 более масштабных исследованиях (по 80 участников в каждом) была продемонстрирована эффективность применения β -адреноблокаторов при застойной сердечной недостаточности у детей. В одном более крупном исследовании (161 участник) было продемонстрировано отсутствие пользы от применения β -адреноблокаторов по сравнению с плацебо в отношении комбинированной конечной точки, включавшей основные клинически значимые исходы при застойной сердечной недостаточности. Анализ результатов включенных в обзор исследований продемонстрировал отсутствие значимой разницы в показателе смертности или частоте трансплантации сердца между группой применения β -адреноблокаторов и группами сравнения. Не сообщалось о клинически значимых нежелательных явлениях, ассоциированных с применением β -адреноблокаторов, за исключением 1 эпизода полной поперечной блокады сердца. Метаанализ данных об изменении фракции выброса и фракции укорочения продемонстрировал минимальное улучшение данных показателей на фоне применения β -адреноблокаторов. Тем не менее необходимо отметить значительные отличия в диапазоне возраста и в клинических характеристиках участников исследований (этиология и тяжесть сердечной недостаточности, диагностики и сопутствующие заболевания); также следует отметить существенное различие режимов лечения во включенных исследованиях (выбор препарата, режима дозирования и продолжительность лечения); а также отсутствие утвержденной методики исследования и оценки исходов. Поэтому данные по первичным конечным точкам не могли быть объединены в ходе метаанализа.

Заключение. Имеющееся количество достоверных данных не позволяет сделать вывод о целесообразности или нецелесообразности применения β -адреноблокаторов у детей с хронической сердечной недостаточностью, так же как не позволяет рекомендовать какой-либо определенных режим дозирования при их применении у детей. Тем не менее немногочисленные имеющиеся данные указывают на потенциальную пользу от применения β -адреноблокаторов у детей с хронической сердечной недостаточностью. Для разработки рекомендаций по лечению необходимы дополнительные исследования, проведенные в четко определенных популяциях пациентов с соблюдением утвержденной методологии. Также для определения оптимальных режимов дозирования β -адреноблокаторов в предстоящих исследованиях требуется изучение показателей фармакокинетики β -адреноблокаторов у детей.

Источник:

Alabed S., Sabouni A., Al Dakhoul S. et al. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 1: CD007037. doi: 10.1002/14651858.CD007037.pub3.

PMID: 26820557

СРАВНЕНИЕ ТОРАСЕМИДА И ФУРОСЕМИДА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ ASCEND-HF)

Источник:

Mentz R.J., Hasselblad V., DeVore A.D. et al. Am J Cardiol. 2016; Vol. 117 (3): 404–11. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.059. PMID: 26704029

Фуросемид – наиболее часто используемый петлевой диуретик у пациентов с сердечной недостаточностью, несмотря на наличие данных, указывающих на потенциальное фармакологическое и антифиброзирующее преимущество торасемида. Мы изучили исходы у пациентов с сердечной недостаточностью, которые приняли участие в исследовании эффективности несиригида при декомпенсированной сердечной недостаточности (ASCEND-HF) и были выписаны домой с рекомендацией продолжения приема торасемида или фуросемида. Компенсировав возможный неслучайный выбор диуретика применением коэффициентов, обратных вероятности получения одного из вариантов лечения, мы изучили связь между рекомендованным на момент выписки диуретиком и такими исходами, как смертность в течение 30 дней с момента выписки или госпитализация по поводу сердечной недостаточности (СН) или смерть в течение 180 дней. Из 7141 пациента, принявшего участие в исследовании, в настоящий анализ были включены 4177 пациентов, из них 87% ($n=3620$) был рекомендован прием фуросемида и 13% ($n=557$) – прием торасемида. Пациенты, получавшие торасемид, имели более низкие показатели фракции выброса и артериального давления, а также более высокие значения креатинина и натрийуретического пептида сыворотки по сравнению с получавшими фуросемид. По результатам анализа без поправки на вероятность получения варианта лечения по частоте наступления отслеживаемых исходов терапия торасемидом не отличалась от терапии фуросемидом, а по результатам анализа с применением коэффициентов, обратных вероятности получения одного из вариантов лечения, терапия торасемидом сопровождалась более низкой абсолютной частотой наступления отслеживаемых исходов [отношение шансов (ОШ) 30-дневной смертности/госпитализации по поводу СН = 0,89; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,62–1,29, $p=0,55$; ОШ 180-дневной смертности = 0,86; 95% ДИ: 0,63–1,19; $p=0,37$]. Для оптимального выбора диуретика необходимо проведение рандомизированных сравнительных клинических исследований эффективности.

ВЛИЯНИЕ УМЕНЬШЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСА QRS ПОСЛЕ НАЧАЛА КАРДИОРЕСИНХРОНИЗИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Источник:

Karaca O., Omaygenc M.O., Cakal B. et al. Am J Cardiol. 2016; Vol. 117 (3): 412–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.010. PMID: 26721652

Факторы, определяющие вероятность уменьшения функциональной недостаточности митрального клапана (ФНМК) после начала кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) до настоящего времени не установлены. Мы изучили предикторы уменьшения ФНМК и выдвинули гипотезу, что КРТ-индуцируемое изменение продолжительности комплекса QRS (ΔQRS) может коррелировать с уменьшением выраженности ФНМК после начала КРТ. В исследование были включены 110 пациентов, которым была начата КРТ. Эффективность КРТ (уменьшение конечно-систолического объема левого желудочка более чем на 15) и эффективность КРТ в уменьшении ФНМК (абсолютная величина уменьшения объема регургитации на митральном клапане) оценивались по результатам эхокардиографии, выполненной до и через 6 мес от начала КРТ. Конечные точки исследования включали смерть от любой причины или госпитализацию по любому поводу и оценивались через 12 ± 3 мес (диапазон от 1 до 18 мес). В общей сложности у 71 (65%) пациента через 6 мес был зарегистрирован ответ на КРТ. Ответ на КРТ в виде уменьшения ФНМК был зарегистрировано у 49 (69%) пациентов из ответивших на КРТ и у 8 (20%) пациентов, не ответивших на КРТ ($p < 0,001$). И хотя исходные величины продолжительности комплекса QRS были сопоставимы, продолжительность комплекса QRS была меньше ($p=0,012$), а величина ΔQRS была больше ($p=0,003$) у пациентов с зарегистрированным уменьшением ФНМК, чем у пациентов с неизменной ФНМК. Была выявлена линейная корреляция между величиной ΔQRS и изменением объема регургитации на митральном клапане ($r=0,49$, $p < 0,001$). По результатам многофакторного анализа, было

установлено, что исходная площадь купола под створками митрального клапана ($p=0,012$) и величина ΔQRS ($p=0,028$) являются независимыми предикторами уменьшения ФНМК в ответ на КРТ. Величина $\Delta QRS \geq 20$ мс коррелировала с ответом на КРТ, уменьшением выраженности ФНМК и была ассоциирована с более низкой частотой смерти или госпитализации на протяжении периода последующего наблюдения (значения $p < 0,05$). В заключение следует отметить: уменьшение продолжительности комплекса QRS является независимым предиктором уменьшения ФНМК в ответ на КРТ. Величина $\Delta QRS \geq 20$ мс как следствие начала КРТ была ассоциирована с улучшением показателей по всем клинически значимым конечным точкам.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ ПРЯМЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Ввиду достаточно высокой частоты тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), большое значение как в профилактике подобных событий, так и в лечении, имеет адекватная пероральная антикоагулянтная терапия. До последнего времени с данной целью главным образом применялись антагонисты витамина К. Цель данного исследования заключалась в получении и публикации первых данных о применении пероральных прямых антикоагулянтов у взрослых пациентов с ВПС. В данное проспективное наблюдательное продольное исследование последовательно были включены 102 взрослых пациента с ВПС, из них 75 (37 женщин и 38 мужчин; средний возраст – 50 ± 13 лет) соответствовали критериям для анализа. Наиболее распространенными ВПС были претрехстворчатые шунты ($n=31$; 41%), сложные ВПС ($n=16$; 21%), аномалии левых отделов сердца/аортального клапана ($n=5$; 6%), аномалии правых отделов сердца/легочного ствола ($n=9$; 13%), посттрехстворчатые шунты ($n=3$; 4%) и другие пороки ($n=11$; 15%). У 5 пациентов имел место цианоз, у 3 пациентов был единственный функционирующий желудочек (выполнена процедура Фонтена). Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 12 ± 11 мес. С целью профилактики ТЭО 55 пациентам был назначен ривароксабан, 13 пациентам – апиксабан и 7 пациентам – дабигатран вследствие нарушений предсердного ритма ($n=57$), инсультов/транзиторных ишемических атак ($n=11$), тромбоза глубоких вен ($n=4$), легочной эмболии ($n=1$) и визуализации тромба в предсердии ($n=3$). У некоторых пациентов присутствовало более 1 показания к проведению пероральной антикоагулянтной терапии. У 23 (31%) пациентов оценка по шкале CHA₂-DS₂-VASc была ≥ 2 баллов; у 9 (12%) пациентов оценка по шкале HAS-BLED была ≥ 2 баллов. На протяжении периода наблюдения не было зарегистрировано тромбоэмболических эпизодов, эпизодов клинически значимых кровотечений или серьезных нежелательных явлений. В заключение следует указать, что терапия пероральными прямыми антикоагулянтами эффективна и безопасна у взрослых пациентов с ВПС. Долгосрочное последующее наблюдение необходимо для подтверждения данных результатов.

Источник:

Pujol C., Niesert A.C., Engelhardt A. Am J Cardiol. 2016; Vol. 117 (3): 450–5. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.10.062. PMID: 26725103

ПРОЛОНГАЦИЯ БЛОКАДЫ ВАЗОПРЕССИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ II ТИПА НА ПРОТЯЖЕНИИ БОЛЕЕ 24 Ч У ОТВЕЧАЮЩИХ НА ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (СТАДИЯ D) В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИЕМА ТОЛВАПТАНА

Отношение уровня аквапорина 2 в моче (М-АКП2) к уровню аргинин вазопрессина в плазме (П-АВП) – недавно открытый предиктор ответа на терапию антагонистом вазопрессинных рецепторов II типа (ВРП II), толваптаном (ТЛВ). Тем не менее пока опубликованы немногочисленные данные о зависимости концентрации М-АКП2 в моче от времени после начала терапии ТЛВ. Мы провели исследование, в ходе которого 24 пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью (СН) (стадия D) была *de novo* назначена терапия ТЛВ в дозе 3,75 мг/сут продолжительностью более 7 дней для лечения рефрактерной к традиционным диуретикам застойной сердечной недостаточности. У 17 пациентов наблюдалось увеличение диуреза в течение 24 ч с момента начала терапии ТЛВ, на

Источник:

Imamura T., Kinugawa K., Komuro I. Int Heart J. 2016; Vol. 57 (1): 41–6. doi: 10.1536/ihj.15-297. PMID: 26742881

основании чего они были отнесены к пациентам, ответившим на терапию ТЛВ; 7 пациентов не ответили на терапию ТЛВ. Концентрация М-АКП2 у пациентов, ответивших на терапию ТЛВ, скорректированная по концентрации креатинина в моче, существенно снижалась через 4 часа от момента начала терапии ТЛВ и не возвращалась к исходному значению на утро 7-го дня терапии. У пациентов, не ответивших на терапию ТЛВ, концентрация АКП2 в моче оставалась низкой даже до начала терапии ТЛВ. К утру 7-го дня лечения соотношение М-АКП2/П-АВП у пациентов, ответивших на терапию ТЛВ, было сопоставимым с таковым у пациентов, не ответивших на терапию ТЛВ. У 18 пациентов (11 ответивших на терапию и 7 не ответивших на терапию) минимальная сывороточная концентрация ТЛВ к 7-му дню составляла 64 ± 62 нг/мл и имела обратную корреляцию с расчетной скоростью клубочковой фильтрации. У ответивших на терапию ТЛВ пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек продолжительность блокады ВР2 превышала 24 ч, что, по всей видимости, было обусловлено сохраняющейся высокой концентрацией ТЛВ в крови. Отсутствие ответа на терапию ТЛВ не было связано со снижением биодоступности препарата вследствие синдрома мальабсорбции.

ВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СРОКОВ РАННЕГО КОНТРОЛЬНОГО ОСМОТРА ПОСЛЕ ВЫПИСКИ ПАЦИЕНТА, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННОГО ПО ПОВОДУ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОГРАММЫ ПОВЫШЕНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова:

сердечная недостаточность, повторные госпитализации, амбулаторное наблюдение, наблюдение в ранние сроки после выписки из больницы

Источник:

DeVore A.D., Cox M., Eapen Z.J. et al. *Circ Heart Fail.* 2016; Vol. 9 (1). pii: e002344. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002344. PMID: 26754624

Состояние проблемы. Ранее полученные данные продемонстрировали, что раннее проведение контрольного осмотра пациента после госпитализации по поводу сердечной недостаточности (т.е. в течение 7 дней с момента выписки) ассоциировано с меньшим риском повторной госпитализации, тем не менее данный подход применяется достаточно редко, а сроки контрольного осмотра широко варьируют в различных больницах. Пока имеются ограниченные данные о том, растет ли частота применения данного подхода лечебными учреждениями.

Методы и результаты. Мы использовали данные, полученные в ходе выполнения программы Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF), объединенные с данными о страховых исках по программе Медикэр, для изучения временных тенденций проведения раннего контрольного осмотра после выписки, а также определения факторов со стороны пациентов и лечебных учреждений, влияющих на сроки проведения раннего контрольного осмотра. В целом мы проанализировали данные 52 438 пациентов, выписанных из 239 больниц с 2009 по 2012 г., которые вошли в когорту пациентов выполнения программы GWTG-HF. За отслеживаемый период отмечено увеличение частоты проведения ранних запланированных осмотров после выписки из больницы с 51 до 65% ($p < 0,001$). После поправки на многофакторность было установлено, что вероятность раннего контрольного осмотра после выписки выше у пациентов более старшего возраста [отношение шансов (ОШ) 1,04; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01–1,07] с некоторыми сопутствующими заболеваниями (анемия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек) и применением антикоагулянтов на момент выписки (ОШ 1,16; 95% ДИ: 1,11–1,22). Вероятность раннего контрольного осмотра после выписки была наименьшей у пациентов, выписанных из больниц, расположенных в штатах Среднего Запада (ОШ 0,67; 95% ДИ: 0,50–0,91). Среди пациентов, в отношении которых были зарегистрированы страховые иски в системе Medicare, увеличение частоты действительных ранних контрольных визитов пациентов после выписки было менее выражено (с 26 до 30%, $p = 0,005$).

Выводы. С 2009 по 2012 г. отмечен рост частоты выполнения раннего контрольного осмотра в проанализированной когорте пациентов, а также увеличение частоты действительных ранних контрольных визитов пациентов, ранее госпитализированных по поводу сердечной недостаточности. Тем не менее остаются неиспользованными значительные возможности для улучшения наблюдения за пациентами с сердечной недостаточности в ранние сроки после выписки из больниц.

ФИЗИЧЕСКИ АКТИВНАЯ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КОКРАНОВСКИЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ

Состояние проблемы. Несмотря на наличие в рекомендациях по ведению пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), высказаны опасения относительно применимости в клинической практике результатов проведенного ранее метаанализа относительно физически активной кардиореабилитации (КР).

Цели – обновление Кокрановского систематического обзора и метаанализа данных о физически активной КР у пациентов с ИБС.

Методология. Был выполнен поиск опубликованных до июля 2014 г. исследований по Центральному Кокрановскому реестру контролируемых исследований, базам данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL, а также базе данных Индекса цитирования научных статей. После этого был выполнен ручной поиск среди полученных публикаций, систематических обзоров и зарегистрированных клинических исследований. В систематический обзор и метаанализ включали рандомизированные контролируемые исследования с продолжительностью последующего наблюдения не менее 6 мес, в которых сравнивалась физически активная КР с отсутствием таковой у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, процедуру реваскуляризации, или у пациентов с установленным на основании результатов ангиографии диагнозом стенокардии или ИБС. 2 исследователя изучали заголовки статей на предмет включения в систематический обзор и метаанализ, извлекали данные и оценивали вероятность систематической ошибки. Результаты исследований объединялись в ходе метаанализа при помощи модели случайных эффектов, а для изучения потенциального влияния различных факторов на эффективность лечебного вмешательства был проведен стратифицированный анализ.

Результаты. В общей сложности в метаанализ были включены 63 исследования, в которых приняли участие 14 486 пациентов, а медиана продолжительности наблюдения составила 12 мес. В целом, физически активная КР сопровождалась снижением сердечно-сосудистой смертности [относительный риск (ОР): 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,64–0,86] и риска госпитализации (ОР: 0,82; 95% ДИ: 0,70–0,96). Не было выявлено значимого влияния физически активной КР на общую смертность, частоту инфаркта миокарда и необходимости в реваскуляризации. В большинстве исследований (в 14 из 20) отмечены более высокие показатели связанного с состоянием здоровья качества жизни в одном и более доменах среди пациентов, которым проводилась физически активная КР, по сравнению с теми пациентами, которым она не проводилась.

Выводы. Данное исследование подтвердило, что физически активная кардиореабилитация ассоциирована со снижением сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций и повышением качества жизни. Скорее всего, данные положительные эффекты не зависят от характеристик пациентов, вида вмешательства, они были продемонстрированы в исследованиях различного качества, проведенных в разных условиях и в разное время.

Ключевые слова:

коронарное шунтирование, физически активная реабилитация, физические упражнения, инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, процедура реваскуляризации

Источник:

Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R. et al. J Am Coll Cardiol. 2016; Vol. 67 (1): 1–12. doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.044. PMID: 26764059

СВЯЗЬ МЕЖДУ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРОЙ ВОЗДУХА В ЗИМНИЙ СЕЗОН И ЧАСТОТОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПО ПОВОДУ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ШТАТЕ НЬЮ-ЙОРК

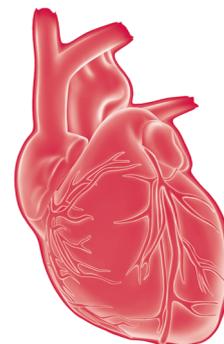
Источник:

Lin S., Soim A.,
Gleason K.A., Hwang S.A.
J Environ Health. 2016;
Vol. 78 (6): 66–74.

PMID: 26867294

Большинство ранее проведенных исследований влияния экстремально низких температур на состояние здоровья в основном были сосредоточены только на температуре. Лишь в нескольких исследованиях изучалась зависимость частоты отдельных клинических исходов от сезона и отслеживалась корреляция частоты с отдельными погодными показателями. Целью описанного в данной статье исследования было изучение влияния холодной погоды на частоту госпитализаций по поводу ишемической болезни сердца, в частности инфаркта миокарда (ИМ), а также изучение возможных корреляций между погодными условиями и демографическими показателями ИМ. Авторы установили, что экстремально низкая температура воздуха во время зимы ассоциирована с повышенным риском развития ИМ, особенно через 4–6 дней от момента начала воздействия экстремально низких температур. Некоторые демографические факторы, такие как пожилой возраст, мужской пол, страховка Medicaid, проживание в регионах с теплым климатом и в областях с высокой концентрацией мелкодисперсных загрязняющих частиц в воздухе, были ассоциированы с повышенной чувствительностью к экстремально низким температурам.

Генетика ишемической болезни сердца: путь к этиологическим механизмам, новым мишеням терапии и более персонализированной профилактике



М. Оро-Меландер

Кафедра клинических наук в городе Мальмё,
Диабетологический центр Университета Лунда,
Университет Лунда, Мальмё, Швеция

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – это одно из наиболее серьезных многофакторных заболеваний, на развитие которого влияет генетическая предрасположенность, а также поддающиеся и не поддающиеся коррекции факторы риска и их взаимодействие. Благодаря достижениям последних нескольких лет в области многофакторной генетики, в частности благодаря полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) и их метаанализам, была обеспечена достаточная статистическая выборка, позволяющая идентифицировать и воспроизвести генетические варианты более чем 50 локусов, связанных с риском ИБС, а также нескольких сотен локусов для кардиометаболических факторов риска ИБС, например, липидов и липопротеинов крови. Хотя для подавляющего большинства локусов по-прежнему неизвестны причинные варианты и лежащие в основе патологических изменений механизмы, был достигнут определенный информационный прогресс для ряда генетических локусов. Кроме того, идентификация редких мутаций с утратой функции (loss-of-function) таких генов, как *PCSK9*, *NPC1L1*, *APOC3* и *APOA5*, при которых наблюдается выраженное снижение риска ИБС без побочных эффектов, является примером преобразования результатов генетических анализов в новую информацию по механизмам изменений, что вселяет некоторый оптимизм в отношении будущих разработок новых препаратов, учитывая многочисленность генов, связанных с развитием ИБС, по данным GWAS. В конечном итоге для раскрытия или исключения причинно-следственной связи между исследуемыми биомаркерами и ИБС может использоваться менделевская рандомизация; при помощи подобных подходов уже была подтверждена взаимосвязь между ИБС и холестерином липопротеидов низкой плотности, триглицеридами/остаточными частицами и липопротеином (а), а также отсутствие взаимосвязи для холестерина липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2. В совокупности эти генетические результаты являются первым этапом на пути к новым многообещающим мишеням терапии и стратегиям вмешательства, таким образом, они обладают выдающимся потенциалом с точки зрения улучшения профилактики, прогнозирования и терапии ИБС.

Ключевые слова:

сердечно-сосудистое заболевание, частые варианты, генетика, менделевская рандомизация, редкие варианты

Genetics of coronary heart disease: towards causal mechanisms, novel drug targets and more personalized prevention

M. Orho-Melander

Lund University Diabetes Centre, Lund University, Malmö, Sweden

Coronary heart disease (CHD) is an archetypical multifactorial disorder that is influenced by genetic susceptibility as well as modifiable and non-modifiable risk factors, and their interactions. Advances during recent years in the field of multifactorial genetics, in particular genome wide association studies (GWASs) and their meta-analyses, have provided the statistical power to identify and replicate genetic variants in more than 50 risk loci for CHD and in several hundreds of loci for cardiometabolic risk factors for CHD such as blood lipids and lipoproteins. Although for a great majority of these loci both the causal variants and mechanisms remain unknown, progress in identifying the causal variants and underlying mechanisms has already been made for several genetic loci. Furthermore, identification of rare loss-of-function variants in genes such as *PCSK9*, *NPC1L1*, *APOC3* and *APOA5*, which cause a markedly decreased risk of CHD and no adverse side effects, illustrates the power of translating genetic findings into novel mechanistic information and provides some optimism for the future of developing novel drugs, given the many genes associated with CHD in GWASs. Finally, Mendelian randomization can be used to reveal or exclude causal relationships between heritable biomarkers and CHD, and such approaches have already provided evidence of causal relationships between CHD and LDL cholesterol, triglycerides/remnant particles and lipoprotein (a), and indicated a lack of causality for HDL cholesterol, C-reactive protein and lipoprotein-associated phospholipase A2. Together, these genetic findings are beginning to lead to promising new drug targets and novel interventional strategies and thus have great potential to improve prevention, prediction and therapy of CHD.

J Intern Med. 2015; Vol. 278: 433–446. doi: 10.1111/joim.12407

Keywords:

cardiovascular disease, common variants, genetics, Mendelian randomization, rare variants

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – это ведущая причина осложнений и смертности во всем мире. Согласно оценкам, в 2008 г. примерно 30% от общего количества летальных исходов в мире были связаны с ССЗ и примерно 13% – с ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. Важным фактором риска ССЗ и ИБС является семейный анамнез. Данные Фрамингемского кардиологического когортного исследования (Framingham Heart Study) свидетельствуют о том, что в случае смерти родителей от ИБС риск развития данной патологии у их детей повышается независимо от наличия других факторов риска, при этом данный риск выше в случае раннего развития заболевания (возраст при постановке диагноза <60 лет) [2]. В результате коррекции по традиционным факторам риска, таким как дислипидемия, гипертензия и сахарный диабет типа 2 (СД2), это повышение риска выравнивается, но не исчезает, а это позволяет предположить, что наследование ССЗ объясняется как известными наследованными факторами риска, так и еще неизвестными генетическими факторами [3]. Оценки наследования ССЗ варьировали от 40 до 60% [4, 5], таким образом, примерно половина случаев заболевания в популяции может быть объяснена генетическими факторами.

С 2007 г. полногеномные поиски ассоциаций (GWAS) позволили существенно продвинуться в области идентификации генетических локусов, связанных с различными многофакторными заболеваниями человека и признаками, включая ССЗ, СД2, уровни липидов и липопротеидов в плазме, индекс массы тела, абдоминальное ожирение и гипертензию. При проведении GWAS используется объективный подход, в ходе которого генетические маркеры, наиболее часто представляющие собой однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), распределенные по всем хромосомам человека, без предварительного отбора подвергаются генотипированию и анализу, чтобы понять, с каким заболеванием или признаком он может ассоциироваться. Поскольку в анализы GWAS обычно включают приблизительно 1 млн ОНП, значимой на уровне всего генома считается взаимосвязь при $p < 5 \times 10^{-8}$ [6]. Кроме того, ОНП, идентифицированные в ходе поисковых GWAS, требуется подтвердить в независимых репликационных выборках для проверки идентифицированной взаимосвязи.

Некоторые особенности результатов GWAS могут быть обобщены для практически всех изучаемых признаков и заболеваний [7]. Большинство наиболее часто связанных с риском развития генетической патологии вариантов генов расположены в последовательностях ДНК, не кодирующих белки, т.е. в интронных или интергенных областях или сегментах хромосом без соседних кодирующих белки генов.

Это подчеркивает важность генетических различий в регуляции экспрессии кодирующих белки или иных генов, таких как молекулы малых РНК, при многофакторных заболеваниях.

Возможности GWAS, связанные с непосредственной идентификацией причинных вариантов, ограничены, хотя они позволяют выявить причинные хромосомные участ-

ки, содержащие ОНП, которые связаны с изучаемым признаком.

В некоторой степени это связано с тем, что чипы для генотипирования не содержат все часто встречающиеся ОНП генома (примерно 60 млн), таким образом, ассоциация с генотипируемыми ОНП в большинстве случаев указывает на наличие аллельной ассоциации с партнером генотипируемого ОНП (т.е. с локусом, вовлеченным в неравновесное сцепление). Кроме того, ОНП, для которых зарегистрирована ассоциация с каким-то конкретным регионом (т.е. характеризующиеся наибольшей взаимосвязью с каким-то признаком), обычно не охватывают все возможные вариации данного локуса, таким образом, степень общего вклада данных изменений в наследование признака часто может недооцениваться. Таким образом, часто сложно отнести какой-то связанный вариант локуса к единственному гену (или любому гену) без обширных исследований, направленных на точное картирование и дальнейшее изучение [8, 9]. Поскольку проведение функциональных анализов для очень большого количества ОНП невозможно с практической точки зрения, для уточнения и сведения к минимуму размеров представляющих интерес регионов используются генетические подходы, направленные на точное картирование. Один из подходов точного картирования, предназначенный для уточнения региона, представляет проверку ассоциации с более плотным участком ОНП из связанного с признаком блока неравновесного сцепления (НС) в популяциях, отличающихся по этническим признакам от первоначального исследования. Для данной задачи большую ценность представляют афроамериканские популяции вследствие более плотной структуры блоков НС, т.е. у них короче генетическое расстояние между блоками, определяющими начало и конец сигналов ассоциации. Это помогает уменьшить представляющую интерес последовательность, а иногда даже исключить нефункциональные ОНП.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЛОКУСЫ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Первые результаты GWAS для ССЗ были представлены в 2007 г.: в 3 независимых исследованиях на европейских популяциях была идентифицирована взаимосвязь между распространенными ОНП на хромосоме 9p21 и ССЗ; этот локус по-прежнему обладает максимально известной на данный момент ассоциацией с ССЗ [10–12]. Таким образом, приоритетными задачами стали совместные усилия больших консорциумов, направленные на выявление вариантов с меньшей частотой и меньшим эффектом [13, 14]. Консорциум полногеномной репликации и метаанализа ИБС (Coronary Artery Disease Genome-Wide Replication and Meta-Analysis (CARDIoGRAM)) и CARDIoGRAMplusC4D до настоящего времени идентифицировали более 50 вариантов полиморфизмов генов, ассоциированных с ССЗ, которые в совокупности позволяют объяснить примерно 10% случаев наследования данного заболевания [15]. Удивительно, но факт, примерно

для 60% идентифицированных локусов риск увеличивается независимо от традиционных факторов риска ИБС [7]. Только 17 ассоциированных с ИБС локусов расположены рядом с генами или в генах, для которых ранее была установлена роль в развитии дислипидемии (12 локусов) или гипертензии (5 локусов), т.е. механизмы, посредством которых эти конкретные локусы повышают риск ИБС, вероятно, связаны с этими факторами риска [15]. Данное наблюдение согласуется с результатами предшествующих исследований наследуемости, согласно которым эффект большей части локусов риска ИБС не зависит от традиционных факторов риска [3].

Несмотря на повышение риска ИБС у пациентов с СД2, ни для одного идентифицированного до настоящего времени локуса риска ИБС не выявлено ассоциации с СД2 или с количественными признаками, связанными с метаболизмом глюкозы. Вместо этого, по данным сетевого анализа, двумя ключевыми биологическими путями, задействованными в наследовании риска ИБС, являются метаболизм липидов и воспаление [15]. Кроме того, в ходе сетевого анализа было обнаружено, что в генетической предрасположенности к развитию ИБС задействовано взаимное

влияние путей метаболизма липидов и воспаления [15]. В табл. 1 представлены частые и редкие генетические варианты, преимущественно ассоциированные с уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или триглицеридов, и повышением риска ИБС. Эти локусы, а также многочисленные новые локусы, для которых пока не открыты точные причинные гены, функциональные генетические варианты и механизмы, лежащие в основе идентифицированных ассоциаций, служат ключом к пониманию неизвестных в настоящее время механизмов наследования повышенного риска ИБС.

Ниже приведены примеры того, как новые патогенетические механизмы можно изучать с использованием результатов GWAS и наблюдательных исследований либо идентифицируя редкие мутации с выраженным эффектом, посредством скрининга крупных популяций.

Хромосома 9p21

Впервые ассоциация с ИБС была идентифицирована для частых вариантов в хромосоме 9p21 [10–12]. Приблизительно у 25% лиц европейского происхождения имеются оба связанных с риском аллеля; в результа-

Таблица 1. Частые и редкие генетические варианты, по данным полногеномного поиска ассоциаций, для которых установлена преимущественная взаимосвязь с уровнями холестерина липопротеинов низкой плотности или триглицеридов и развитием ишемической болезни сердца, на основании которых были идентифицированы многообещающие мишени терапии

Хромосома	ОНП	Ген (или близлежащий ген)	Частота аллеля, вызывающего эффект, %	Отношение шансов для ИБС при присутствии данного аллеля	Источник литературы
<i>Частые, связанные с риском варианты, преимущественно ассоциированные с уровнем холестерина ЛПНП</i>					
1p13.3	rs602633	<i>SORT1</i>	77	1,12	[15]
1p32.3	rs11206510	<i>PCSK9</i>	84	1,06	[15]
2p21	rs6544713	<i>ABSG5-ABSG8</i>	30	1,06	[15]
2p24.1	rs515135	<i>APOB</i>	83	1,08	[15]
9q34.2	rs514659	<i>ABO</i>	35	1,18	[89]
19p13.2	rs1122608	<i>LDLR</i>	76	1,06	[15]
19q13.3	rs2075650	<i>APOE</i>	14	1,11	[15]
<i>Редкие, связанные с риском варианты, преимущественно ассоциированные с уровнем холестерина ЛПНП</i>					
1p13.3	rs28362286/C679X	<i>PCSK9</i>	3,2	0,53	[26]
6q25.3	rs3798220/14399M	<i>LPA</i>	2	1,28/1,78	[15]/ [89]
7p13	Arg406X	<i>NPC1L1</i>	0,06	0,33	[63]
7p13	Множественные ОНП	<i>NPC1L1</i>	0,09	0,47	[63]
19p13.2	Множественные несинонимичные ОНП	<i>LDLR</i>	5	1,5	[89]
19p13.2	Множественные дизруптивные ОНП	<i>LDLR</i>	0,27	13,0	[89]
<i>Частые, связанные с риском варианты, преимущественно ассоциированные с уровнем триглицеридов</i>					
8p21.3	rs264	<i>LPL</i>	86	1,05	[15, 70]
8q24.13	rs10808546	<i>TRIB1</i>	55	1,04	[15]
11q23.3	rs964184	<i>APOA5</i>	10	1,04	[15]
11q23.3	rs662799/-1131T>C	<i>APOA5</i>	8	1,18	[71]
<i>Редкие, связанные с риском варианты, преимущественно ассоциированные с уровнем триглицеридов</i>					
11p23.3	Множественные несинонимичные ОНП	<i>APOA5</i>	1,0	2,2	[89]
11p23.3	Множественные дизруптивные ОНП	<i>APOA5</i>	0,08	4,5	[89]
11q23.3	Множественные ОНП	<i>APOC3</i>	0,6	0,6	[44, 45]
19p13.2	rs116843064/E40K	<i>ANGPTL4</i>	3,6	0,6	[90]

Примечание. ОНП – однонуклеотидный полиморфизм.

те этого наблюдается повышение риска ИБС примерно на 50% и двукратное увеличение частоты преждевременного развития ИБС [10–12]. Следует отметить, что повышение риска из-за присутствия этого локуса не зависит от всех традиционных факторов риска: дислипидемии, СД, гипертензии или воспаления [10, 11]. На основании исследований точного картирования представляющий интерес регион, в котором генетическая информация охватывается ОНП rs4977574, был ограничен блоком HC из 58 тысяч пар оснований. Необычно, что в точно картированном регионе не обнаружено генов, кодирующих белки [16]. Тем не менее в локусе INK (*ANRIL*; другое название – *CDKN2BAS*) он содержит большой фрагмент некодирующей антисмысловой РНК [17, 18]. Появляется все больше сведений о роли *ANRIL* в увеличении риска ИБС, опосредованного локусом 9p21: при связанных с риском аллелях наблюдались меньшие уровни экспрессии *ANRIL* в крови, что коррелировало со стенозом сонных артерий [19]. Кроме того, согласно полученным результатам, *ANRIL* индуцирует экспрессию трех ингибиторов циклинзависимых киназ, включая *CDKN2A* и *CDKN2B*, что подавляет клеточный цикл [18]. Хотя требуются более детальные исследования для дальнейшего изучения функциональной взаимосвязи между *ANRIL* и ИБС, было установлено, что локус *CDKN2A* участвует в развитии атеросклероза, влияя на макрофагальную пролиферацию и апоптоз, а также на модуляцию фенотипа макрофагов [20]. Кроме того, в ходе использования новых мощных геномных технологий [21] были выявлены коротко- и длиннодиапазонные взаимодействия между *CDKN2A/B* последовательностями и последовательностями в локусе-9p21.3 [20, 22]. Это указывает на возможное действие энхансерных последовательностей в локусе 9p21.3 на намного больших расстояниях, чем ранее предполагалось. Таким образом, локус 9p21.3 теоретически может взаимодействовать и модулировать экспрессию далеко отстоящих еще неизвестных генов.

Ген пропротеинконвертазы субтилизин/кексин типа 9

Пропропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (*PCSK9*) уменьшает выведение ЛПНП из крови, действуя на рецепторы ЛПНП и вызывая их деградацию [23]. В 2003 г. были выявлены мутации утраты функции (loss-of-function) *PCSK9*, приведшие к возможности развития семейной гиперхолестеринемии, обусловленной повышением функции этого белка [24, 25]. В результате идентификации мутаций *PCSK9* у людей с гипохолестеринемией, а также меньшим риском ИБС и смерти, было получено дополнительное подтверждение участия *PCSK9* в регуляции уровня холестерина ЛПНП [26]. С этими результатами согласуется тот факт, что, согласно ранним исследованиям GWAS, для частых локусов *PCSK9* есть ассоциация с уровнями холестерина ЛПНП [27, 28] и ИБС [29].

На основании результатов генетических исследований у людей был разработан ряд препаратов, ингибирующих *PCSK9*, в настоящее время они изучаются в клинических исследованиях [30–34]. На данный момент наиболее

успешным препаратом является моноклональное антитело к *PCSK9* для ежемесячных инъекций [33, 34]. В исследованиях I фазы на фоне многообещающего снижения уровня холестерина ЛПНП на 41–58% не зарегистрировано никаких существенных побочных эффектов, что согласуется с отсутствием неблагоприятных эффектов в семьях людей с постоянной гипохолестеринемией, обусловленной мутациями *PCSK9* [34]. Значимые результаты были получены и в исследованиях II фазы, в которых лекарственная терапия аторвастатином (80 мг) сравнивалась с комбинированной терапией аторвастатином в той же дозе и антителом к *PCSK9*; эта комбинация обеспечивала снижение уровня холестерина ЛПНП на 72% по сравнению с 17% при применении только аторвастатина [34]. До настоящего времени в исследованиях II и III фазы человеческого моноклонального антитела IgG2, эволюкумаба, участвовало более 6000 пациентов с первичной гиперхолестеринемией; в этих исследованиях зарегистрировано существенное снижение уровня холестерина ЛПНП с профилем безопасности и переносимости, схожим с плацебо [35–37]. В обширных, продолжающихся в настоящее время исследованиях III фазы, которые должны завершиться в 2017 г., предполагается окончательно подтвердить снижение сердечно-сосудистых осложнений и смертности, а также долгосрочную безопасность ингибиторов *PCSK9* (более подробный обзор см. в [38]). Разработка ингибиторов *PCSK9* – это важное достижение, поскольку эти новые препараты представляют долгожданное дополнение к статинам, при этом они не влияют на синтез холестерина. Это особенно важно для почти 30% пациентов, получающих статины, у которых не удается достичь целевого уровня ЛПНП, а также для пациентов, которые не переносят терапию статинами в высоких дозах. История *PCSK9* – пример разработки новых механизмов и мишеней терапии на основании результатов генетических исследований. Тот факт, что результаты генетических исследований, в которых был первоначально установлен вклад *PCSK9* в контроль уровня ЛПНП, всего за несколько лет были преобразованы в эффективную стратегию лечения, действующую на этот белок, позволяет с оптимизмом смотреть на будущую разработку новых препаратов, действующих на этиологические механизмы ИБС, особенно это актуально с учетом идентификации в ходе GWAS множества новых генов, ассоциированных с ИБС.

Сортилин (*SORT1*)

Одними из первых полиморфизмов, ассоциированных с уровнями холестерина ЛПНП и ИБС, по данным GWAS, были однонуклеотидные полиморфизмы хромосомы 1p13 [12]; эта ассоциация в дальнейшем была валидизирована в ряде крупномасштабных европейских и прочих когорт. Примерно у 25% лиц европеоидной расы присутствует один минорный аллель, характеризующийся наибольшей ассоциацией ОНП в локусе 1p13. У гомозиготных носителей уровень холестерина ЛПНП ниже примерно на 16 мг/дл, а риск инфаркта миокарда – меньше на 40% по сравнению с людьми без этого аллеля [27]. ОНП с наиболее сильной ассоциацией расположен в некодирующей последовательности между двумя генами, *CELSR2* и *PSRC1*,

и рядом с третьим геном, кодирующим сортилин (*SORT1*), однако до результатов GWAS даже не предполагали, что в метаболизме ЛПНП участвует хотя бы один из этих генов. В ходе анализа локусов экспрессии количественных признаков (eQTL) установлено, что минорный аллель ОНП был ассоциирован с экспрессией всех трех этих генов в образцах печени, однако его экспрессии в жировой ткани не выявлено [39]. Посредством обширных исследований точного картирования и функциональных исследований, включая создание бактериальных искусственных хромосомных конструкторов, экспрессирующих различные аллели гаплотипа ОНП, и исследований репортерного гена люциферазы, в качестве причинного варианта в конечном итоге был идентифицирован минорный Т-аллель ОНП *rs12740374* в *cis*-регуляторном регионе [39] (рис. 1А).

Данный вариант приводил к формированию *de novo* сайта связывания транскрипционного фактора – ССАТ/энхансер-связывающего протеина (С/ЕВР), который вызывал С/ЕВР-зависимую активацию экспрессии ряда соседних генов [39]. Кроме того, было продемонстрировано, что из всех представляющих интерес генов в данном регионе только гиперэкспрессия *SORT1* в печени мышей с гиперхолестеринемией приводила к выраженному снижению уровня холестерина ЛПНП в плазме, а это согласовывалось с результатами GWAS и eQTL для человека. Поскольку *SORT1* кодирует сортилин, являющийся мультилигандным рецептором поверхности клеток и шапероном внутриклеточной миграции, было выдвинуто предположение, что сортилин может быть задействован в миграции и пресекреторной деградации липопротеинов очень низкой

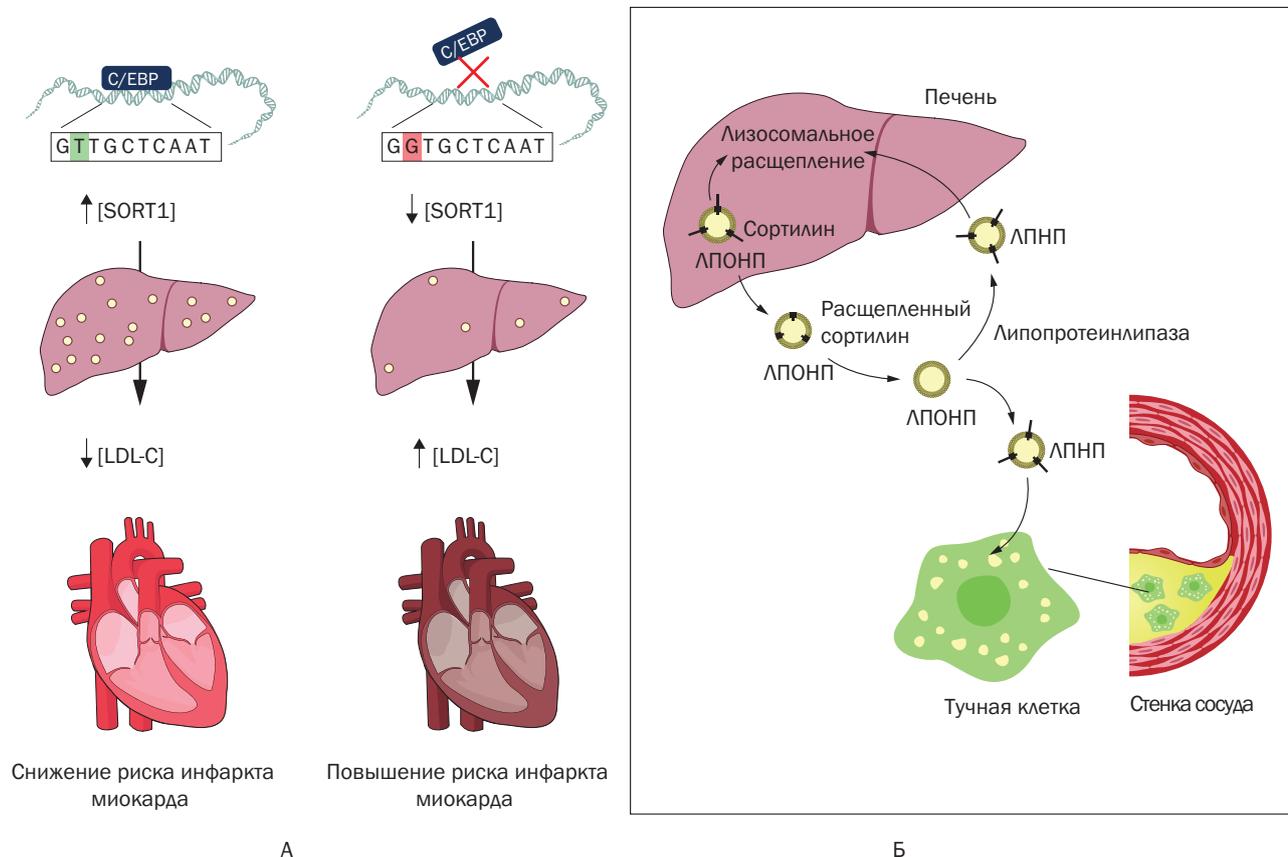


Рис. 1. Идентификация сортилина 1 в результате полногеномного поиска ассоциаций, точного картирования и функциональных исследований упрощает построение полной цепи причинно-следственных связей у людей: А – минорный Т-аллель некодирующего однонуклеотидного полиморфизма *rs12740374* (для которого зарегистрирована ассоциация со снижением уровней ЛПНП и уменьшением риска ишемической болезни сердца) в нетранслируемом регионе гена, кодирующего семиповторный рецептор кадгерина G типа 2 *EGF LAG (CELSR2)*, создает сайт связывания транскрипционного фактора для ССАТ/энхансер-связывающего белка (С/ЕВР), с которым не может связываться основной аллель [39]. Связывание С/ЕВР с этим сайтом повышает экспрессию гена сортилина 1 (*SORT1*) в клетках печени человека; Б – появляется все больше данных в поддержку роли сортилина в регуляции секреции аполипопротеина В (*apoB*) и липопротеинов очень низкой плотности печенью (ЛПОНП), захвата липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) печенью и макрофагами [39, 42, 82, 83]. В базальном состоянии сортилин печени расщепляется в аппарате Гольджи, после чего функционирует в качестве шаперона секреции ЛПОНП/*apoB*. При высоких уровнях экспрессии превышает способность ферментов аппарата Гольджи, и в такой ситуации сортилин транспортирует ЛПОНП/*apoB* из аппарата Гольджи в лизосомы для разрушения. В плазме под действием фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) ЛПОНП преобразуются в ЛПНП. Сортилин также способствует захвату ЛПНП и направляет их для разрушения в лизосомах печени. Недавно было продемонстрировано, что сортилин облегчает захват ЛПНП макрофагами в стенках сосудов, способствуя образованию пенистых клеток и атеросклерозу [43].

плотности (ЛПОНП) в гепатоцитах, приводя к снижению их секреции и в конечном итоге к уменьшению уровня циркулирующего холестерина ЛПНП. В действительности было продемонстрировано снижение секреции ЛПОНП, триглицеридов и аполипопротеина В на фоне гиперэкспрессии *SORT1* у мышей [39].

Картина осложнялась тем, что в отличие от ожиданий, основанных на результатах генетического анализа у человека, у мышей с нокаутом гена *SORT1* и экспрессией аберрантного сортилина на фоне дефектных рецепторов ЛПНП наблюдали меньший уровень холестерина ЛПНП и снижение секреции ЛПОНП [40]. Дополнительное подтверждение этой находки было получено в исследовании на другой нокаутной модели с полным отсутствием *SORT1* [41], в которой также наблюдалось снижение секреции ЛПОНП [42]. В совокупности эти результаты указывают на парадоксальный вывод: у мышей снижение секреции ЛПОНП наблюдается как при гиперэкспрессии, так и при полном дефиците *SORT1* в печени.

Недавно было продемонстрировано непосредственное связывание сортилина с ЛПНП, таким образом, он является физиологически значимым рецептором ЛПНП на поверхности клеток печени [42]. Кроме того, согласно недавно полученным сведениям, сортилин задействован в захвате ЛПНП макрофагами [43] (рис. 1Б). Хотя в настоящее время неясно, возможна ли разработка новых препаратов для снижения холестерина ЛПНП на основании этих результатов, следует отметить, что это первый белок, роль которого в метаболизме ЛПНП была идентифицирована посредством GWAS. Его роль в дальнейшем была подтверждена на основании новых результатов, в будущих исследованиях предстоит более подробно изучить сложную регуляцию метаболизма ЛПНП под действием сортилина.

Ген аполипопротеина С3 (APOC3)

В недавних исследованиях с использованием подходов крупномасштабного секвенирования были идентифицированы редкие мутации утраты функции, действующие на кодирующую белок последовательность или сплайсинг *APOC3*, которые в значительной степени влияют на уровни триглицеридов в плазме [44, 45]. Подобные мутации присутствовали примерно у 0,6% исследуемой популяции, при этом уровни триглицеридов у носителей были примерно на 40% ниже, чем у лиц без этих мутаций. У носителей мутаций также регистрировались более высокие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и более низкие уровни холестерина ЛПНП, а также существенно меньшие циркулирующие уровни *APOC3* со снижением риска ИБС примерно на 40% [44]. По данным более раннего анализа GWAS, в популяции амишей примерно у 5% лиц присутствует нулевая мутация (R19X) гена *APOC3*, которая коррелирует с благоприятным липидным спектром и снижением уровня кальция в коронарных артериях (суррогатный маркер атеросклероза) [46].

Взаимосвязь между *APOC3* и ИБС, продемонстрированную на основании результатов этих генетических

исследований, можно объяснить посредством нескольких механизмов (более подробно рассмотрены в [47]). *APOC3* – это гликопротеин аполипопротеина В, содержащий липопротеины/хиломикроны, ЛПОНП и ЛПВП, а также мощный ингибитор ЛПЛ, вызывающий ингибирование липолиза липопротеинов, богатых триглицеридами [48, 49]. Кроме того, были получены сведения об участии *APOC3* в ЛПЛ-независимых механизмах, таких как ингибирование печеночных липаз [50], участие в сборке и секреции ЛПОНП в печени [51] и ингибирование клиренса остатков богатых триглицеридами липопротеинов [52].

Из-за существования нескольких возможных механизмов, координируемых *APOC3*, и корреляции мутаций утраты функции с несколькими различными биомаркерами, при помощи генетических исследований невозможно идентифицировать основной механизм, посредством которого утрата функции *APOC3* участвует в защите от ИБС [53] (рис. 2А). Тем не менее данные по лицам с аллелями мутации утраты функции *APOC3* указывают на ассоциацию снижения функции *APOC3* на всем протяжении жизни с плейотропными эффектами в отношении уровня липидов и липопротеинов, при которых снижается уровень риска ИБС (рис. 2Б). В данном контексте представляет интерес тот факт, что антисмысловой олигонуклеотид, снижающий образование *APOC3*, эффективно уменьшал уровни триглицеридов и *APOC3* в плазме пациентов с синдромом семейной хиломикронемии и дефицитом ЛПЛ вследствие мутаций утраты функции данного фермента, подчеркивается ключевая роль *APOC3* в регуляции богатых триглицеридами липопротеинов посредством ЛПЛ-независимых сигнальных путей [54].

ОТ ДАННЫХ О ВЗАИМОСВЯЗИ К РАЗРАБОТКЕ ПРЕПАРАТОВ И ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИМ АНАЛИЗАМ

Для большинства поведенческих, физиологических и фармакологических показателей с достоверной взаимосвязью, продемонстрированной в ходе наблюдательных исследований, не удалось подтвердить эти ассоциации в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [55]. Наиболее распространенные причины, лежащие в основе подобных ассоциаций, – это противоположная по направлению взаимосвязь, искажающие факторы и неправильные выводы о ней [55, 56]. Менделевская рандомизация – это методика, в ходе которой используются генетические данные для оценки или исключения взаимосвязи между факторами риска, обычно представляющими циркулирующие биомаркеры, и исходами заболевания [57]. В анализе менделевской рандомизации генетический вариант, ассоциированный с представляющим интерес биомаркером, используется в качестве замены для этого биомаркера, и поскольку гены случайным образом распределяются при зачатии, их можно использовать в качестве естественных экспериментов для подтверждения взаимосвязи. Подобные генетические варианты случайным образом разделяют

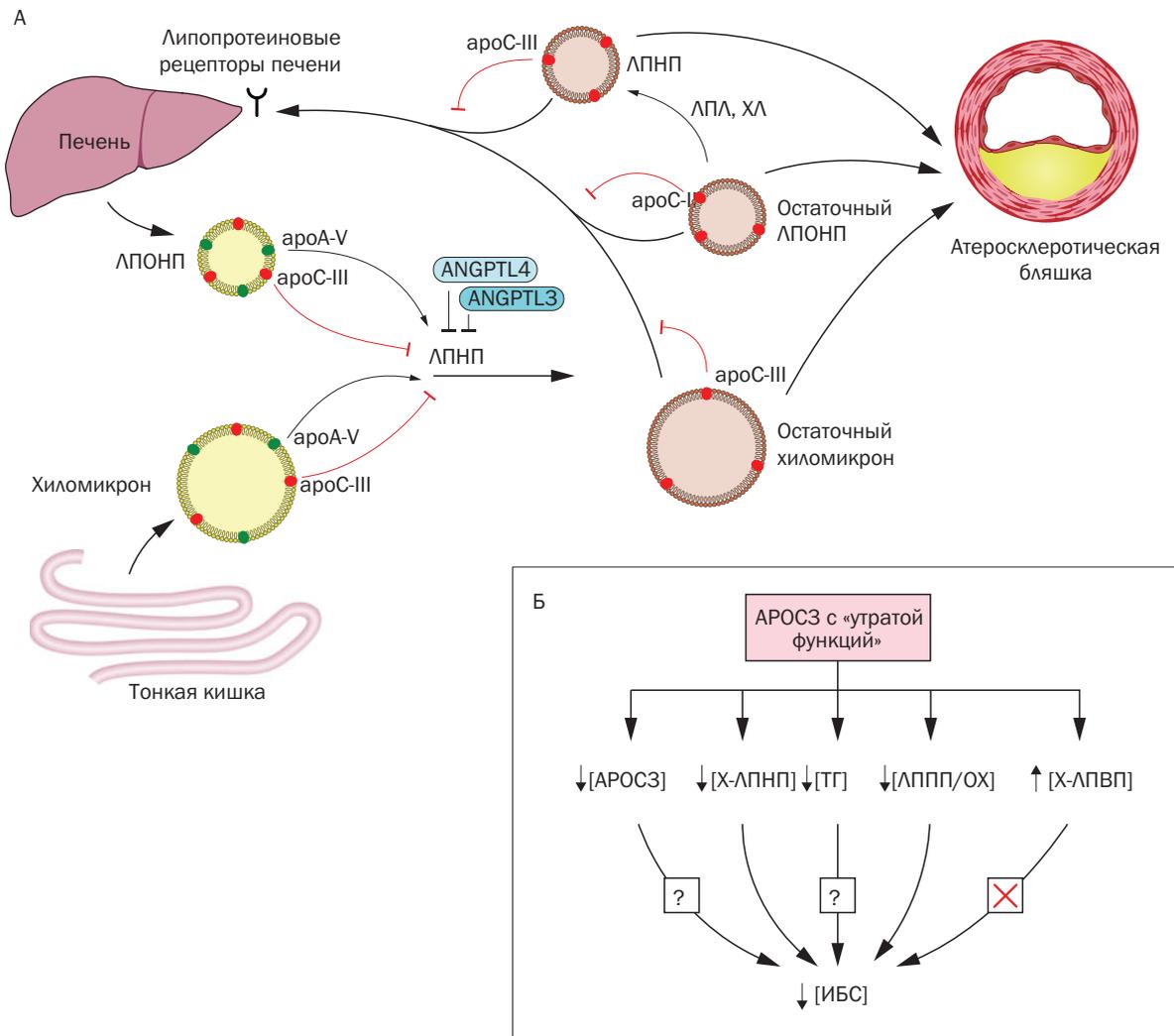


Рис. 2. Основной механизм, посредством которого утрата функции *APOC3* участвует в защите от ишемической болезни сердца: А – роль мутаций утраты функции *APOC3* в метаболизме триглицеридов в плазме. Образование триглицеридов происходит преимущественно посредством зависимых от липопротеинлипазы (ЛПЛ) путей, в меньшей степени – посредством ЛПЛ-независимого пути. При дефиците ЛПЛ выведение богатых триглицеридами липопротеинов происходит с меньшей результативностью, в результате этого возникают хиломикронемия и гипертриглицеридемия. *APOC3* регулирует метаболизм триглицеридов посредством ингибирования ЛПЛ и, в меньшей степени, посредством ЛПЛ-независимых путей [54]. Если функция *APOC3* подавляется мутациями утраты функции, активность ЛПЛ не ингибируется; это приводит к действенному удалению богатых триглицеридами липопротеинов и снижению уровня триглицеридов. Кроме того, в этой ситуации на эффективный клиренс богатых триглицеридами остаточных частиц могут дополнительно влиять ЛПЛ-независимые механизмы; Б – плеiotропные эффекты вариантов *APOC3* с утратой функции на уровни циркулирующих липидов и липопротеинов и риск ишемической болезни сердца (ИБС). Взаимосвязи, которые были подтверждены в ходе рандомизированных клинических исследований, а также исследований менделевской рандомизации, обозначены сплошными стрелками. Знаки вопроса указывают на взаимосвязи, которые не были полностью доказаны, но для которых появляется все больше сведений из исследований менделевской рандомизации, указывающих на причинно-следственную связь между уровнем триглицеридов и ИБС. Тем не менее по крайней мере частично это можно объяснить липопротеинами промежуточной плотности (ЛППП) и остаточными хиломикронами (ОХ). Красный значок × указывает на данные об отсутствии причинно-следственной связи. Рисунок Б подготовлен на основании [53] с разрешения автора.

TG – триглицериды; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; Х-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; apo – аполипипопротеин.

исследуемую популяцию на группы на основании генотипов участников. Этот подход схож с подходом РКИ, в которых между рандомизированными группами отсутствуют систематические различия по каким-либо затрудняющим оценку переменным. Таким образом, людей, наследующих формирующий признак аллель, случайным

образом распределяют в группу с более высоким уровнем представляющего интерес признака, в то время как лиц без данного аллеля распределяют в группу с меньшим уровнем признака. Для подтверждения причинно-следственной связи между каким-либо признаком и исходом в качестве инструментальных переменных используются

генетические варианты. Существует несколько причин, по которым генетические вариации представляют прекрасный инструмент [57–59]. Во-первых, генетический вариант связан с представляющим интерес признаком только в одном направлении, таким образом, его можно использовать в качестве несмешиваемого индикатора данного признака. Во-вторых, как правило, в ходе измерений генетической вариации существует очень низкий уровень ошибок и погрешностей. В-третьих, в качестве инструмента можно использовать генетические варианты с высокой степенью НС с причинным вариантом. Тем не менее для использования в качестве инструментальных переменных в менделевской рандомизации, генетические варианты должны соответствовать ряду важных допущений [57–59]: для генетического варианта должна быть достоверно подтверждена ассоциация с промежуточным фенотипом или представляющим интерес признаком; для него не должно быть независимой ассоциации с исходом, эта ассоциация должна присутствовать только в промежуточном фенотипе или признаке; не должно быть ассоциаций с измеримыми или неизмеримыми искажающими факторами.

Следует отметить, если какая-то генетическая вариация (генетический вариант) модулирует функцию или экспрессию конкретного гена, фенотипические последствия протективного (или неповреждающего) аллеля позволяют прогнозировать, сможет ли препарат, который имитирует эффект этого протективного аллеля, также безопасно снизить риск заболевания. Прекрасным примером подобной ситуации является обсуждавшаяся выше мутация утраты функции *PCSK9*, при которой у лиц с существовавшей на всем протяжении жизни гипохолестеринемией, обусловленной подобными мутациями, не наблюдалось никаких неблагоприятных эффектов [26]. Также следует отметить, что, несмотря на относительно малые различия в уровне биомаркеров между носителями разных аллелей для большинства распространенных встречающихся с высокой частотой генетических вариантов, идентифицированных в ходе GWAS, эффект вмешательства, имитирующего эффект протективного или неповреждающего аллеля, может быть намного более существенным. Прекрасным примером подобного феномена является эффект ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А редуктазы (HMGCR) статинами с целью снижения уровня Х-ЛПНП: эффект статинов в несколько раз выше величины эффекта вариантов гена, кодирующего этот фермент. Кроме того, хотя величина эффекта определенных генетических вариантов может быть незначительной, их влияние продолжается от зачатия до смерти, в результате этого менее выраженная величина эффекта (например, в отношении уровня Х-ЛПНП) часто трансформируется в более выраженный защитный эффект (например, в отношении риска ИБС) по сравнению с лекарственной терапией (например, статинами), которую начинают применять на более поздних этапах жизни (рис. 3).

Поскольку отдельный генетический вариант, как правило, лишь в незначительной степени объясняет варибельность представляющего интерес признака, он обладает низкой мощностью для выявления истинной

причинно-следственной связи. Объясняемая варибельность может быть увеличена за счет повышения числа ассоциированных вариантов, для этого однонуклеотидные полиморфизмы объединяют в оценки генетического риска (GRS) с целью создания более мощных инструментальных переменных, позволяющих определить взаимосвязь [60, 61]. Недавно Ference и соавт. применили менделевскую рандомизацию к имеющимся гиполипидемическим препаратам, проанализировав генетические вариации, ассоциированные с уровнем холестерина ЛПНП, в генах, кодирующих белки NPC1L1 и HMGCR (мишени эзетимиба и статинов соответственно) [62]. В этом исследовании была сформирована GRS, включающая 5 ОНП гена *NPC1L1* или близлежащих областей, которые обладали независимой ассоциацией с уровнем холестерина ЛПНП в качестве маркеров снижения холестерина ЛПНП (рис. 3). В этом исследовании, включавшем 108 376 участников, было продемонстрировано снижение риска ИБС примерно на 5% у участников с меньшим значением GRS (меньшее количество повышающих ЛПНП аллелей) [62]. С этим согласуются результаты более раннего исследования, в котором были идентифицированы редкие нулевые мутации кодирующих белок участков гена *NPC1L1* (вызывающих полную инактивацию генного продукта в одной или двух копиях этого гена), при этом было продемонстрировано, что эзетимиб имитирует подобные гетерологичные нулевые мутации, снижая функцию белка примерно на 50% [63]. Соответственно, у носителей нулевых мутаций *NPC1L1* наблюдалось снижение холестерина ЛПНП примерно на 12 мг/дл и уменьшение риска ИБС на 53%, что было схоже с величиной эффекта эзетимиба. Аналогично, в вышеупомянутом исследовании Ference и соавт. GRS, включавшая несколько независимых генетических вариантов *HMGCR*, также ассоциировалась с меньшим уровнем холестерина ЛПНП и более низким риском ИБС, что согласуется с результатами исследований статинов [64–66]. Необходимо отметить, что Ference и соавт. был продемонстрирован приблизительно равный эффект ОНП *NPC1L1* и *HMGCR* в отношении риска ИБС при измерении на единицу снижения холестерина ЛПНП, при этом, когда у участников параллельно присутствовал генетический полиморфизм обоих генов, возникал независимый линейно аддитивный эффект в отношении уровня холестерина ЛПНП плазмы и лог-линейный аддитивный эффект в отношении риска ИБС [62]. Таким образом, величина клинического положительного эффекта может быть пропорциональна абсолютной величине снижения холестерина ЛПНП независимо от применения эзетимиба или статинов либо обоих препаратов (рис. 3). Эти результаты согласуются с данными международного исследования IMPROVE, в котором добавление эзетимиба к статинам статистически значимо снижало частоту достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистое событие) в течение 7 лет терапии [65].

Оценки генетического риска, включающие всю известную генетическую информацию об определенном признаке, также использовались в исследованиях менделевской рандомизации для изучения ассоциаций

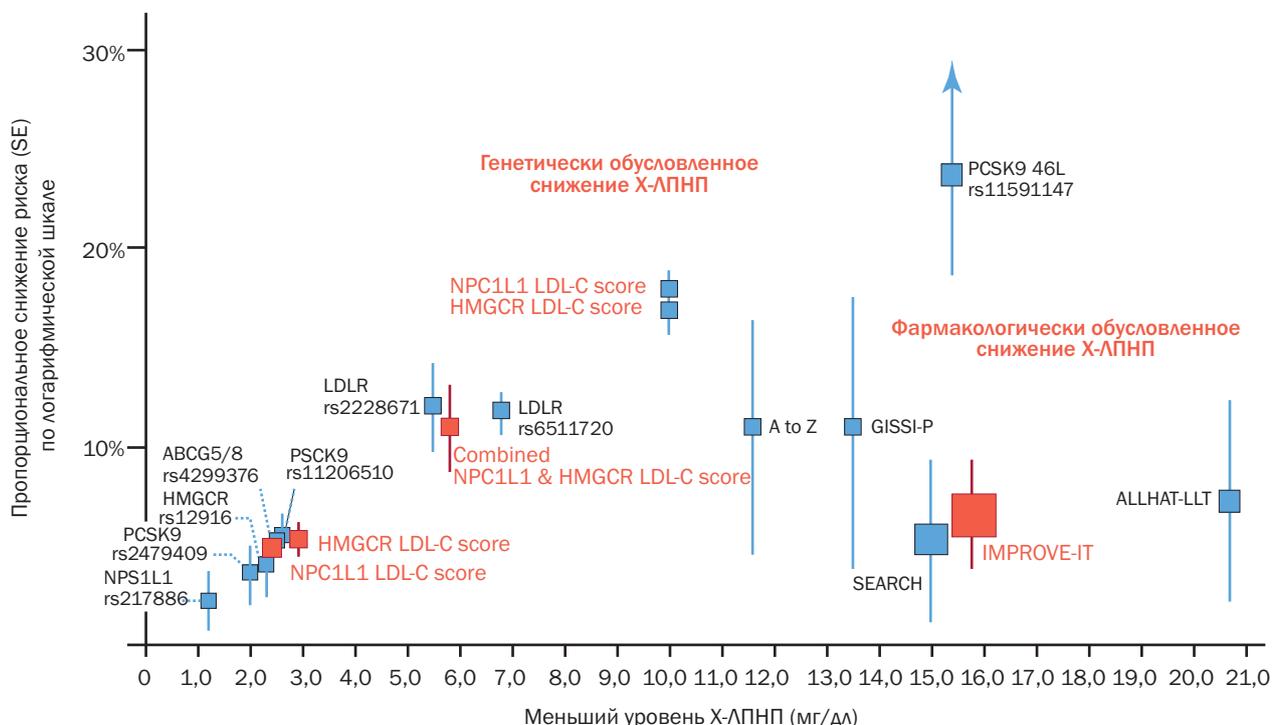


Рис. 3. Величина положительного клинического эффекта, т.е. снижение риска ишемической болезни сердца (ИБС), пропорциональна абсолютной величине достигаемого снижения уровня холестерина ЛПНП (Х-ЛПНП), независимо от того, с чем связан этот эффект: с генетическим вариантом или с применением снижающего Х-ЛПНП препарата (эзетимиба, статинов или их комбинации) [62].

Ference и соавт. включили в анализ распространенные и редкие генетические варианты; для эффекта каждого варианта (или генетической оценки) на графике отображено влияние на риск ИБС. Присутствующие на всем протяжении жизни небольшие различия Х-ЛПНП, обусловленные генетическими вариациями, коррелировали с намного большим, чем ожидалось, снижением риска ИБС, которое можно было бы прогнозировать на основании количественно схожего снижения Х-ЛПНП в исследованиях статинов или IMPROVE-IT. Прямоугольники обозначают пропорциональное снижение риска (1 – отношение шансов) ИБС для каждого влияющего аллеля, генетической оценки или рандомизированного исследования, представленного в зависимости от абсолютной величины снижения Х-ЛПНП для данного аллеля или генетической оценки либо абсолютных различий Х-ЛПНП между терапевтическими группами каждого исследования. Вертикальные линии отражают 1SE выше и ниже точечной оценки пропорционального снижения риска. Генетические варианты, генетические оценки и исследования представлены на графике в порядке увеличения абсолютного эффекта в отношении снижения Х-ЛПНП. Линиями обозначено увеличение пропорционального снижения риска ИБС на единицу снижения Х-ЛПНП. Красные прямоугольники на верхней линии обозначают результаты факториального анализа (2×2) менделевской рандомизации, голубые прямоугольники обозначают результаты, полученные на основании данных консорциума CARDIoGRAMplusC4D [62]. Красный прямоугольник на нижней линии обозначает результаты исследования IMPROVE-IT, голубые прямоугольники – результаты более ранних исследований статинов. Подготовлено на основании [62] с разрешения авторов.

ABCG5/8 – член 5/8 подсемейства G АТФ-связывающей кассеты; ALLHAT-LLT – исследование антигипертензивной и гиполипидемической терапии для профилактики инфаркта миокарда (Antihypertensive and Lipid-Lowering); A to Z – исследование сравнения Агррастата и Зокопа (Aggrastat to Zocor trial Treatment to Prevent Heart Attack Trial); GISSI – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico trial; HMGCR – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза; IMPROVE-IT – улучшенное снижение конечных точек: Международное исследование эффективности Виторина (IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial); LDL-C – холестерин липопротеинов низкой плотности; LDLR – рецептор ЛПНП; NPC1L1, белок, похожий на белок Нимана – Пика типа С1; PCSK9 – пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9; SEARCH – исследование эффективности дополнительного снижения холестерина и гомоцистеина (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine).

между различными липидными признаками и ИБС [60]. Например, Международным консорциумом генетики липидов до настоящего времени было идентифицировано более 185 вариантов в 157 локусах, которые ассоциированы с уровнями липидных признаков в плазме [67]. Из них 54 варианта ассоциированы с общим уровнем холестерина, 37 – с холестерином ЛПНП, 55 – с холестерином ЛПВП и 24 – с уровнями триглицеридов, эти варианты

можно объединить в GRS для увеличения степени вариабельности признака, объясняемой частыми генетическими вариантами.

На основании данных из исследований менделевской рандомизации [26, 60, 62, 68, 69] и РКИ [64–66] была подтверждена взаимосвязь холестерина ЛПНП [26, 60, 62, 64–66, 68, 69], триглицеридов/ремнантных частиц [68–71] и липопротеина (а) [72, 73] с ИБС (табл. 2). Тем не ме-

Таблица 2. Подтверждение взаимосвязи из исследований менделевской рандомизации для циркулирующих биомаркеров ишемической болезни сердца

Биомаркер	Генетические исследования		
	уровень биомаркеров	риск развития ИБС	источник
Х-ЛПНП		↓	[60, 63, 68]
Х-ЛПВП	↑	-	[60, 68, 91]
Триглицериды/ЛППП/ОЧ	↓	↓	[44, 45, 68-71, 89]
Lp (a)	↓	↓	[72, 73]
C-реактивный белок	↓	-	[74-76]
Lp-PLA2	↓	-	[77]
s-PLA2	↓	-	[78]

Примечание. Х-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; Х-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ЛППП – липопротеин промежуточной плотности; ОЧ – холестериновые остаточные частицы; Lp (a) – липопротеин (a); Lp-PLA2 – липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2; s-PLA2 – сывороточная фосфолипаза A2.

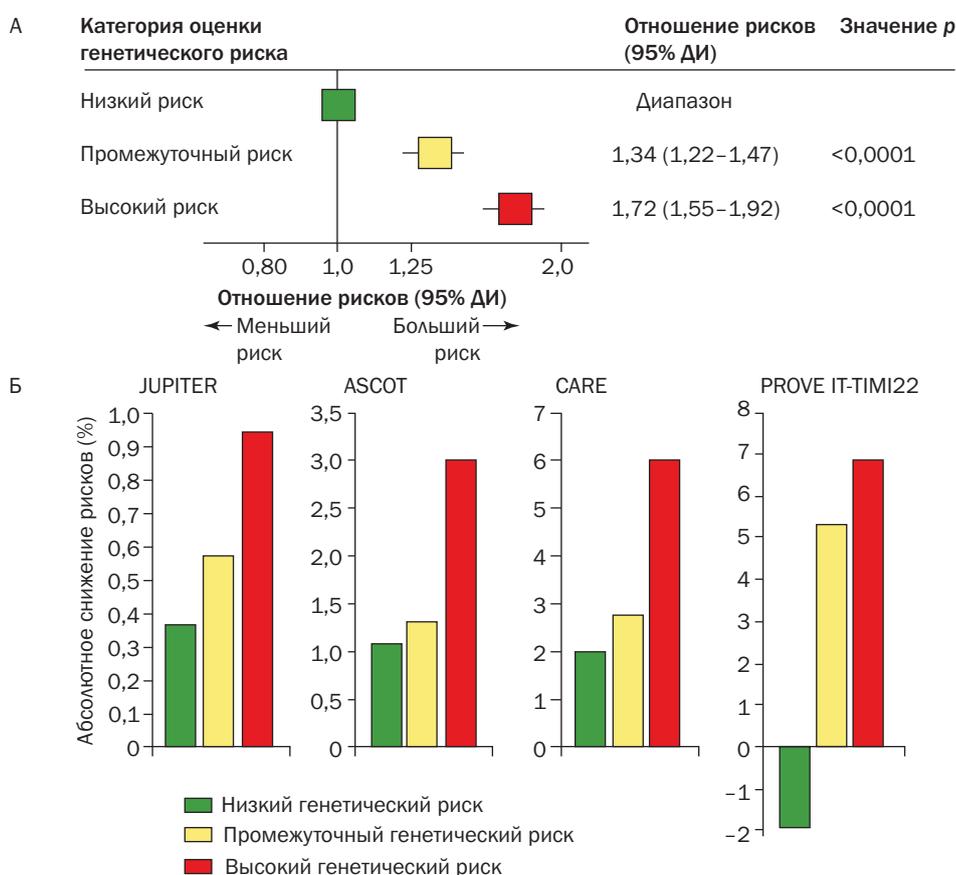


Рис. 4. Снижение риска ишемической болезни сердца (ИБС) на фоне терапии статинами в исследованиях первичной и вторичной профилактики со стратификацией по категориям оценки генетического риска (GRS) для 27 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) [88].

При помощи GRS из 27 ассоциированных с ИБС ОНП были идентифицированы пациенты с риском первичных и рецидивирующих событий ИБС. Относительный и абсолютный положительный клинический эффект терапии статинами был максимален у лиц с наиболее высоким бременем генетического риска: А – в метаанализ были включены 4 рандомизированные клинические исследования первичной (JUPITER и ASCOT) и вторичной (CARE и PROVE IT-TIMI 22) профилактики событий конечных точек. Более высокое значение GRS было ассоциировано с повышенным риском ИБС, независимо от установленных клинических предикторов. Продемонстрирован градиент риска ИБС для категорий GRS от низкого (квинтиль 1 GRS 1), до промежуточного (квинтили 2–4) и высокого (квинтиль 5) генетического риска; Б – постепенное увеличение абсолютного снижения риска в результате терапии статинами по категориям GRS (от низкого до высокого риска) было продемонстрировано во всех включенных исследованиях профилактической терапии (JUPITER, ASCOT, CARE и PROVE IT-TIMI 22) [80]. Подготовлено на основании [88] с разрешения правообладателя. ASCOT – англоскандинавское исследование кардиальных исходов (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial); CARE – исследование холестерина и рецидивирующих явлений (Cholesterol and Recurrent Events Trial); ДИ – доверительный интервал; JUPITER – обоснование использования статинов в профилактике: интервенционное исследование по оценке розувастатина (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin); PROVE IT-TIMI 22 – оценка правастатина или аторвастатина и инфекций – тромболитизис при инфаркте миокарда 22 (Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Trial-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22).

нее, как и в случае с разочаровывающими результатами исследования ингибитора транспортного белка холестерина эфиров [70], в котором не доказана эффективность использования этого препарата в профилактике ИБС, в ходе исследований менделевской рандомизации не подтверждена взаимосвязь между холестерином ЛПВП и ИБС [60, 68, 69]. Кроме того, по результатам ряда исследований отсутствует взаимосвязь между ИБС и повышением уровня С-реактивного белка [74–76] и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 [77, 78] (табл. 2)

Однако включение большего числа ОНП также повышает вероятность появления плейотропных эффектов и погрешностей, это нарушает одно из основных допущений менделевской рандомизации (см. рис. 2Б). Учет плейотропных эффектов ОНП в анализе менделевской рандомизации представляет собой крайне сложную задачу. Текущие подходы, используемые для минимизации подобных ситуаций, включают многомерную коррекцию возможных плейотропных эффектов ОНП на другие признаки [69], а также исключение ОНП с непропорциональными эффектами в отношении представляющих интерес конечных точек по сравнению с эффектами на промежуточные признаки [79], а также исключение любых плейотропных ОНП из GRS, что часто приводит к существенному снижению мощности генетического инструмента.

По данным метаанализов исследований статинов и популяционных когортных исследований, на фоне снижения ЛПНП под действием статинов наблюдается повышение риска возникновения СД [80–84]. В недавнем обширном генетическом исследовании для вариантов *HMGCR* с известной ассоциацией с более низким уровнем холестерина ЛПНП также была подтверждена ассоциация с повышенным риском СД2 и увеличением массы тела [85]; авторы этого исследования пришли к выводу, что генетическое ингибирование *HMGCR* может объяснить повышенный риск возникновения СД2 на фоне терапии статинами. Недавно мы получили дополнительное подтверждение этой взаимосвязи из исследования менделевской рандомизации, в котором суммарное, обусловленное генетическими факторами снижение холестерина ЛПНП (с использованием GRS ЛПНП) существенно повышало распространенность СД [86]. Недавно были получены данные о меньшей распространенности СД у паци-

ентов с семейной гиперхолестеринемией, обусловленной мутацией ряда генов, по сравнению с их родственниками без мутантных генов [87]. Хотя эти результаты указывают на возможный противоположный эффект холестерина ЛПНП в отношении рисков СД и ИБС, важно учитывать, что пациентам с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений проводится терапия статинами, поскольку данные препараты характеризуются явным положительным кардиоваскулярным эффектом. Тем не менее предполагаемую причинно-следственную связь между ЛПНП и СД важно изучить в дальнейших масштабных исследованиях; если будет подтверждена причинно-следственная связь, требуется определить механизмы, лежащие в основе этого феномена.

Чем больше будет известно о генетических детерминантах признаков и заболеваний, тем больше возможностей будет для использования этой информации в фармакогенетических целях. Недавно GRS из 27 ассоциированных с ИБС ОНП использовался в 4 клинических исследованиях профилактической терапии статинами [88]. В каждом исследовании у лиц с более высоким генетическим риском ИБС наблюдалось существенно большее абсолютное снижение рисков, таким образом, генетические данные могут использоваться для подбора пациентов с максимальным положительным эффектом раннего вмешательства [88] (рис. 4).

КРАТКИЕ ВЫВОДЫ

Достигнутые за последние годы успехи в области генетики позволили получить значительный объем данных и инструментов, которые в настоящее время могут применяться для открытия новых биологических механизмов, лежащих в основе наследуемого риска ИБС, а также для разработки новых многообещающих мишеней терапии и интервенционных стратегий. Понимание наследственных причин ИБС потенциально способно существенно улучшить будущие стратегии профилактики, прогнозирования и терапии ИБС.

Информация о конфликтах интересов

Конфликты интересов, требующие упоминания, отсутствуют.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Оро-Меландер Маржа (Orho-Melander Marju) – профессор генетической эпидемиологии на кафедре клинических наук в Диабетологическом центре Университета Лунда, Мальмё, Швеция
E-mail: marju.orho-melander@med.lu.se)

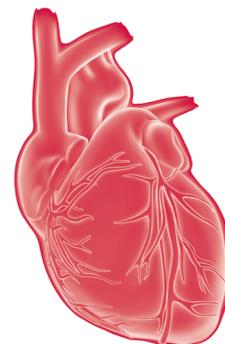
ЛИТЕРАТУРА

1. Mendis S., Puska P., Norrving B. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization, 2011.
2. Schildkraut J.M., Myers R.H., Cupples L.A. et al. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study // *Am J Cardiol.* 1989. Vol. 64. P. 555–559.
3. Lloyd-Jones D.M., Nam B.H., D'Agostino R.B. Sr et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring // *JAMA*, 2004. Vol. 291. P. 2204–2211.
4. Marenberg M.E., Risch N., Berkman L.F. et al. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins // *N Engl J Med.* 1994. Vol. 330. P. 1041–1046.
5. Mangino M., Spector T. Understanding coronary artery disease using twin studies // *Heart.* 2013. Vol. 99. P. 373–375.
6. Petretto E., Liu E.T., Aitman T. A gene harvest revealing the archeology and complexity of human disease // *Nat Genet.* 2007. Vol. 39. P. 1299–301.
7. Roberts R. A genetic basis of coronary artery disease // *Trends Cardiovasc Med.* 2015. Vol. 25. P. 171–178.
8. Peters D.T., Musunuru K. Functional evaluation of genetic variation in complex human traits // *Hum Mol Genet.* 2012. Vol. 21. P. R18–R23.
9. Willer C.J., Mohlke K.L. Finding genes and variants for lipid levels after genome wide association analysis // *Curr Opin Lipidol.* 2012. Vol. 23. P. 98–103.
10. Helgadóttir A., Thorleifsson G., Manolescu A. et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction // *Science.* 2007. Vol. 316. P. 1491–1493.
11. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N. et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease // *Science* 2007. Vol. 316. P. 1488–1491.
12. Samani N.J., Erdmann J., Hall A.S. et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease // *N Engl J Med.* 2007. Vol. 357. P. 443–453.
13. Coronary Artery Disease Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease // *Nat Genet.* 2011. Vol. 43. P. 339–344.
14. Schunkert H., König I.R., Kathiresan S. et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease // *Nat Genet.* 2011. Vol. 43. P. 333–338.
15. Consortium CAD, Deloukas P., Kanoni S. et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease // *Nat Genet.* 2013. Vol. 45. P. 25–33.
16. Jarinova O, Stewart AF, Roberts R et al. Functional analysis of the chromosome 9p21.3 coronary artery disease risk locus // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009. Vol. 29. P. 1671–1677.
17. Guttman M., Amit I., Garber M. et al. Chromatin signature reveals over a thousand highly conserved large non-coding RNAs in mammals // *Nature* 2009. Vol. 458. P. 223–227.
18. Pasmant E., Laurendeau I., Heron D. et al. Characterization of a germ-line deletion, including the entire INK4/ARF locus, in a melanoma-neural system tumor family: identification of ANRIL, an antisense noncoding RNA whose expression clusters with ARF // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67. P. 3963–3969.
19. Holdt L.M., Beutner F., Scholz M. et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21 // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012. Vol. 30. P. 620–627.
20. Harismendy O., Notani D., Song X. et al. 9p21 DNA variants associated with coronary artery disease impairs interferon-gamma signalling response // *Nature.* 2011. Vol. 470. P.264–268.
21. Nagano T., Lubling Y., Stevens T.J. et al. Single-cell Hi-C reveals cell-to-cell variability in chromosome structure // *Nature.* 2013. Vol. 502. P. 59–64.
22. Dryden N.H., Broome L.R., Dudbridge F. et al. Unbiased analysis of potential targets of breast cancer susceptibility loci by Capture Hi-C // *Genome Res.* 2014. Vol. 24. P. 1854–1868.
23. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L. et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003. Vol. 100. P. 928–33.
24. Abifadel M., Varret M., Rabes J-P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia // *Nat Genet.* 2003. Vol. 34. P. 154–156.
25. Cameron J., Holla ?.L., Ranheim T. et al. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors // *Hum Mol Genet.* 2006. Vol. 15. P. 1551–1558.
26. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease // *N Engl J Med.* 2006. Vol. 354. P. 1264–1272.
27. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans // *Nat Genet.* 2008. Vol. 40. P. 189–197.
28. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V. et al. Biological, clinical, and population relevance of 95 loci for blood lipids // *Nature.* 2010. Vol. 466. P. 707–713.
29. Kathiresan S., Voight B.F., Purcell S. et al. Myocardial Infarction Genetics Consortium. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants // *Nat Genet.* 2009. Vol. 41. P. 334–341.
30. Graham M.J., Lemonidis K.M., Whipple C.P. et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice // *J Lipid Res.* 2007. Vol. 48. P. 763–767.
31. Wierzbicki A.S., Hardman T.C., Viljoen A. Inhibition of proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK-9) as a treatment for hyperlipidaemia // *Expert Opin Investig Drugs.* 2012. Vol. 21. P. 667–676.

32. Sjouke B., Kusters D.M., Kastelein J.J. et al. Familial hypercholesterolemia: present and future management // *Curr Cardiol Rep.* 2011. Vol. 13. P. 527–536.
33. Ni Y.G., DiMarco S., Condra J.H. et al. A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EGF(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol in vivo // *J Lipid Res.* 2011. Vol. 52. P. 78–86.
34. Stein E.A., Mellis S., Yancopoulos G.D. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol // *N Engl J Med.* 2012. Vol. 366. P. 1108–1118.
35. Sullivan D., Olsson A.G., Scott R. et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial // *JAMA.* 2012. Vol. 308. P. 2497–2506.
36. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab // *J Am Coll Cardiol.* 2014. Vol. 63. P. 2541–2548.
37. Cho L., Rocco M., Colquhoun D. et al. Design and rationale of the GAUSS-2 study trial: a double-blind, ezetimibe-controlled phase 3 study of the efficacy and tolerability of evolocumab (AMG 145) in subjects with hypercholesterolemia who are intolerant of statin therapy // *Clin Cardiol.* 2014. Vol. 37. P. 131–139.
38. Langslet G., Emery M., Wasserman S.M. Evolocumab (AMG145) for primary hypercholesterolemia // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015. Vol. 13. P. 477–488.
39. Musunuru K., Strong A., Frank-Kamenetsky M. et al. From noncoding variant to phenotype via SORT1 at the 1p13 cholesterol locus // *Nature.* 2010. Vol. 466. P. 714–719.
40. Kjolby O.M., Andersen T., Breiderhoff A.W. et al. Sort1, encoded by the cardiovascular risk locus 1p13.3, is a regulator of hepatic lipoprotein export // *Cell Metab.* 2010. Vol. 12. P. 213–223.
41. Zeng J., Racicott J., Morales C.R. The inactivation of the sortilin gene leads to a partial disruption of prosaposin trafficking to the lysosomes // *Exp Cell Res.* 2009. Vol. 315. P. 3112–3124.
42. Strong A., Ding Q., Edmondson A.C. et al. Hepatic sortilin regulates both apolipoprotein B secretion and LDL catabolism // *J Clin Invest.* 2012. Vol. 122. P. 2807–2816.
43. Patel K.M., Strong A., Tohyama J. et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis // *Circ Res.* 2015. Vol. 116. P. 789–796.
44. Crosby J., Peloso G.M., Auer P.L. et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease // *N Engl J Med.* 2014. Vol. 371. P. 22–31.
45. Jorgensen A.B., Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G. et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease // *N Engl J Med.* 2014. Vol. 371. P. 32–41.
46. Pollin T.I., Damcott C.M., Shen H. et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection // *Science* 2008. Vol. 322. P. 1702–1705.
47. Huff M.W., Hegele R.A. Apolipoprotein C-III: going back to the future for a lipid drug target // *Circ Res.* 2013. Vol. 112. P. 1405–1408.
48. LaRosa J.C., Levy R.I., Herbert P. et al. A specific apolipoprotein activator for lipoprotein lipase // *Biochem Biophys Res Commun.* 1970. Vol. 41. P. 57–62.
49. Brown W.V., Baginsky M.L. Inhibition of lipoprotein lipase by an apolipoprotein of human very low density lipoprotein // *Biochem Biophys Res Commun.* 1972. Vol. 46. P. 375–382.
50. Kinnunen P.K., Ehnolm C. Effect of serum and C-apoproteins from very low density lipoproteins on human postheparin plasma hepatic lipase // *FEBS Lett.* 1976. Vol. 65. P. 354–357.
51. Yao Z, Wang Y. Apolipoprotein C-III and hepatic triglyceride-rich lipoprotein production // *Curr Opin Lipidol.* 2012. Vol. 23. P. 206–212.
52. Aalto-Setälä K., Fisher E.A., Chen X. et al. Mechanism of hypertriglyceridemia in human apolipoprotein (apo) CIII transgenic mice: diminished very low density lipoprotein fractional catabolic rate associated with increased apo CIII and reduced apo E on the particles // *J Clin Invest.* 1992. Vol. 90. P. 1889–1900.
53. Cohen J.C., Stender S., Hobbs H.H. APOC3, coronary disease, and complexities of Mendelian randomization // *Cell Metab.* 2014. Vol. 20. P. 387–389.
54. Gaudet D., Brisson D., Tremblay K. et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome // *N Engl J Med.* 2014. Vol. 371. P. 2200–2206.
55. Davey S.G., Ebrahim S. Epidemiology—is it time to call it a day? // *Int J Epidemiol.* 2001. Vol. 30. P. 1–11.
56. Fewell Z., Davey S.G., Sterne J.A. The impact of residual and unmeasured confounding in epidemiologic studies: a simulation study // *Am J Epidemiol.* 2007. Vol. 166. P. 646–655.
57. Lawlor D., Harbord R., Sterne J. et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology // *Stat Med.* 2008. Vol. 27. P. 1133–1163.
58. Davey S.G., Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies // *Hum Mol Genet.* 2014. Vol. 23. P. R89–98.
59. Smith G.D., Lawlor D.A., Harbord R. et al. Clustered environments and randomized genes: a fundamental distinction between conventional and genetic epidemiology // *PLoS Med.* 2007. Vol. 4. P. e352.
60. Voight B.F., Peloso G.M., Orho-Melander M. et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a Mendelian randomisation study // *Lancet.* 2012. Vol. 380. P. 572–580.
61. Burgess S., Thompson S.G. Use of allele scores as instrumental variables for Mendelian randomization // *Int J Epidemiol.* 2013. Vol. 42. P. 1134–1144.
62. Ference B.A., Majeed F., Penumetcha R. et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2x2 factorial Mendelian randomization study // *J Am Coll Cardiol.* 2015. Vol. 65. P. 1552–15561.
63. Stitzel N.O., Won H.H., Morrison A.C. et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease // *N Engl J Med.* 2014. Vol. 371. P. 2072–2082.

64. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet* 2005. Vol. 366. P. 1267–1278.
65. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B., Emberson J. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: metaanalysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P.581–590.
66. Cannon C.P., Blazing M.A., IMPROVE-IT Investigators et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372. P. 2387–2397.
67. Global Lipids Genetics C, Willer C.J., Schmidt E.M. et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels // *Nat Genet*. 2013. Vol. 45. P. 1274–1283.
68. Holmes M.V., Asselbergs F.W., Palmer T.M. et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease // *Eur Heart J*. 2015. Vol. 36. P. 539–550.
69. Do R., Willer C.J., Schmidt E.M. et al. Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease // *Nat Genet*. 2013. Vol. 45. P. 1345–1352.
70. Varbo A., Benn M., Tybjaerg-Hansen A. et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease // *J Am Coll Cardiol*. 2013. Vol. 6. P. 427–436.
71. Sarwar N., Sandhu M.S., Ricketts S.L. et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 1634–1639.
72. Kamstrup P.R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R. et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction // *JAMA*. 2009. Vol. 301. P. 2331–2339.
73. Clarke R., Peden J.F., Hopewell J.C. et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361. P. 2518–2528.
74. Casas J.P., Shah T., Cooper J. et al. Insight into the nature of the CRP-coronary event association using Mendelian randomization // *Int J Epidemiol*. 2006. Vol. 4. P. 922–931.
75. Elliott P., Chambers J.C., Zhang W. et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease // *JAMA*. 2009. Vol. 302. P. 37–48.
76. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), Wensley F, Gao P. et al. Association between C reactive protein and coronary heart disease: mendelian randomisation analysis based on individual participant data // *BMJ*. 2011. Vol. 342. P. d548.
77. Casas J.P., Ninio E., Panayiotou A. et al. PLA2G7 genotype, lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and coronary heart disease risk in 10 494 cases and 15 624 controls of European Ancestry // *Circulation*. 2010. Vol. 21. P. 2284–2293.
78. Holmes M.V., Exeter H.J., Folkersen L. et al. Novel genetic approach to investigate the role of plasma secretory phospholipase a2 (spla2)-v isoenzyme in coronary heart disease: modified Mendelian randomization analysis using pla2g5 expression levels // *Circ Cardiovasc Genet*. 2014. Vol. 7. P. 144–150.
79. Burgess S., Freitag D.F., Khan H. et al. Using multivariable Mendelian randomization to disentangle the causal effects of lipid fractions // *PLoS One*. 2014. Vol. 9. P. e108891.
80. Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial // *Lancet*. 2012. Vol. 380. P. 565–571.
81. Corrao G., Ibrahim B., Nicotra F. et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. P. 2225–2232.
82. Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis // *JAMA*. 2011. Vol. 305. P. 2556–2564.
83. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J. et al. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. P. 1924–1929.
84. Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials // *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 735–742.
85. Swerdlow D.I., Preiss D., Kuchenbaecker K.B. et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and bodyweight: evidence from genetic analysis and randomised trials // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 351–361.
86. Hindy G., Rukh G., Almgren P. et al. Causal effect of decreased LDL cholesterol and increased blood pressure on higher incidence of type 2 diabetes by Mendelian randomization in the Malmö Diet and Cancer Study // *Diabetologia*. 2014. Vol. 57. P. S67.
87. Besseling J., Kastelein J.J., Defesche J.C. et al. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus // *JAMA*. 2015. Vol. 313. P. 1029–1036.
88. Mega J.L., Stitzel N.O., Smith J.G. et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials // *Lancet*. 2015. Vol. 385. P. 2264–2271.
89. Do R., Stitzel N.O., Won H.H. et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction // *Nature*. 2015. Vol. 518. P. 102–106.
90. Folsom A.R., Peacock J.M., Demerath E., Boerwinkle E. Variation in ANGPTL4 and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // *Metabolism*. 2008. Vol. 57. P. 1591–1596.
91. Frikke-Schmidt R., Nordestgaard B.G., Stene M.C. et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease // *JAMA*. 2008. Vol. 299. P. 2524–2532.

Статины и риск рецидива венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений



И.С. Мулова¹,
Д.В. Дупляков^{1, 2}

¹ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) занимают 3-е место в структуре госпитальных летальных исходов. В обзоре приводится подробный анализ исследований и метаанализов использования статинов с целью первичной и вторичной профилактики ВТЭО.

Ключевые слова:

тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, статины, профилактика

Statins and risk of venous thromboembolism recurrence

I.S. Mullova¹, D.V. Duplyakov^{1, 2}

¹ Samara State Medical University

² Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

Venous thromboembolism (VTE) takes the 3rd place in structure of hospital lethal outcomes. The detailed analysis of researches and meta-analyses of use of statins for the purpose of primary and secondary prevention of VTE is provided in the review.

Keywords:

deep vein thrombosis, pulmonary embolism, statins, prevention

Венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), а в первую очередь тромбозы легочной артерии (ТЭЛА), занимают важное место среди причин летальных исходов [1–3]. Поэтому актуальна разработка мероприятий, направленных на их первичную и вторичную профилактику. Эффективность долгосрочной антикоагулянтной терапии антагонистами витамина К (АВК) в предотвращении ВТЭО доказана, но она несет достаточно высокий риск крупных кровотечений [1, 4]. Тем не менее в современных рекомендациях рассматривается возможность увеличения продолжительности лечения АВК у больных с идиопатической ТЭЛА и высоким риском рецидива [5]. Однако даже в этом случае пациенты с ВТЭО не полностью защищены от повторных эпизодов ТЭЛА, возникающих с частотой до 3% в первые 3–6 мес от момента первого эпизода [6, 7]. Более того, после прекращения приема АВК в течение последующих 5 лет частота рецидивов ВТЭО может достигать 30%, особенно у пациентов с идиопатической ТЭЛА [5]. Все это побуждает искать альтернативные варианты уменьшения риска развития рецидивов ВТЭО [1]. В последние годы появились сообщения об использовании с этой

целью препаратов из группы статинов [4]. Они широко используются в клинической практике в течение уже нескольких десятилетий, значительно снижая риск развития первичных и вторичных сердечно-сосудистых катастроф. И хотя основные механизмы действия статинов хорошо известны, изучение их pleiotropic свойств по-прежнему актуально. Ранее было показано, что они обладают антитромбоцитарными, антитромботическими, противовоспалительными, кардио- и нейропротекторными свойствами, независимо от способности снижать в плазме уровень липопротеидов низкой плотности [8]. Совсем недавно были опубликованы данные об эффективности статинов в лечении болезни Альцгеймера, сепсиса, пневмонии и бактериемии [8]. В 2000 г. впервые было выдвинуто предположение о том, что статины могут снижать риск развития ВТЭО [8, 9]. Эти исследования не только подтвердили влияние данной группы препаратов на заболеваемость тромбозом глубоких вен (ТГВ) и легочной эмболией, но и показали, что степень снижения риска зависит от дозировки принимаемого препарата. Возможно, протективный механизм статинов реализуется через их противовоспалительные свойства,

так как хорошо известно, что риск развития ВТЭО связан с активностью провоспалительных факторов [8]. Также статины уменьшают экспрессию тканевого фактора и синтез тромбина, уменьшают расщепление фибриногена, увеличивают активность транскрипции фактора Kruppel 2 (КФК-2), способствуя образованию тромбомодулина на эндотелиальных клетках и повышая активность антикоагулянта протеина С [10].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Одним из первых опубликованных сообщений о влиянии статинов на риск ВТЭО стали данные ретроспективного когортного исследования ($n=125, 862$), продолжавшегося 8 лет [11]. J.G. Ray и соавт. показали, что использование статинов приводит к уменьшению риска возникновения ТГВ [отношение шансов – (ОШ) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69–0,87] у амбулаторных пациентов в возрасте старше 65 лет.

В исследовании HERS на фоне терапии статинами отмечено 50% снижение ВТЭО у женщин в постменопаузе с сердечно-сосудистыми заболеваниями [12]. Чуть позднее С.Д. Doseen и соавт. подтвердили эти данные [13]. Однако интересно, что эффект наблюдался у пациентов, принимавших симвастатин (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,29–0,91), но не в группе правастатина (ОШ 1,85; 95% ДИ 0,65–5,26) [13].

В исследовании «случай – контроль» К. Lacut и соавт. также показали, что терапия статинами была связана со значительным снижением риска развития ВТЭО (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,23–0,76) [14].

В 2008 г. было опубликовано исследование JUPITER – одно из крупнейших рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), касающихся эффективности статинов в первичной профилактике [15]. В него были включены 17 802 практически здоровых мужчин (в возрасте >50 лет) и женщин (в возрасте >60 лет) с уровнями липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) <130 мг/дл (<3,4 ммоль/л) и С-реактивного белка >2,0 мг/л. Субанализ исследования JUPITER показал, что розувастатин (20 мг/сут) на 43% снижал риск развития ВТЭО по сравнению с плацебо (0,18 против 0,32 событий на 100 человеко-лет наблюдения; ОШ 0,57; 95% ДИ 0,37–0,86; $p=0,007$) [16]. Также было отмечено, что по сравнению с плацебо розувастатин снижал частоту ТГВ (ОШ 0,45; 95% ДИ 0,25–0,79).

Позже количество публикаций по данной тематике увеличилось. И если в исследованиях «случай–контроль» Н.Т. Sorensen и соавт. [17] и А.С. Ramcharan и соавт. [18] показали снижение риска ВТЭО на фоне терапии различными статинами (симвастатин, правастатин, аторвастатин, флувастатин и розувастатин), то 2 ретроспективных исследования не выявили преимуществ терапии статинами для снижения риска ВТЭО [19, 20]. Так, С.С. Yang и соавт. не обнаружили связи между проводимой в настоящее время или проведенной в прошлом терапии статинами и риском развития ВТЭО (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,3–4,3) [19].

За последние годы было опубликовано несколько метаанализов по данной проблеме [10, 21, 22]. V. Agarwal и соавт. проанализировали результаты одного РКИ (JUPITER) и 9 обсервационных исследований (6 исследований «случай – контроль», 2 ретроспективных и 1 когортное проспективное), включивших в общей сложности 971 307 пациентов. Оказалось, что терапия статинами приводит к значительному снижению риска развития ВТЭО (ОШ 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86), ТГВ (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,43–0,82) и ТЭЛА (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,53–0,94) [21].

А. Squizzato и соавт. включили в свой анализ 14 исследований общей численностью 863 805 человек: 3 РКИ [16, 22, 23], 3 когортных [11, 12, 19] и 8 исследований «случай – контроль» [13, 14, 17, 18, 20, 24–26]. 12 исследований, т.е. 1 РКИ, 3 когортных и 8 исследований «случай – контроль» (850 118 пациентов) оценивали влияние статинов на риск развития ВТЭО [11–14, 16, 17–20, 24–26]. 3 исследования, 2 РКИ и 1 исследование «случай – контроль» (15 041 пациентов) оценивали влияние фибратов на риск ВТЭО [14, 22, 23]. Авторы показали, что на фоне терапии статинами риск ВТЭО снижается на 19% (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,66–0,99). Применение фибратов также привело к снижению риска развития ВТЭО (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,35–2,04). Однако исследования, включенные в метаанализ, имели разные критерии включения и исключения, поэтому полученные результаты нужно интерпретировать с осторожностью.

М. Pai и соавт. в структуру метаанализа включили 4 когортных исследования и 4 исследования типа «случай – контроль», показав, что использование статинов связано с более низким риском развития ВТЭО (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,53–0,84), а также ТГВ (ОШ 0,53; 95% ДИ 0,22–1,29) [27].

Л. Rabinowich и соавт. оценивали связь между приверженностью к терапии статинами и профилактикой ВТЭО у 127 822 пациентов в возрасте от 30 лет и старше, исключив пациентов с известными факторами риска ВТЭО. Период наблюдения составил 594 190 пациенто-лет, за это время наблюдалось 1375 эпизодов ВТЭО, а 5-летняя общая заболеваемость составила 1,15%. Риск ВТЭО оказался ниже на 19% и 22% соответственно в группах со средней приверженностью к лечению (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93; $p=0,004$) и с высокой (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89; $p<0,001$) по сравнению с низкой приверженностью к лечению [28].

В 2013 г. была высказана мысль о возможном влиянии статинов на снижение частоты ВТЭО у пациентов не только на амбулаторном этапе, но и в отделении реанимации и интенсивной терапии, однако гипотеза не нашла подтверждения в проведенном когортном исследовании [29].

Р. Lassila и соавт. изучили взаимосвязь между использованием статинов и возникновением эпизода ВТЭО в течение 10 лет [30]. Всего в исследование были включены 8028 лиц в возрасте 30 лет и старше. Первичной конечной точкой была госпитализация в связи с одной из следующих причин: легочной эмболии, церебральным венозным тромбозом или ТГВ нижних конечностей. За период наблюдения было зарегистрировано 136 событий, заболеваемость составила 1,72 (95% ДИ 1,44–2,04) на 1000

пациенто-лет. При коррекции по возрасту, полу, приему лекарственных препаратов риск развития ВТЭО снизился на 40% (ОШ 0,60; 95% ДИ 0,36–1,00; $p=0,04$) [30].

Также в 2014 г. было опубликовано проспективное когортное исследование у пациентов с онкологическими заболеваниями [31]. В него были включены 1434 пациента с впервые выявленным раком или прогрессирующим онкологическим заболеванием после ремиссии, средний период наблюдения составил 729 дней. На момент включения в исследование 170 (11,9%) пациентов принимали статины. Симвастатин ($n=96$) и аторвастатин ($n=48$) назначали наиболее часто. Случаи ВТЭО произошли у 6 (3,5%) пациентов, принимавших статины. В группе больных, использующих статины, был более низкий риск тромбозов эмболических осложнений, чем в группе пациентов без них (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,19–0,98; $p=0,04$). Суммарная вероятность развития ВТЭО у пациентов со статинами составила 2,94% через 12 мес и 3,54% после 24 мес по сравнению с 7,13 и 8,13% в группе без статинов ($p=0,04$) [31].

В одном из последних опубликованных популяционных исследований «случай – контроль» 2015 г. также было выявлено, что статины и гиполипидемическая терапия связаны с уменьшением случаев возникновения ВТЭО (ОШ 0,73; $p=0,03$) [32].

Таким образом, вышеперечисленные исследования позволяют задуматься о протективном действии статинов в рамках первичной профилактики ВТЭО.

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

О роли статинов в профилактике рецидивов ВТЭО у пациентов с ТЭЛА также достаточно много публикаций.

Так, например, в крупном исследовании EINSTEIN DVT/PE и EINSTEIN-Extension терапию ривароксабаном сравнивали с использованием парентерального эноксапарина и пероральных АВК для лечения острых ВТЭО [6, 33, 34] и с плацебо в рамках Extension [6]. В исследованиях использовался ривароксабан в дозировке 15 мг дважды в день в течение 3 нед с последующим назначением 20 мг 1 раз в день или стандартное лечение эноксапарином с последующим переходом на АВК при достижении целевых значений МНО 2,0–3,0. Лечение продолжалось в течение 3, 6 или 12 мес. В случае продленного лечения ВТЭО более 1100 пациентов, завершивших 6–12-месячный курс антикоагулянтного лечения, были рандомизированы на группы ривароксабана 20 мг и плацебо на дополнительный срок – 6 или 12 мес [6]. В этих исследованиях 1509 (18,3%) пациентов использовали статины в течение минимального периода риска: симвастатин (716), аторвастатин (532), розувастатин (171), другие (164) и 6731 (81,7%) пациент их не использовал; в исследовании Extension 230 (19,4%) и 958 пациентов (80,6%) соответственно.

В целом произошло 2,6 эпизодов ВТЭО на 100 пациенто-лет на фоне использования статинов по сравнению с 3,8 случаев на 100 пациенто-лет без статинов

(ОШ 0,76; 95% ДИ 0,46–1,25). В исследовании EINSTEIN-Extension не отмечено рецидивов ВТЭО с момента назначения статинов в группе ривароксабана по сравнению с 1,6 случаев на 100 пациенто-лет в группе без статинов. В группе плацебо 12,2 случаев ВТЭО произошло на 100 пациенто-лет на фоне приема статинов по сравнению с 13,2 случаев на 100 пациенто-лет без них (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,35–1,86).

В другом исследовании S. Biere-Rafi и соавт. на основе реестра рецептурных записей аптек и выписных эпикризов одного из стационаров Голландии отобрали пациентов, госпитализированных с острым эпизодом ТЭЛА с 1998 по 2008 г. [1]. Анализировали рецептурные бланки на статины и АВК, начиная с момента выписки из больницы и в течение всего периода наблюдения (медиана – 1529 дней). Средняя продолжительность приема АВК после ТЭЛА составила 199 (45–3793) дней, что соответствует требованиям голландских руководств [35]. 737 (25%) пациентов использовали по крайней мере 1 рецепт статинов в течение всего периода наблюдения, а средняя продолжительность терапии статинами составила 1557 (5–4055) дней. Во время периода наблюдения 285 (9,2%) пациентов перенесли рецидив ТЭЛА, у 2,8% пациентов он произошел на фоне приема АВК, а у 6,4% – после их прекращения. При этом терапия статинами ассоциировалась с уменьшением на 50% риска возникновения рецидива ТЭЛА и на 30% сердечно-сосудистых событий, а положительный эффект присутствовал как на фоне приема АВК, так и после их отмены. Также было показано, что аторвастатин и розувастатин обеспечивали большую защиту от рецидивирующей ТЭЛА. Вместе с тем необходимо особо сказать об ограничениях этого исследования: данные о сопутствующих заболеваниях были известны только из выписных эпикризов, поэтому основные факторы, провоцирующие развитие ТЭЛА, такие как иммобилизация, ожирение и курение были недооценены.

Вместе с тем не во всех исследованиях были получены данные о протективной роли статинов в профилактике рецидивов ВТЭО. Например, недавний метаанализ, включивший 29 рандомизированных исследований ($n=146\ 353$ участников; 613 800 пациенто-лет) [36]. Первичный анализ 22 РКИ, сравнивающих эффект приема статинов с группой контроля ($n=105\ 759$ рандомизированных участников; 422 000 пациенто-лет) не подтвердил гипотезу о том, что терапия статинами снижает риск развития ВТЭО (465 против 521 случая, или 0,9% по сравнению с 1,0%, статины против группы контроля соответственно; ОШ 0,89; 95% ДИ 0,78–1,01; $p=0,08$) [36]. В этом же метаанализе в 7 исследованиях изучалась интенсивная терапия статинами по сравнению со стандартной схемой назначения (40 594 рандомизированных участников; 191 000 пациенто-лет). В ходе анализа также не получено никаких доказательств, подтверждающих, что высокие дозы статинов эффективнее снижают риск развития событий ВТЭО по сравнению со стандартными дозами статинов (198 против 202, или 1,0% по сравнению с 1,0%, соответственно, ОШ 0,98; 95% ДИ 0,80–1,20; $p=0,87$) [36].

Однако в последующих исследованиях вновь неоднократно было доказано, что применение статинов ассоциируется с уменьшением риска рецидива ВТЭО [4, 37, 38]. Так, например, С.Д. Нгуен и соавт. включили в когортное исследование 44 330 пациентов с ВТЭО, из них 3914 пациентам была назначена терапия статинами [4]. Группа больных, получавших статины, была старше по возрасту, имела больше сопутствующих заболеваний и, соответственно, получала больше лекарственных препаратов. Медиана наблюдения составила 1078 дней (361–2271 дней). Заболеваемость по поводу рецидива ВТЭО составила 24,4 случая (95% ДИ 22,8–26,2) на 1000 пациенто-лет в группе пациентов, принимавших статины, и 48,5 (95% ДИ 47,4–49,7) на 1000 пациенто-лет в группе без статинов. Таким образом, применение статинов было связано со значительно меньшим риском рецидива ВТЭО (ОШ 0,74; 95% ДИ 0,68–0,80) по сравнению с отсутствием назначения статинов.

Интересно, что антитромботическое действие статинов уменьшалось с возрастом. Так, среди лиц моложе 80 лет использование статинов было связано с более низким риском рецидива ВТЭО (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,65–0,76), тогда как у лиц старше 80 лет он оставался высоким (ОШ 1,28; 95% ДИ 1,02–1,60, $p < 0,0001$) [4].

По данным Датского национального регистра, терапия статинами оказалась эффективнее в плане снижения числа рецидивов ТГВ (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,49–0,84), чем рецидивизирующей ТЭЛА (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,62–1,09) [37].

Снижение риска рецидива ВТЭО наблюдалось в течение 36 мес терапии статинами (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,45–0,67). Также назначение статинов ассоциировалось со снижением общей смертности (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,71–0,84) без увеличения риска кровотечений (ОШ 1,09; 95% ДИ 0,95–1,26) [37].

В одном из последних опубликованных когортных исследований V. Tagalakis и соавт. изучали возможность применения статинов для снижения риска рецидива ВТЭО у пожилых пациентов [38]. Они включили в когортное исследование 25 681 человек в возрасте от 65 лет с перенесенным ранее эпизодом ВТЭО. В течение 3-летнего периода наблюдения было зафиксировано 2343 рецидивизирующих случаев ВТЭО (3,1 случая на 100 пациенто-лет). Использование в лечении статинов ассоциировалось со снижением риска рецидива ВТЭО по сравнению с их отсутствием (1,55 против 3,47 на 100 пациенто-лет соответственно; ОШ 0,74; 95% ДИ 0,61–0,89). При повторном анализе длительное использование статинов было связано с большим снижением риска рецидива ВТЭО [38].

Существующие в настоящее время данные позволяют предположить, что статины могут снижать риск развития и/или рецидива ВТЭО независимо от приема АВК, хотя до сих пор подобное показание считается off-label. Для окончательного суждения об эффективности и возможностях статинов необходимо провести специально спланированные исследования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Муллова Ирина Сергеевна – ординатор кафедры кардиологии и кардиохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

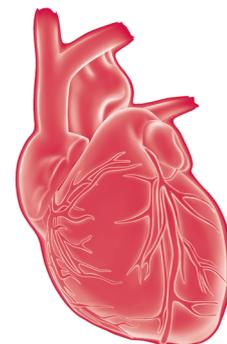
Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: duplyakov@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Biere-Rafi S., Hutten B.A., Squizzato A. et al. Statin treatment and the risk of recurrent pulmonary embolism // *Eur Heart J* 2013. Vol. 34 (24). P. 1800–1806.
2. Douketis J.D., Gu C.S., Schulman S. et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism // *Ann Intern Med*. 2007. Vol. 147. P. 766–774.
3. Smith S.B., Geske J.B., Maguire J.M. et al. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism // *Chest*. 2010. Vol. 137. P. 1382–1390.
4. Nguyen C.D., Andersson C., Jensen T.B. et al. Statin treatment and risk of recurrent venous thromboembolism: a nationwide cohort study // *BMJ Open*. 2013. Vol. 3 (11). P. e003135.
5. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141 (2 Suppl). P. e419S–e494S.
6. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363. P. 2499–2510.
7. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 361 (24). P. 2342–2352.
8. Wang C., Lerner R.G., Frishman W.H. Statins and venous thromboembolic disease prophylaxis // *Cardiol Rev*. 2013. Vol. 21 (6). P. 295–299.
9. Khemasuwan D., Chae Y.K., Gupta S. et al. Dose-related effect of statins in venous thrombosis risk reduction // *Am J Med*. 2011. Vol. 124 (9). P. 852–859.
10. Squizzato A., Galli M., Romualdi E. et al. Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis // *Eur Heart J*. 2010. Vol. 31 (10). P. 1248–1256.

11. Ray J.G., Mamdani M., Tsuyuki R.T. et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis // *Arch Intern Med.* 2001. Vol. 161 (11). P. 1405–1410.
12. Herrington D.M., Vittinghoff E., Lin F. et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) // *Circulation.* 2002. Vol. 105 (25). P. 2962–2967.
13. Doggen C.J., Lemaitre R.N., Smith N.L., Heckbert S.R., Psaty B.M. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among post-menopausal women // *J Thromb Haemost.* 2004. Vol. 2. P. 700–701.
14. Lacut K., Le Gal G., Abalain J.H. et al. Differential associations between lipid-lowering drugs, statins and fibrates, and venous thromboembolism: role of drug induced homocysteinemia? // *Thromb Res.* 2008. Vol. 122. P. 314–319.
15. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // *N Engl J Med.* 2008. Vol. 359. P. 2195–2207.
16. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism // *N Engl J Med.* 2009. Vol. 360 (18). P. 1851–1861.
17. Sorensen H.T., Horvath-Puho E., Sogaard K.K. et al. Arterial cardiovascular events, statins, low-dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case–control study // *J Thromb Haemost.* 2009. Vol. 7 (4). P. 521–528.
18. Ramcharan A.S., Van Stralen K.J., Snoep J.D. et al. HMG-CoA reductase inhibitors, other lipid-lowering medication, antiplatelet therapy, and the risk of venous thrombosis // *J Thromb Haemost.* 2009. Vol. 7 (4). P. 514–520.
19. Smeeth L., Douglas I., Hall A.J. et al. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomised trials // *Br J Clin Pharmacol.* 2008. Vol. 67. P. 99–109.
20. Yang C.C., Jick S.S., Jick H. Statins and the risk of idiopathic venous thromboembolism // *Br J Clin Pharmacol.* 2002. Vol. 53. P. 101–105.
21. Agarwal V., Phung O.J., Tongbram V. et al. Statin use and the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis // *Int J Clin Pract.* 2010. Vol. 64 (10). P. 1375–1383.
22. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease // *JAMA.* 1975. Vol. 231. P. 360–381.
23. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // *Lancet.* 2005. Vol. 366. P. 1849–1861.
24. Freeman D.J., Robertson M., Ford I. et al. Risk factors for the development of incident venous thrombotic events in the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). (Abstract) // *Platelets.* 2007. Vol. 18 (Suppl. 1). P. S18.
25. Huerta C., Johansson S., Wallander M.A., Garcia-Rodriguez L.A. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom // *Arch Intern Med.* 2007. Vol. 167. P. 935–943.
26. Yang C.C., Kao C.C. Cardiovascular diseases and the risk of venous thromboembolism: A hospital-based case–control study // *J Chin Med Assoc.* 2007. Vol. 70. P. 103–109.
27. Pai M., Evans N.S., Shah S.J. et al. Statins in the prevention of venous thromboembolism: a meta-analysis of observational studies // *Thromb Res.* 2011. Vol. 128 (5). P. 422–430.
28. Rabinowich L., Steinvil A., Leshem-Rubinow E. et al. Adherence to statins is associated with reduced incidence of idiopathic venous thromboembolism: real-life data from a large healthcare maintenance organization // *Heart.* 2012. Vol. 98 (24). P. 1817–1821.
29. Al Harbi S.A., Khedr M., Al-Dorzi H.M. et al. The association between statin therapy during intensive care unit stay and the incidence of venous thromboembolism: a propensity score-adjusted analysis // *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013. Vol. 14. P. 57.
30. Lassila R., Jula A., Pitkaniemi J. et al. The association of statin use with reduced incidence of venous thromboembolism: a population-based cohort study // *BMJ Open.* 2014. Vol. 4 (11). P. e005862.
31. Litsch F., Krigsberg O., Posch F. et al. Statins are associated with low risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective and observational cohort study // *Thromb Res.* 2014. Vol. 134 (5). P. 1008–1013.
32. Ashrani A.A., Barsoum M.K., Crusan D.J. et al. Is lipid lowering therapy an independent risk factor for venous thromboembolism? A population-based case-control study // *Thromb Res.* 2015. Vol. 135 (6). P. 1110–1116.
33. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // *N Engl J Med.* 2012. Vol. 366. P. 1287–1297.
34. Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN–DVT and PE randomized studies // *Thromb J.* 2013. Vol. 11. P. 21.
35. Guidelines of the Central Supervisory Organ (CBO). Centraal Begeleidingsorgaan. Richtlijn ‘diepveneuze trombose en longembolie’. www.cbo.nl. 2011.
36. Rahimi K., Bhala N., Kamphuisen P. et al. Effect of statins and venous thromboembolic events: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials // *PLoS Med.* 2012. Vol. 9 (9). P. e1001310.
37. Schmidt M., Cannegieter S.C., Johannesdottir S.A. et al. Statin use and venous thromboembolism recurrence: a combined nationwide cohort and nested case–control study // *J Thromb Haemost.* 2014. Vol. 12. P. 1207–1215.
38. Tagalakis V., Eberg M., Kahn S., Azoulay L. Use of statins and reduced risk of recurrence of VTE in an older population. A population-based cohort study // *Thromb Haemost.* 2016. Vol. 28. P. 115 (6).



Артериальная гипертензия у беременных: определение, классификация, диагностика, тактика ведения, профилактика осложнений

В.С. Чулков

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

На современном этапе артериальная гипертензия (АГ) у беременных остается чрезвычайно актуальной медицинской и социальной проблемой. Гипертензивные расстройства во время беременности сопровождаются высокими показателями материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Женщины, имевшие гестационную АГ, преэклампсию и другие осложнения беременности, входят в группу высокого риска по развитию АГ, ишемической болезни сердца и сахарного диабета в последующем. В последние годы произошли существенные изменения в понимании преэклампсии. Однако результаты исследований по оценке диагностической значимости новых биомаркеров для прогнозирования преэклампсии были противоречивыми, было показано, что многие из них обладают низкой специфичностью и прогностической ценностью для рутинного использования в повседневной практике. Клинические исследования определили новые подходы к терапии, которые имеют доказанную эффективность. Эти новые данные являются основой для будущих рекомендаций по лечению беременных с различными формами АГ.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, беременность, преэклампсия

Hypertension in pregnancy: definition, classification, diagnosis and management, prevention of complications

V.S. Chulkov

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

Hypertension is the most common medical and social problem encountered in pregnancy. Hypertensive disorders during pregnancy remain an important cause of maternal, and fetal, morbidity and mortality. Women who develop pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia or other complications are at increased risk of developing hypertension, coronary artery disease, and diabetes in adult life. In the past years, there have been substantial advances in the understanding of preeclampsia. Nonetheless, there remain areas on which evidence is scant. However, the results of various studies evaluating the reliability of novel biomarkers for predicting preeclampsia have been inconsistent, and many of these markers suffer from poor specificity and predictive values for routine use in clinical practice. Clinical research advances have shown approaches to therapy that work or do not work. This knowledge gaps form the basis for research recommendations to guide future therapy in pregnant women with various forms of hypertension.

Keywords:

hypertension, pregnancy, preeclampsia

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) – это состояние, характеризующееся повышенным уровнем артериального давления (АД) при гипертонической болезни (ГБ) и симптоматических артериальных гипертензиях [1, 2, 5].

Критерием АГ у беременных являются уровни систолического АД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД ≥ 90 мм рт.ст. Необходимо подтвердить повышение уровня АД, как минимум, двумя измерениями с интервалом не менее 4 ч [3–4].

Ранее АГ у беременных диагностировалась при повышении уровня систолического АД на 30 мм рт.ст. и/или диастолического АД на 15 мм рт.ст. по сравнению с данными, регистрировавшимися исходно (в первой половине беременности). В настоящее время этот критерий диагностики исключен из всех международных рекомендаций, так как в ряде клинических исследований не отмечено возрастания числа неблагоприятных исходов у женщин этой группы [6–8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

В клинической практике используют классификацию, предложенную Рабочей группой по высокому артериальному давлению при беременности Национального института здоровья США и Национального института сердца, легких и крови США (2000), в соответствии с которой выделяют 4 основные формы АГ беременных: хроническую АГ, гестационную АГ, преэклампсию/эклампсию и преэклампсию/эклампсию, развившуюся на фоне хронической АГ [9].

АГ, имевшаяся до беременности (хроническая АГ) – это АГ, диагностированная до наступления беременности, или до 20-й недели ее развития. АГ, возникшая после 20-й недели гестации, но не исчезнувшая после родов в течение 12 нед, также классифицируется как хроническая АГ, но уже ретроспективно. В этой ситуации после родов необходимо уточнить генез АГ (ГБ или симптоматическая АГ) [10–12].

Гестационная АГ – повышение уровня АД, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождающееся протеинурией. Диагноз гестационной АГ ставится лишь на период беременности. В том случае, если через 12 нед после родов АГ сохраняется, диагноз гестационной АГ меняют на диагноз хронической АГ и уточняют после дополнительного обследования в соответствии с общепринятой классификацией АГ [3, 4].

Преэклампсия (ПЭ) – мультисистемное патологическое состояние, возникающее во второй половине беременности (после 20-й недели), характеризующееся АГ в сочетании с протеинурией ($\geq 0,3$ г/л в суточной моче), нередко с отеками и проявлениями полиорганной дисфункции [3, 4, 13, 14]. Критериями клинически значимой протеинурии являются суточная потеря белка $\geq 0,3$ г/л/сут и/или $\geq 1+$ по тест-полоскам (качественный тест) [15–17].

К признакам органной дисфункции у матери относят:

- сердечно-легочные нарушения (отек легких/цианоз);
- нарушение почечной функции (креатинин >90 мкмоль/л, или 1,02 мг/дл, олигурия);
- нарушение функции печени (повышенный уровень трансаминаз – АЛТ, АСТ и/или боли в правом подреберье или в эпигастрии, боли в животе);
- неврологические осложнения (изменение психического статуса, слепота, инсульт, гиперрефлексия, сильные головные боли, стойкие скотомы);
- гематологические нарушения (тромбоцитопения – количество тромбоцитов ниже 100×10^9 /л, ДВС-синдром, гемолиз);
- маточно-плацентарные нарушения – нарушения маточно-плацентарного кровотока II–III степени, маловодие, синдром задержки развития плода, антенатальная гибель плода.

Наличие отеков не является диагностическим критерием ПЭ. При физиологически протекающей беременности частота отеков достигает 50–80%.

АГ, имевшаяся до беременности и сочетающаяся с гестационной АГ и протеинурией (преэклампсия на фоне хронической АГ), диагностируется у беременных с хронической АГ в случаях: 1) появления протеинурии впер-

вые после 20 нед гестации ($\geq 0,3$ г белка в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии; 2) резистентной АГ – резкого повышения уровня АД у тех женщин, у которых до 20-й недели беременности АГ легко контролировалось; 3) появления признаков полиорганной недостаточности (олигурии, увеличения креатинина, тромбоцитопении, гемолиза, повышения АСТ, АЛТ) [3, 4, 10–12].

Если АД впервые измеряют после 20 нед беременности и обнаруживают АГ (сопровождающуюся или не сопровождающуюся системными проявлениями), ее рассценивают как неклассифицируемую [4, 5]. Такие пациентки подлежат контролю в первые 42 дня после родов и в более поздние сроки.

Помимо уточнения формы АГ важная роль принадлежит оценке степени АГ [18, 19]. В период беременности у пациенток с хронической АГ адекватно оценить степень АГ не удается, так как в I и во II триместрах обычно отмечается физиологическое снижение уровня АД [1–5]. При отсутствии достоверных данных обследования пациентки до беременности, на основании которых можно было бы определить степень АГ, о тяжести течения заболевания следует судить по выраженности органических нарушений: гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, утолщению стенки артерий, повышению уровня креатинина, наличию микроальбуминурии и т. д. [4].

Классификация степеней повышения уровня АД у беременных, рекомендованная в настоящее время к применению во многих странах мира, отличается от градаций уровня АД для женщин вне периода беременности (табл. 1).

Данная классификация может использоваться для характеристики степени повышения уровня АД при любой форме АГ в период беременности (хронической АГ, гестационной АГ, ПЭ). Выделение двух степеней АГ, умеренной и тяжелой, при беременности имеет принципиальное значение для оценки прогноза, выбора тактики ведения пациенток – лечения и родовспоможения [3].

Величина уровня АД является важнейшим, но не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит не только от степени повышения уровня АД, но и от сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [4].

Органые нарушения и ассоциированные клинические состояния, как известно, определяют стадию гипертонической болезни (табл. 2) [18, 19].

При классификации ПЭ выделяют 2 степени тяжести: умеренную и тяжелую (табл. 3).

ДИАГНОСТИКА

Техника измерения АД при постановке диагноза имеет немаловажное значение. Основные рекомендации по измерению АД у беременных определяются положением тела беременной, определением V фазы тона Короткова для оценки диастолического АД, адекватным выбором размера манжетки и выбором способа измерения АД [1–4, 21].

Таблица 1. Классификация степени повышения уровня артериального давления у беременных [3–7]

Категория АД	Систолическое АД, мм рт.ст.	Наличие	Диастолическое АД, мм рт.ст.
Нормальное АД	<140	и	<90
Умеренная АГ	140–159	и/или	90–109
Тяжелая АГ	≥160	и/или	≥110

Таблица 2. Классификация гипертонической болезни по стадиям

Стадии гипертонической болезни	
ГБ I стадии	Отсутствие поражения органов-мишеней
ГБ II стадии	Поражение одного или нескольких органов-мишеней: сердце, сосуды, почки
ГБ III стадии	Наличие ассоциированных клинических состояний

Таблица 3. Критерии степени тяжести преэклампсии [3, 4, 16, 17, 20]

Показатель	Умеренная	Тяжелая
АГ	≥140/90 мм рт.ст.	>160/110 мм рт.ст.
Протеинурия	Разовая порция >0,03 г/л	Разовая порция 3 г/л и более с интервалом 6 ч
Креатинин	Норма	>90 мкмоль/л
Олигурия	Отсутствует	<500 мл/сут (<30 мл/ч)
Нарушение функции печени	Отсутствует	Повышение АЛТ, АСТ
Тромбоциты	Норма	<100×10 ³ /л
Гемолиз	Отсутствует	±
Неврологические симптомы (головные боли, нарушения зрения («мелькание мушек перед глазами»))	Отсутствуют	±
Диспептические расстройства (тошнота, рвота)	Отсутствуют	±
Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте	Отсутствуют	±
HELLP-синдром	Отсутствует	±
Отек легких/цианоз	Отсутствует	±
Задержка роста плода	±	±
Аntenатальная гибель плода	–	±

Измерение уровня АД следует проводить у беременной в покое после 5-минутного отдыха, в течение предшествующего часа женщина не должна выполнять тяжелую физическую нагрузку. АД измеряют в положении сидя, в удобной позе. Манжету накладывают на руку таким образом, чтобы ее нижний край находился на 2 см выше локтевого сгиба, а резиновая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности плеча. Обычно применяют манжету шириной 12–13 см и длиной 30–35 см, т.е. среднего размера. Для пациенток с очень большой или очень маленькой окружностью плеча необходимо иметь большую и маленькую манжеты. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке. Уровень АД измеряют дважды, с интервалом не менее минуты, на обеих руках.

Уровень систолического АД – САД определяется по I фазе тонов Короткова, диастолического АД (ДАД) – по V фазе (полное исчезновение звуковых сигналов). У 15% беременных V фазу определить не удастся. В этих случаях уровень ДАД устанавливается по IV фазе, т.е. в момент значительного ослабления тонов. «Золотым стандартом» измерения уровня АД у беременных является аускультативный метод, также могут быть использованы валидированные осциллометрические тонометры [3, 4].

При выявлении повышенного уровня АД у беременной целесообразно проводить суточное мониторирование АД (СМАД) для подтверждения диагноза АГ. Беременным

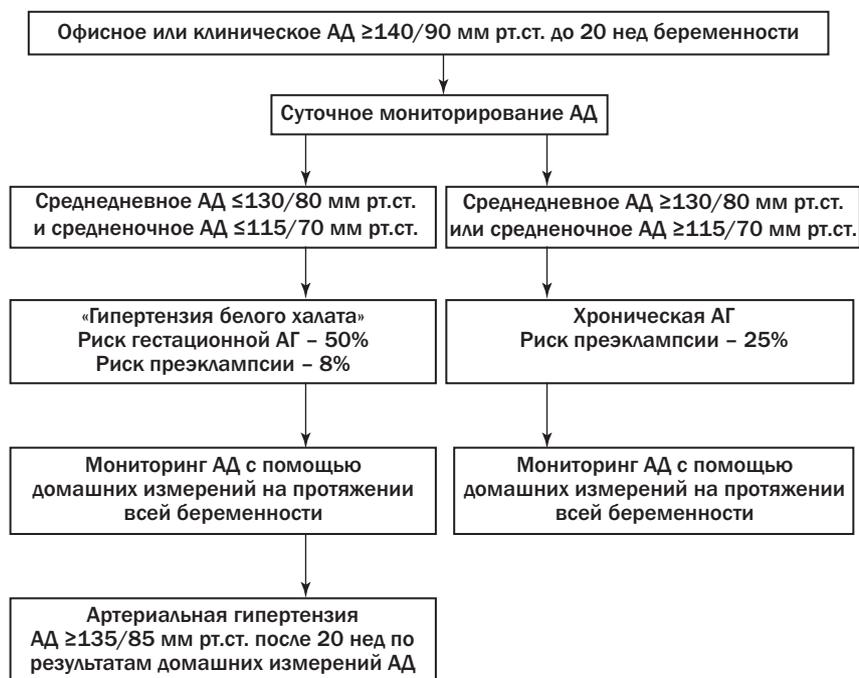
также следует рекомендовать самоконтроль уровня АД в домашних условиях. В зависимости от метода определения уровня АД АГ диагностируют начиная с нескольких различных пороговых значений АД (табл. 4).

Таблица 4. Пороговые уровни артериального давления (АД) для диагностики артериальной гипертензии в зависимости от метода определения артериального давления [4]

Метод определения уровня АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Клиническое АД	140	90
СМАД, 24 ч	135	85
СМАД, день	140	90
СМАД, ночь	125	75
АД дома	135	85

Примерно у 70% женщин отмечают однократное повышение офисного АД до 140/90 мм рт.ст. с последующим нормальным уровнем АД при повторных измерениях или по результатам СМАД. В этих ситуациях говорят о транзиторной АГ. В тех случаях, когда АД повышается при офисных измерениях, но остается нормальным при СМАД (среднесуточное АД<135/85 мм рт.ст.), она называется «гипертензией белого халата». Если АД нормальное при офисном измерении, но повышается при СМАД, говорят о маскированной гипертензии [20].

Клинический алгоритм применения СМАД представлен на рисунке.



КЛИНИЧЕСКИЙ АЛГОРИТМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ [20]

После выявления АГ у беременной проводится полное клиничко-лабораторное обследование с целью уточнения генеза АГ и исключения симптоматических АГ, определения тяжести АГ, выявления сопутствующих органных нарушений, включая состояние органов – мишеней, а при диагностике преэклампсии – уточнения степени ее тяжести.

В соответствии с приказом Минздрава России от 1.11. 2012 № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология” (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», на первом этапе выполняются исследования, обязательные для каждой пациентки: ЭКГ; эхокардиография; определение суточного белка в моче; определение уровней триглицеридов; определение уровней электролитов крови; гемостазиограмма; по показаниям консультации врачей-специалистов (кардиолога или терапевта, нефролога). Второй этап проводят на стационарном уровне, он предполагает присоединение дополнительных методов обследования для уточнения степени тяжести ПЭ, формы вторичной АГ при наличии таковой либо для выявления возможных сопутствующих заболеваний: контроль АД, пульса, диуреза; общий анализ мочи на белок (двукратно с интервалом 4 ч); биохимия крови (мочевина, АСТ, АЛТ, креатинин); общий анализ крови; гемостазиограмма и коагуляционный гемостаз; КТГ, УЗИ + доплерометрия; проба Реберга; УЗИ почек (при назначении терапевтом или нефрологом); УЗИ печени; аппаратный мониторинг (при тяжелом состоянии больной); рентгенологические, радиоизотопные методы противопоказаны; инвазивные диагностические методы используются строго по показаниям [22].

Диагностика ПЭ основана на определении повышенного уровня АД и выявлении протеинурии, а также на анализе ряда важных клинических проявлений и лабораторных показателей, изменяющихся при развитии тяжелой ПЭ вследствие развития полиорганной недостаточности (табл. 5). Перечисленные в табл. 5 показатели необходимо мониторировать у всех беременных с АГ и анализировать их динамику как минимум каждые 2 нед для своевременной диагностики ПЭ и оценки тяжести течения заболевания [3].

Независимо от наличия АГ величины АД у всех беременных должны контролироваться на каждом приеме у врача и дома с использованием манжеты подходящего размера, наличие протеинурии во II триместре контролируют 1 раз в 2 нед, в III триместре – еженедельно.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

На прегравидарном этапе при выявлении повышенного АД пациентку необходимо обследовать для уточнения поражения органов-мишеней, ассоциированных клинических состояний и генеза АГ (эхокардиография, СМАД, УЗИ сонных артерий, почек и сосудов почек, консультация офтальмолога – осмотр глазного дна). Если пациентка уже получает плановую антигипертензивную терапию, проводится ее коррекция. Необходимо отметить препараты, противопоказанные при беременности, такие как атенолол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, прямые ингибиторы ренина (алискирен), антагонисты альдостерона (спиронолактон), антагонисты рецепторов к минералокортикоидам (эплеренон), резерпин, антагонисты кальция (дилтиазем и фелодипин). Следует также акцентировать внимание женщины на отмену аспирина

Таблица 5. Типичные изменения лабораторных показателей при развитии преэклампсии

Лабораторные показатели	Изменения при развитии ПЭ
Гемоглобин и гематокрит	Повышение значений показателей вследствие гемоконцентрации. Характерно для ПЭ и является индикатором тяжести процесса. При неблагоприятном течении значения могут быть снижены при развитии гемолиза
Лейкоциты	Лейкоцитоз
Тромбоциты	Снижение коррелирует со степенью тяжести ПЭ и может предсказывать выздоровление в послеродовом периоде, особенно при атипичных формах, например, при HELLP-синдроме
Мазок периферической крови	Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз)
МНО или АЧТВ	Повышение значений при ДВС-синдроме
Фибриноген	Снижение при ДВС-синдроме
Креатинин сыворотки	Повышение, уровень >150 мкмоль/л, особенно в сочетании с олигурией (<500 мл/сут), указывает на наличие тяжелой ПЭ
Мочевая кислота	Повышение ассоциируется с неблагоприятными исходами беременности
АСТ, АЛТ	Повышение говорит о вовлечении печени и свидетельствует о тяжелой ПЭ
ЛДГ	Повышение связано с гемолизом и вовлечением печени. Может отражать тяжесть состояния и предсказывать выздоровление в послеродовом периоде, особенно при атипичных формах
Альбумин сыворотки	Снижение (указывает на повышение проницаемости эндотелия, характерное для ПЭ)
Билирубин сыворотки	Повышается вследствие гемолиза или поражения печени
Микроальбуминурия	Является предиктором развития протеинурии
Протеинурия	АГ в период беременности, сопровождающаяся протеинурией, должна рассматриваться как ПЭ при исключении других причин
Растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и плацентарный фактор роста (PlGF)	Специфичные маркеры ПЭ в группе высокого риска, необходима динамическая оценка уровня этих факторов и их отношения (sFlt-1/PlGF)

и статинов сразу при наступлении беременности. Параллельно необходимо назначить фолиевую кислоту в дозе ≥ 400 мкг/сут [20].

Основными антигипертензивными препаратами, используемыми в настоящее время в нашей стране в период беременности, являются метилдопа и нифедипин [23–27]. Желательно на предгравидарном этапе пациентке стабилизировать уровень АД именно этими препаратами.

У женщин с хронической АГ, не принимавших антигипертензивные препараты до беременности, а также у женщин с впервые возникшей АГ до 20 нед беременности, назначение антигипертензивной терапии должно начинаться при уровне АД $\geq 150/95$ мм рт.ст. по рекомендациям Российского кардиологического общества (2013) [4] и $\geq 140/90$ мм рт.ст. по рекомендациям Федерального клинического протокола «Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия» (2013) [3].

При обнаружении пораженных органов-мишеней или наличии ассоциированных клинических состояний критерием для начала терапии является уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. [4, 5]. Препаратом выбора является метилдопа (допегит), средствами второй линии – пролонгированные формы нифедипина или высокоселективные β -блокаторы (метопролол, бисопрол) [27–29].

Гестационная АГ требует госпитализации пациентки в стационар II–III уровня для наблюдения, уточнения диагноза, исключения возможного развития ПЭ и немедленного назначения антигипертензивной терапии. Целью антигипертензивной терапии при гестационной АГ является профилактика тяжелой гипертензии, поскольку отсутствуют данные о том, что снижение уровня АД

до каких-то определенных величин способно уменьшить риск развития ПЭ [3].

При диагностике ПЭ пациентка должна быть немедленно госпитализирована в стационар II–III уровня и дополнительно обследована для определения степени тяжести ПЭ, что определяет дальнейшую тактику ведения. При умеренной ПЭ необходим тщательный мониторинг состояния беременной, но при этом возможно пролонгирование беременности, при тяжелой ПЭ необходимо решить вопрос о родоразрешении сразу после стабилизации состояния матери [3]. В связи с тем, что развитие АГ при ПЭ обусловлено недостаточной перфузией плаценты, снижение системного уровня АД не приводит к обратному развитию основного патологического процесса. Кроме того, не получено данных о том, что применение антигипертензивной терапии обеспечивает обратное развитие ПЭ [30]. Поскольку ПЭ может внезапно развиваться у молодых женщин на фоне нормального АД, профилактика осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с быстрым и значимым повышением уровня АД, является важной целью терапевтического лечения и определяет выбор антигипертензивного препарата [31].

У женщин с умеренно выраженной ПЭ до 34 нед беременности может быть использована медикаментозная терапия, которая проводится в условиях стационара, сопровождается тщательным наблюдением за состоянием матери и плода и завершается подготовкой к родам и их проведением [3]. Использование такой тактики при благоприятном течении заболевания в отдельных случаях помогает продлить беременность на некоторое время. Обследование проводится ежедневно с оценкой общего самочувствия

женщины, объективного статуса, данных лабораторных исследований, а также с обязательным контролем состояния плода. Уровень АД в течение дня контролируют неоднократно. При выявлении признаков ухудшения состояния матери или плода показано немедленное родоразрешение. При умеренной ПЭ после подбора антигипертензивной терапии при стабильном состоянии матери и плода женщина может быть выписана из стационара.

Антигипертензивное лечение при ПЭ необходимо проводить под постоянным наблюдением за состоянием плода, так как снижение плацентарного кровотока способствует прогрессированию у него функциональных нарушений [25, 32].

При развитии ПЭ на фоне хронической АГ применяются те же принципы ведения, что и при ПЭ без предшествующей АГ. Однако у пациенток с хронической АГ в случае присоединения ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше по сравнению с беременными, не имевшими исходно повышенного уровня АД. При этой форме АГ чаще применяется комбинированная антигипертензивная терапия (с применением комбинаций из 2–3 препаратов в максимально допустимых дозах) [3, 4, 33].

Принципы ведения пациенток с умеренной и тяжелой АГ кардинально отличаются [17, 20].

При умеренной АГ (АД 140–159/90–109 мм рт.ст.) в клинических исследованиях не доказано положительного влияния проводимой антигипертензивной терапии на течение беременности и ее исходы. Не выявлено снижения риска развития ПЭ, перинатальной смертности, преждевременных родов, рождения маловесных детей, хотя лечение умеренной АГ предупреждает формирование тяжелой АГ [5–9, 16, 17, 31, 33].

Рекомендации при ведении пациенток с умеренной АГ без коморбидных состояний (табл. 6) [17]:

1. Антигипертензивная терапия должна использоваться для поддержания САД в диапазоне 130–155 (в сред-

нем – 140) мм рт.ст. и ДАД в диапазоне 80–105 (в среднем – 80–90) мм рт.ст. (I – B).

2. Выбор антигипертензивного препарата должен быть сделан с учетом особенностей конкретной пациентки, противопоказаний для каждого препарата, предпочтений врача (III–C).

3. В качестве препарата первой линии во время беременности может быть использован один из перечисленных антигипертензивных препаратов: метилдопа (допегит) (I – A), β-блокаторы (метопролол, бисопролол) (I – B) и антагонисты кальциевых каналов (нифедипин) (I – A).

4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина не должны использоваться при беременности (II1–2E).

5. Атенолол и празозин не рекомендуются для применения (I–D).

Рекомендации при ведении пациенток с умеренной АГ и сопутствующими заболеваниями [17]:

1. Для женщин с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, симптоматические АГ) антигипертензивная терапия должна использоваться для поддержания САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. (III–C).

2. Начальная терапия во время беременности может быть одним из перечисленных антигипертензивных препаратов: метилдопа (допегит) (I – A), β-блокаторы (метопролол, бисопролол) (I – B) и антагонисты кальциевых каналов (нифедипин) (I – A).

При тяжелой АГ (АД ≥160/110 мм рт.ст.) основной целью проводимой антигипертензивной терапии в первую очередь является предотвращение цереброваскулярных осложнений у матери. Показаны госпитализация пациентки в отделение анестезиологии и реанимации стационара III уровня, мониторинг состояния беременной и плода, в том числе с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования.

Таблица 6. Классификация уровней достоверности и доказательности рекомендаций [17]

Уровень	Качество научных доказательств: градация по уровням	Класс	Надежность клинических рекомендаций: градация по категориям
I	Доказательства, полученные из систематических обзоров (метаанализов) рандомизированных контролируемых исследований	A	Существуют достаточные доказательства, чтобы рекомендовать для клинического применения
II – 1	Доказательства, полученные из контролируемых исследований с хорошим дизайном без рандомизации	B	Существуют доказательства, чтобы рекомендовать для клинического применения
II – 2	Доказательства, полученные из полужекспериментальных исследований с хорошим дизайном (проспективные или ретроспективные когортные исследования; исследования «случай – контроль»)	C	Имеющиеся данные противоречивы и не позволяют однозначно использовать рекомендации в клинической практике, однако другие факторы могут влиять на принятие решений
II – 3	Доказательства, полученные из неэкспериментальных описательных исследований с хорошим дизайном (сравнительные и корреляционные исследования, описания случаев)	D	Существуют доказательства, чтобы не рекомендовать для клинического применения
III	Доказательства, полученные из сообщений экспертных комитетов или мнений и/или клинического опыта авторитетных специалистов	E	Существуют достаточные доказательства, чтобы не рекомендовать для клинического применения
		L	Существует недостаточно доказательств (количественно или качественно) для применения рекомендации; тем не менее другие факторы могут оказывать влияние на принятие решения

Рекомендации при ведении пациенток с тяжелой АГ [17]:

1. Инфузию сернокислой магнезии ($MgSO_4$) не рекомендуется использовать исключительно в качестве антигипертензивного средства – это противосудорожное средство (I – E).

2. САД должно быть снижено <160 мм рт.ст., ДАД <110 мм рт. ст. (I – A).

3. Начальной антигипертензивной терапией в условиях стационара должен быть нифедипин короткого действия (перорально) (I – A).

4. Альтернативные антигипертензивные препараты включают: нитроглицерин в инфузиях (I – B), метилдопа перорально (I – B), клонидин перорально (III – B; низкая/слабая).

5. Нифедипин и сернокислая магнезия ($MgSO_4$) могут использоваться одновременно с осторожностью (II2–2B).

6. Непрерывный мониторинг состояния плода рекомендуется до стабилизации уровня АД (III–I).

ПРОФИЛАКТИКА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Известно, что чем раньше начаты лечебно-профилактические мероприятия, тем они эффективнее, это играет важную роль в предупреждении развития ПЭ у беременных.

С целью профилактики ПЭ у женщин с высоким и умеренным риском (имеющих более одного фактора) используют низкие дозы АСК (75 мг/сут с 12 нед беременности и до родов) (IB, по рекомендациям Канадского общества – IA) [34–36].

К группе высокого риска развития ПЭ относятся пациентки с гипертензивными нарушениями во время предыдущей беременности, хроническими заболеваниями почек, аутоиммунными заболеваниями: системной красной волчанкой или антифосфолипидным синдромом, сахарным диабетом 1-го или 2-го типа, хронической АГ [8].

К категории умеренного риска развития ПЭ относят женщин с первой беременностью, в возрасте ≥ 40 лет, если интервал между родами превышает 10 лет, индекс массы тела (индекс Кетле) при первом посещении ≥ 35 кг/м², в семейном анамнезе были ПЭ, с многоплодной беременностью [8].

По данным проведенного систематического обзора (2014), применение АСК для профилактики ПЭ в группах высокого риска у беременных уменьшало частоту ПЭ на 24%, синдрома задержки развития плода – на 20%,

преждевременных родов – на 14%, а совокупного неблагоприятного исхода – на 10% [36].

Несомненна также безопасность АСК – применение в дозе 75 мг/сут с 12 нед беременности признано безопасным для матери и плода, препарат не обладает тератогенностью и не увеличивает частоту самопроизвольных аборт. Для предотвращения 1 случая ПЭ необходимо назначение АСК в дозе >80 мг/сут 18 женщинам в группе высокого риска на сроках до 16 нед беременности [20].

При назначении АСК необходимо письменное информированное согласие женщины, так как, в соответствии с инструкцией по применению, прием препарата противопоказан в I и III триместрах беременности.

Беременным с низким содержанием кальция в диете (<600 мг в день) может быть рекомендован дополнительный прием кальция $\geq 1,0$ г в день, что не только вдвое снижает риск развития ПЭ, но и уменьшает материнскую заболеваемость и смертность в группах высокого риска. По данным систематического обзора (2010), применение препаратов кальция для профилактики ПЭ в группах высокого риска у беременных с низким потреблением кальция уменьшало частоту ПЭ на 45%, неонатальной гибели плода – на 10%, а преждевременных родов на 24% (IA) [37]. Следует принять во внимание, что среднее потребление кальция в России – 500–750 мг/сут. Согласно современным нормам, физиологическая потребность беременных составляет ≥ 1000 мг кальция в сутки [3].

Меры, не рекомендованные для профилактики ПЭ: постельный режим, применение антиоксидантов, добавки витаминов С и Е (не только не снижают риск ПЭ, но и могут быть причиной ее более раннего начала и сочетаться с низкой массой тела ребенка при рождении), назначение препаратов магния и цинка, железа и фолиевой кислоты, рыбьего жира, чеснока (в таблетках), использование диуретиков, ограничение потребления соли [3, 8, 10, 17, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение современных подходов к ведению женщин на прегравидарном этапе и во время беременности, использование безопасных и эффективных антигипертензивных препаратов, проведение мероприятий по профилактике гестационных осложнений, ассоциированных с АГ, позволяют существенно улучшить исходы беременности, а также положительно повлиять на отдаленный прогноз для матери и ребенка.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

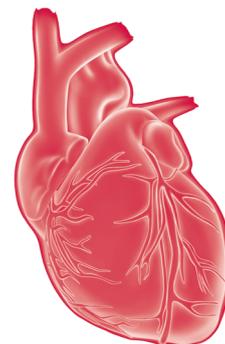
Чулков Василий Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
E-mail: vschulkov@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартош Л.Ф., Дорогова И.В. Артериальные гипертензии у беременных. Н. Новгород : ДЕКОМ, 2007. 148 с.
2. Богданов С.В., Волкова Э.Г., Вереина Н.К. и др. Артериальная гипертензия у беременных. Терапевтические аспекты проблемы. Челябинск: Изд-во «Челябинская государственная медицинская академия», 2010. 196 с.
3. Гипертензия во время беременности. Преэклампсия. Эклампсия. Клинический протокол. М.: Проект «Мать и дитя», 2012. 44 с.
4. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2013. №4 (102). Приложение 1. 40 с.
5. European Society of Cardiology. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2011. Vol. 32. P. 3147–3197.
6. Hypertensive disorders of pregnancy. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guidelines Program, 2013. 24 p.
7. Hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. 2013. Vol. 122. P. 1122–1131.
8. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline / Published by the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. London: 27 Sussex Place, Regents Park, 2011. 295 p.
9. Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy: Report of the National High Blood Pressure // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. Vol. 183 (1). P. S1–22.
10. Макаров О.В., Ткачева О.Н., Волкова Е.В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 130 с.
11. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К. и др. Оценка взаимосвязи клинико-генетических факторов с осложнениями и исходами беременности у женщин с преэклампсией на фоне хронической артериальной гипертензии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 6. С. 4–8.
12. ACOG practice bulletin no. 125, February 2012. Chronic hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee on Practice Bulletins Obstetrics. 2012. Vol. 119. P. 396–407.
13. Макаров О.В., Волкова Е.В., Джохадзе Л.С. Клинические аспекты преэклампсии // Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011. № 4. С. 29–35.
14. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Чухарева Н.А. и др. Спорные вопросы артериальной гипертензии в период беременности // Фарматека. 2012. № 4. С. 20–26.
15. Ткачева О.Н., Макаров О.В., Шифман Е.М. и др. Алгоритмы диагностики и лечения артериальной гипертензии у беременных // Гинекология. 2010. № 4. С. 36–39.
16. Lowe S.A., Brown M.A., Dekker G. et al. Guidelines for the management of hypertension disorders of pregnancy, 2008, Society of Obstetric medicine of Australia and New Zealand // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2009 (Jun). Vol. 49 (3). P. 242–246.
17. Magee L.A., Pels A., Helewa M. et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy // Pregn. Hypertens. 2014. Vol. 4. P. 105–145.
18. Кардиология: национальное руководство // под ред. Е. В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.
19. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
20. Tranquilli A.L., Dekker G., Magee L. et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP // Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health. 2014; Vol. 4. P. 97–104.
21. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России. Москва : Рашин Продакшн, 2007. 136 с.
22. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 12.01.2016) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 N 27960).
23. Оганов Р.Г., Ткачева О.Н. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России: вопросы диагностики и классификации (по результатам многоцентрового исследования ДИАЛОГ II) // Акушерство и гинекология. 2010. №5. С. 42–48.
24. Оганов Р.Г., Ткачева О.Н. Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России «ДИАЛОГ II»: анализ лечебной тактики (по результатам многоцентрового исследования ДИАЛОГ II) // Акушерство и гинекология. 2010. №6. С. 30–36.
25. Стрюк Р.И., Бухонкина Ю.М., Сокова Е.А. и др. Фармакотерапия и анализ течения беременности и перинатальных исходов у женщин с артериальной гипертензией // Кардиология. 2009. № 12. С. 29–32.
26. Сухих Г.Т., Оганов Р.Г., Ткачева О.Н. и др. Результаты Российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Лечебно-диагностическая тактика ведения беременных с артериальной гипертензией в России «ДИАЛОГ II» // Артериальная гипертензия. 2010. №1. С. 45–51.
27. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Артериальная гипертензия у беременных. Антагонисты кальция. Москва : ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2010. 148 с.
28. Стрюк Р.И. Артериальная гипертензия и беременность // Российский медицинский журнал. 2008. № 5. С. 49–52.

29. Чухарева Н.А., Рунихина Н.А., Есян Р.М. и др. Беременность и три основные проблемы современных женщин: ожирение, диабет и артериальная гипертензия (в помощь практикующему врачу) // *Consilium Medicum*. 2014. Т.16. № 6. С. 5–8.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 623: emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period // *Obstet Gynecol*. 2015. Vol. 125 (2). P. 521–525.
31. Moussa H.N., Arian S.E., Sibai B.M. et al. Management of hypertensive disorders in pregnancy // *Women's Health*. 2014. Vol. 10 (4). P. 385–404.
32. Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. и др. Оценка взаимосвязи достижения целевого артериального давления с осложнениями и исходами беременности при артериальной гипертензии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. № 6. С. 23–27.
33. Gillon T.E.R. Pels A., von Dadelszen P. et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review of International Clinical Practice Guidelines // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (12). P. e113715.
34. Вереина Н.К., Чулков В.С. Ацетилсалициловая кислота – «палитра возможностей» в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний // *Русский медицинский журнал*. 2015. № 5. С. 288–292.
35. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C. et al. Kingdom Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2013. CD006780.
36. Henderson J.T., Whitlock E.P., O'Connor E. et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med*. 2014. Vol. 160. P. 695.
37. Hofmeyr G.J., Lawrie T.A., Atallah A.N. et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Vol. 6: CD001059

Современные возможности комбинированной терапии артериальной гипертензии: как улучшить прогноз жизни кардиологическому больному?



В.П. Михин

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России

В статье рассмотрены причины неэффективности терапии артериальной гипертензии (АГ). Обоснована необходимость адекватной комплексной терапии АГ с использованием двух гипотензивных препаратов. Указаны органопротективные эффекты рамиприла у больных с АГ, особенности его влияния на центральную гемодинамику, суточный профиль артериального давления. С учетом результатов международных исследований доказана эффективность комбинации рамиприла и гидрохлоротиазида для лечения АГ и профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова:

артериальная гипертензия, комбинированная терапия, рамиприл, гидрохлоротиазид, профилактика сердечно-сосудистых осложнений

Modern possibilities of combination therapy of hypertension – how to improve life prognosis of cardiac patients?

V.P. Mikhin

Kursk State Medical University

The article describes the causes of failure of therapy of arterial hypertension (AH). The necessity of an adequate combination therapy of hypertension with two antihypertensive drugs. Shown organoprotective effects of ramipril in patients with AH, particularly its impact on central hemodynamics, circadian blood pressure profile. Taking into account international research results proved the effectiveness of the combination of ramipril and hydrochlorothiazide for the treatment of AH and the prevention of cardiovascular complications.

Keywords:

arterial hypertension, combination therapy, ramipril, hydrochlorothiazide, prevention of cardiovascular complications

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает оставаться одной из самых распространенных патологий среди взрослого населения нашей страны: до 44% лиц старше 18 лет имеют ту или иную форму АГ, при этом развитие АГ и поражение органов-мишеней, как правило, наблюдаются у людей трудоспособного возраста [1, 2]. При этом АГ продолжает оставаться ключевым фактором риска развития поражения органов-мишеней с формированием ассоциированных заболеваний, ведущих к фатальным исходам [3] и нефатальным

осложнениям [4]. В частности, в России, как и в других развитых странах, АГ является ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), фактически увеличивая риск ее развития в 2,5 раза, а при сочетании с сахарным диабетом (СД) – в 3–4 раза [5].

Не вызывает сомнения давно доказанная необходимость коррекции артериального давления (АД) у лиц с АГ. Однако, несмотря на очевидную необходимость его коррекции, частота систематического (постоянного) приема гипотензивных препаратов больными с АГ в нашей стране

составляет 40–60%, а частота достижения целевых значений АД в российской популяции больных с АГ не превышает 15% у мужчин и 30% у женщин [1, 6].

Одной из причин неэффективного контроля АД в нашей стране является неоправданно высокая доля назначения монотерапии и неоправданно низкая доля использования комбинированной терапии АГ. По данным исследования ЭССЕ РФ в нашей стране, среди больных АГ, получающих гипотензивную терапию, только 33,8% мужчин и 35,6% женщин принимают 2 препарата [1], в то время как, по данным международных исследований, потребность в 2 и более антигипертензивных препаратах (АГП) составляет от 78% (ASCOTBPLA [7]) до 92% (LIFE [8]).

Метаанализ более 40 исследований по лечению АГ показал, что сочетание 2 АГП снижает АД в 5 раз эффективнее, чем удвоение дозы одного стартового препарата [9], в большей степени способствует профилактике поражения органов-мишеней и развития ассоциированных заболеваний [10], чем при монотерапии, а назначение фиксированных комбинаций позволяет сократить побочные эффекты и повысить приверженность к лечению [11, 12].

Выбор между моно- и комбинированной терапией является ключевым вопросом в тактике лечения АГ. В соответствии с современными российскими и европейскими рекомендациями, тактика стартовой терапии АГ определяется степенью общего риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [13, 14]. Монотерапия в качестве стартовой назначается только при наличии у пациента низкого и среднего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений; при высоком или очень высоком риске лечение АГ начинают с комбинированной терапии, включающей 2 АГП (см. рисунок).

К сожалению, в реальной амбулаторной практике бытует иллюзорное представление о распространенности больных с высоким и очень высоким риском, что зачастую приводит к недооценке степени тяжести общего риска ССЗ, в результате чего при лечении таких больных используется монотерапия, которая даже при достижении целевых уровней АД не позволяет оказывать необходимое эффективное воздействие на прогрессирование поражения органов-мишеней. При этом наличие среди лиц с АГ большой доли больных с высокой и очень высокой степенью риска было подтверждено рядом эпидемиологических исследований в России [15, 16]. Согласно этим данным, 80% больных АГ – это пациенты высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Хочется особо отметить, что независимо от степени гипертензии, при наличии хотя бы 3 факторов риска (например, курящий мужчина 47 лет с абдоминальным ожирением, страдающий АГ с АД 150/100 мм рт.ст.) или присутствии субклинических поражений органов-мишеней, хронической болезни почек III стадии и выше, сердечно-сосудистых или цереброваскулярных болезней, СД, наличия АГ III степени независимо от числа факторов риска, или присутствии 1–2 факторов риска при АГ II степени пациента уже относят к больным с высоким или очень высоким риском ССЗ. В этих случаях стартовая гипотензив-

ная терапия обязательно должна включать 2 препарата (см. таблицу).

Именно у таких больных прогнозируется максимально высокий риск ССЗ и наступают фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения. Другими словами, тяжесть их заболевания определяется не клиническим состоянием на данный момент, а крайне неблагоприятным прогнозом жизни. Именно поэтому больным с АГ высокого и очень высокого риска уже на старте лечения показана комбинированная терапия, которая влияет сразу на несколько патогенетических звеньев АГ. Это обеспечивает лучший контроль АД и более эффективную защиту органов-мишеней, в конечном итоге позволяя снизить риск ССЗ и улучшить прогноз жизни этих пациентов.

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ, «комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП». Всем требованиям, предъявляемым к рациональной комбинации, отвечает наиболее часто используемая в отечественной практике комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и тиазидного диуретика (ТД).

Различия между многочисленными комбинациями иАПФ и ТД связаны с разными свойствами иАПФ. Одним из хорошо зарекомендовавших себя иАПФ, имеющих большую доказательную базу, является рамиприл. Рамиприлат, активный метаболит рамиприла – липофильное вещество и по этому свойству превосходит периндоприлат, эналаприлат, обеспечивая его лучшее проникновение, стабильное содержание в тканях, в том числе в систему сосудистого эндотелия, что обеспечивает стойкое влияние на ренин-ангиотензиновую систему. Длительный период полувыведения позволяет обойтись однократным приемом препарата в сутки, а его сочетанная экскреция с мочой (60%) и желчью (40%) позволяет обеспечить стабильность фармакокинетики препарата при нарушении функции почек, сопутствующей АГ. Почками выделяются следующие иАПФ: лизиноприл, каптоприл, эналаприл, периндоприл. В основе действия рамиприла лежат ингибция образования ангиотензина II, уменьшение высвобождения норадреналина, снижение инактивации брадикинина, ускорение синтеза простагландинов в эндотелии артерий (простагландины I₂, E₂), стабилизация активности брадикининовых рецепторов, что активирует синтез оксида азота [17]. Ангиотензин II активирует ингибитор активаторов плазминогена, в результате чего повышается фибринолитическая активность крови, служащая фактором риска ИБС [18, 19]. К тому же иАПФ стимулируют эндогенный фибринолиз. Рамиприл ослабляет процесс трансформации моноцитов в макрофаги и миграцию этих клеток, может стабилизировать бляшки, уменьшая вероятность их повреждения и сосудистой окклюзии [20].

Рамиприл является высокоэффективным гипотензивным средством, нормализующим как уровень АД, так и его суточный профиль. Влияние рамиприла на уровень АД оценивалось в исследовании CARE, в котором 11 100 па-

циентам с АГ I–II степени рамиприл назначали однократно в дозе 2,5–10 мг/сут в течение 8 нед. Согласно протоколу исследования, 68,5% больных имели систоло-диастолическую гипертензию, а 20,2% пациентов – изолированную систолическую гипертензию. Средний возраст всех больных составлял 55,7 года. У больных с систоло-диастолической гипертензией критерием оценки лечения было снижение диастолического АД (ДАД) ≤ 90 мм рт.ст. или ≥ 10 мм рт.ст. по сравнению с исходным. У больных с изолированной систолической гипертензией критерием оценки служило снижение систолического АД (САД) ≤ 140 мм рт.ст. или ≥ 20 мм рт.ст. по сравнению с исходным.

У больных с систоло-диастолической гипертензией терапия рамиприлом привела к снижению САД со $166,9 \pm 0,2$ до $145,7 \pm 0,2$ мм рт.ст. ($-21,3$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$) и ДАД со $102,3 \pm 0,1$ до $88,5 \pm 0,1$ мм рт.ст. ($-13,8$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$). У больных изолированной систолической гипертензией САД после лечения снизилось со $166,5 \pm 0,4$ до $149,1 \pm 0,5$ мм рт.ст. ($-17,5$; $p < 0,0001$), а ДАД – с $84,9 \pm 0,2$ до $81,6 \pm 0,2$ мм рт.ст. ($-3,3$; $p < 0,0001$). У больных с систоло-диастолической гипертензией лечение было эффективным в 86% случаев, у больных с изолированной систолической гипертензией – у 70,4%.

Статистически значимый антигипертензивный эффект был достигнут через 2 нед и сохранялся до конца 8-недельного исследования. При этом наиболее значительное снижение АД отмечено у пациентов пожилого возраста, достигших целевого уровня ДАД (< 90 мм рт.ст. или его снижения на 10 мм рт.ст. и более) в 87,2% случаев. В конце исследования доза рамиприла чаще всего составляла 2,5–5 мг (37,8–37,4% больных соответственно) [21].

Результаты указанного исследования подтвердили высокую антигипертензивную эффективность и безопасность рамиприла у большого количества больных, находившихся под наблюдением врачей общей практики. Монотерапия рамиприлом 1 раз в день была эффективной во всех группах больных, в том числе у пациентов с изолированной систолической гипертензией и пожилых людей, хотя предполагалось, что последние могут оказаться рефрактерными к лечению иАПФ.

В рамках HOPE [22] была показана способность рамиприла существенно уменьшать число найт-пикеров (больных с ночным повышением АД).

В одном из наиболее масштабных исследований в кардиологии – исследовании HOPE, выполненном при участии 9297 пациентов с высоким риском ССЗ (с наличием сосудистых заболеваний или СД в сочетании с одним или более фактором риска), не страдающих скрытой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) или сердечной недостаточностью (СН) [22–24], было показано, что прием рамиприла (2,5–10 мг/сут 1 раз в день) в течение 5 лет приводил к снижению уровня смертности от сердечно-сосудистых событий, риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта у пациентов с высоким риском ССЗ. В частности, отмечено уменьшение риска ССЗ на 22%: сердечно-сосудистая смертность снизилась на 26%, частота ИМ – на 20%, инсульта – на 32% (фатального – на 61%),

риск смерти от любых причин – на 16%, риск реваскуляризации – на 15%, риск остановки сердца – на 37%, риск СН – на 23% и диабетических осложнений – на 16%.

При первом взгляде на полученные результаты создается впечатление, что выраженность гипотензивного эффекта рамиприла в исследовании HOPE невелика. Следует, однако, учитывать, что больные АГ к моменту включения в исследование, как правило, получали адекватное лечение, о чем свидетельствовало их среднее АД – 139/79 мм рт.ст. на момент начала исследования. Кроме того, только 47,6% пациентов в группе, получающей рамиприл, имели АГ. Эффективность рамиприла в профилактике осложнений связана с его так называемым тканевым эффектом, в частности с органо- и вазопротекторным действием: влиянием на пролиферацию гладкомышечных клеток, улучшением эндотелиальной функции, регрессией гипертрофии ЛЖ, усилением фибринолиза и стабилизацией атеросклеротических бляшек.

При наличии СД у включенных в исследование больных (3577 человек), согласно результатам исследования MICRO-HOPE [25], лечение рамиприлом ассоциировалось со снижением относительного риска ИМ на 22%, инсульта – на 33%, сердечно-сосудистой смерти – на 37%, смерти от любых причин – на 24%, реваскуляризации – на 17% и нефропатии – на 24%, что свидетельствует об ангио- и нефропротективном эффекте препарата. Риск развития СД снизился на 34%, уменьшился и уровень гликемии натощак [26]. При этом препарат проявлял свою плейотропную активность независимо от пола и возраста пациента, а у лиц старше 70 лет эти эффекты рамиприла проявлялись даже несколько в большей степени [27]. Указанная активность не зависела от характера ССЗ в анамнезе, степени АГ, наличия и выраженности микроальбуминурии, особенностей сахароснижающей терапии: применения инсулина или пероральных сахароснижающих средств, типа СД. В более поздних исследованиях было показано, что длительный прием рамиприла у лиц с СД снижает выраженность протеинурии либо замедление ее прогрессирования [28].

Выполненное после окончания исследования HOPE в течение 2,6 года наблюдение за 4528 пациентами (HOPE-TOO), продолжившими прием рамиприла, в 72% случаев выявило дополнительное снижение относительного риска ИМ на 19%, реваскуляризации – на 16% и СД – на 34% [29]. При этом снижение частоты сосудистых осложнений не зависело от уровня исходного риска и характера сочетанной терапии, включающей статины, ацетилсалициловую кислоту, β -адреноблокаторы. Обращает на себя внимание тот факт, что после окончания основного исследования большая часть пациентов продолжила прием рамиприла, а это свидетельствует о достаточно высокой приверженности к лечению рамиприлом. Рамиприл в равной степени оказался эффективным как у мужчин, так и женщин во всех возрастных группах пациентов, однако, учитывая, что у пожилых людей частота неблагоприятных исходов выше, чем у молодых, прием рамиприла ассоциировался с большим снижением абсолютного риска ССЗ.

Выполненное в рамках HOPE исследование SECURE (732 больных), включающее оценку изменения толщины комплекса интима–медиа сонной артерии [30], показало замедление скорости утолщения комплекса: в группе плацебо она составила 0,0217 мм/год, в группе пациентов, принимавших рамиприл в дозе 2,5 мг/сут, – 0,0180 мм/год и в дозе 10 мг/сут – 0,0137 мм/год ($p=0,033$). Относительное замедление прогрессирования атеросклеротического процесса в группе рамиприла в дозе 10 мг/сут оказалось на 37% более выраженным по сравнению с плацебо. Доказано антиатеросклеротическое действие рамиприла, замедляющего темп прогрессирования атеросклеротического процесса, что, несомненно, позитивно сказывается на течении ССЗ [30].

Кроме этого, в исследованиях было показано, что рамиприл в большей степени, чем атенолол, способствует независимому от степени снижения АД регрессу гипертрофии ЛЖ [31]. Рамиприл также проявляет нефропротективные свойства, снижая риск нарастания альбуминурии на 13% [32], замедляя темпы ухудшения клубочковой фильтрации и уменьшая частоту удвоения уровня креатинина в сыворотке крови [33]. Следует отметить, что рамиприл проявляет нефропротективные свойства как при диабетической нефропатии, так и при нефропатиях недиабетического генеза (исследование REIN, 2387 пациентов), что проявляется снижением на 50% риска перехода болезни почек в терминальную стадию [34].

В исследовании APRES было показано, что длительная (33 мес) терапия рамиприлом пациентов, перенесших коронарную реваскуляризацию, с бессимптомной или формирующейся СН, приводит к снижению риска развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, ИМ, СН) на 58% [35].

В исследовании AIRE изучалось влияние рамиприла на выживаемость больных с СН после острого ИМ. У больных, принимавших рамиприл, общая смертность снизилась на 27%, риск внезапной смерти – на 30% [36–38].

Преимущества рамиприла перед другими иАПФ были продемонстрированы в опубликованном исследовании канадских авторов, которое включало 7512 пациентов старше 65 лет с острым ИМ. Сравнивали показатели годичной выживаемости на фоне терапии различными иАПФ. В отличие от эналаприла, периндоприла, фозиноприла, каптоприла, квинаприла и лизиноприла применение рамиприла ассоциировалось с лучшей выживаемостью пациентов [39].

При этом другие ключевые представители иАПФ (эналаприл, периндоприл) не показали снижения смертности у больных с высоким риском ССЗ. В то же время периндоприл продемонстрировал высокую эффективность в снижении риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений. В частности, в исследовании EUROPA [40] оценивалась эффективность периндоприла при его применении в течение 3,7 года у 12 218 пациентов, имеющих стабильную ИБС (допускалось наличие ИМ более чем за 3 мес до скрининга или ангиопластики более чем за 6 мес до скрининга) без признаков СН и выраженной АГ (больные с тяжелой и неконтролируемой АГ исключались,

если САД >180 мм рт.ст. или ДАД >100 мм рт.ст.). Больные с признаками почечной недостаточности или планируемой реваскуляризацией сосудов в исследование не включались. Регистрировались смертность от сердечно-сосудистых причин, частота нефатального ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией, а также суммарный показатель общей смертности, частота госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, частота реваскуляризации (шунтирования коронарной артерии или чрескожной реваскуляризации), инсульта и госпитализации по поводу СН. При анализе результатов наблюдения за больными установлено, что у пациентов с ИБС периндоприл снижал риск смерти от сердечно-сосудистых причин (включая ИМ и остановку сердца) на 20%, риск сердечно-сосудистой смертности – на 14% (статистически недостоверно), риск несмертельного ИМ – на 22%, риск общей смертности – на 11% (статистически недостоверно), риск остановки сердца – на 46%, частоту госпитализаций по поводу декомпенсации хронической СН – на 39% [41, 42]. Причем эффективность периндоприла не зависела от наличия АГ. В свою очередь исследование PROGRESS (включавшее 6105 пациентов, перенесших в течение последних 5 лет транзиторную ишемическую атаку, ишемический или геморрагический инсульт) показало то, что периндоприл (4 мг) в комбинации с индапамидом (2,5 мг) снижал риск инсульта на 43%, нефатального ИМ и смерти от сердечно-сосудистых осложнений – на 35% [43].

Таким образом, рамиприл является единственной молекулой среди иАПФ, снижающей сердечно-сосудистую смертность у пациентов с высоким риском ССЗ (доказано в исследовании HOPE). Препарат существенно превосходит других представителей иАПФ по улучшению прогноза жизни (выживаемости) у больных с высоким риском после ИМ, обладает широким спектром лечебных эффектов: высокая антигипертензивная, антиатеросклеротическая эффективность, нефропротективная активность, способность снижать риск инсульта, риск развития СД и его осложнений.

Одной из наиболее популярных комбинаций при комплексном использовании 2 гипотензивных средств является пара – иАПФ и ТД, которую отличают взаимное потенцирование эффектов, низкий риск нежелательных явлений в связи с воздействием указанных средств на ключевые патогенетические механизмы АГ и способностью иАПФ нивелировать побочные эффекты ТД [44]. В частности, гидрохлоротиазид (ГХТ) в составе комбинации с рамиприлом существенно усиливает гипотензивные свойства последнего и позволяет в значительно большем числе случаев достигнуть целевого АД [45].

Конечно, для лечения АГ ТД используются в невысоких дозах, тем не менее в определенной мере они могут способствовать некоторой активации рениновой системы, усилению экскреции калия с мочой, задержке мочевой кислоты в организме, могут оказать неоднозначное негативное влияние на усвоение тканями глюкозы, в то же время иАПФ существенно снижают активность ренин-ангиотензиновой системы, препятствуют потере калия за счет опосредованного влияния на уровень аль-

достерона, способствуют улучшению углеводного обмена, нивелирует задержку мочевой кислоты [46]. Сочетание иАПФ и ТД оправдано, а их гипотензивная и органопро- тивная эффективность была доказана многочислен- ными зарубежными и российскими исследованиями. В частности, сочетанное применение рамиприла и ГХТ сопровождается, в отличие от монотерапии указанными средствами, более ранним стабильным достижением це- левого уровня АД в сочетании с благоприятным суточным профилем [47].

Наиболее часто используемыми и, следователь- но, наиболее изученными представителями диуретиков в клинических исследованиях являются ГХТ, индапамид и хлорталидон. Эффективность лечения ТД в отношении снижения АД и уменьшения сердечно-сосудистой смерт- ности доказана в многочисленных контролируемых срав- нительных рандомизированных исследованиях, а также результатами метаанализов.

Однако, несмотря на признание клинической цен- ности этого класса препаратов, в последние годы их эф- фективность подвергалась сомнению. И прежде всего это было связано с обсуждением их метаболических эф- фектов и попыткой найти аргументы в пользу реального преимущества какого-либо одного из них с точки зрения эффективности и безопасности.

В российских рекомендациях 2010 г. по диагностике и лечению АГ отмечено, что «лечение высокими дозами ТД (ГХТ 50–100 мг/сут) способно ухудшать показатели углеводного, липидного, пуринового обмена и снижать уровень калия в плазме крови. Но следует отметить, что использование низких доз ТД (ГХТ 12,5–25 мг/сут) в больших рандомизированных клинических исследова- ниях не сопровождалось ростом числа новых случаев СД и повышением величины уровня общего холестерина сы- воротки крови по сравнению с плацебо. Поэтому клини- ческое значение возможного отрицательного влияния ТД на метаболические показатели, скорее всего, невелико. Однако не следует назначать ГХТ в дозе ≥ 25 мг/сут в виде монотерапии. Эффективность и безопасность низких доз

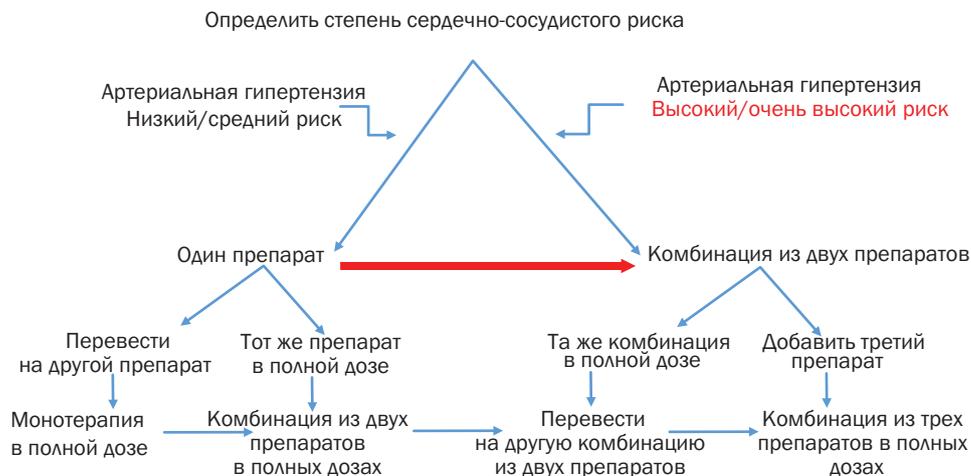
ТД, особенно в составе комбинированной терапии с бло- каторами рецепторов ангиотензина II или иАПФ, не ста- вятся под сомнение» [48].

Европейские рекомендации по лечению АГ 2013 г. подтверждают, что «оспорено утверждение, что такие диуретики, как хлорталидон или индапамид, более пред- почтительны, чем традиционные ТД типа ГХТ. В метаана- лизах, в которых был сделан вывод, что ГХТ хуже снижает амбулаторное АД, чем другие препараты, или уменьшает частоту конечных точек хуже, чем хлорталидон, было включено ограниченное число исследований, а прямые сравнительные исследования разных диуретиков в них вообще не вошли (крупных рандомизированных иссле- дований по этому вопросу нет). В исследовании по кор- рекции множественных факторов риска (MRFIT) сравне- ние хлорталидона и ГХТ проводилось без рандомизации; кроме того, хлорталидон применялся в более высоких дозах, чем ГХТ. Следовательно, рекомендаций по выбору какого-то конкретного препарата из группы диуретиков нет» [13]. Таким образом, ТД и ГХТ сохранили свое значе- ние в лечении АГ с момента своего создания.

Неблагоприятные метаболические эффекты мини- мально выражены при использовании ТД в низких дозах. ГХТ – один из наиболее изученных диуретиков, он вхо- дит в большинство фиксированных комбинаций АГП и в настоящее время остается одним из наиболее важных препаратов для снижения АД, достоверно уменьшая риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, комбинация рамиприла с ГХТ обеспе- чивает высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость (рамиприл нивелирует побоч- ные эффекты ГХТ), а это в сочетании с особенностями фармакокинетики препаратов, позволяющей применять их 1 раз в сутки, обуславливает высокую приверженность к лечению при их использовании [49].

В 2016 г. в арсенале практического врача появилась еще одна фиксированная комбинация рамиприла и ГХТ – Рамазид Н (СиЭнВиТи, входящий в группу Ксантис Фарма).



Алгоритм выбора тактики стартовой терапии [13, 14]

Это генерический препарат с доступной стоимостью лечения и доказанной биоэквивалентностью.

Учитывая широкую распространенность высокого и очень высокого риска у лиц АГ и, соответственно, большую потребность в назначении комбинированной терапии АГ, следует отметить необходимость более широкого применения фиксированных комбинаций АГП для лечения АГ. Одной

из наиболее эффективных комбинаций, отличающихся органопротективными эффектами, хорошей переносимостью и высокой приверженностью к терапии, улучшающей долгосрочный прогноз для больных АГ, может выступать комбинация иАПФ, в частности рамиприла и ГХТ. Так как именно улучшение прогноза у каждого конкретного пациента является первостепенной задачей кардиолога и терапевта.

Стратификация риска у больных с артериальной гипертензией [14]

Другие факторы риска, бессимптомное поражение органов-мишеней или ассоциированные заболевания	Артериальное давление, мм рт.ст.		
	АГ I степени САД 140–159 или ДАД 90–99	АГ II степени САД 160–179 или ДАД 100–109	АГ III 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 факторов риска	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Субклиническое ПОМ, ХБП III степени или СД	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ССЗ, ЦВБ, ХБП ≥IV степени или СД с ПОМ или факторами риска	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание. АД – артериальное давление, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, ПОМ – поражение органов-мишеней, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Михин Вадим Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: mikhinvp@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогада С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Карпов Р.С. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскул. Тер. и профилактика. 2014. Т. 4 (13). С. 4–14.
2. Калинина А.М., Шальнова С.А., Гамбарян М.Г., Егнян Р.А., Муромцева Г.А., Бочкарева Е.В., Ким И.В. Эпидемиологические методы выявления основных хронических неинфекционных заболеваний и факторов риска при массовых обследованиях населения: метод. пособие / под редакцией проф. Бойцова С.А. М., 2015. 96 с.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н., Трубачева И.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. Т. 10 (54): 4–12.
4. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Капустина А.В. Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в Российской популяции // Системные гипертензии. 2014. Т. 11, № 4. С. 17–21.
5. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Имаева А.Э., Лукьянов М.М. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения: ассоциации с возрастом и факторами риска // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2015. Т. 14, № 4. С. 44–51.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В. и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993–2013 гг.) // Сердце. 2015. Т. 14, № 6 (86). С. 389–396.
7. Dahlof B., Sever P., Wedel H. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus

atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366: 895–906.

8. Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.

9. Wald D.S., Law M., Morris J.K., Bestwick J.P., Wald N.J. Combination therapy vs. monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11 000 participants from 42 trials // *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122. P. 290–300.

10. Corrao G., Parodi A., Zamboni A., Heiman F. et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice // *J. Hypertens.* 2010. Vol. 28. P. 1584–1590.

11. Карпов Ю.А. Новые рекомендации по артериальной гипертензии РМОАГ/ВНОК 2010 г.: вопросы комбинированной терапии // *РМЖ. Кардиология (Прил.)*. 2010. Т. 22. 1290–1297.

12. Кисляк О.А., Похильченко М.В., Шелудько Ю.В. и др. Рациональный подход к назначению комбинированной терапии при артериальной гипертензии: современные рекомендации и собственный опыт // *Кардиология*. 2014. Т. 6. С. 81–85.

13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*. 2013. Vol. 31 (7). P. 1281–1357.

14. Диагностика и лечение артериальных гипертензий. Национальные рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии // *Кардиол. вестн.* 2015. Т. 10 (1). С. 1–30.

15. Концевая А.В., Шальнова С.А. Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2015. Т. 14. № 6. С. 54–58.

16. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Константинов В.В. и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследования 1993–2013 гг.) // *Сердце*. 2015. Т. 14 (6). С. 389–396.

17. Белоусов Ю.Б., Лепяхин В.К., Кукес В.Г. Клиническая фармакология : национал. рук-во. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. P. 387–394.

18. Fogo A.B. New insights into the renin-angiotensin system and hypertensive renal disease // *Curr. Hypertens Rep.* 1999. Vol. 1. P. 187–194.

19. Brown NJ, Vaughan DE. Prothrombotic effects of angiotensin // *Adr. Int. Med.* 2000. Vol. 45. P. 414–429.

20. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 145–153.

21. Kaplan N.M. The CARE Study: a postmarketing evaluation of ramipril in 11100 patient. The Clinical Altace Real-World Efficacy (CARE) Investigators // *Clin. Ther.* 1996. Vol. 18. P. 658–670.

22. Svensson P., De Faire U., Sleight P., Yusuf S., Ostergren J. Comparative Effects of Ramipril on Ambulatory and Office Blood Pressures A HOPE Substudy // *Hypertension* 2001. Vol. 38. P. 28–32.

23. Bosch J., Yusuf S., Pogue J. et al. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial // *BMJ*. 2002. Vol. 324 (7339). P. 699–702.

24. Arnold J., Yusuf S., Young J. et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation study // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 1284–1290.

25. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // *Lancet*. 2000. Vol. 355. P. 253–259.

26. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B., Pogue J., Bosch J., Wolfenbutter B.H.R., Zinman B., for the HOPE Study investigators. Ramipril and the development of diabetes // *JAMA*. 2001. Vol. 286. P. 1882–1885.

27. Gianni M., Bosch J., Pogue J. et al. Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients // *Eur. Heart J.* 2007. Vol. 28 (11). P. 1382–1388.

28. Кравчун П. Г., Кадыкова О. И. Клинические, гемодинамические и биохимические эффекты рамиприла у больных сахарным диабетом 2-го типа и артериальной гипертензией // *Международ. мед. журн.* 2012. № 3. С. 43–47.

29. HOPE/HOPE-T00 Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: Results of the HOPE study extension // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 1339–1346.

30. Lonn E., Yusuf S., Dzvik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The Study to Evaluate Carotid Ultrasound Changes in Patients Treated with Ramipril and Vitamin E (SECURE) // *Circulation*. 2001. Vol. 103. P. 919–925.

31. Lonn E., Shaikholeslami R., Yi Q. et al. Effects of ramipril on left ventricular mass and function in cardiovascular patients with controlled blood pressure and with preserved left ventricular ejection fraction: a substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation // *Trial. J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. Vol. 43 (12). P. 2200–2206.

32. Mann J., Gerstein H., Yi Q. et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14 (3). P. 641–647.

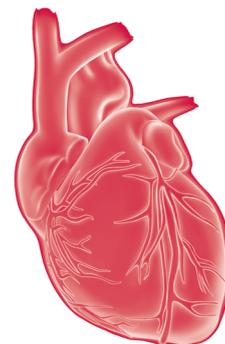
33. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric non-diabetic nephropathy // *Lancet* 1997. Vol. 349. P. 1857–1863.

34. Remuzzi G., Chiurciu C., Rugginenti P. Proteinuria predicting outcome in renal disease: Nondiabetic nephropathies // *Kidney Int.* 2004. Vol. 55, suppl. 92. P. S90–S96.

35. Kjoller-Hansen L., Steffensen R., Grande P. The angiotensin-converting enzyme inhibition postpostrevascularization study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000. Vol. 35 (4). P. 881–888.

36. Ball S., Hall A., Mackintosh A., Winter C. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure // *Lancet*. 1993. Vol. 342. P. 831–828.
37. Cleland J., Erhardt L., Murray J., Hall A., Ball S. on behalf of the AIRE study investigators. Effect of ramipril on morbidity and mode of death among survivors of acute myocardial infarction with clinical of heart failure. A report from the AIRE Study Investigation // *Eur. Heart J.* 1997. Vol. 18. P. 41–51.
38. Garg R., Yusuf S. Overview randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure // *JAMA*. 1995. Vol. 273. P. 1450–1456.
39. Pilote L., Abrahamowicz M. et al. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? // *Ann. Intern. Med.* 2004. Vol. 141 (2). P. 102–112.
40. EUROpean trial on reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomised, double blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 782–788.
41. Gomma A.H., Fox K.M. on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2001; Vol. 15. P. 169–179.
42. Gomma A.H., Fox K.M. on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies // *Cardiovasc. Drug Ther.* 2001. Vol. 15. P. 169–179.
43. PROGRESS Collaborative Group. Effects of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. P. 475–484.
44. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М., 2007.
45. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomized trials // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 152715–45.
46. Пристром М.С. Артериальная гипертония у пожилых: особенности терапии и реабилитации. Минск, 2012.
47. White W., Cleveland J., Roller R. Utilite of semiautomatic clinical and 24-h ambulatory blood pressure measurements to evaluate combination therapy: the ramipril-Hydrochlorothiazide Hypertension Trial // *J. Hum. Hypertension*. 2008; Vol. 22: P. 559–568.
48. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертонии. 2010. № 3. С. 5–26.
49. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Велижанина Е.С., Рудаков А.В., Жупанова Т.С. Опыт применения фиксированных комбинаций рамиприла и гидрохлортиазида у пациентов артериальной гипертонией с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений // *Рационал. фармакотер. в кардиологии*. 2011. Т. 7 (4). С. 426–430.

Персонализированный подход: в фокусе современной стратегии повышения приверженности к лечению



**И.А. Золотовская^{1, 2},
Д.В. Дупляков^{1, 3}**

¹ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 9»

³ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Статья посвящена проблеме приверженности пациентов к длительному лечению артериальной гипертензии в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями. Рассматриваются персонализированно ориентированная стратегия с оценкой клинического и социально-экономического статусов пациента и использование лекарственных препаратов с доказанной эффективностью, что позволяет формировать высокую приверженность к терапии.

Ключевые слова:

гипертоническая болезнь, приверженность, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, статины

The patient-specific approach: in focus of modern strategy of compliance increasing

**I.A. Zolotovskaja^{1, 2},
D.V. Duplyakov^{1, 3}**

¹ Samara State Medical University

² Samara City Polyclinic # 9

³ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

The paper is devoted to a problem of patients' compliance to long-term treatment of arterial hypertension in combination with various associated diseases. Are considered the oriented strategy with an assessment of the clinical and social and economic statuses of the patient also use of medicines with the proved efficiency is personified that allows to create high level of compliance.

Keywords:

hypertensive disease, compliance, angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, statins

Сегодня происходит процесс динамичного, стремительного развития медицинских технологий, основанных на фундаментальных исследованиях, большинство из них направлены на внедрение новых методов диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последнее десятилетие значительное число работ посвящено изучению артериальной гипертензии (АГ) с учетом ее высокого вклада в популяционные риски развития осложнений и смертности. Именно АГ остается наиболее распространенным заболеванием, ассоциированным с развитием инфаркта

миокарда, инсульта, хронической болезни почек (ХБП), фибрилляцией предсердий и преждевременной смерти в целом [1, 2]. Опубликованные в 2016 г. прогнозы экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в отношении смертности от ССЗ до 2030 г. неутешительны [3]. Вклад АГ в этот прогноз признается высоко значимым, так же как ее негативные не только клинические, но и экономические последствия. Рекомендовано на уровне государственных мероприятий формировать программы по максимально возможному уменьшению социально-экономических последствий этого заболе-

вания. Эксперты ВОЗ признают крайне высокую распространенность АГ: более чем у 40% населения планеты в возрасте старше 25 лет [4]. Доказано, что АГ как самый значимый фактор риска кардиоцереброваскулярных заболеваний ложится тяжелым бременем на самого пациента, его родственников и государство в целом [5]. Следует подчеркнуть, что АГ из всех распространенных факторов сердечно-сосудистого риска остается наиболее модифицируемым [6]. Следовательно, при организованной и научно продуманной системе на государственном уровне можно оказать значительное влияние на снижение смертности населения. Глобальные стратегии систем здравоохранения в различных странах в первую очередь ориентированы на ранние диагностику и медикаментозную коррекцию АГ [2, 7]. При этом во всех экспертных отчетах крайне актуализирован вопрос контроля уровня артериального давления (АД) и приверженности пациентов к гипотензивной терапии. На сегодняшний день более 1 млрд людей в мире имеют неконтролируемое АД, а к 2030 г. их число возрастет до 1,5 млрд [8]. Также известно, что около 50% лиц с АГ не имеют надлежащего контроля уровня АД и не выполняют рекомендации врачей, что приводит к росту бремени расходов больного и государства, а также к крайне негативным последствиям [3–9].

В основе неудовлетворительного контроля АД лежит целый ряд *основополагающих факторов*:

- инерция врачебного мышления;
- несоблюдение пациентами схем терапии;
- отсутствие адекватного мониторинга АД [14–16].

И если рассматривать проблему в этом аспекте, открывается большое поле для совместных усилий и действий, направленных на управление гипертонией со стороны медицинских работников и пациентов или их родственников. Ряд исследований, проведенных в Австралии, показал, что совместные усилия медицинских работников и пациентов способствуют рационализации использования лекарственных средств (ЛС) за счет возможности информирования врача в режиме онлайн об изменениях в состоянии здоровья пациентов [17, 18]. Кокрановский обзор также сообщает о положительных результатах активного взаимодействия пациента и медицинского работника, связывая его с улучшением контроля АД [19]. Исследования, ориентированные на формирование ответственности пациента (например, самоконтроль АД), показали, что дополнительная поддержка от медицинских специалистов может усилить эффект снижения АД сильнее, чем любое дополнительное медикаментозное вмешательство [20]. С целью формирования устойчивых приоритетов сегодня необходимо рассматривать вопрос приверженности к терапии больных с АГ в аспекте *персонализированного подхода к лечению*.

Персонализированно ориентированная стратегия – это комплексный подход с оценкой клинического и социально-экономического статуса пациента и использованием доказанных эффектов ЛС, что позволит сформировать высокую приверженность к терапии.

Факторы риска и их роль в приверженности к терапии

Сегодня, применяя медикаментозные интервенции, мы пользуемся знаниями по безопасности и эффективности ЛС, основанными на результатах рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), тогда как реальная клиническая практика такова, что требует принятия в том числе индивидуальных решений для того или иного больного в зависимости от множества причин и факторов, в конечном итоге влияющих на качество жизни (КЖ) больного. Персональная оценка здоровья и связанного с ним КЖ крайне важна [21]. Для этого используются различные калькуляторы и расчетные шкалы, позволяющие получить объективные данные о нарушениях и динамике состояния здоровья при длительном лечении и их влиянии на интегральные показатели КЖ. АГ серьезно ухудшает КЖ пациента [22, 23]. Особенно данный вопрос актуален для стремительно стареющих популяций. В частности, в Китае распространенность АГ увеличивается, особенно среди пожилых людей, и управление этим заболеванием сегодня создает проблемы для системы здравоохранения [24]. В докладах 2016 г. национальных исследовательских центров Сингапура также продемонстрированы риски, связанные с высоким АД, для населения этого региона [25]. Отмечено, что менее 50% лиц с АГ имели контролируемое АД; и только половина из них получала адекватную антигипертензивную терапию. Вместе с тем данные 29 клинических исследований, охватывающих более 160 тыс. больных, свидетельствуют о том, что снижение АД на 5 мм рт.ст. на протяжении более 4–5 лет снижает риск ишемической болезни сердца (ИБС) на 20%, инсульта – на 28%, основных сердечно-сосудистых событий (ССС) – на 22% с прогрессирующим уменьшением частоты встречаемости сердечной недостаточности [26]. При этом показано, что такие ЛС, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и антагонисты кальция, обладают кардио- и нефропротекторными, а также цереброваскулярными свойствами, которые могут значительно улучшить течение АГ и КЖ пациентов, а также уменьшить развитие осложнений [27]. Значительную роль в улучшение течения заболевания вносят статины, улучшая прогноз АГ в сочетании с ИБС, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом (СД). В настоящее время комбинированная терапия статинами и гипотензивными препаратами является необходимой схемой коррекции множества заболеваний, в первую очередь ИБС, СД, ХБП. Отсутствие приверженности пациентов к длительному приему указанных классов ЛС – не просто изолированный вопрос недостижения целевых цифр АД и/или показателей липидного профиля, это высокая популяционная смертность и летальность с учетом острых кардио- и цереброваскулярных катастроф. В. Spencer и соавт. показали, что среди пациентов с АГ и множественными сердечно-сосудистыми факторами риска добавление терапии статинами к антигипертензивной терапии на 4,2 мес увеличивает продолжительность жизни, а увеличение продолжительности жизни по сравнению с пациентами, вообще не принимавшими ЛС, составило 9,2 мес.

Механизмы для достижения контроля АД широко известны: необходимо соблюдать режим лечения и рекомендации по модификации образа жизни: диета, физические упражнения, отказ от курения, увеличение потребления фруктов и овощей с более высоким содержанием калия [28–31].

Соблюдение рациона питания с оптимальным соотношением насыщенных и полиненасыщенных жиров сильно влияет на прогрессирование развития АГ, при дисбалансе ухудшает течение заболевания, способствуя прогрессированию атеросклероза [32]. На протяжении нескольких лет эксперты ВОЗ подчеркивали, что во всем мире прослеживается негативная тенденция, связанная с появлением большего количества высококалорийных рафинированных пищевых продуктов с высоким содержанием добавленной соли/натрия, жиров и калорий, в большинстве рационов питания отсутствуют свежие фрукты, овощи, мясо, птица и рыба. На этом фоне прогнозируется не только рост распространенности АГ, но и неинфекционных заболеваний в целом [33, 34]. Особое внимание уделяется избыточному потреблению населением алкоголя и низкой физической активности людей. Остается крайне актуальным вопрос по эффективному выполнению рекомендаций в аспекте *приверженности пациентов* к терапии и поддержания целевых уровней АД.

Согласно критериям ВОЗ, приверженность к лечению следует рассматривать как *неудовлетворительную* в том случае, когда пациент принимает *менее 80% или более 120% доз медикаментов, назначенных на длительный период* [35]. Среди лиц, страдающих хроническими неинфекционными заболеваниями, $\leq 50\%$ склонны выполнять лечебные рекомендации на постоянной основе. При этом именно высокая приверженность к лечению, по данным метаанализа, проведенного S.H. Simpson, достоверно положительно влияет на выживаемость таких пациентов [36]. Значительное число пациентов не придерживается врачебных рекомендаций. Ответ на вопрос «В чем причина?» до сих пор находится в фокусе клинических и социологических исследований.

Во многих странах проходят масштабные исследования по решению проблемы адекватного длительного контроля АД и приверженности к гипотензивной терапии, в том числе в зависимости от социально-экономических детерминант, возрастных периодов и гендерных различий. Без учета этих параметров достичь достаточного уровня контроля индивидуального здоровья человека невозможно [37]. В исследовании D. Gu и соавт. представлены результаты последствий неконтролируемого АД в азиатских популяциях, для которых характерна высокая смертность от инсульта на фоне повышенного АД [38]. В исследованиях, проводимых ведущими российскими учеными, неоднократно подчеркивалась важность контроля АД и следования больных рекомендациям врача [39]. Однако, несмотря на постепенное осознание важности соблюдения приверженности и врачами, и пациентами, эта проблема остается нерешенной: пациенты не принимают около половины назначенных ЛС [40]. В значительном числе исследований показано, что врачи

испытывают серьезные затруднения при работе с больными в рамках достижения тех целей и задач, которые бы способствовали минимизации рисков АГ [41–46]. Следует отметить, что низкая приверженность к соблюдению предписанных схем терапии весьма распространена, более того, с ростом коморбидности она только усиливается [47, 48].

Эта тенденция, на наш взгляд, чрезвычайно опасна в условиях необходимости выбора препаратов с учетом возможных негативных фармакокинетических взаимодействий. Однако достаточно часто возникает ситуация, когда больные самостоятельно регулируют схему лечения, отменяя и/или добавляя ЛС по своему разумению, исходя из бытового опыта. Кроме того, даже среди пациентов, приверженных лечению, наблюдаются те или иные отклонения от назначенных схем лечения. В период улучшения состояния многие больные временно прекращают прием ЛС, устраивая себе периоды «лекарственных каникул» (drug holidays). Применение пациентами собственных знаний и суждений особенно в условиях комбинированной терапии крайне опасно и непредсказуемо по своим последствиям. Вызывает серьезное беспокойство группа пациентов пожилого и старческого возраста, которые при наличии нескольких хронических заболеваний требуются сложные схемы лечения, однако при этом у них отмечается неуклонная тенденция к снижению приверженности к лечению [49–50]. Следует подчеркнуть, что независимыми факторами, осложняющими течение АГ, выступают СД, ИБС и ХБП [51]. Необходимо учитывать, что полиорганная патология нередко определяет формирование рефрактерности к проводимой терапии. В подавляющем большинстве случаев целевое АД у данной категории больных удается достичь только при использовании комбинированной терапии [52]. Лица пожилого возраста ввиду когнитивных, слуховых или зрительных расстройств могут испытывать существенные затруднения в следовании инструкциям применения данного ЛС, им требуется особая поддержка для преодоления этих ограничений. Такая поддержка, проводимая врачом и/или средним медицинским персоналом, снижает потенциальные риски низкой приверженности, развития негативных последствий заболевания ввиду недостаточного медикаментозного контроля, последующих госпитализаций и смертности. Более 20% пожилых людей (в возрасте ≥ 65 лет) страдают СД, что приводит к осложнениям и преждевременной смерти. АГ затрагивает около 80% пожилых людей с СД и широко рассматривается как наиболее важная причина сердечно-сосудистых осложнений и смерти у таких пациентов. Несмотря на свою исключительную важность для здравоохранения, АГ остается неконтролируемой примерно у 40% пожилых людей с СД [53]. Агрессивное снижение АД существенно снижает смертность, сердечно-сосудистые и микрососудистые осложнения у всех пациентов с СД [54]. И здесь особое внимание должно быть привлечено именно к лицам пожилого возраста, как к группе, находящейся в зоне крайне высокого риска осложнений, когда контролируемая гипотензивная терапия приводит к большим социально-зна-

чимым выгодам, чем среди пациентов молодого возраста [55–57]. Лечение состоит из модификации образа жизни (диета с низким содержанием натрия, оптимизация массы тела, физические упражнения) и антигипертензивных препаратов: иАПФ и БРА как препараты первого выбора, вторая ступень – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и тиазидные диуретики – препараты 3-й линии [58, 59]. Следует отметить, что большинству пациентов с СД и АГ для достижения адекватного контроля АД необходимо принимать несколько ЛС [60].

В своих отчетах эксперты ВОЗ отмечали значение АГ для населения разных стран с акцентом на различную ее распространенность и влияние в зависимости от степени дохода и образования, и особенно это касается приверженности к терапии [61]. При разработке стратегий по странам и регионам следует очень внимательно оценивать социально-экономические и культуральные особенности [62, 63] – доказана связь между социально-экономическим статусом и контролем АД, а также взаимным влиянием таких факторов, как алкоголь, курение, ожирение, с возрастом и социальным статусом [64].

Многочисленные исследования в разных странах показали, что лица, состоящие в браке, имеют более низкие показатели смертности от всех причин, включая ССЗ, при этом снижается склонность к рискованным действиям и повышается ответственность за свое здоровье [65–70]. Не нужно забывать о мерах социальной поддержки и контроля со стороны супруга [66–68]. Наличие семьи и детей в целом повышает приверженность участия в скрининговых программах и обследованиях, а также способствует более четкому следованию рекомендациям врача. Мы можем с уверенностью говорить о том, что АГ непропорционально влияет на население с низким и средним уровнем дохода, при этом также доказаны различия в зависимости от гендерных и социальных особенностей [71, 72]. Полученные данные следует конкретизировать для каждой системы здравоохранения с учетом местных условий для профилактики и борьбы с гипертонией [2, 73, 74].

О.А. Конради отмечает, что будущие успехи по контролю целевого уровня АД – это не только создание новых молекул и классов ЛС, но и, что более важно, достижение лучшей приверженности, а также снижение роли такого фактора, как врачебная инертность, с достижением максимально эффективного взаимодействия в системе врач – пациент [75].

Для врача основным инструментом коррекции АД при АГ является медикаментозная терапия. В современных условиях вопрос выбора является многофакторным. Следует отметить, что диагностика и тактика лечения пациентов с АГ определяется целым пакетом нормативных документов в виде постоянно обновляющихся национальных и международных рекомендаций (РМОАГ/ВНОК – 2010, РМОАГ – 2013 ESH/ESC – 2013), а также протоколов и стандартов ведения больных с АГ, где выбор ЛС обосновывается на уровне классов или их сочетаний. В течение последних нескольких десятков лет было проведено более 200 РКИ различного дизайна, охватывающих значительное число участников с целью разработки новых подходов к терапии

АГ. Большинство исследований были направлены на решение двух глобальных задач: изучение свойств отдельных ЛС и поиск преимуществ одних ЛС или их комбинаций перед другими. В абсолютном большинстве РКИ изучены препараты из 5 основных классов: иАПФ, БРА, тиазидные (и тиазидоподобные) диуретики, β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (БКК). Остается открытым и пока не разработан на уровне доказательств выбор ЛС в зависимости от конкретных условий, особенно с учетом коморбидной патологии, когда один пациент имеет ряд заболеваний, отягощающих течение друг друга [76]. Целый ряд исследований демонстрирует сложности в части приверженности к комбинированной терапии гипотензивными препаратами и статинами в аспекте длительного лечения [77–80]. Так, R.H. Charman и соавт. показали, что уже через 3 мес от начала комбинированной терапии <45% пациентов остались привержены к лечению, а через 6 мес – <36% [81].

По этой причине фиксированные комбинации должны рассматриваться в качестве способа улучшения приверженности к многолетней терапии, предполагаемой у пациентов с АГ. Однако, как указывалось выше, у большинства пациентов с АГ, особенно пожилого возраста, имеется большое число различных сопутствующих заболеваний. В этом ключе перспективным может быть использование комбинации двух антигипертензивных препаратов в сочетании со статинами. Такая комбинация, кроме нормализации АД, будет более значительно, чем традиционные фиксированные комбинации, снижать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, препарат «Эквимер» («Гедеон Рихтер»), являющийся первой и на сегодняшний день единственной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина с режимом приема 1 капсула 1 раз в день независимо от приема пищи, ожидаемо будет принудительно повышать приверженность пациентов к статинам – розувастатину, особенно при наличии у него нескольких различных дозовых комбинаций, которые позволят быстро подобрать и легко скорректировать терапию для достижения целевых значений АД и общего холестерина сыворотки крови.

Мы хотели бы несколько переформатировать по значимости причины приверженности больных к терапии и на первое место поставить приверженность врача к индивидуальной работе с пациентом, в первую очередь на амбулаторном этапе.

В отчете ВОЗ 2008 г. о состоянии здравоохранения в мире обозначено, что первичная медико-санитарная помощь (ПМСП) должна стать основой эффективной системы здравоохранения [82]. Всеобщий охват медицинской помощью и реализация условий устойчивого развития профилактических программ возможны именно на этапе ПМСП [83]. В докладе отмечается, что успешность системы ПМСП, как правило, сопряжена с лечащим врачом, проходящим постоянную последипломную подготовку в области семейной медицины и занимающимся общей практикой. Целый ряд стран в последнее время реализует стратегию укрепления ПМСП в целях подготовки кадров

и повышения всеобщего охвата населения профилактическими программами [84–86].

В Российской Федерации сложилась уникальная ситуация организации медицинской помощи, отличная от большинства систем здравоохранения с развитой структурой амбулаторно-поликлинических учреждений. И сегодняшняя задача – на уровне ПМСП реализовывать программы последипломного образования с учетом приоритетности профилактических программ, в том числе повышения приверженности врачей к работе с пациентами.

На сегодняшний день четко определен коридор целевых уровней АД в соответствии с существующими рекомендациями. Есть понимание, что превышение целевых цифр систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД приводит к существенным рискам развития фатальных и нефатальных сосудистых катастроф. Так, еще в 2002 г. были опубликованы данные метаанализа 61 проспективного исследования, где указано, что каждые дополнительные 20 мм рт.ст. САД или 10 мм рт.ст. ДАД повышают популяционные риски ССЗ для лиц в возрасте от 40 до 70 лет [87]. Однако, несмотря на интенсивные усилия в течение многих лет, для контроля АД есть препятствия в достиже-

нии более высоких показателей контроля АД [88]. Описано множество стратегий повышения качества контроля АД, но, к сожалению, данный вопрос до сих пор не потерял своей актуальности [89–93].

Все вышеперечисленные составляющие недостаточной эффективности лечения АД должны быть учтены при формировании программ непрерывного медицинского образования, что позволит существенно нивелировать те известные и доказанные причины низкой приверженности к лечению со стороны больного. Иначе говоря, усилия и внимание врача должны быть сфокусированы на *персонализированном подходе к пациенту*. В целом методы повышения приверженности к лечению можно объединить в 4 большие группы:

- 1) улучшение взаимодействия между врачами и пациентами;
- 2) последовательная курация больного, включающая не только терапию основного заболевания, но и коррекцию сопутствующих состояний, в том числе улучшение когнитивных функций и повышение КЖ;
- 3) оптимизация схем медикаментозно терапии;
- 4) обучение пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Золотовская Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующая взрослым поликлиническим отделением ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника № 9»
E-mail: zolotovskay@list.ru

Дуляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: duplyakov@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

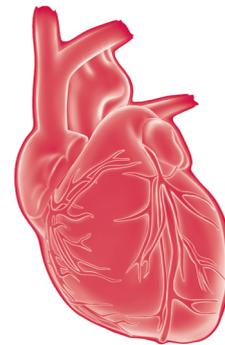
1. Baustista L.E. High Blood Pressure In: Remington PL, Brownson RC, Wegner MV, editors. Chronic disease epidemiology and control. Washington, DC: American Public Health Association, 2010.
2. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. Vol. 380 (9859). P. 2224–60.
3. Projections of mortality and causes of death, 2015 and 2030. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
4. World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2013. P. 1e39.
5. Alcocer L., Cueto L. Hypertension, a health economics perspective // *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2008. Vol. 2. P. 147–155.
6. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // *JAMA*. 2013. Vol. 310. P. 959–968.
7. Touzé E., Coste J., Voicu M. et al. Importance of in-hospital initiation of therapies and therapeutic inertia in secondary stroke prevention: IMplementation of Prevention After a Cerebrovascular event (IMPACT) Study *Stroke*. 2008. Vol. 39. P. 1834–1843.
8. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8) // *J Am Med Assoc*. 2014. Vol. 311. P. 507–520.
9. Lawes C.M., Vander Hoorn S., Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 // *Lancet*. 2008. Vol. 371. P. 1513–1518.
10. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008 // *JAMA*. 2010. Vol. 303. P. 2043–2050.
11. Borzecki A.M., Oliveria S.A., Berlowitz D.R. Barriers to hypertension control // *Am Heart J*. 2005. Vol. 149. P. 785–794.
12. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy // *American Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 19 (11). P. 1190–1196.

13. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Noncommunicable Diseases and Mental Health Adherence to long-term therapies project. 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf.
14. Peterson A.M., Takiya L., Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence // *Am J Health Syst Pharm*. 2003. Vol. 60. P. 657–665.
15. Ho P.M., Magid D.J., Shetterly S.M. et al. Importance of therapy intensification and medication nonadherence for blood pressure control in patients with coronary disease // *Arch Intern Med*. 2008. Vol. 168 (3). P. 271–276.
16. Janus E.D., Bunker S.J., Kilkkinen A. et al. Prevalence, detection and drug treatment of hypertension in a rural Australian population: the Greater Green Triangle risk factor study 2004–2006 // *Intern Med J*. 2008. Vol. 38 (12). P. 879–886.
17. Lebeau J.P., Cadwallader J.S., Aubin-Auger I. et al. The concept and definition of therapeutic inertia in hypertension in primary care: a qualitative systematic review // *BMC Fam Pract*. 2014. Vol. 15. P. 723.
18. Castelino R.L., Bajorek B.V., Chen T.F. Targeting sub-optimal prescribing in the elderly: a review of the impact of pharmacy services // *Ann Pharmacother*. 2009. Vol. 43 (6). P. 1096–1106.
19. Castelino R.L., Bajorek B.V., Chen T.F. Retrospective evaluation of home medicines review by pharmacists in older Australian patients using the medication appropriateness index // *Ann Pharmacother*. 2010. Vol. 44 (12). P. 1922–1929.
20. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M. et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension // *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. Vol. (3). P. 723.
21. Uhlig K., Patel K., Ip S. et al. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Ann Intern Med*. 2013. Vol. 159 (3). P. 185–194.
22. Higginson I.J., Carr A.J. Using quality of life measures in the clinical setting // *BMJ*. 2001. Vol. 322. P. 1297–1300 (2005).
23. Hayes D.K., Denny C.H., Keenan N.L. et al. Health-related quality of life and hypertension status, awareness, treatment, and control: National Health and Nutrition Examination Survey, 2001–2004 // *J Hypertens*. 2008. Vol. 26. P. 641–647.
24. Trevisol D.J., Moreira L.B., Kerkhoff A. et al. Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *J Hypertens*. 2011. Vol. 29. P. 179–188.
25. Ma W.J., Tang J.L., Zhang Y.H. et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, control, and associated factors in adults in southern China // *Am J Hypertens*. 2012. Vol. 25. P. 590–596.
26. National health survey. Ministry of health. Singapore. 2010. https://www.moh.gov.sg/content/moh_web/home/Publications/Reports/2011/national_health_survey2010.html.
27. Viana L.V., Leitao C.B., Grillo M.F. et al. Hypertension management algorithm for type 2 diabetic patients applied in primary care // *Diabetol Metab Syndr*. 2013. Vol. 5. P. 52.
28. Wu H-Y., Huang J-W., Lin H-J. et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and Bayesian network meta-analysis // *BMJ*. 2013. Vol. 347. P. f6008.
29. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // *JAMA*. 2003. Vol. 289 (19). P. 2560–2572.
30. Elmer P.J., Grimm R. Jr, Laing B. et al. Lifestyle intervention: results of the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS) // *Preventive Medicine*. 1995. Vol. 24 (4). P. 378–388.
31. Lichtenstein A.H., Appel L.J., Brands M. et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee // *Circulation*. 2006. Vol. 114(1). P. 82–96.
32. Miller E.R. 3rd, Erlinger T.P., Young D.R. et al // Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT) Hypertension. 2002. Vol. 40 (5). P. 612–618.
33. Chockalingam A., Campbell N., Ruddy T. et al. Canadian national high blood pressure prevention and control strategy // *Can J Cardiol*. 2000. Vol. 16. P. 1087e93.
34. Committee on Public Health Priorities to Reduce and Control Hypertension in the U.S. Population, Institute of Medicine of the National Academies // *A Population-Based Policy and Systems Change Approach to Prevent and Control Hypertension*. Washington, DC: National Academies Press. 2010. 173 p.
35. World Health Organization. WHO Global Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013–2020. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization. 2013. III-103.
36. World Health Organization. 2008–2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Non-communicable Diseases. Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization. 2008. 1e42 p.
37. World Health Organisation. Adherence to long-term therapies, evidence for action. Geneva 2003, <http://www.who.int2>.
38. Simpson S.H., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality // *BMJ*. 2006. Vol. 333. P. 15–20.
39. Robards J., Evandrou M., Falkingham J., Vlachantoni A. Marital status, health and mortality // *Maturitas*. 2012. Vol. 73. P. 295–299.
40. Gu D., Kelly T.N., Wu X. et al. Blood pressure and risk of cardiovascular disease in Chinese men and women // *Am J Hypertens*. 2008. Vol. 21. P. 265–272. doi: 10.1038/ajh.2007.59.
41. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблема взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты научно-практической программы АРГУС-2 // *Кардиология*. 2007. Т. 47, № 3. С. 38–47.

42. Конради, А. О. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции / А. О. Конради, Е. В. Полуничева // Артериальная гипертензия. 2004. Т. 10: 137–143.
43. Nabi H., Vahtera J., Singh-Manoux A. et al. Do psychological attributes matter for adherence to antihypertensive medication? The Finnish Public Sector Cohort Study // *J Hypertens*. 2008. Vol. 26. P. 2236–2243.
44. Hassan N.B., Hasanah C.I., Foong K. et al. Identification of psychosocial factors of noncompliance in hypertensive patients // *J Hum Hypertens*. 2006. Vol. 20. P. 23–29.
45. Gerber B.S., Cho Y.I., Arozullah A.M., Lee S.Y. Racial differences in medication adherence: A cross-sectional study of Medicare enrollees // *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010. Vol.8. P. 136–145.
46. Morris A.B., Li J., Krousel-Wood M. et al. Association of depression with antihypertensive medication adherence in older adults: cross-sectional and longitudinal findings from CoSMO // *Ann Behav Med*. 2010. Vol. 40. P. 248–257.
47. Aggarwal B., Mosca L. Lifestyle and psychosocial risk factors predict non-adherence to medication // *Ann Behav Med*. 2010. Vol. 40. P. 228–233.
48. Krousel-Wood M.A., Frohlich E.D. Hypertension and depression: coexisting barriers to medication adherence // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010. Vol. 12. P. 481–486.
49. Eze-Nliam C.M., Thombs B.D., Lima B.B. et al. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review // *J Hypertens*. 2010. Vol. 28. P. 1785–1795.
50. Bosworth H.B., Oddone E.Z, Weinberger M. Patient treatment adherence: concepts, interventions, and measurement. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers. 2006.
51. Osterberg L., Blaschke T. Adherence to medication // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 353. P. 487–497.
52. Hanlon J.T., Lindblad C.I., Hajjar E.R., McCarthy T.C. Update on drug-related problems in the elderly // *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003. Vol. 1. P. 38–43.
53. Murray M.D., Callahan C.M. Improving medication use for older adults: An integrated research agenda // *Ann Intern Med*. 2003. Vol. 139. P. 425–429.
54. Esposito R., Izzo R., Galderisi M. et al. Identification of phenotypes at risk of transition from diastolic hypertension to isolated systolic hypertension // *J Hum Hypertens*. 2015.
55. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in 628 rural and urban communities from 17 high, middle and low income countries: results from the PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) study // *JAMA*. 2013. Vol. 310. P. 959–968.
56. Gee M.E., Janssen I., Pickett W. et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among Canadian adults with diabetes, 2007 to 2009 // *Can J Cardiol*. 2012. Vol. 28 (3). P. 367–374.
57. Emdin C.A., Rahimi K., Neal B. et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2015. Vol. 313 (6). P. 603–615.
58. Staessen J.A., Gasowski J., Wang J.G. et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials // *Lancet*. 2000. Vol. 355 (9207). P. 865–872.
59. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002. Vol. 360 (9349). P. 1903–1913.
60. Moran A.E., Odden M.C., Thanataveerat A. et al. Cost-effectiveness of hypertension therapy according to 2014 guidelines // *N Engl J Med*. 2015. Vol. 372 (5). P. 447–455.
61. Daskalopoulou S.S., Rabi D.M., Zarnke K.B. et al. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension // *Can J Cardiol*. 2015. Vol. 31 (5). P. 549–568.
62. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359 (23). P. 2417–2428.
63. Majumdar S. Antihypertensive treatments for adults with type 2 diabetes // *BMJ*. 2016 Vol. 352. P. i560.
64. WHO. A Global Brief on Hypertension. Silent Killer, Global Public Health Crisis. 2013; Geneva, Switzerland: WHO, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en
65. Ma Y.Q., Mei W.H., Yin P. et al. Prevalence of hypertension in Chinese cities: a meta-analysis of published studies // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. P. 58302.
66. Hertz R.P., Unger A.N., Cornell J.A. et al. Racial disparities in hypertension prevalence, awareness, and management // *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 165. P. 2098–2104.
67. Colhoun H.M., Hemingway H., Poulter N.R. Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis // *J Hum Hypertens*. 1998. Vol. 12 (2). P. 91–110.
68. Rendall M.S., Weden M.M., Favreault M.M., Waldron H. The protective effect of marriage for survival: a review and update // *Demography*. 2011. Vol. 48. P. 481–506.
69. Umberson D., Montez J.K. Social relationships and health: a flashpoint for health policy // *J Health Soc Behav*. 2010. Vol. 51. P. S54–S66.
70. Lewis M.A., Butterfield R.M. Social control in marital relationships: effect of one's partner on health behaviors // *J Appl Soc Psychol*. 2007. Vol. 37. P. 298–319.
71. Roelfs D.J., Shor E., Kalish R., Yogev T. The rising relative risk of mortality for singles: meta-analysis and meta-regression // *Am J Epidemiol*. 2011. Vol. 174. P. 379–389.
72. Fessler M.T. Madmen: An evolutionary perspective on anger and men's violent responses to transgression. In: Potegal M, Stemmler G, Spielberger C, editors. *International Handbook of Anger: Constituent and Concomitant Biological, Psychological, and Social Processes*. New York: Springer, 2010. P. 361–381.
73. Love D.A. The effects of marital status and children on savings and portfolio choice // *Rev Financ Stud*. 2010. Vol. 23. P. 385–432.
74. Nabi H., Vahtera J., Singh-Manoux A. et al. Do psychological attributes matter for adherence to antihyperten-

- sive medication? The Finnish Public Sector Cohort Study // *J Hypertens*. 2008. Vol. 26. P. 2236–2243.
75. Hassan N.B., Hasanah C.I., Foong K. et al. Identification of psychosocial factors of noncompliance in hypertensive patients // *J Hum Hypertens*. 2006. Vol. 20. P. 23–29.
76. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth joint national committee (JNC 8) // *J Am Med Assoc*. 2014. Vol. 311. P. 507–520.
77. WHO. A Global Brief on Hypertension. Silent Killer, Global Public Health Crisis. 2013; Geneva, Switzerland: WHO, http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en
78. Конради О.А. Ключевые достижения в комбинированной антигипертензивной терапии последних лет // *Артериальная гипертензия*. 2012. Vol. 18 (6)
79. Mancia G. New threshold and target blood pressures in the hypertension guidelines. Which implications for the hypertensive population? // *J. Hypertension*. 2015. Vol. 33 (4). P. 702–703.
80. Kramer J.M., Hammill B., Anstrom K.J. et al. National evaluation of adherence to beta-blocker therapy for 1-year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance // *Am Heart J*. 2006. Vol. 152. P. 454–458.
81. Cardinal H., Monfared A.A., Dorais M., LeLorier J. A comparison between persistence to therapy in ALLHAT and in everyday clinical practice: a generalizability issue // *Can J Cardiol*. 2004. Vol. 20. P. 417–421.
82. Van Wijk B.L., Klungel O.H., Heerdink E.R., de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with anti-hypertensive drugs // *J Hypertens*. 2005. Vol. 23. P. 2101–2107.
83. Perreault S., Blais L., Lamarre D. et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention // *Br J Clin Pharmacol*. 2005. Vol. 59. P. 564–73.
84. Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy // *Arch Intern Med*. 2005. Vol. 161. P. 1147–52.
85. World Health Organization . The World Health Report 2008: primary health care - now more than ever. Geneva: World Health Organization. 2008.
86. Tangcharoensathien V, Mills A, Palu T. Accelerating health equity: the key role of universal health coverage in the Sustainable Development Goals. *BMC Med*. 2015.
87. Government of India. National Rural Health Mission-key achievements. <http://pib.nic.in/newsite/erelease.aspx?relid=83680>.
88. National Department of Health. Ideal clinic components and definition. Pretoria: Department of Health. 2014.
89. Histórico de Cobertura da Sa de da Família. Brasília, Brazil: Departamento de Aten- o B sica, 2015. <http://dab.saude.gov.br>.
90. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet*. 2002. Vol. 360. P. 1903–1913.
91. Jaffe M.G., Lee G.A., Young J.D. et al. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program // *JAMA*. 2013. Vol. 310. P. 699–705.
92. Handler J., Lackland D.T. Translation of hypertension treatment guidelines into practice: a review of implementation // *J Am Soc Hypertens*. 2011. Vol. 5 (4). P. 197–207.
93. Walsh J.M., Sundaram V., McDonald K. et al. Implementing effective hypertension quality improvement strategies: barriers and potential solutions // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008. Vol. 10 (4). P. 311–316.
94. Green B.B., Cook A.J., Ralston J.D. et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial // *JAMA*. 2008. Vol. 299 (24). P. 2857–2867.
95. L ders S., Schrader J., Schmieder R.E. et al. Improvement of hypertension management by structured physician education and feedback system: cluster randomized trial // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010. Vol. 17 (3). P. 271–279.
96. Choma N.N., Huang R.L., Dittus R.S. et al. Quality improvement initiatives improve hypertension care among veterans // *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009. Vol. 2 (4). P. 392–398.

Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий



А.В. Сыров¹,
Ю.М. Поздняков²

¹ ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 6» Департамента здравоохранения г. Москвы
² Московский областной кардиологический центр, г. Жуковский, Московская область

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение сердечного ритма, требующее лечения. К ключевым моментам лечения относятся купирование пароксизма ФП и плановая антиаритмическая терапия. В статье представлен краткий обзор основных антиаритмических препаратов, применяемых для купирования пароксизмов ФП и для планового удержания синусового ритма. В этом ряду уникальным является пропafenон, доступный в двух формах – пероральной и внутривенной, что позволяет применять препарат на всех этапах купирования пароксизма ФП и при плановой антиаритмической терапии.

Ключевые слова:
антиаритмическая терапия, фибрилляция предсердий, купирование пароксизма фибрилляции предсердий

Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation

A. V. Syrov¹, Yu. M. Pozdnyakov²

¹ Diagnostic Center # 6 of Department of Healthcare, Moscow

² Moscow Regional Cardiological Center, Zhukovsky, Moscow Region

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder requiring treatment. Key issues include relief of paroxysm and planned antiarrhythmic therapy. The article presents a brief overview of the antiarrhythmic drugs used for the relief of paroxysmal AF and for retention of sinus rhythm. In this series unique is propafenone available in two forms, oral and intravenous, allowing you to use the drug at all stages of the relief paroxysm and routine antiarrhythmic therapy.

Keywords:
antiarrhythmic therapy, atrial fibrillation, treatment of paroxysmal atrial fibrillation

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, встречающимся у 1–2% взрослого населения земли. Ключевыми вопросами лечения ФП являются антикоагулянтная, плановая антиаритмическая или пульсурежающая терапия и восстановление синусового ритма при пароксизме ФП. В статье разбираются вопросы антиаритмической терапии.

КУПИРОВАНИЕ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В первую очередь при пароксизме ФП врач должен принять решение о целесообразности восстановления синусового ритма и при положительном решении выбрать метод его восстановления.

ПРИНЯТИЕ РЕШЕНИЯ О КУПИРОВАНИИ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

При принятии решения о купировании пароксизма ФП врач должен руководствоваться следующими соображениями:

- 1) наличием осложнений, связанных с пароксизмом;
- 2) вероятностью удержания синусового ритма после восстановления;
- 3) переносимостью аритмии пациентом.

Если пароксизм ФП приводит к угрожающим жизни пациента осложнениям: острому коронарному синдрому, острой сердечной недостаточности, клинически значимой гипотонии (артериальное давление – АД <90/60 мм рт.ст.), – необходимо экстренное восстановление синусового ритма с помощью электрической кардиоверсии (ЭК) [1–5]. В этой ситуации антикоагулянтная терапия должна быть начата как можно скорее для профилактики нормализационной эмболии [1].

Антикоагулянтная терапия должна начинаться с назначения низкомолекулярного гепарина (НМГ), например эноксапарина, в сочетании с варфарином или новых оральных антикоагулянтов (НОАК): дабигатрана этексилата, ривароксабана или апиксабана. НМГ отменяется только после достижения на терапии варфарином целевого МНО от 2,0 до 3,0 в двух анализах подряд, что подтверждает начало эффективного действия варфарина. Из-за быстрого начала действия при назначении НОАК парантеральное введение НМГ не требуется. При стабильном состоянии пациента проводится медикаментоз-

ная кардиоверсия. При продолжительности пароксизма ФП свыше 48 ч восстановить синусовый ритм можно только у пациентов, планоно принимающих антикоагулянтные препараты [1].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КАРДИОВЕРСИЯ

Схемы купирования пароксизма ФП на догоспитальном этапе и в стационаре, представленные в Национальных рекомендациях по лечению ФП, приведены на рис. 1 и 2 [1]. Давайте более подробно рассмотрим эти рекомендации. Всех пациентов с пароксизмами ФП мы должны разделить на 2 группы: с тяжелыми органическими поражениями сердца и без них.

По мнению экспертов, применительно к купированию ФП к тяжелым органическим поражениям сердца мы должны отнести нестабильное течение ишемической болезни сердца (ИБС), выраженное снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) [фракция выброса (ФВ) <40%] и гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) с толщиной стенки межжелудочковой перегородки или задней стенки >14 мм. В этих ситуациях применять препараты 1А и 1С класса (пропафенон, прокаинамид) нельзя. В то же время при выраженных органических поражениях сердца целесообразность восстановления синусового ритма вообще сомнительна, тем более на догоспитальном этапе. Если пароксизм ФП протекает без существенных осложнений, следует решать вопрос о сохранении аритмии и проведении пульсурежающей терапии. У пациентов с осложненным течением ФП оптимальным выбором является ЭК.

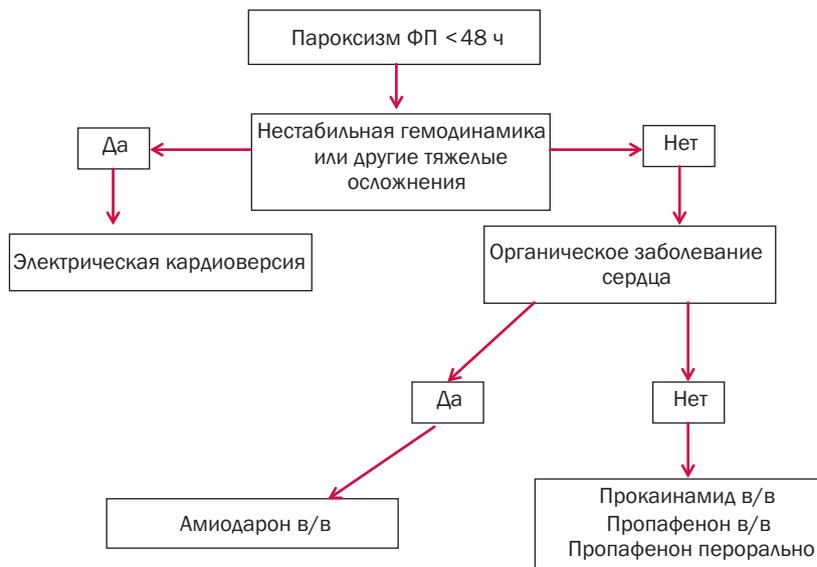


Рис. 1. Купирование пароксизма фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе



Рис. 2. Купирование пароксизма фибрилляции предсердий в стационаре

Применение амиодарона на догоспитальном этапе малоэффективно из-за отсроченного действия препарата. В этой ситуации применение пропafenона является практически безальтернативным из-за солидной доказательной базы, подтверждающей высокий уровень эффективности и безопасности. А наличие двух форм – пероральной и внутривенной – дает возможность применять препарат пациентом самостоятельно («таблетка в кармане»), врачом амбулаторного звена или скорой медицинской помощи. Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат по сравнению с пероральной формой. При внутривенном введении для восстановления ритма обычно требуется от 30 мин до 2 ч, при приеме препарата внутрь в дозе 450–600 мг – 2–6 ч. Эффективность составляла от 41 до 91% [1]. Препарат не следует назначать пациентам с выраженными нарушениями функции ЛЖ (ФВ <40%), ГЛЖ (толщина задней стенки ЛЖ или межжелудочковой перегородки >14 мм) и нестабильном течении ИБС. Пропафенон обладает слабой β-адреноблокирующей активностью, поэтому целесообразно избегать его применения у пациентов с тяжелой бронхообструкцией.

По результатам небольших исследований, эффективность прокаинамида при устранении недавно возникшего приступа ФП невысока – примерно 40–50% в первые 8–12 ч после его введения и достоверно не отличается от плацебо [1]. Препарат не применяется для купирования ФП в странах Западной Европы и Северной Америки. Кроме того, внутривенное введение препарата часто осложняется гипотонией, что требует, с нашей точки зрения, ограничения использования этого препарата; на замену ему должен прийти пропafenон.

Амиодарон обладает выраженным, но отсроченным эффектом при купировании ФП, что делает нецелесообразным его применение на догоспитальном этапе лечения. В первые часы реализуется только β-адреноблокирующий эффект препарата. Антиаритмическое действие нарастает в течение суток. Амиодарон вводится внутривенно в дозе 5 мг/кг в течение часа (300–450 мг/ч), затем по 50 мг/ч (1000–1200 мг за сутки). Суточная доза не должна превышать 1200 мг. Амиодарон нельзя смешивать с другими препаратами или одновременно вводить другие препараты через тот же венозный доступ. Препарат вводится только в разведенном виде и только на 5% растворе глюкозы. Препарат часто вызывает флебиты.

Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид (нибентан)[®] – отечественный препарат, не зарегистрированный в странах Западной Европы и Америки. Согласно Национальным рекомендациям, он может применяться как средство медикаментозной кардиоверсии, в том числе при наличии структурного заболевания сердца, если ФВ ЛЖ >40%, в том числе при персистирующем течении аритмии. Сывороточные уровни электролитов и интервал QTc должны быть в пределах нормы (<460 мс). Препарат может применяться только в условиях палаты интенсивного наблюдения ЭКГ-мониторингом на протяжении 24 ч после его введения из-за высокого риска развития желудочковых проаритмий [1]. Двухнаправленная желудочковая тахи-

кардия (Torsades de pointes), по разным данным, может возникать в 3–12% случаев [1]. Таким образом, с нашей точки зрения, риск при применении препарата слишком высок для его широкого применения. ЭК является более эффективной и безопасной и не требует длительного наблюдения за пациентом после восстановления синусового ритма. Дозы антиаритмических препаратов для купирования пароксизмов ФП представлены в табл. 1.

Таблица 1. Дозы антиаритмических препаратов для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий [6]

Препарат	Доза
Прокаинамид	500–1000 мг в течение 15–20 мин под контролем артериального давления
Пропафенон	450–600 мг перорально однократно (максимальная суточная доза 900 мг) или 2 мг/кг внутривенно (4 ампулы – 140 мг) в течение 10–15 мин. Возможно повторное внутривенное введение через 90–120 мин (максимальная суточная доза при внутривенном введении – 560 мг)
Амиодарон	5 мг/кг (300 мг) в течение 15–20 мин. Далее капельное введение: 360 мг/6 ч, 540 мг/18 ч (максимальная суточная доза – 1200 мг)
Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид	0,065–0,125 мг/кг внутривенно в течение 3–5 мин. При отсутствии эффекта повторные инфузии в той же дозе с интервалом 15 мин (до общей дозы – 0,25 мг/кг)

Применяемые в плановом порядке для удержания синусового ритма аллапинин, этацизин, соталол не рекомендуются для купирования пароксизмов ФП [1]. При неэффективности антиаритмических препаратов методом выбора является ЭК, эффективность которой превышает 90% [1].

САМОСТОЯТЕЛЬНОЕ КУПИРОВАНИЕ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПАЦИЕНТОМ – «ТАБЛЕТКА В КАРМАНЕ»

Вопрос восстановления синусового ритма при пароксизме ФП крайне важен, так как это приводит к вызову скорой помощи (СМП), увеличению частоты госпитализаций и, как следствие, снижению качества жизни. Однако можно восстановить синусовый ритм амбулаторно и в домашних условиях, применив тактику «таблетка в кармане». Единственным препаратом в России, рекомендованным как «таблетка в кармане», является пропafenон. Купирующий эффект препарата развивается уже через 2–6 ч после его приема [1], а это очень удобно при использовании в амбулаторных или в домашних условиях.

Важные данные по применению пропafenона были получены в российских исследованиях, подтвердивших высокую эффективность и безопасность препарата при купировании пароксизмов ФП [1]. Первое использование препарата рекомендовано под контролем врача [2, 5]. Результаты российского исследования ПРОМЕ-

ТЕЙ [7] показали, что эффективность 600 мг пропafenона при купировании пароксизмов ФП составила 84%. Высокая безопасность препарата у широкой категории пациентов также была показана в российском исследовании ПРОСТОР [1]. В исследованиях использовался препарат Пропанорм® («PRO.MED.CS Praha a.s.»). По данным, приведенным в Российских рекомендациях по лечению ФП, эффективность пропafenона при купировании пароксизма ФП варьирует от 41 до 91% [1]. P. Alboni и соавт. [8] оценивают эффективность пропafenона в 94% при условии раннего начала использования препарата. В этом исследовании среднее время приема препарата после начала пароксизма ФП составляло 36 мин [8].

Собственный опыт применения пропafenона (Пропанорма) в течение 5 лет в условиях стационара с проведением ЭКГ-мониторинга у 106 пациентов не выявил ни одного клинически значимого проаритмического эффекта. Единичные случаи брадикардии носили временный, клинически не значимый характер и не требовали лечения. Примеры восстановления синусового ритма во время ЭКГ-мониторинга представлены на рис. 3.

Исходя из вышесказанного, можно использовать нижеприведенный протокол по применению пропafenона у пациентов с ФП.

Условиями для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП в амбулаторных условиях с использованием пропafenона являются сроки ФП <48 ч или постоянный прием варфарина с МНО 2,0–3,0 или НОАК (дабигатрана этексилата, ривароксабана или апиксабана). Не должно быть неустранимых причин ФП или осложненного течения пароксизма. Наличие данных об эффективности антиаритмической терапии при предыдущих восстановлениях синусового ритма является дополнительным аргументом в пользу прерывания пароксизма ФП.

СХЕМА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПАРОКСИЗМА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В условиях поликлиники

1. ЭКГ для подтверждения ФП, оценка скорректированного интервала Q-T (<460 мс).

2. Пропанорм® 600 мг однократно при массе тела 70 кг и выше, если масса тела <70 кг – 450 мг [1, 7, 9].

3. Наблюдение в условиях дневного стационара в течение 4 ч.

4. При восстановлении синусового ритма повторное снятие ЭКГ, контроль АД.

5. Если пароксизм ФП не купирован, решить вопрос о дальнейшей тактике: госпитализация для восстановления синусового ритма в стационаре или назначение пульсурежающей терапии.

6. Оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc. Назначение антикоагулянтов, если риск составляет 1 балл или больше.

7. Оценка риска геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED. При риске 3 балла или больше требуется скорректировать тактику лечения, например, назначить противоязвенную терапию или отменить препараты, повышающие риск кровотечения.

8. При стабильном состоянии пациент покидает поликлинику с повторной консультацией кардиолога на следующий день для решения вопроса о плановой антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

В домашних условиях

1. Строгий постельный режим в течение 6 ч.

2. Проконтролировать АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) до приема препарата. При ЧСС <70 в минуту и АД <110/70 мм рт.ст. прием препарата не рекомендуется.

3. Принять 300 мг пропafenона (пропанорма®).

4. Через 1 ч контроль АД и ЧСС.

5. Если синусовый ритм не восстанавливается, а показатели АД и ЧСС соответствуют вышеописанным критериям, принять еще 300 мг пропafenона.

6. Если пароксизм ФП не купирован в течение 6 ч, следует обратиться к врачу для определения дальнейшего лечения.

7. При эффективности и хорошей переносимости препарата в дальнейшем рекомендуется однократный прием пропafenона (пропанорма®) в дозе 600 мг для купирования пароксизма ФП. Обращается внимание на необходимость контроля АД и ЧСС и соблюдение постельного режима после приема препарата.

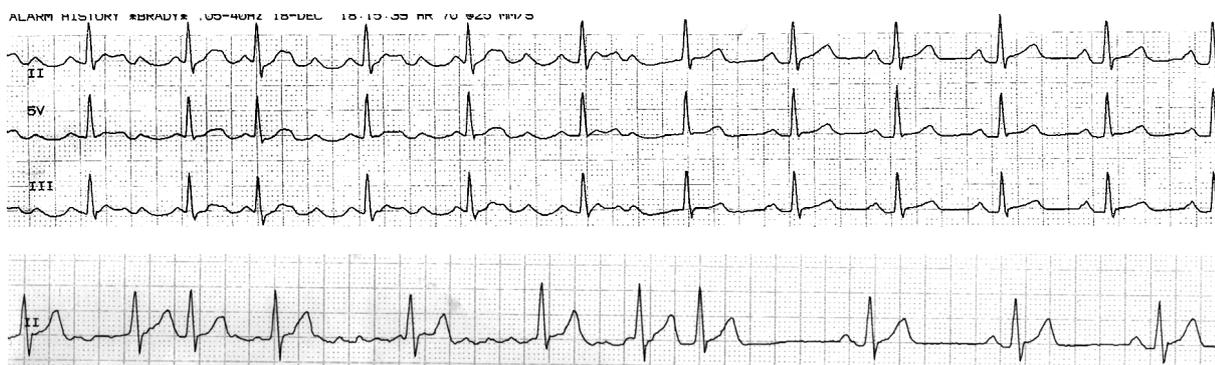


Рис. 3. Восстановление синусового ритма после назначения 600 мг пропafenона. ЭКГ-мониторинг в условиях отделения интенсивной терапии

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ОБЯЗАТЕЛЬНОЙ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ПРИ ПАРОКСИЗМЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

1. Впервые зарегистрированный пароксизм ФП.
2. Развитие осложнений (ангинозные боли, ишемия на ЭКГ, сердечная недостаточность, неврологическая симптоматика и т. п.).
3. ЧСС >150 в минуту.

В остальных случаях можно восстановить синусовый ритм в амбулаторных условиях.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОПАФЕНОНА

1. Выраженное снижение систолической функции ЛЖ (ФВ <40%).
2. Нестабильное течение ИБС.
3. Выраженная ГЛЖ (>14 мм).
4. Удлинение на ЭКГ скорректированного интервала QTc >460 мс.
5. Дисфункции синусового узла.
6. Нарушения проводимости.
7. Бронхообструктивные заболевания.
8. Гликозидная интоксикация.

Вышеописанный протокол применяется в нашем центре у амбулаторных пациентов более 3 лет. Только по имеющимся данным, за этот период для купирования пароксизмов ФП пропafenон самостоятельно применили более 90 па-

циентов. Осложнений, потребовавших вызова машины СМП или госпитализации, не зарегистрировано. Пример восстановления синусового ритма после приема 600 мг пропafenона представлен на электрокардиограмме (рис. 4, 5).

Непосредственную информацию по применению пропafenона для купирования пароксизма ФП пациенты могут получать в рамках Школы для пациентов с мерцательной аритмией. Материалы для пациентов и врачей для проведения школы можно получить на сайте Клуба аритмологов России.

Таким образом, у большинства пациентов с пароксизмами ФП не требуется вызова СМП или госпитализации, а восстановить синусовый ритм можно в амбулаторных или домашних условиях. При отсутствии противопоказаний пропafenон является эффективным и безопасным препаратом для восстановления синусового ритма по методу «таблетка в кармане». Принимая во внимание все вышесказанное, предлагаем алгоритм для купирования пароксизмов ФП (рис. 6).

ПЛАНОВАЯ АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Ключевые положения [1]

1. Антиаритмическая терапия должна проводиться для уменьшения симптомов, связанных с ФП.
2. Антиаритмические препараты не должны применяться для контроля ЧСС у больных с постоянной ФП.
3. У отдельных категорий пациентов ограничение длительности антиаритмической терапии, в частности после ЭК, позволяет повысить безопасность лечения.



Рис. 4. Электрокардиограмма пациентки М., 69 лет. Пароксизм фибрилляции предсердий, тахисистолия

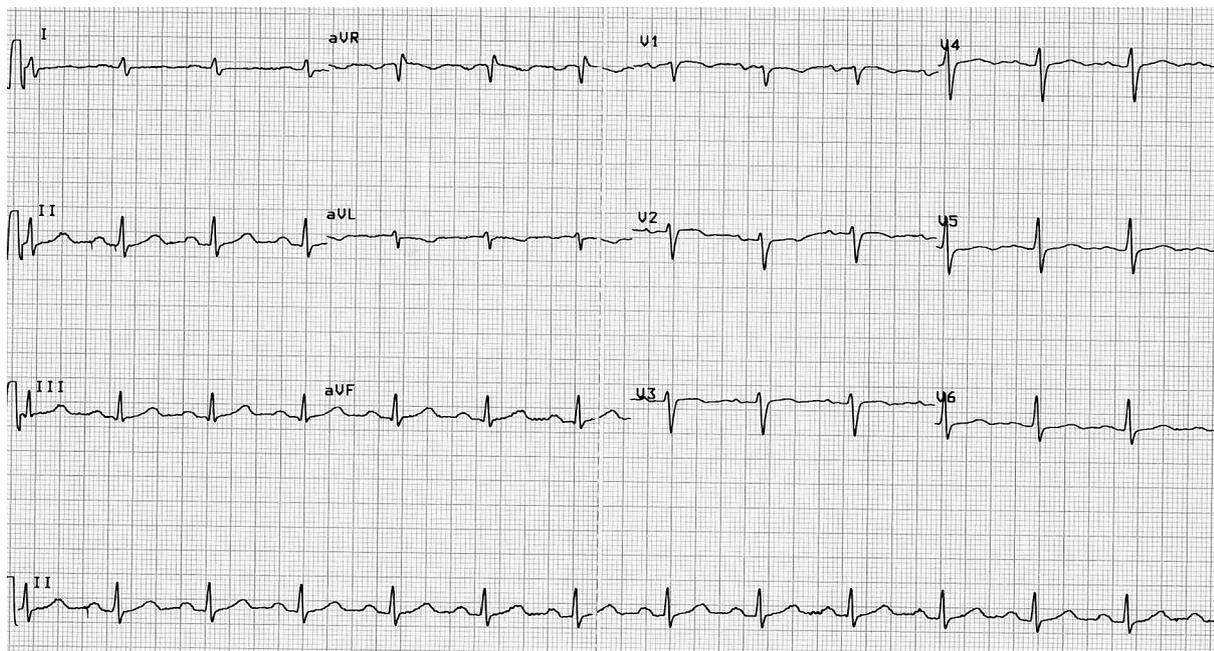


Рис. 5. Электрокардиограмма пациентки М., 69 лет. Восстановление синусового ритма через 3 ч после назначения 600 мг пропанорма®

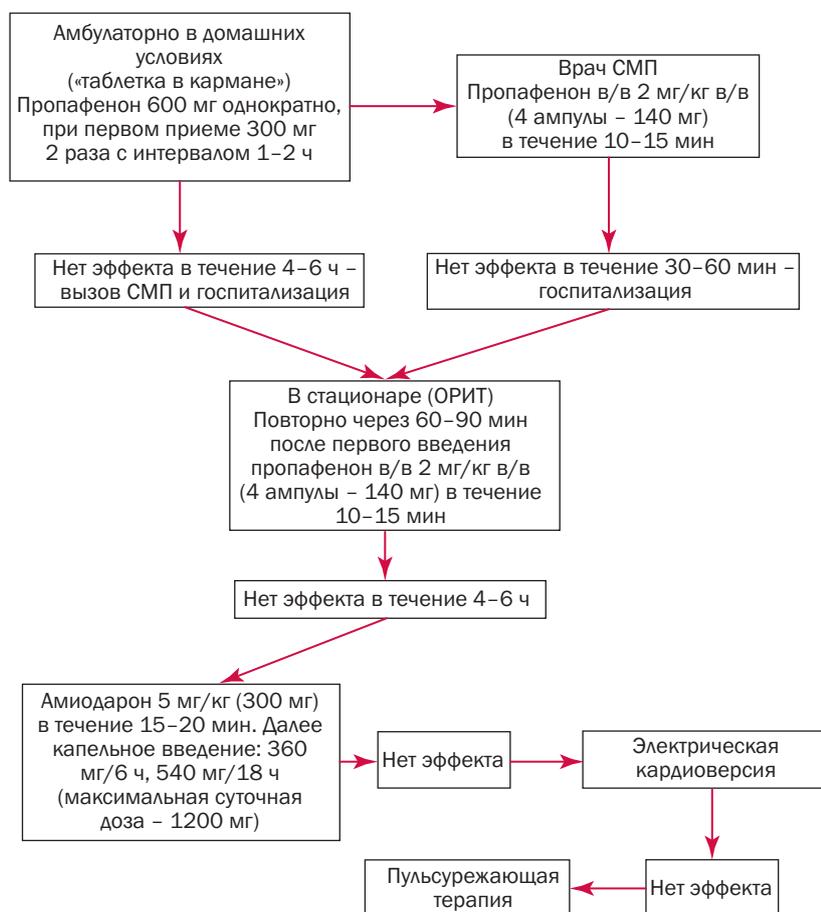


Рис. 6. Схема купирования неосложненного пароксизма фибрилляции предсердий длительностью не более 48 ч у пациентов без выраженных органических поражений сердца

1. Выраженные органические поражения сердца: нестабильное течение ишемической болезни сердца, в том числе перенесенный инфаркт миокарда, снижение фракции выброса левого желудочка <40%, гипертрофия левого желудочка (задняя стенка левого желудочка или межжелудочковая перегородка >14 мм). 2. Амбулаторное купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе при длительности пароксизма >48 ч нецелесообразно. 3. У пациентов, не принимающих антикоагулянты, все этапы от момента возникновения пароксизма фибрилляции предсердий не должны занимать >48 ч.

4. Выбор антиаритмического препарата должен проводиться на индивидуальной основе в первую очередь с учетом безопасности, а не эффективности лечения.

В целом вероятность удержания синусового ритма при применении антиаритмических средств увеличивается примерно в 2 раза [1]. Основные свойства антиаритмических препаратов представлены в табл. 2.

Если заболевание сердца отсутствует или не выражено, профилактику рецидивов ФП целесообразно начинать с β -адреноблокаторов, особенно когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП) [1]. Кроме того, препаратами выбора являются пропafenон или соталол.

У пациентов с ИБС препаратом первой линии является соталол [1]. Однако с учетом данных российских исследований [6, 7] и наличия β -блокирующих свойств можно говорить о безопасном применении пропafenона у пациентов со стабильным течением ИБС, что, однако, не нашло отражения в действующей российской рекомендациях [1]. У больных с умеренной гипертрофией ЛЖ (≤ 14 мм) предпочтительнее применение пропafenона, так как соталол чаще оказывает аритмогенное действие [1]. Проведенный метаанализ The Cochrane Collaboration 2012 г. показал увеличение летальности при длительном применении хинидина и соталола [9].

Пропafenон имеет очень солидную доказательную базу, в том числе по результатам нескольких российских исследований, показавших высокую эффективность и безопасность препарата [6, 7]. Он обладает слабыми β -адреноблокирующими свойствами. Безопасен у пациентов без серьезных структурных заболеваний сердца. Его не следует назначать пациентам с нестабильным течением ИБС, при снижении ФВ ЛЖ $<40\%$ и выраженной ГЛЖ >14 мм.

Лапаконитин можно применять только для лечения пациентов без структурного заболевания сердца.

Препарат не должен назначаться при ИБС, клинически значимой хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертонии с выраженной гипертрофией ЛЖ (≥ 14 мм), в связи с риском проаритмического действия. Частые головокружения после приема ухудшают качество жизни пациентов и значительно ограничивают его применение. Препарат не зарегистрирован в странах Западной Европы и Америки, поэтому не включается в публикуемые иностранные рекомендации, обзоры и метаанализы [2, 3, 5, 9, 10]. Аналогичная ситуация наблюдается и с диэтиламинопропионилэтоксикарбонил-аминофенотиразином (этацизин®). С учетом его небольшого холинолитического эффекта данный препарат может применяться у пациентов с невысокой ЧСС. Ограниченная доказательная база не позволяет в должной мере прогнозировать безопасность препаратов в различных клинических ситуациях. Таким образом, лапаконитин и диэтиламинопропионилэтоксикарбонил-аминофенотиазин остаются препаратами резерва и назначаются пациентам с невысокой ЧСС или неэффективностью пропafenона или соталола.

Практикующееся совместное назначение соталола и лапаконитина вообще не имеет доказательной базы, безопасность такой комбинации неизвестна. Дронедарон с учетом его высокой стоимости и невысокой антиаритмической активности остается экзотикой в реальной клинической практике.

β -Адреноблокаторы наиболее безопасны, но менее эффективны в профилактике рецидивов ФП. Они являются препаратами выбора при тяжелом органическом поражении сердца, тиреотоксикозе, ФП при физической нагрузке [1]. При выраженной систолической сердечной недостаточности с ФВ ЛЖ $<40\%$ разрешается применение амиодарона. Однако остаются вопросы о безопасности длительной терапии амиодароном у больных с сердечной недостаточностью III–IV функционального класса

Таблица 2. Основные антиаритмические препараты, применяемые для плановой терапии фибрилляции предсердий

Препарат	Средняя суточная доза	Особенности препарата
Метопролол сукцинат ретард	50–200 мг в 1 или 2 приема	Уступает по эффективности другим антиаритмическим препаратам. Препарат выбора при тяжелом органическом поражении сердца, тяжелой хронической сердечной недостаточности
Пропafenон	150 мг 3 раза, 300 мг 2 раза	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца. Является препаратом выбора при умеренной гипертрофии ЛЖ (≤ 14 мм). Можно применять при стабильной ИБС, в этой ситуации лучше комбинировать с β -адреноблокаторами
Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазина гидрохлорид	50 мг 3 раза	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца
Лапаконитина гидробромид	150 мг 3–4 раза	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца
Соталол	80–160 мг 2 раза	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца
Амиодарон	200 мг 1 раз	Можно применять у пациентов с тяжелым органическим поражением сердца. В связи с целым рядом тяжелых внесердечных осложнений является препаратом резерва
Дронедарон	400 мг 2 раза	Нельзя применять при тяжелом органическом поражении сердца. Уступает по эффективности другим антиаритмическим препаратам. Высокая цена

по НУНА [1]. Длительное плановое применения амиодарона у данной категории пациентов вызывает большое сомнение из-за целого ряда серьезных внесердечных осложнений: дисфункции щитовидной железы, «амидаронового легкого», нарушения зрения и фоточувствительности [1].

Таким образом, принимая решение о восстановлении синусового ритма у пациентов с тяжелым органическим поражением сердца, необходимо помнить о высоком риске рецидива ФП и выраженных ограничениях в применении антиаритмических препаратов. В этой ситуации более предпочтительно выбирать пульсурежающую тактику.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сыров Андрей Валентинович – кандидат медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 6» Департамента здравоохранения г. Москвы

E-mail: syrman2002_1@yahoo.com

Поздняков Юрий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного кардиологического центра, Жуковский, Московская область

ЛИТЕРАТУРА

1. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропранолола (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОР // Российский кардиологический журнал. 2010 №4. С. 56–72.

2. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2013. Vol. 15, P. 625–651.

3. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2011. Vol. 32 (9). P. 2370–2424.

4. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation // European Heart Journal. 2012. Vol. 33, P. 2719–2747.

5. Darby A., DiMarco J. Management of Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease // Circulation. 2012. Vol. 125. P. 945–957.

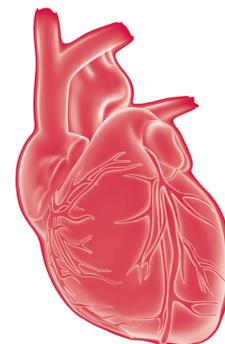
6. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА и АССХ. 2012. 1–109.

7. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. Т. 4 (4): 66–69.

8. Lafuente-Lafuente C., Longas-Tejero M.A., Bergmann J.F., Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation (Review). Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration.

9. Alboni P., Botto G.L., Baldi N. et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the “pill in pocket” approach // N Engl J Med. 2004. Vol. 351. P. 2384–2391.

10. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society // J Am Coll Cardiol. 2014. Vol. 64 (21). P. 1–76.



Частота геморрагических осложнений и возможности их профилактики при инвазивной тактике ведения пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента *ST*: результаты одноцентрового наблюдательного исследования

В.В. Кашталап¹⁻³,
А.М. Кочергина^{1, 2},
В.О. Леонова², В.Ю. Херасков³,
О.Л. Барбараш^{1, 2}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово
² ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России
³ МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»

Цель исследования – оценить частоту и клинические предикторы геморрагических осложнений при проведении первичных чрескожных коронарных вмешательств (пЧКВ) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента *ST*.

Материал и методы. В исследование были включены 388 пациентов, госпитализированных с диагнозом ИМ с подъемом сегмента *ST* в 2012 г. в региональный сосудистый центр г. Кемерово. Средний возраст больных составил 60,48±10,93 года. Всем пациентам проводили экстренную коронароангиографию для определения показаний к пЧКВ в качестве метода реваскуляризации миокарда. Оценивали фактическую частоту и исходный риск развития геморрагических осложнений по шкалам CRUSADE, ACTION, REACH. Геморрагическим осложнением считали любое кровотечение у пациентов в госпитальном периоде лечения ИМ, в том числе все посткатетеризационные гематомы.

Результаты. В исследуемой выборке зарегистрировано 40 (10,3%) случаев геморрагических осложнений. Развитие геморрагических осложнений было ассоциировано с возрастом пациентов (66,73±8,55 лет в группе с развитием геморрагических осложнений vs 59,77±10,95 лет в группе без них, $p=0,0001$), с женским полом (62,5% женщин в группе осложнений vs 25,58% в группе без таковых, $p=0,000$), с наличием перенесенного ИМ в анамнезе (25% vs 13,5%, соответственно, $p=0,0517$). У пациентов с геморрагическими осложнениями на момент поступления в стационар выявлены более низкие значения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с больными без развития кровотечений (59,07±18,32 vs 72,1±20,38 мл/мин/м², $p=0,0001$). Возникновение кровотечения ассоциировалось с более высоким показателем госпитальной летальности (12,5% в группе кровотечений vs 3,16% в группе без таковых, $p=0,0049$). Доказана эффективность использования шкалы ACTION для оценки риска кровотечений при поступлении пациента в стационар. В группе больных с ИМ и кровотечениями трансрадиальный (ТР) доступ для коронароангиографии (КАГ) использовался достоверно реже, чем у пациентов без геморагий (25,71% vs 45,79%, $p=0,0072$).

Выводы. Частота госпитальных кровотечений при ИМ с подъемом сегмента *ST* составляет 10,3%. Выявленные предикторы развития геморрагических осложнений должны быть использованы для управления риском их развития.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, геморрагические осложнения, факторы риска

The rate of hemorrhagic complications and their prevention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing invasive management: Results of a single-center observational study

V.V. Kashtalap¹⁻³, A.M. Kochergina^{1, 2},
V.O. Leonova², V.Yu. Kheraskov³,
O.L. Barbarash^{1, 2}

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical Academy

³ Kemerovo Cardiology Dispensary

Purpose – to assess the rate and clinical predictors of hemorrhagic complications during primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (MI).

Material and methods. 388 STEMI patients admitted to the Kemerovo Regional Vascular Center in 2012 were included in the study. The mean age of patients was 60.48±10.93 years. All patients underwent emergency coronary angiography to determine the indications for primary PCI as a myocardial revascularization method. The actual rate and initial risk of hemorrhagic complications were assessed using the CRUSADE, ACTION, REACH bleeding risk scales. Hemorrhagic complication was defined as any bleeding in MI patients during the in-hospital period, including hematoma after catheterization procedure.

Results. There were 40 (10.3%) cases of hemorrhagic complications in the study sample. The development of hemorrhagic complications was associated with age (66.73±8.55 years in the group with hemorrhagic complications vs. 59.77±10.95

Keywords: myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, hemorrhagic complications, risk factors

years in the group without hemorrhagic complications, $p=0.0001$); with female sex (62.5% of women in the group with complications vs. 25.58% – in the group without complications, $p=0.000$), with a positive history of myocardial infarction (25% vs. 13.5%, respectively, $p=0.0517$). Patients with hemorrhagic complications at the time of admission had lower glomerular filtration rate (GFR) levels, compared to patients without hemorrhagic complications (59.07 ± 18.32 vs. 72.1 ± 20.38 ml/min/m², $p=0.0001$). The incidence of bleedings was associated with higher in-hospital mortality (12.5% in the group with bleedings vs. 3.16% in the group without it, $p=0.0049$). The efficiency of the ACTION bleeding risk scale at the time of patients' admission was confirmed. Transradial (TR) access for coronary angiography (CAG) in the group of MI patients with hemorrhagic complications was less frequently used than in patients without hemorrhagic complications (25.71% vs. 45.79%, $p=0.0072$).

Conclusion: The rate of in-hospital bleedings after ST-segment elevation myocardial infarction was 10.3%. The predictors of hemorrhagic complications determined in the current study should be used in the risk management activities aimed at the prevention of their development.

В Российской Федерации показатели смертности от болезней системы кровообращения, в том числе от инфаркта миокарда (ИМ), превышают таковые для стран Западной Европы и Северной Америки [1, 2]. При этом оптимизация ведения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST остается одной из основных задач здравоохранения нашей страны [3]. Первичные чрескожные коронарные вмешательства (пЧКВ) являются общепризнанным методом реваскуляризации при ИМ с подъемом сегмента ST, оптимальным по соотношению эффективности и безопасности [4, 5]. Однако проблема геморрагических осложнений в госпитальном периоде лечения ИМ далека от решения. Известно, что развитие больших кровотечений даже при адекватной гемотрансфузионной терапии ассоциируется с ухудшением раннего и отдаленного исходов острого коронарного события [6]. Это в равной степени относится и к геморрагическим осложнениям, связанным с процедурами реваскуляризации миокарда, и с использованием агрессивной антитромботической терапии, которая может значимо повышать риск кровотечений в госпитальном и отдаленном периодах лечения сердечно-сосудистых заболеваний [7].

Известно, что пациенты с ИМ характеризуются повышенным риском геморрагических осложнений [8], что определяет меньшую приверженность практических врачей к выполнению рекомендаций, связанных с реперфузионным лечением и антитромботической терапией, при наличии любых сомнений в возможности реализации риска развития кровотечений, особенно у пациентов пожилого возраста.

Переоценка риска развития геморрагических осложнений при ИМ является одной из основных причин отказа практикующего врача от использования у больного с ИМ эффективной стратегии лечения острого коронарного синдрома (ОКС).

При этом и недооценка риска развития кровотечений в остром периоде ИМ, и применение агрессивной антитромботической терапии у пациентов с ОКС без учета риска могут сопровождаться ухудшением раннего исхода заболевания даже в случае успешного восполнения кровопотери с помощью гемотрансфузии. Это возможно за счет активации системного воспалительного ответа и рецидивирующих эпизодов атеротромбоза после временной отмены терапии дезагрегантами и антикоагулянтами [9].

Цель исследования – оценить частоту и клинические предикторы геморрагических осложнений при проведении пЧКВ в лечении пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер» (региональный сосудистый центр), анализу подвергли истории болезней 388 пациентов с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST, госпитализированных в стационар в 2012 г. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $60,48 \pm 10,93$ года, мужчин было 70,87%. Среднее время от начала заболевания до госпитализации в стационар составило $9,4 \pm 6,76$ ч, острая сердечная недостаточность (ОСН) выше I класса по Killip зарегистрирована у 77 (19,84) пациентов, снижение фракции выброса левого желудочка $>40\%$ выявлено у 37 (10,39%) пациентов. Всем пациентам при поступлении проводили экстренную коронароангиографию (КАГ), по результатам которой принимали решение о выполнении чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии с учетом тяжести коронарного атеросклероза, оцененного по шкале SYNTAX [10].

Критерии включения пациентов в исследование:

- госпитализация в стационар с диагнозом ИМ с подъемом сегмента ST до 24 ч от начала заболевания;
- проведение экстренной КАГ в первые часы заболевания при поступлении;
- подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- ИМ без устойчивого подъема сегмента ST;
- проведение тромболитической терапии (ТЛТ) на любом этапе лечения.

Клиническая характеристика пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В госпитальном периоде лечения ИМ все пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию, включая ацетилсалициловую кислоту и клопидогрель, статины, β -адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Диуретики в госпитальном периоде получали 122 (34,27%) пациента, в инотропных препаратах нуждались 54 (15,68%) больных. Клопидогрель назначали при поступлении в стационар в суммарной нагрузке

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика всех пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ($n=388$)

Показатель	Значение
Средний возраст, годы	60,48±10,93
Мужской пол, n (%)	275 (70,87)
СД типа 2/нарушение толерантности к углеводам, n (%)	95 (24,48)
Артериальная гипертензия, n (%)	386 (99,48)
ИМ в анамнезе, n (%)	57 (14,9)
Курение, n (%)	101 (26,03)
Дислипидемия в анамнезе, n (%)	316 (81,44)
ЧКВ/коронарное шунтирование в анамнезе, n (%)	24 (6,18)
Время симптом – госпитализация, ч	9,4±6,76
ОСН (Killip >1), n (%)	77 (19,84)
Фракция выброса левого желудочка по Симпсону (ФВ ЛЖ) при поступлении в стационар	50,09±9,6
Хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе, n (%)	96 (24,74)
СКФ (СКД-EPI) мл/мин/1,73 м ² , при поступлении	70,82±20,53
Продолжительность госпитализации, дни	14,71±5,18
Госпитальная летальность, n (%)	16 (4,12)

зочной дозировке 600 мг однократно, а затем – по 75 мг в сутки в течение госпитального периода, далее он был рекомендован при выписке.

В качестве антикоагулянта в остром периоде ИМ у всех пациентов перед проведением КАГ внутривенно использовался нефракционированный гепарин (НФГ), дозировку которого рассчитывали исходя из массы тела пациентов, она не превышала 5000 ЕД. У 3 (0,77%) пациентов по поводу выявленной в остром периоде ИМ фибрилляции предсердий продолжена терапия непрямыми антикоагулянтами (варфарином) под контролем международного нормализованного отношения (МНО).

Критерии наличия геморрагических осложнений в госпитальном периоде лечения ИМ: любое зафиксированное в истории болезни кровотечение, сопровождавшееся снижением гемоглобина на ≥ 10 г/л от исходных значений; гематома в месте сосудистого доступа после КАГ >3 см в диаметре (при ультразвуковом подтверждении паравазального кровотока состояние трактовалось как пульсирующая гематома); любое кровотечение, требовавшее гемотрансфузии; верифицированные желудочно-кишечные кровотечения. Все кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии, условно отнесли к так называемым большим. В связи с ретроспективным характером информации о геморрагических осложнениях в настоящем исследовании известными шкалами оценки тяжести кровотечений у пациентов с ОКС (GUSTO, TIMI) не пользовались.

Риск кровотечений оценивали по 3 шкалам (CRUSADE, ACTION, REACH) и рассчитывали с помощью доступных онлайн-калькуляторов [11–13].

Для статистической обработки использовали стандартный пакет прикладных программ Statistica 8.0. Применяли методы непараметрической статистики. Качественные значения представляли в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию χ^2 Пирсона. Количественные данные представлены в виде среднего (M) и стандартного отклонения (SD). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия

Колмогорова–Смирнова. Уровень критической значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлено, что общее число геморрагических осложнений в госпитальном периоде лечения ИМ с подъемом сегмента ST составило 40 (10,3%) случаев, из них в 8 случаях были зарегистрированы желудочно-кишечные кровотечения, потребовавшие гемотрансфузии; в 12 случаях – пульсирующие гематомы места пункции при проведении КАГ, потребовавшие дополнительных вмешательств без гемотрансфузии (компрессионной терапии); в 20 случаях – локальные геморрагические осложнения (гематома места пункции >3 см в диаметре) после КАГ, не потребовавшие гемотрансфузии или дополнительной терапии.

При разделении всех пациентов с ИМ в зависимости от наличия геморрагического осложнения выявлено, что кровотечения значимо ассоциированы с более старшим возрастом пациентов, женским полом, почечной дисфункцией в анамнезе и тенденцией к большей частоте перенесенных ИМ в анамнезе.

Выявлено, что группы с наличием и отсутствием геморрагических осложнений не различались по степени выраженности коронарного атеросклероза (по шкале SYNTAX) и продолжительности госпитализации. Факт развития геморрагического осложнения в госпитальном периоде лечения ИМ ассоциировался с более высоким показателем госпитальной летальности [5 (12,5%) больных в группе с геморрагиями и 11 (3,16%) пациентов в группе без них, $p=0,0049$]. Причинами смерти во всех случаях были повторные сердечно-сосудистые события (осложненный рецидив ИМ) с верифицированным тромбозом стентов.

Таким образом, клиническими предикторами развития кровотечений по результатам проведенного анализа были принадлежность к женскому полу, пожилой возраст пациента, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и ИМ в анамнезе.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в зависимости от наличия геморрагических осложнений

Показатель	Значения у больных с ИМ без геморрагического осложнения (n=348)	Значения у больных с ИМ и наличием геморрагических осложнений (n=40)	p
Средний возраст, годы	59,77±10,95	66,73±8,55	0,0001
Мужской пол, n (%)	259 (74,42)	15 (37,5)	0,0001
СД типа 2, n (%)	85 (24,42)	10 (25)	0,9356
Курение, n (%)	87 (25)	14 (35)	0,1723
Дислипидемия, n (%)	282 (81,03)	34 (85)	0,5408
Артериальная гипертензия, n (%)	3746 (99,42)	40 (100)	0,6292
ИМ в анамнезе, n (%)	47 (13,5)	10 (25)	0,0517
Реваскуляризация миокарда в анамнезе (любая), n (%)	21 (6,03)	3 (7,5)	0,7146
Время симптом – госпитализация, ч	9,45±6,84	8,98±6,08	0,6776
ОСН (Killip >1), n (%)	64 (18,39)	11 (27,5)	0,1670
ФВ средняя, на момент поступления	50,37±9,55	47,47±9,87	0,0707
СКФ (СКД-EPI), на момент поступления, мл/мин/1,73 м ²	72,1±20,38	59,07±18,32	0,0001
Балл по шкале SYNTAX	15,0±8,97	16,45±8,7	0,3321
Продолжительность госпитализации, дни	14,64±4,82	15,34±7,78	0,4202

В настоящем исследовании предпринята попытка использовать для оценки риска кровотечений при ИМ с подъемом сегмента ST трех известных шкал оценки риска геморрагических осложнений при ОКС – CRUSADE, ACTION и REACH. Результаты представлены в табл. 3.

Значимые различия балльной оценки риска кровотечений у пациентов с ИМ и геморрагическими осложнениями или их отсутствием выявлены только при использовании шкалы ACTION, в то время как шкала CRUSADE не показала различий в сравниваемых группах. Не получено статистически достоверных различий и при использовании шкалы REACH, хотя средний показатель в группе с состоявшимся осложнением оказался выше по сравнению с группой пациентов без геморрагических осложнений.

В отличие от других шкал калькулятор ACTION в качестве предикторов кровотечений учитывает достаточно большое число таких показателей, как возраст пациента, ранжируя его по степени влияния на риск кровотечений; пол больного с ОКС, значения массы тела, сывороточного креатинина, гемоглобина, артериального давления и частоты сердечных сокращений, тяжесть ОСН при поступлении и изменения электрокардиограммы (ЭКГ), факт наличия сахарного диабета у пациента с ОКС. Высокий прогностический потенциал шкалы ACTION в отношении риска развития госпитальных кровотечений при ОКС подтвержден результатами настоящего исследования.

Таким образом, на основании сравнительной оценки разных шкал показана практическая возможность информативной оценки риска развития кровотечений у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST с опциональным использованием шкалы ACTION. Такой подход может быть особенно актуален у пожилых пациентов с ИМ при назначении им дезагрегантной терапии и ПЧКВ.

В настоящем исследовании был проведен анализ частоты использования трансфеморального (ТФ) и трансрадиального (ТР) доступов в условиях реальной клинической практики ведения больных с ОКС (табл. 4) как одного из способа ограничения риска геморрагических осложнений.

Согласно полученным в настоящем исследовании результатам, оба вида сосудистого доступа для проведения экстренной КАГ применялись у пациентов с ИМ одинаково часто: ТР-доступ – у 43,3% больных, ТФ-доступ – в 56,7% случаев.

Выявлено, что использование ТР-доступа при проведении КАГ у больных с ИМ ожидаемо ассоциировалось с меньшим количеством любых геморрагических осложнений и тенденцией к снижению постпункционных пульсирующих гематом и больших кровотечений.

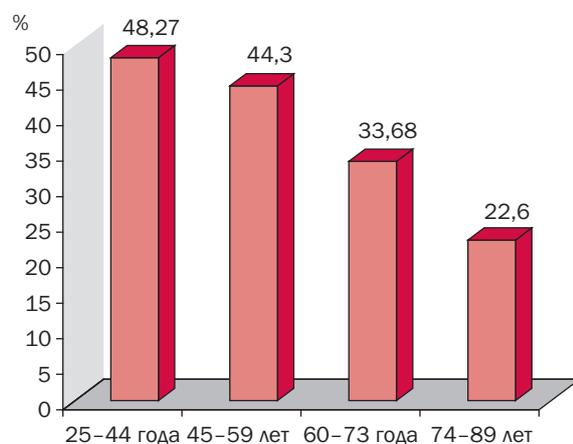
Далее пациентов с ИМ разделили на возрастные группы, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [14], для определения частоты применения ТР-доступа при проведении экстренной КАГ (см. рисунок).

Таблица 3. Сравнительная оценка эффективности разных шкал рискметрии геморрагических осложнений в госпитальном периоде у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Шкала	Пациенты без геморрагических осложнений (n=348)	Пациенты с геморрагическими осложнениями (n=40)	p
CRUSADE, средний балл	9,41±4,79	9,08±4,07	0,6751
ACTION, средний балл	40,2±3,39	44,02±5,8	0,0001
REACH, средний балл	3,45±1,63	5,22±7,1	0,11

Таблица 4. Тип сосудистого доступа при проведении коронароангиографии и частота геморрагических осложнений у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Тип доступа		p
	трансрадиальный (n=168)	трансфеморальный (n=220)	
Локальная гематома места пункции, %	3,57	5,6	0,3508
Посткатетеризационная пульсирующая гематома, %	1,19	3,25	0,1859
«Большое» кровотечение, %	0,59	3,25	0,0709
Любые кровотечения, %	5,4	12,1	0,0242



Разделение пациентов с инфарктом миокарда на возрастные группы, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения

Частота использования трансрадиального доступа в разных возрастных группах у больных с ИМ с подъемом сегмента ST ($p < 0,05$ при сравнении первой и четвертой групп).

Выявлено, что частота применения ТР-доступа для выполнения экстренной КАГ при ИМ с подъемом сегмента ST снижалась с увеличением возраста пациентов с ИМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем одноцентровом наблюдательном исследовании выявлено, что геморрагические осложнения у пациентов с ИМ и инвазивной тактикой ведения развиваются в 10,3% случаев, при этом в 2,06% случаев зафиксированы большие кровотечения (потребовавшие гемотрансфузии) и в 3,09% случаев – посткатетеризационные гематомы, потребовавшие дополнительных вмешательств.

По результатам регистрового исследования CRUSADE частота кровотечений при ОКС без подъема сегмента ST может варьировать от 3,1 до 19,5% [15]. В ACTION Registry-GWTG частота больших кровотечений в общей группе больных с ОКС составила 10,8% [16]. Такие различия с данными настоящего исследования подтверждают определенные успехи в проведении профилактики риска кровотечений у пациентов с ОКС за счет расчета дозировок антикоагулянтов и совершенствования техники выполнения КАГ. До сих пор актуальным остается вопрос прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов с ОКС и инвазивным лечением. В настоящем исследовании выявлена ассоциация факта развития любого геморрагического осложнения с большей частотой развития госпитальной летальности. Несмотря на это, практикующие врачи прак-

тически не используют в своей деятельности шкалы оценки риска развития кровотечений при ИМ [17]. Во многом это обусловлено отсутствием для пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST валидизированной шкалы оценки риска кровотечений. Шкала CRUSADE, несмотря на удобство в расчетах с помощью онлайн-калькуляторов, валидизирована на когорте больных только с ОКС без подъема сегмента ST. Поэтому, вероятно, она не показала своей прогностической значимости в качестве предиктора риска геморрагических осложнений в настоящем исследовании. Шкала оценки риска геморрагических осложнений, разработанная по результатам анализа крупного эпидемиологического исследования REACH, у пациентов с различными формами атеросклероза также не специфична в отношении больных с ОКС и ИМ в частности.

В свою очередь, шкала ACTION была разработана по результатам дополнительного субанализа регистра ACTION Registry[®]-GWTG[™], который включал пациентов со всеми типами ОКС, что может объяснять факт того, что данная шкала подтвердила свою прогностическую ценность в отношении оценки риска геморрагических осложнений в настоящем исследовании. Эта шкала включает довольно большое число факторов риска: частоту сокращений сердца при поступлении, исходный уровень гемоглобина <120 г/л, женский пол, значение креатинина крови при поступлении пациента, возраст пациента; наличие изменений по ЭКГ, признаки ОЧН при поступлении, наличие сахарного диабета, периферического атеросклероза; массу тела больного и уровень систолического артериального давления при поступлении. Каждому критерию присваивали балл, отражающий его вклад в риск последующих кровотечений. Условно пациенты, набравшие <40 баллов по шкале ACTION, считаются больными низкого и среднего расчетного риска развития кровотечений, пациенты, набравшие >40 баллов, – высокого расчетного риска развития кровотечений. В настоящем исследовании именно эта шкала показала различия исходной балльной оценки риска развития кровотечений между группами больных с ИМ и подъемом сегмента ST с фактическим развитием или отсутствием кровотечений.

Таким образом, на основании сравнительной оценки разных шкал показана практическая возможность информативной оценки риска развития кровотечений у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST и опциональным использованием шкалы ACTION. Такой подход может быть особенно актуальным у пожилых пациентов с ИМ при назначении им дезагрегантной терапии и пЧКВ. Значимыми являются ре-

зультаты, полученные нами при определении возрастных подходов к выбору сосудистого доступа при проведении экстренной КАГ у больных с ИМ с подъемом сегмента ST.

Хорошо известно, что использование ТР-доступа является эффективным способом снижения частоты посткатетеризационных кровотечений после КАГ. Поэтому следует рекомендовать его более широкое использование при проведении экстренных КАГ у пациентов с ОКС и высоким риском развития кровотечений, в том числе у пожилых больных.

Хорошо известно, что тип сосудистого доступа для проведения КАГ является одним из модифицируемых факторов в отношении риска геморрагических осложнений при ИМ. В настоящем исследовании определено, что в реальной практике ведения больных с ОКС с инвазивной тактикой ТР-доступ используется недостаточно часто, что может влиять на риск развития кровотечений, особенно у пациентов высокого риска их развития.

В этой связи перспективно было бы расширить использование такого способа профилактики риска кровотечений, особенно в группе больных с установленным высоким риском их развития. Результаты настоящего исследования показали, что применение ТР-доступа было особенно низким в группе больных с ИМ старше 74 лет (всего до 22,6%), тогда как у пациентов с ИМ до 45 лет использование такого доступа встречалось в 48% случаев. С одной стороны, это говорит о том, что такой модифицируемый фактор риска развития кровотечений, как протективный тип доступа, при развитии посткатетеризационных кровотечений у пожилых пациентов почти не используется в реальной клинической практике, что увеличивает риск развития таких осложнений. С дру-

гой стороны, не исключается наличие анатомических сложностей при оценке возможностей осуществления такого доступа у пожилых пациентов при мультифокальном характере атеросклеротического поражения. Тем не менее в каждом конкретном случае у пациентов с ИМ следует оценивать возможность применения ТР-доступа, несмотря на возраст больного, для минимизации риска геморрагических осложнений.

Таким образом, несмотря на определенную тенденцию к снижению частоты кровотечений у пациентов с ОКС за последние годы, эта проблема далека от своего решения. Эффективные способы прогнозирования риска кровотечений и профилактики их развития недостаточно часто используются в практической деятельности при лечении больных с ОКС, что требует дальнейшего улучшения лечебно-диагностических подходов к ведению данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота любых госпитальных кровотечений при ИМ с подъемом сегмента ST составляет 10,3%. Как правило, пациенты с ОКС и геморрагическими осложнениями более старшего возраста, чаще всего это больные женского пола с почечной дисфункцией и ИМ в анамнезе. Для эффективной оценки риска геморрагических осложнений у этой категории пациентов целесообразно использовать шкалу АСТION, а для профилактики кровотечений – Т-доступ при выполнении КАГ, особенно у пациентов пожилого возраста с установленным высоким риском развития кровотечений.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при работе над данной статьей.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кашталап Василий Васильевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач-кардиолог и анестезиолог-реаниматолог МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»

E-mail: v_kash@mail.ru

Кочергина Анастасия Михайловна – научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

E-mail: Noony88@mail.ru

Леонова Валерия Олеговна – студентка V курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

E-mail: lyorka@mail.ru

Херасков Виталий Юрьевич – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер»

E-mail: heravu@kemcardio.ru.

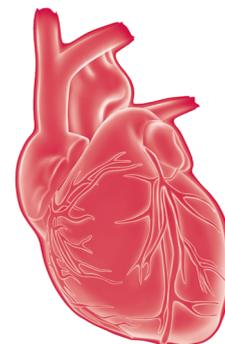
Барбараш Ольга Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России

E-mail: olb61@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко И.И., Эрлих А.Д., Исламов Р.Р. и др. Сравнение данных регистров острых коронарных синдромов РЕКОРД и РЕКОРД-2: лечение и его исходы в стационарах, не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур // Кардиология. 2013. Т.8: 4–10.
2. Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Казачек Я.В. и др. Распространенность компонентов метаболического синдрома у коренного и некоренного населения Горной Шории // Сибирский научный медицинский журнал. 2004. Т. 24 (1):108–111.
3. Кашталап В.В., Завырылина И.Н., Барбараш О.Л. Эндovasкулярная реваскуляризация при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST в России: проблемы и перспективы дальнейшего развития // Креативная кардиология. 2015. Т. 3: 5–15.
4. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur Heart J. 2012. Vol. 33. P. 2569–2619.
5. Рекомендации Общества специалистов по неотложной кардиологии. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1) // Неотложная кардиология. 2014. Т. 1: 42–64.
6. Verdoia M., Schaffer A., Barbieri L. et al. Bivalirudin as compared to unfractionated heparin in patients undergoing percutaneous coronary revascularization: A meta-analysis of 22 randomized trials // Thromb Res. 2015. Vol. 135 (5). P. 902–915.
7. Samama C.M., Rosencher N., Lecoules N. et al. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013. Vol. 11 (10). P.1833–1843.
8. Zagnoni S., Casella G., Pallotti M.G. et al. Sex differences in the management of acute coronary syndromes in Italy: data from the MANTRA registry // J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016.
9. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Каретникова В.Н. и др. Клиническая значимость показателей эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и гемостаза у больных инфарктом миокарда // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007. Т. 2:28–33.
10. <http://www.syntaxscore.com>
11. <http://www.crusadebleedingscore.org>
12. Mathews R., Peterson E.D., Chen A.Y. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry(R)-GWTG // Am J Cardiol. 2011. Vol. 107. P. 1136–1143.
13. Ducrocq G., Wallace J.S., Baron G., Ravaud P., Alberts M.J., Wilson P.W.F., Ohman E.M., Brennan D.M., D'Agostino, R. B. Bhatt D.L., Steg P.G., on behalf of the REACH Investigators. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis // Eur Heart J. 2010. Vol. 31(10). P. 1257–1265.
14. <http://www.who.int/topics/classification/ru>
15. Subherwal S., Bach R.G., Chen A.Y., Gage B.F., Rao S.V., Wang T.Y., Gibler W.B., Ohman E.M., Roe M.T., Peterson E.D., Alexander K.P. The CRUSADE Bleeding Score to Assess Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction // J Amer Coll Cardiol. 2008. Vol. 51, Suppl A: abstr 806–809.
16. Mathews R., Peterson E.D., Chen A.Y., Wang T.Y., Chin C.T., Fonarow G.C., Cannon C.P., Rumsfeld J.S., Roe M.T., Alexander K.P. In-hospital major bleeding during ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction care: derivation and validation of a model from the ACTION Registry®-GWTG™ // Am J Cardiol. 2011. Vol. 107 (8). P. 1136–1143.
17. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я. Оценка организации медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в динамике за 2009 и 2010 гг. в субъектах Российской Федерации, реализующих сосудистую программу (по данным Российского регистра ОКС) // Терапевтический архив. 2012. Т. 1: 23–29.

Прогностическое значение лактоферрина и цитокинов в оценке неблагоприятных исходов у больных с Q-образующим инфарктом миокарда, умерших от острой сердечной недостаточности



К.П. Белоконова

ООО «Мой доктор», Новокузнецк

Цель исследования – изучить изменения цитокинов и белка острой фазы воспаления лактоферрина у пациентов, умерших от острой сердечной недостаточности (ОСН), с целью оценки неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе кардиологического отделения № 1 МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка с 2008 по 2013 г. Сыворотка крови 97 пациентов (58,5±1,06 лет) с Q-образующим осложненным и неосложненным крупноочаговым инфарктом миокарда (ИМ) была на содержание острофазового белка-реактанта лактоферрина (ЛФ) и провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Концентрацию ЛФ и цитокинов определяли при помощи твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Результаты. Повышение содержания ЛФ в 1,5 раза выше нормативных значений с вероятностью >50% указывает на возможность развития ОСН, а повышение более чем в 2,1 раза с вероятностью более 80% указывают на риск развития смертельных исходов. Статистически значимое повышение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО α у умерших пациентов по сравнению с выжившими, неосложненным ИМ и группой контроля свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе, происходящем в острую стадию ИМ, что является неблагоприятным прогностическим критерием. Снижение ИЛ-8 и ФНО α при кардиогенном шоке у умерших пациентов объясняется угнетением иммунных процессов при данном тяжелом состоянии.

Заключение. Повышенные уровни ЛФ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО α у умерших больных в 1-е сутки после госпитализации могут послужить в качестве дополнительных диагностических критериев развития осложнений и риска смертности для пациентов, поступивших на госпитализацию.

Ключевые слова:

инфаркт миокарда, острофазовый белок, лактоферрин, цитокины воспаления, кардиогенный шок, отек легких

Prognostic value of lactoferrin and cytokines in the assessment of adverse outcomes in patients with Q-wave myocardial infarction, died from acute heart failure

K.P. Belokoneva

LTD «My doctor», Novokuznetsk

Objective. To study the changes of cytokines and acute phase proteins lactoferrin inflammation in patients who have died from the AHF to assess the unfavorable prognosis.

Material and methods. The study was conducted in cardiology Department # 1 of City clinical hospital, Novokuznetsk in the period from 2008 to 2013. Serum of 97 patients (58.5±1.06 years) with Q-wave uncomplicated complicated and large-focal myocardial infarction was examined on the content of acute-phase protein-reactant: lactoferrin (LF) and proinflammatory cytokines interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor α (TNF α) and anti-inflammatory cytokine IL-10. The concentration of LF and cytokines were determined using enzyme-linked immunosorbent assay using kits test systems Vector-best (Novosibirsk).

Result. Increase of LF level 1.5 times with a probability of over 50% indicates the possibility of development of acute heart failure, and increasing by more than 2.1 times more likely than 80% indicate the risk of fatalities. A statistically significant increase of IL-6, IL-8, IL-10 and TNF α from deceased patients compared to survivors with uncomplicated myocardial infarction and the control group indicates more severe inflammatory process that occurs in the acute stage of myocardial infarction, which is an unfavorable prognostic criterion. The decrease in IL-8 and TNF α in cardiogenic shock from deceased patients is due to inhibition of immune processes in this condition.

Conclusion. The increased LF, IL-6, IL-8, IL-10 and FNO α levels at the died patients in the 1st days after hospitalization can serve in quality of additional diagnostic criteria of development of complications and risk of mortality for the patients who have arrived on hospitalization.

Keywords:

myocardial infarction, acute-phase protein, lactoferrin, cytokines inflammation, cardiogenic shock, pulmonary edema

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из самых распространенных причин смертности и инвалидизации населения. Среди факторов, влияющих на продолжительность жизни и смертность при ИМ, наиболее серьезными являются острая сердечная недостаточность (ОСН), нарушения ритма сердца и повторные коронарные атаки. У пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и признаками сердечной недостаточности (СН) риск смерти в условиях стационара увеличивается в 4 раза [9]. Кардиогенный шок, согласно разным данным, наблюдается у 5–20% больных ИМ [1–4]. Летальность при нем остается высокой и находится в пределах 40–60% [1–4]. Раннее выявление предвестников ОСН и своевременная адекватная ее коррекция весьма актуальны в настоящее время. Кроме того, имеют большое научно-прикладное значение особенности ОСН и механизмы ее регуляции. Некроз миокардиоцитов и выброс протеиназа в циркуляцию приводят к развитию воспалительной реакции, сопровождающейся активацией синтеза цитокинов, хемокинов, факторов роста, а также белковых реактантов острой фазы [1, 8, 15]. Однако большинство современных исследователей акцентируют свое внимание на изменениях цитокинового профиля без учета уровней белков [2–4], синтез которых стимулируется цитокинами, а также без учета осложнений ИМ [2–5]. В данном исследовании детально изучено изменение воспалительного острофазового белка лактоферрина и цитокинов у больных с осложненным ИМ, умерших от ОСН.

Цель исследования – изучить изменения цитокинов и белка острой фазы воспаления лактоферрина у пациентов, умерших от ОСН, для оценки неблагоприятного прогноза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения № 1 МБЛПУ «Городская клиническая больница № 1» г. Новокузнецка с 2008 по 2013 г. Всего в исследование были включены 162 мужчины в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст $58,5 \pm 1,1$ года) с Q-образующим ИМ, не осложненным и осложненным ОСН III–IV класса по Killip, госпитализированных в 1-е сутки развития заболевания. Сыворотка крови 97 пациентов ($58,5 \pm 1,06$ лет) с Q-образующим осложненным и неосложненным крупноочаговым ИМ была исследована на содержание острофазового белка-реактанта: лактоферрина (ЛФ) и провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО α) и противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Исследование острофазового белка и цитокинов проводилось в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России. В качестве контроля использовали сыворотку крови 26 практически здоровых мужчин добровольцев сравнимого возраста ($53,3 \pm 2,2$ года), не имевших в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС).

Диагноз ОКС с подъемом ST устанавливался согласно критериям ВНОК 2008 [7] и Европейского общества кар-

диологов на основании клинических (болевой синдром в грудной клетке, возникший в покое, продолжительностью >20 мин), электрокардиографических (ЭКГ) и биохимических (повышение в сыворотке крови биохимических маркеров некроза миокарда – тропонина, креатинкиназы-МВ (КФК-МВ), миоглобина), признаков и патологических характеристик этого заболевания по ЭхоКГ [7]. Критериями диагноза в соответствии с данными электрокардиограммы (ЭКГ) являлись элевация сегмента ST с амплитудой >0,2 мВ в 2 или более соседних отведениях с V₁ по V₃ и амплитудой >0,1 мВ в других отведениях. Для оценки тяжести сердечной недостаточности использовалась классификация Killip.

Критерии включения в исследование:

- мужчины в возрасте от 30 до 80 лет;
- Q-образующий ИМ в течение 1-х суток, подтвержденный критериями ВНОК;
- возраст пациентов, группы контроля – от 45 до 65 лет;
- добровольное согласие на участие в исследовании и подписание пациентом информированного согласия.

Критерии исключения из исследовательской программы:

- возраст моложе 30 лет;
- Q-образующий ИМ, а также пациенты, госпитализированные позднее 1-х суток от начала развития заболевания;
- любые клинически значимые состояния: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), заболевания крови, онкологические заболевания, тяжелый сахарный диабет, наличие почечной и печеночной недостаточности, патология щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз), острые инфекционные заболевания или обострений хронических, психические заболевания, могущие повлиять на результаты воспалительных тестов и прогноз;
- отказ от участия в исследовании.

В табл. 1 представлена исходная характеристика больных, включенных в исследование. Большинство пациентов ($\frac{2}{3}$) перенесли первичный ИМ и лишь $\frac{1}{3}$ – повторный. ИМ передней и переднебоковой локализации регистрировался чаще ($n=97$), чем задней и заднебоковой ($n=53$), при этом у 7 пациентов отмечался задний ИМ с захватом правого желудочка. У 5 пациентов был циркулярный ИМ с поражением передней, боковой и задней стенок ЛЖ. Гипертоническая болезнь в анамнезе отмечалась у $\frac{2}{3}$ пациентов. При этом у 1,9% больных развитию ИМ предшествовал тромбоэмболический инсульт. Предшествующая ИМ стенокардия наблюдалась у 29 больных, как правило, это были пациенты с повторным ИМ. У 2 (1,2%) человек в анамнезе имелось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с постановкой 1 и 2 стентов в связи со стенокардией, а у 1 (0,6%) – 2 года назад было аортокоронарное шунтирование (АКШ), выполненное в связи с ранее перенесенным ИМ. Помимо АГ среди других факторов риска $\frac{2}{3}$ пациентов имели избыточную массу тела и ожирение. Курили до развития ИМ 67,9%, при этом 51% были злостные курильщики (индекс

Таблица 1. Исходная характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Количество	%
Количество больных	162	-
Первичный ИМ	114	70,4
Повторный ИМ	48	29,6
Передний ИМ	97	59,9
Задний ИМ	53	32,7
ИМ с захватом ПЖ	7	4,3
Циркулярный ИМ	5	3,1
Стенокардия в анамнезе	29	17,9
АГ в анамнезе	114	70,3
ОНМК в анамнезе	3	1,9
ИМТ (25–30 – избыточный вес)	62	38,2
ИМТ (>30 – ожирение)	59	36,4
Класс ОСН по Killip I–II при поступлении	6	3,7
Класс ОСН по Killip III–IV при поступлении	67	41,4
Нарушения ритма 2–4 групп по Lown	67	41,4
Нарушение проводимости	33	22,4
Тромбозис	29	17,9

курения – 27,8±13,2 сигарет в день). У 38,2% больных отмечалась избыточная масса тела, а у 36,4% ожирение, при этом у 37,2% было ожирение I степени, у 62,7% – ожирение II–III степени. У 1/3 пациентов отмечались нарушения ритма, угрожающие жизни.

Все пациенты, включенные в исследование, разделены на 2 группы (рис. 1). В 1-ю группу вошли 95 пациентов с несложненным ИМ (средний возраст – 55,4±1,4 лет). Во 2-ю группу включены 67 пациентов с ИМ, осложненным ОСН 3–4-го класса по Killip (средний возраст – 61,6±1,5 лет), из них – 43 больных с отеком легких (ОЛ) и 24 с кардиогенным шоком (КШ). В отделение кардиореанимации больные поступали по вызову «03», минуя приемное отделение в срок от 1,5 до 24 ч от развития болевого синдрома (средние сроки госпитализации – 8,23±7,2 ч). Больных, госпитализированных позднее 1-х суток, в исследование не включали, так как у них могли происходить изменения иммунного статуса. По той же причине в исследование не включали женщин.

В блоке интенсивной терапии проводили круглосуточный мониторинг ЭКГ и гемодинамических показателей больных (ЧСС, АД, ЧД), интенсивную терапию коронарной и сердечной недостаточности с последующим переводом в кардиологическое отделение после стабилизации состояния, как правило, на 4-е и 12-е сутки. Средние сроки пребывания в блоке интенсивной терапии больных с несложненным ИМ составили 4±0,58 сут, с ИМ, осложненным ОСН, – 7,5±0,76 сут.

Из 67 больных с осложненным ИМ умерли 19, летальность при ИМ, осложненном ОСН, составила 28,4%, умершие

пациенты не доживали до 7-х и 14-х суток развития ИМ. Тогда как в группе с несложненным ИМ умерших не было. При этом летальность при альвеолярном отеке легких составила 36,8%, при кардиогенном шоке – 63,1%. Средний возраст умерших больных с осложненным ИМ был достоверно выше, чем выживших (64,13±2,89 против 58,9±1,76 лет, $p=0,04$) и больных с несложненным ИМ (64,13±2,89 против 55,4±1,4 лет, $p=0,04$). При этом умершие от КШ были достоверно моложе, чем умершие от альвеолярного отека легких (58,2±3,73 против 65,6±3,70 лет, $p=0,03$).

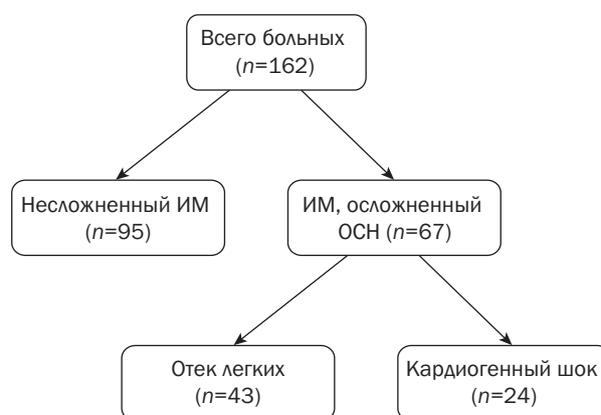


Рис. 1. Дизайн исследования

Исследования проводились на 1-е сутки развития ИМ. Концентрации ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНОα и ЛФ определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов тест-систем для определения интерлейкинов и белков острой фазы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Измерение и обработка всех результатов, полученных методом твердофазного ИФА, проводили при помощи оборудования Bio Rad–USA (Microplate Reader, model 3550) с использованием сертифицированной программы PC Microplate Manager/PC Data Analysis Software (Bio-Rad, USA).

Анализ данных проводили с использованием статистического пакета программ Statistica 6.0 и с помощью сертифицированной программы биостатистики InStat II (Sigma, США). Вычисляли среднее арифметическое значение (M), выборочное стандартное отклонение (STD) и ошибку средней арифметической величины (m). Данные в таблицах представлены в виде $M\pm m$. Все полученные результаты проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Если закон распределения измеряемых величин можно было считать нормальным, использовали t -критерий Стьюдента. Для признаков, не отвечающих требованиям нормального распределения, использовали непараметрический тест Манна–Уитни (U -тест) для независимых совокупностей и T -тест Вилкоксона для попарно связанных выборок. Для исследования зависимостей между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень ЛФ в 1-е сутки развития ИМ у больных, умерших от ОСН, существенно не отличался от подобных значений у выживших пациентов ($1,79 \pm 0,28$ против $1,30 \pm 0,11$ г/л; $p=0,2$). При этом как среди умерших от КШ ($1,64 \pm 0,13$ против $1,03 \pm 0,21$ мг/л), так и среди умерших от ОЛ ($1,86 \pm 0,42$ против $1,37 \pm 0,12$ мг/л; $p=0,1$) различия в концентрации ЛФ не имели статистической значимости по сравнению с выжившими пациентами и пациентами с неосложненным ИМ (табл. 2). ЛФ – белок, быстро реагирующий на развитие ИМ, его концентрация повышается в 1-е сутки развития ИМ, в нашем исследовании у больных с осложненным и не осложненным ОСН ИМ, поэтому его снижение у умерших пациентов, возможно, связано с объемом поражения миокарда и молниеносным угнетением иммунологических механизмов в миокарде.

Уровень ИЛ-6 в 1-е сутки у умерших больных был в 22 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p<0,0001$) и в 3 раза выше в группе больных с неосложненным ИМ ($40,83 \pm 11,15$ против $1,82 \pm 0,72$ пкг/мл и $12,35 \pm 3,91$ пкг/мл; $p=0,0006$). При этом у больных, умерших от ОЛ, уровень ИЛ-6 был в 3 раза выше по сравнению с подгруппой больных, выживших после ОЛ ($43,2 \pm 16,12$ против $13,71 \pm 4,33$ пкг/мл; $p=0,0008$) и в сравнении с группой больных с неосложненным ИМ ($43,2 \pm 16,12$ против $12,35 \pm 3,91$ пкг/мл; $p=0,0004$). У умерших от КШ также отмечалось достоверно значимое повышение концентрации ИЛ-6 по сравнению с выжившими пациентами и больными с неосложненным ИМ ($37,04 \pm 15,37$ против $10,42 \pm 2,59$ пкг/мл; $p=0,005$) и ($37,04 \pm 15,37$ против $12,35 \pm 3,91$ пкг/мл; $p=0,008$) (табл. 2).

Статистически значимые повышенные показатели ИЛ-6 у умерших пациентов по сравнению с выжившими и по сравнению с пациентами с неосложненным ИМ, говорят о выраженном воспалительном процессе, происходящем в острую стадию ИМ. Также это свидетельствует о том, что ИЛ-6 – острофазовый быстро реагирующий на воспаление цитокин. Согласно данным литературы [2, 16], он повышается, что подтвердилось и в нашем исследовании у больных как с осложненным ОСН ИМ, так и у больных с не осложненным ОСН ИМ.

В острой стадии ИМ уровень ИЛ-8 у умерших больных был в 3 раза выше, чем в группе больных, выживших после ИМ ($38,33 \pm 14,49$ против $11,77 \pm 1,98$ пкг/мл, $p<0,0001$). При этом самое значительное повышение ИЛ-8 отмечено в группе больных, умерших от ОЛ, по сравнению с выжившими из этой же подгруппы ($53,60 \pm 21,09$ против $12,37 \pm 2,63$ пкг/мл, $p<0,0001$). Тогда как в подгруппе больных, умерших от КШ, отмечалось достоверное снижение ИЛ-8 против показателей больных из подгруппы умерших от ОЛ ($10,85 \pm 3,96$ против $53,60 \pm 21,09$ пкг/мл, $p<0,0001$). Это обусловлено грубым угнетением иммунологических механизмов в миокарде, происходящим при КШ. При этом у умерших от ОСН больных статистических различий между показателями в сравнении с неосложненной группой пациентов не наблюдалось ($38,33 \pm 14,49$ против $35,08 \pm 13,18$ пкг/мл; $p=0,327$). В подгруппе больных с ОЛ отмечается нестатистически значимое повышение ИЛ-8

по сравнению с неосложненным ИМ ($53,60 \pm 21,09$ против $35,08 \pm 13,18$ пкг/мл; $p=0,18$). При КШ отмечается 3-кратное снижение концентрации ИЛ-8 по сравнению с показателями больных с неосложненным ИМ ($10,85 \pm 3,96$ против $35,08 \pm 13,18$ пкг/мл; $p=0,003$) (табл. 2).

Таким образом, статистически значимо повышенные показатели ИЛ-8 у умерших пациентов по сравнению с выжившими и у пациентов с неосложненным ИМ говорят о выраженном остропротекающем воспалительном процессе, происходящем при ИМ, что подтверждается данными литературы [14, 16] и нашего исследования. Снижение цитокина у умерших пациентов при КШ по сравнению с подгруппой больных с ОЛ и ИМ, не осложненным ОСН, напротив, обусловлено угнетением иммунологических механизмов в миокарде, происходящим при КШ.

В 1-е сутки ИМ концентрация ИЛ-10 у умерших больных была статистически значимо повышена по сравнению с группой контроля ($24,40 \pm 13,37$ против $5,78 \pm 1,13$ пкг/мл; $p<0,0001$) и группой больных с неосложненным ИМ ($24,40 \pm 13,37$ против $15,62 \pm 1,73$ пкг/мл; $p<0,0001$). При этом в группе умерших больных с осложненным ИМ отмечалось достоверно значимое повышение ИЛ-10 по сравнению с выжившими ($24,40 \pm 13,37$ против $6,31 \pm 2,71$ пкг/мл; $p<0,0001$). У больных, умерших от ОЛ, обнаружены более высокие показатели ИЛ-10 по сравнению с выжившими из этой же подгруппы ($14,76 \pm 5,12$ против $4,40 \pm 1,10$ пкг/мл; $p<0,0001$). Точно также в подгруппе умерших от КШ наблюдалось статистически значимые повышенные показатели ИЛ-10 в сравнении с группой контроля ($39,84 \pm 34,98$ против $5,78 \pm 1,13$ пкг/мл, $p<0,0001$) и в сравнении с выжившими ($39,84 \pm 34,98$ против $12,04 \pm 10,92$ пкг/мл; $p=0,03$) (табл. 2).

Статистически значимые повышенные показатели ИЛ-10 у умерших пациентов по сравнению с выжившими и у пациентов с неосложненным ИМ говорят об остром выраженном воспалительном процессе, происходящем в 1-е сутки развития ИМ [16], что подтверждается данными нашего исследования.

У умерших больных уровень концентрации ФНО α в 1-е сутки заболевания был статистически значимо повышен по сравнению с группой контроля ($15,78 \pm 14,04$ против $1,67 \pm 0,73$ пкг/мл; $p<0,0001$). У умерших пациентов в 1-е сутки ИМ уровень концентрации ФНО α был статистически значимо повышен по сравнению с выжившими пациентами ($15,78 \pm 14,04$ против $1,75 \pm 0,91$ пкг/мл; $p<0,0001$) и группой больных с неосложненным ИМ ($15,78 \pm 14,04$ против $5,00 \pm 1,01$ пкг/мл; $p<0,0001$). Причем в основном это повышение было обусловлено за счет подгруппы больных с ОЛ ($24,79 \pm 22,77$ против $1,75 \pm 0,91$ пкг/мл; $p<0,0001$). Тогда как при КШ у умерших пациентов данный показатель был достоверно снижен по сравнению с группой пациентов с неосложненным ИМ ($1,36 \pm 0,57$ против $5,00 \pm 1,01$ пкг/мл; $p=0,02$) и выжившими больными из группы ИМ, осложненным ОСН ($1,36 \pm 0,57$ против $0,14 \pm 0,14$ пкг/мл; $p=0,02$) (см. табл. 2).

Таким образом, статистически значимо повышенные показатели ФНО α у умерших пациентов по сравнению с выжившими и у пациентов с неосложненным ИМ (в подгруппе больных с ОЛ) говорят о выраженном воспалитель-

Таблица 2. Реактанты острой фазы у умерших пациентов при инфаркте миокарда ($M \pm m$)

Показатель, пкг/мл	Контроль (n=26)	Умершие с осложненным ИМ (n=19)	Выжившие с осложненным ИМ (n=21)	Умершие от отека легких (n=7)	Выжившие с отеком легких (n=23)	Умершие от КШ (n=5)	Выжившие с КШ (n=5)	Неосложн. ИМ (n=57)
ИЛ-6	1,82±0,72	40,83±11,15**	13,70±3,71**	43,2±16,12**	13,71±4,33**	37,04±15,37**	10,42±2,59**	12,35±3,91**
ИЛ-8	3,58±0,76	38,33±14,49**	11,77±1,98**	53,60±21,09**	12,37±2,63**	10,85±3,96**	9,96±0,66**	35,08±13,18**
ЛФ, мг/л	0,82±0,12	1,79±0,28*	1,30±0,11	1,86±0,42*	1,37±0,12*	1,64±0,13*	1,03±0,21	1,96±0,19*
ИЛ-10	5,78±1,13	24,40±13,37**	6,31±2,71	14,76±5,12**	4,40±1,10*	39,84±34,98**	12,04±10,92**	15,62±1,73**
ФНОα	1,67±0,73	15,78±14,04**	1,75±0,91	24,79±22,77**	1,75±0,91	1,36±0,57	0,14±0,14**	5,00±1,01**

* – достоверные отличия ($p < 0,05$) от показателей контрольной группы; ** – достоверные отличия ($p < 0,01$) от показателей контрольной группы.

ном процессе, происходящем в острую стадию ИМ [16]. Статистически значимое снижение ФНОα при КШ говорит о выраженном подавлении иммунологических механизмов в миокарде, происходящем при КШ.

Следовательно, можно сделать следующие выводы: статистически значимо повышенные показатели концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНОα у умерших пациентов по сравнению с выжившими и больными с неосложненным ИМ могут свидетельствовать о выраженном воспалительном процессе в миокарде и быть использованы для прогнозирования неблагоприятного исхода.

По результатам исследования мы разработали математическую модель прогнозирования неблагоприятных исходов. Факторы, включенные в анализ: концентрация ЛФ в 1-е сутки ИМ, первичность ИМ, локализация, возраст пациента, развитие рецидива, степень тяжести ОСН, тип конституции, наличие ожирения, курение пациента и расчет индекса пачки-лет, проведение тромболитической терапии, наличие в анамнезе стенокардии и гипертонической болезни.

Параметры модели представлены в табл. 3, где B – рассчитанные значения коэффициентов, W – полученное для данной независимой переменной значение критерия Вальда, а p – достигнутый уровень значимости статистики Вальда.

Установлено, что на вероятность развития смертельных исходов оказывают влияния 3 переменные: **первичность ИМ, его локализация и уровень лактоферрина в 1-е сутки.**

Наибольшее влияние, судя по самому большому коэффициенту регрессии, оказывает первичность ИМ (2,79). В частности, вероятность смерти увеличивает повторный ИМ. После первичности по уровню влияния на вероятность смерти, находится локализация инфаркта (значения коэффициента – 2,04), вероятность смерти увеличивает циркулярная локализация. Также с вероятностью смерти связан уровень лактоферрина у пациентов в 1-е сутки. Более высокий уровень лактоферрина свидетельствует о более высокой вероятности смерти.

Итоговое уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{3,56 - 2,79 \cdot \text{Первичность} - 2,04 \cdot \text{Локализация} - 1,05 \cdot \text{Лактоферрин}}}$$

Таблица 3. Параметры модели

Переменная	B	W	p
Константа	-3,56	9,90	0,002
Первичность	2,79	6,17	0,013
Локализация	2,04	5,53	0,019
Лактоферрин	1,05	3,91	0,048
Возраст	-	0,70	0,403
Рецидив	-	0,64	0,424
ОСН: 1 градация	-	0,50	0,778
2 градация	-	0,35	0,553
3 градация	-	0,48	0,499
Тип конституции: 1 градация	-	1,60	0,449
2 градация	-	0,54	0,461
3 градация	-	0,08	0,779
Курит	-	0,42	0,516
Индекс пачки-лет	-	0,49	0,482
Тромболизис	-	0,02	0,899
Наличие стенокардии	-	0,43	0,513
Гипертоническая болезнь	-	0,37	0,545
Ожирение	-	0,42	0,517

где \hat{Y} – вероятность смерти для пациента; первичность – первичность инфаркта миокарда: 0 – если впервые, 1 – если повторно; локализация – локализация: 0 – передний; 1 – задний; 2 – циркулярный; лактоферрин – уровень лактоферрина на 1-е сутки в г/л.

Согласно формуле, при первичном ИМ передней локализации и уровне ЛФ, превышающем нормативные значения в 1,5 раза, риск смертельных исходов составил 21%. При таком же уровне ЛФ, но повторном ИМ циркулярной локализации риск смертельного исхода повышался до 61%.

Для оценки статистической значимости всего уравнения в целом с помощью метода правдоподобия вычисляли коэффициент χ^2 . Так, для приведенного выше уравнения эта статистика равна 15,966, что при числе степеней свободы $df=3$ дает достигнутый уровень значимости $p=0,001$. Иначе говоря, полученное уравнение логистической регрессии адекватно.

Качество подгонки модели оценивали с помощью критериев Хосмера–Лемешева. В случае хорошего согласия для этой статистики имеем уровень значимости $>0,05$. Для приведенного выше уравнения статистика $\chi^2=7,21$, $df=8$, $p=0,514$, т.е. качество подгонки хорошее.

Пример использования модели: пациент с первичным ИМ (переменная первичность равна 0), с циркулярной ло-

кализацией (переменная локализация равна 1) и уровень лактоферрина на 1-е сутки – 2,1. Какова у него вероятность умереть? Подставляем значения нашего пациента в полученное уравнение регрессии:

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{3,56 - 2,79 \cdot 0 - 2,04 \cdot 1 - 1,05 \cdot 2,1}} =$$

$$= \frac{1}{e^{-0,685}} = \frac{1}{1 + 0,504} = \frac{1}{1,504} = 0,66 =$$

$$= 0,66\%.$$

Подставив значения в формулу и проведя вычисления, получим вероятность пациента умереть 66%.

Для другого пациента с такими же показателями первичности и уровнем лактоферрина, как и у первого, но с передней локализацией (переменная локализация равна 0), вероятность умереть равна:

$$\hat{Y} = \frac{1}{1 + e^{3,56 - 2,79 \cdot 0 - 2,04 \cdot 0 - 1,05 \cdot 2,1}} =$$

$$\frac{1}{e^{-1,355}} = \frac{1}{1 + 3,88} = \frac{1}{4,88} = 0,21 =$$

$$= 21\%.$$

Подставив значения в формулу и проведя вычисления, получим вероятность второго пациента умереть 21% (рис. 2). С помощью построения логистических кривых, показателей ожидаемой смертности, установлена зависимость неблагоприятных исходов от уровня ЛФ в 1-е сутки ИМ.

Превышение ЛФ в 1,5 раза нормативных значений с вероятностью 50% указывает на развитие ОСН, а повышение ЛФ в $\geq 2,1$ раза с вероятностью 80% указывает на развитие летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени ИМ отличался неблагоприятным течением и имел высокую летальность. Основной причиной летальных исходов при ИМ является ОСН. Нами

изучены клинико-иммунологические особенности течения ИМ, осложненного тяжелой ОСН, – ОЛ и КШ. Для этого проведен сравнительный анализ 162 больных с ИМ мужского пола, из них 95 (58,6%) имели неосложненное течение ИМ, а у 67 (41,4%) ИМ был осложнен ОСН – у 43 пациентов с ОЛ и 24 с КШ.

Было установлено, что больные с ИМ, осложненным ОСН, были старше по возрасту ($61,6 \pm 1,5$ лет против $55,4 \pm 1,5$ лет, $p=0,04$), имели, как правило, повторный ИМ передней или циркулярной локализации, а у 20,8% больных с КШ ИМ захватывал правый желудочек. По ЭхоКГ, проведенной на 5–7-й день ИМ, у них отмечалась более низкая ФВ 52,3% против 65,3% ($p=0,04$), при этом тромболитическая терапия им проводилась в 1,6 раза чаще, чем при неосложненном течении ИМ. Тромболизис использовали у больных с ОЛ в 2 раза чаще, чем у больных с КШ.

Из 162 больных, включенных в исследование, курили 67,9%. В обеих группах больные были злостными курильщиками (индекс курящего человека – ≥ 25). При этом в группе с неосложненным ИМ курили 70,7%, что было больше, чем в группе с осложненным ИМ – 39,3% ($p=0,04$). Несмотря на то что в группе с осложненным ИМ было меньше курильщиков, они выкуривали больше сигарет ($39,5 \pm 0,64$ против $30,5 \pm 0,64$; $p < 0,5$). Больные с ОСН были старше по возрасту, 47,8% имели повторный ИМ, а у 17,9% имелась предшествующая инфаркту стенокардия. В связи с этим 41,2% прекратили курить уже после первичного ИМ. Установлено, что развитие КШ не зависело от курения, он наблюдался у 55,5% некурящих и у 44,4% курящих. В то же время ОЛ достоверно чаще развивался у курильщиков (62,5 против 37,5%).

При анализе антропометрических данных установлено, что из 162 больных ИМ астеников было 15,5%, гиперстеников – 67,2%, и нормостеников – 17,2%. В нашем исследовании установлено, что ОЛ достоверно чаще развивался у гипер- и нормостеников (75%), а не у астеников (25%) ($p < 0,01$). В то же время КШ чаще развивался у астеников (88,8%), а не у гиперстеников (11,1%) ($p < 0,01$). Более частое развитие ИМ у лиц с гиперстеническим типом телосложения отмечено и другими авторами [10, 11].

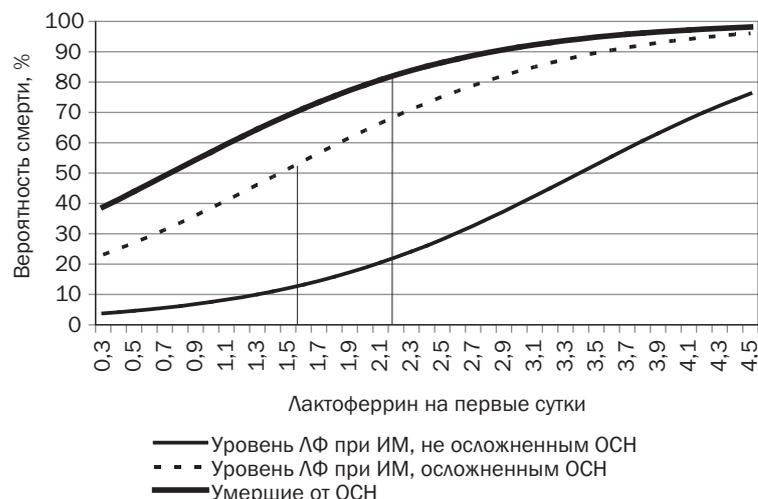


Рис. 2. Логистические кривые показателей ожидаемой смертности

Летальность от ОСН в нашем исследовании составила 28,4%. Тогда как в группе с неосложненным ИМ умерших не было. При этом летальность при альвеолярном ОЛ была 36,8%, при КШ – 63,1%. Средний возраст умерших больных с осложненным ИМ был достоверно старше, чем выживших ($64,13 \pm 2,89$ против $58,9 \pm 1,76$ лет; $p=0,04$) и больных с неосложненным ИМ ($64,13 \pm 2,89$ против $55,4 \pm 1,4$ лет; $p=0,04$). При этом умершие от КШ были достоверно моложе, чем умершие от альвеолярного ОЛ ($58,2 \pm 3,73$ против $65,6 \pm 3,70$ лет; $p=0,03$). Частота смертельных исходов зависела от типа конституции. Так, при ОЛ среди умерших гиперстеников было 69,2%, нормостеников – 15,4%, астеников – 15,4%. У умерших от КШ гиперстеников было 66,6%, нормостеников – 33,3%, астеников не было.

По литературным данным, осложненный ИМ чаще развивается у людей с избыточной массой тела [10, 11, 13]. В нашем исследовании установлено, что помимо зависимости от типа конституции осложнения ИМ чаще наблюдались у лиц с избыточной массой тела, особенно у лиц с ожирением. В группе с неосложненным течением ИМ избыточная масса тела отмечалась у 68,3% больных, при этом у 55,6% из них было ожирение различной степени выраженности. В группе пациентов с ОСН избыточная масса тела регистрировалась у 70,6%, при этом 58,8% из них – это пациенты с ОЛ.

Из литературных источников хорошо известно, что при ИМ в результате общевоспалительной реакции отмечается повышение в крови белков острой фазы воспаления [6, 8, 12–16]. Из них наиболее хорошо изучены СРБ, фибриноген, миоглобин [12–16]. Кроме того, в литературе имеются указания, что при ряде воспалительных заболеваний (сепсисе, ревматоидном артрите, гинекологических заболеваниях, в частности аднексите), отмечается повышение в сыворотке крови и других острофазовых белков: макроглобулина, антитрипсина, лактоферрина [8, 17]. Нами проведено детальное изучение белка ЛФ при ИМ, не осложненном и осложненном ОСН, с целью его возможного применения для диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Нами также изучены изменения острофазовых белков и цитокинов у пациентов, умерших от ОСН, по сравнению с группой больных с неосложненным ИМ. Вместе с тем было установлено, что у больных, умерших от ОСН, уровень лактоферрина в 1-е сутки был статистически более

высоким по сравнению со значениями пациентов с неосложненным ИМ и группой контроля, что свидетельствует о массивном воспалении, происходящем в поврежденных ИМ тканях миокарда.

Статистически значимое повышение ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО α у умерших пациентов по сравнению с неосложненным ИМ и группой контроля свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе, происходящем в острую стадию ИМ, что является неблагоприятным прогностическим критерием, снижение ИЛ-8 и ФНО- α при КШ объясняется угнетением иммунологических процессов при данном тяжелом состоянии.

Нами установлено, что ЛФ можно использовать не только в комплексной диагностике ИМ, но и для прогнозирования неблагоприятных исходов. С помощью построения логистических кривых показателей ожидаемой смертности установлена зависимость неблагоприятных исходов от концентрации ЛФ в 1-е сутки ИМ. Повышение уровня ЛФ в 1,5 раза с вероятностью 50% указывает на развитие ОСН, а повышение его уровня в 2,1 раза с более чем 80% вероятностью указывает на риск развития летального исхода.

На основании анализа концентрации ЛФ, первичности инфаркта, его локализации, возраста, степени тяжести ОСН, развития рецидива, типа конституции, наличия ожирения, отношения пациента к курению, предшествующей стенокардии и артериальной гипертонии разработана математическая модель прогнозирования неблагоприятных исходов. Наиболее значимыми параметрами оказались первичность ИМ, его локализация и уровень ЛФ. С помощью метода правдоподобия и вычисления статистики χ^2 установлена степень значимости, равная 0,05, что свидетельствует о хорошем качестве модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение ЛФ в 1,5 раза выше нормативных значений с вероятностью более 50% указывает на возможность развития ОСН. При повышении значений ЛФ более чем в 2,1 раза с вероятностью более 80% указывают на риск развития смертельных исходов. У умерших пациентов отмечалось статистически более значимо повышенные ЛФ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ФНО α против выживших, что свидетельствует о более выраженном воспалительном процессе в миокарде и является неблагоприятным прогностическим критерием.

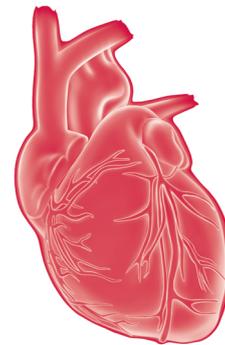
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Белоконева Кристина Петровна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ООО «Мой доктор», Новокузнецк
E-mail: kri2295@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Biswas S., Ghoshal P.K., Mandal S.C. Relation of anti-to pro-inflammatory cytokine ratios with acute myocardial infarction // Korean J. Intern Med. 2010 Mar. Vol. 25, N 1. P. 44–50.
2. Brasier A.R. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation // Cardiovasc. Res. 2010 May 1. Vol. 86, N 2. P. 211–218.
3. Corda L., Vizzardi E., De Cicco G. Left ventricular pseudoaneurysm and alpha1-antitrypsin enzyme deficiency: Another pathological correlation // Int. J. Cardiol. 2010. Vol. 29. P. 54–58.
4. Correia L.C., Andrade B.B., Borges V.M. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes // Clin. Chim. Acta. 2010 Apr 2. Vol. 411. P. 540–545.
5. Nordestgaard B.G., Adourian A.S., Freiberg J.J. Risk factors for near-term myocardial infarction in apparently healthy men and women // Clin. Chem. 2010. Vol. 56, N 4. P. 559–567.
6. Богова О.Т., Чукаева И.И. Инфаркт миокарда. Воспаление и прогноз // Рос. кардиол. журн. 2003. № 4. С. 95–97.
7. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST: Российские рекомендации разработаны Комитетом экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [Текст] / Всерос. науч. о-во кардиологов // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2007. Т. 6, № 8 (прил.). С. 1–66.
8. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный регулятор – α_2 -макрोगлобулин (Обзор литературы) // Клини. и лаб. диагностика. 2004. № 11. С. 18–22.
9. Кобер Д.В., Рафеенкова В.С. Рискометрия развития повторного инфаркта миокарда [Электронный ресурс]. URL: [www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12-html / Kober/Kober.doc](http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12-html/Kober/Kober.doc) (дата обращения: 29.10.2010)
10. Нефедов Е.А. Особенности течения инфаркта миокарда у больных с разными конституциональными типами: автореф. дис....канд. мед. наук. СПб., 1999. 23 с.
11. Различия основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных инфарктом миокарда разных конституциональных типов / М.Ю. Янкин, О.Л. Барбараш, М.Ю. Огарков [и др.] // Медицинская наука Кузбасса – практическому здравоохранению. Кемерово, 2011. 282 с.
12. Роль субклинического воспаления в прогрессирующей мультифокального атеросклероза в течение года после инфаркта миокарда. / О.Л. Барбараш, Е.Н. Усольцева, В.В. Кашталап, И.С. Коломыцева [и др.] // Кардиология. 2014. Т. 54, № 8. С. 19–25.
13. Руда М.Я. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST // Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца [Текст] / под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова. М., 2007. С. 626–725.
14. Траценко А.С. Клинико-иммунологические особенности течения инфаркта миокарда с зубцом Q: дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2010. 122 с.
15. Хаитов Р.М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 320 с.
16. Шмидт Е.А. Маркеры неблагоприятного прогноза у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательством: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2010. 22с.
17. Шрамко С.В. Дифференциально-диагностическое значение острофазных белков при гнойно-воспалительных заболеваниях придатков матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 22 с.

Синдром Велленса – электрокардиографический синдром высокого риска внезапной смерти



Д.А. Габидулова¹,
М.В. Буенцова¹, С.М. Хохлунов^{1, 2},
Д.В. Дупляков^{1, 2}

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический
кардиологический диспансер»

² ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Синдром Велленса (СВ) может рассматриваться как вариант острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, анатомическим субстратом которого является критическое поражение передней межжелудочковой артерии с высоким риском трансформации в обширный передний инфаркт миокарда. Своевременно и правильно поставленный диагноз СВ требует срочного проведения коронарной ангиографии и чрескожного коронарного вмешательства для предотвращения риска развития инфаркта миокарда.

Ключевые слова:

синдром Велленса, острый коронарный синдром, электрокардиография, коронарная ангиография, чрескожное коронарное вмешательство

Wellens syndrome – electrocardiographic syndrome of high risk of sudden death

D.A. Gabidullova¹, M.V. Buentsova¹, S.M. Khokhlunov^{1, 2}, D.V. Duplyakov^{1, 2}

¹ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

² Samara State Medical University

Wellens syndrome (WS) can be considered as a variant of acute coronary syndrome without ST-segment elevation, anatomic substrate of which is critical lesion of anterior interventricular artery with increased risk of transformation into extensive anterior myocardial infarction. WS correct and timely diagnosis requires urgent coronary angiography and percutaneous coronary intervention to prevent risk of myocardial infarction.

Keywords:

wellens syndrome, acute coronary syndrome, electrocardiography, coronary angiography, percutaneous coronary intervention

Синдром Велленса (СВ) – это характерные электрокардиографические (ЭКГ) изменения зубца T, ассоциированные с критическим проксимальным стенозом передней межжелудочковой артерии (ПМЖА). В 1982 г. Н.Ж.В. Wellens и соавт. впервые опубликовали клинические и ЭКГ-критерии у пациентов с ишемией миокарда, которые позже стали известны как СВ [1]. Описанные ЭКГ-признаки позволяют выявить больных с критическим стенотическим поражением в проксимальном отделе ПМЖА, связанным с высоким риском развития распространенного инфаркта миокарда передней стенки и внезапной смерти. СВ можно расценивать как прединфарктное состояние, особенно если речь идет о нестабильной стенокардии высокого риска. По этой причине

его своевременная диагностика позволяет как можно раньше начать более агрессивную терапию, включающую проведение срочной коронароангиографии (КАГ) и чрескожного вмешательства (ЧКВ). Изменения на ЭКГ при СВ легко узнаваемы, но, к сожалению, многие врачи не осведомлены об их значимости. Представляя настоящий случай, мы постарались подчеркнуть клиническое значение СВ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 63 года, в течение многих лет страдал артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 210/100 мм рт.ст. Ежедневно

принимал метопролола тартрат 100 мг/сут. Утром 17 февраля 2016 г. при ходьбе появились давящие боли за грудной, продолжительностью до 5 мин, которые купировались в покое. При возобновлении движения боли повторялись, но были меньшей интенсивности. В тот день пациент был планово госпитализирован в терапевтическое отделение в связи с профессиональным заболеванием, где находился на лечении и обследовании с диагнозом «хронический токсико-пылевой бронхит, необструктивный; хроническая эмфизема легких; пневмосклероз; дыхательная недостаточность I–II степени». Во время стационарного лечения на фоне ограниченного двигательного режима боли не рецидивировали. 24 февраля 2016 г. пациенту была снята очередная ЭКГ, на которой были зарегистрированы отрицательный зубец *T* в отведениях I, II, aVL, V₅–V₆, косовосходящая подъем сегмента *ST* 0,5–1 мм с формированием двухфазного зубца *T* в отведениях V₁–V₄.

Несмотря на то что тропониновый тест был отрицательным, пациента перевели в наш госпиталь с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента *ST*. ЭКГ при поступлении (рис. 1): ритм синусовый правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 74 в минуту, вольтаж удовлетворительный, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (БПВ ЛНПГ), отрицательный зубец *T* в отведениях I, II, aVL, V₅–V₆, формирование двухфазного зубца *T* в отведениях V₂–V₄. При поступлении пациент предъявлял жалобы на общую слабость. *Объективно*: общее состояние средней тяжести; над легкими дыхание везикулярное, тоны сердца приглушены, ритм правильный. ЧСС=Ps= 64 в минуту. АД – 130/90 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков на нижних конечностях нет.

Повторный тропониновый тест также оказался отрицательным. Уровни холестерина – 5,9 ммоль/л, триглицеридов – 4,61 ммоль/л, липопротеинов высокой плотности – 1,34 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности – 3,89 ммоль/л. Остальные биохимические анализы без особенностей.

При проведении эхокардиографии нарушений локальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) не выявлено, размеры полостей сердца в норме. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону – 64%. Выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ по 1-му типу.

С учетом клинической картины СВ было принято решение о проведении срочной КАГ (рис. 2). Ствол левой коронарной артерии с неровными контурами, ПМЖА – асимметричный стеноз 50% в средней трети 1-го сегмента, критический стеноз 99% в проксимальной трети 2-го сегмента. Огибающая и правая коронарные артерии с неровными контурами, без гемодинамически значимых стенозов. Выполнено стентирование критического стеноза ПМЖА коронарным стентом Multi Link 8 (Abbott) диаметром 3,5×38 мм, *p*=12 атм с последующей дилатацией проксимальной части стента баллон-катетером (БК) диаметром 4,0×15 мм, *p*=12 атм. На контрольной КАГ отмечен хороший ангиографический результат, антеградный кровоток ТИМІ III по ПМЖА без признаков дистальной эмболизации (рис. 3).

После стентирования пациент жалоб не предъявлял, болевой синдром не рецидивировал. В течение оставшегося периода госпитализации, который протекал без особенностей, на ЭКГ сохранялся отрицательный зубец *T* в отведениях V₃–V₆ (рис. 4). Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностическими критериями СВ считаются [1–3]:

- типичная ангинозная боль;
- двухфазные или глубокие инвертированные зубцы *T* в отведениях V₂–V₃ (и иногда в V₁, V₄, V₅, V₆);
- отсутствие или незначительная подъем (<1 мм) сегмента *ST*;
- отсутствие патологического зубца *Q*;
- отсутствие снижения вольтаж зубца *R* в грудных отведениях;

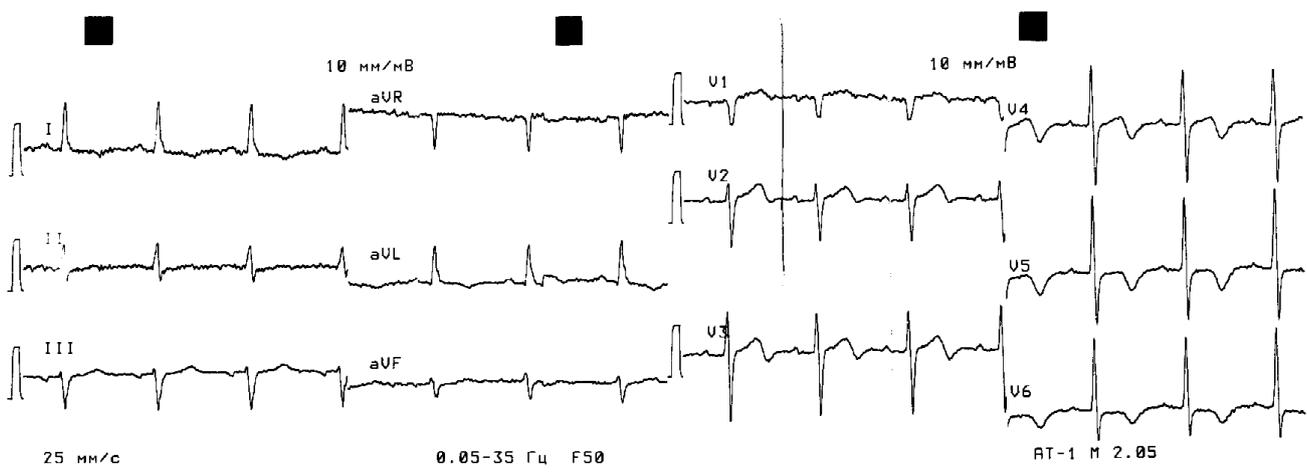


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента при поступлении

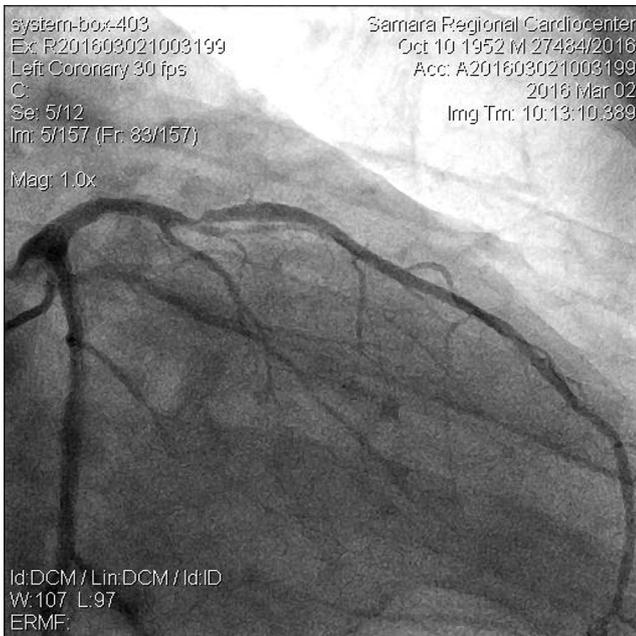


Рис. 2. Срочная коронароангиография. Исходный критический стеноз 99% передней межжелудочковой артерии

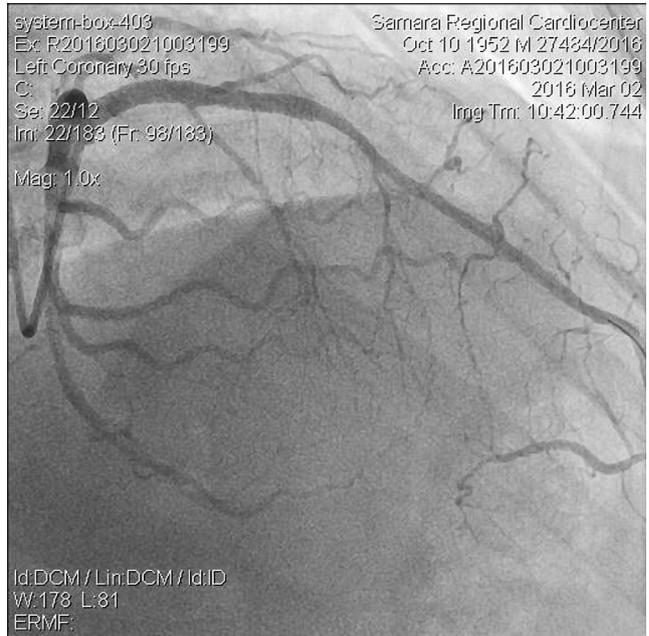


Рис. 3. Контрольная коронароангиография после стентирования передней межжелудочковой артерии

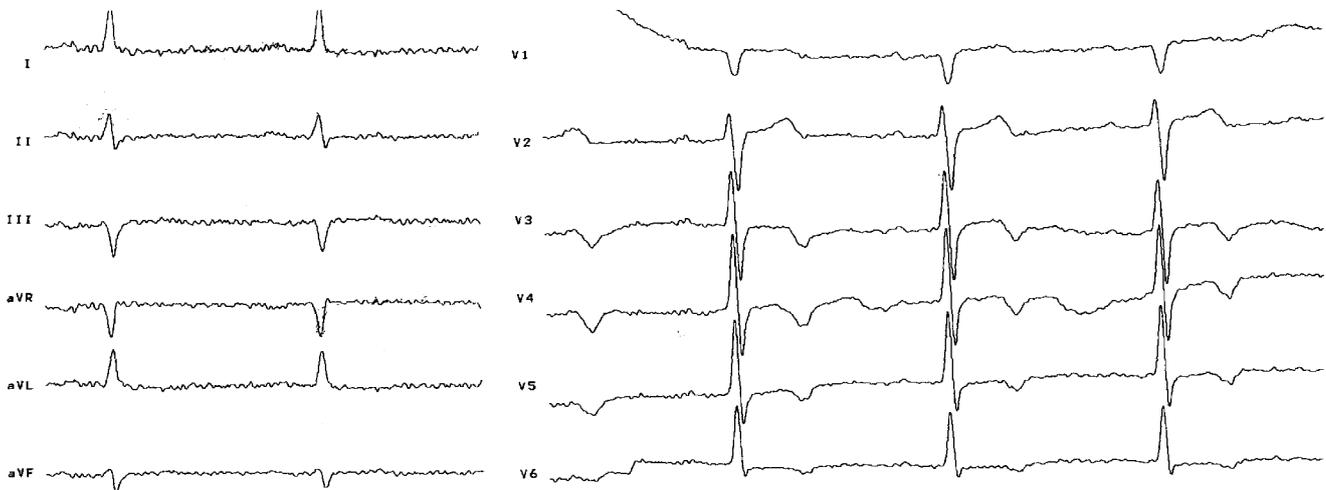


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента при выписке

- нормальные или минимально повышенные кардиоспецифические ферменты;
- стеноз проксимального отдела ПМЖА >50%, по данным КАГ.

В настоящее время описаны 2 типа СВ. Первый тип, стандартный, встречается чаще, на него приходится 75% описанных случаев СВ. На ЭКГ он характеризуется наличием глубоких инвертированных симметричных зубцов *T*, как правило, регистрируемых в грудных отведениях и после купирования болевого синдрома. Изменения зубца *T* чаще отмечаются в отведениях V_1 – V_4 , но могут быть и в V_5 – V_6 . Отведение V_1 вовлекается приблизительно у 66% пациентов, а отведение V_4 – у 75% [1, 2].

Сегмент *ST* прямой или вогнутый переходит в глубокий отрицательный зубец *T*. Особое значение имеет величина угла между сегментом *ST* и начальной фазой зубца *T*. При СВ она составляет 60–90° в отведениях V_2 и V_3 [3]. Часто описанные выше изменения на ЭКГ ошибочно трактуются как острый инфаркт миокарда без зубца *Q* передней стенки ЛЖ, несмотря на отрицательные маркеры некроза.

Второй тип СВ регистрируется примерно у 25% пациентов [1, 2]. Для него характерны двухфазные (\pm) зубцы *T* чаще в отведениях V_2 и V_3 , реже в V_1 – V_5 / V_6 [1, 2]. Таким образом, отличия этих двух типов заключаются в различной форме зубцов *T* в грудных отведениях.

Как указывалось выше, причиной развития указанного синдрома является выраженный стеноз проксимального отдела ПМЖА, превышающий 50% (в среднем – ≈90%) [1]. Именно поэтому возникновение типичного СВ считается потенциально жизнеугрожающим состоянием, требующим агрессивной терапии, обязательного проведения КАГ с последующим стентированием ПМЖА, так как 30-дневная смертность без коронарной реваскуляризации составляет 5% [1].

Особое внимание обращаем на то, что пациентам с подозрением на СВ категорически противопоказаны любые нагрузочные пробы, так как они с высокой вероятностью могут спровоцировать развитие переднего инфаркта миокарда и/или внезапную сердечную смерть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема диагностики СВ лишней раз подчеркивает, что в клинической кардиологии не бывает мелочей. Незначительные изменения на ЭКГ, которые сопровождают данный синдром, к сожалению, часто недооцениваются практикующими врачами. Он может рассматриваться как вариант ОКС без подъема сегмента ST, анатомическим субстратом которого является критическое поражение ПМЖА, с высоким риском трансформации в обширный передний инфаркт миокарда и/или внезапную смерть. Своевременно и правильно поставленный диагноз СВ требует срочного проведения КАГ и ЧКВ для предотвращения риска развития инфаркта миокарда.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»:

Габидуллова Диана Акремовна – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением

Буенцова Марина Витальевна – врач-кардиолог

Хохлунов Сергей Михайлович – доктор медицинских наук, главный врач, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Дупляков Дмитрий Викторович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: duplyakov@yahoo.com

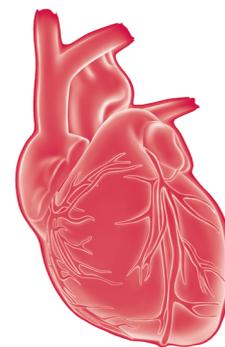
ЛИТЕРАТУРА

1. De Zwaan C., Bar W.H.M., Wellens H.J.J. Characteristic electrocardiographic pattern indicating a critical stenosis high in the left anterior descending coronary artery in patients admitted because of impending myocardial infarction // *Am Heart J.* 1982. Vol. 103. P. 730–736.

2. Rhinehardt J., Brady W.J., Perron A.D. et al. Electrocardiographic manifestations of Wellens' syndrome // *Am J Emerg Med.* 2002. Vol. 20. P. 638–643.

3. De Zwaan C., Bar F.W., Janssen J.H. et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery // *Am Heart J.* 1989. Vol. 117. P. 657–665.

Вазоспастическая стенокардия: консервативное или эндоваскулярное лечение?



К.Н. Юркова¹,
И.Г. Починка^{1, 2}

¹ ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13
Нижнего Новгорода»

² ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная
медицинская академия» Минздрава России

Вазоспастическая стенокардия регулярно встречается в практике центров чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) как форма ишемической болезни сердца (ИБС). Патогенез вазоспазма включает несколько механизмов, и они пока не полностью изучены. Данная форма ИБС отличается особыми проявлениями в клинической картине, множеством провоцирующих факторов, характерными изменениями при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и холтеровском мониторинге ЭКГ. К тому же имеются определенные трудности при подтверждении вазоспазма на коронарографии. Медикаментозное лечение вазоспастической стенокардии имеет свои особенности, в частности ключевая роль отводится антагонистам кальция. К тому же есть категория пациентов, резистентных к медикаментозной терапии. В данной работе оценена распространенность спонтанной стенокардии в практике центра ЧКВ, представлена характеристика пациентов, рассмотрены показания к эндоваскулярному лечению, приведены примеры медикаментозного и эндоваскулярного лечения пациентов.

Ключевые слова:

вазоспастическая стенокардия, антагонисты кальция, чрескожное коронарное вмешательство

Vasospastic angina: medicinal or endovascular treatment?

K.N. Jurkova¹, I.G. Pochinka^{1, 2}

¹ Nizhniy Novgorod City Clinical Hospital #13

² Nizhniy Novgorod State Medical Academ

Vasospastic angina is quite common in the percutaneous coronary intervention (PCI)-centers practice. Vasospasm pathogenesis includes several mechanisms that are not fully understood. This form of coronary artery disease has specific clinical features, typical changes at ECG and Holter ECG. Treatment of vasospastic angina based on calcium channel blockers. There are some cases of patients resistant to drug therapy. In this paper the prevalence of spontaneous angina in PCI-center practice and characteristics of the patients are presented, indications for endovascular treatment are considered, the examples of medical and endovascular treatment are shown.

Keywords:

vasospastic angina, calcium channel blockers, percutaneous coronary intervention

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ВАЗОСПАСТИЧЕСКОЙ СТЕНОКАРДИИ

Историческая справка

Американский исследователь Майрон Принцметал первым описал пациентов со спонтанной формой стенокардии (син.: вазоспастическая, вариантная стенокардия, стенокардия Принцметала), предположив, что основной причиной развития данной формы является спазм коронарных артерий [1, 2]. В его статье (1959 г.) были описаны пациенты с жалобами на боль в грудной клетке. Боль возникала в покое и сопровождалась транзиторной подъемом сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) (рис. 1). Аутопсия одного из пациентов, описанных в статье, показала, что в правой коронарной артерии отмечался 80%-й

стеноз. Это наблюдение привело к заключению, что спазм коронарных артерий ассоциирован с атеросклерозом. Однако позже было показано, что коронарный спазм может происходить и в ангиографически нормальных артериях [3].

Эпидемиология

Точная распространенность вазоспастической стенокардии (ВС) не установлена. Эпидемиологические данные, касающиеся распространенности ВС в различных странах, сильно варьируются. В европейской популяции ВС составляет ~2% из всех форм нестабильной стенокардии [8]. ВС превалирует среди мужчин в возрасте 40–70 лет. В японской популяции распространенность ВС выше, чем в европейской: среди пациентов со стенокардией, которым

Angina Pectoris*

I. A Variant Form of Angina Pectoris

Preliminary Report

MYRON PRINZMETAL, M.D., REXFORD KENNER, M.D., REUBEN MERLISS, M.D.,
TAKASHI WADA, M.D. and NACI BOR, M.D.
Los Angeles, California

CLASSIC Heberden's angina pectoris is a distinct syndrome with two major characteristics: (1) the pain which is provoked when the work of the heart is increased is relieved by rest or the administration of nitroglycerin; and (2) an electrocardiogram taken during pain generally shows depression of the ST segment in standard test leads I, II, III and V₄, without reciprocal elevation. (Fig. 1A.) There are several other well known clinical syndromes in addition to classic angina which are characterized by anginal pain, but which differ from the classic form in various ways.

There is another type of angina pectoris which appears to be a separate entity, and has not been set apart from the heterogeneous group of anginal syndromes. It does not show the two major characteristics of the classic form and, in addition, has other important clinical and experimental differences. In this variant type of angina the pain comes on with the subject at rest or during ordinary activity during the day or night. It is not brought on by effort. During an attack, the ST segments are transiently and often remarkably elevated and there are reciprocal depressions in the standard leads. (Fig. 1B.) The attacks almost always terminate spontaneously, but if long continued they may lead to death. In addition, there are other clinical and electrocardiographic differences as well as important physiological, experimental and chemical distinctions which will be described in this and succeeding papers.

This study is based upon thirty-two cases, twenty of which were personally observed. Three illustrative cases will be presented here; the remainder will be described in a monograph now in preparation.

In his paper on "Disorders of the Breast," Heberden [7,2] briefly mentioned non-exertional angina. His description of non-exertional angina is vague and not nearly as graphic as that of classic angina pectoris. It is assumed that some of Heberden's cases in which angina occurred with the subject at rest probably represent the first reported instances of the variant form of angina

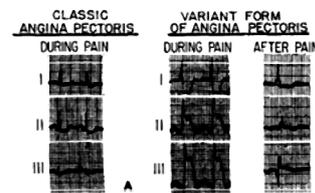


FIG. 1. Comparison of electrocardiographic characteristics of classic angina pectoris and the variant form. A, Classic angina pectoris: ST segments show depression without reciprocal ST elevation. Electrocardiogram obtained after exercise. B, variant form of angina pectoris: During spontaneous pain, ST segments show elevation in leads II and III with reciprocal ST depression in lead I. Immediately after pain, the electrocardiogram returns to normal or to pre-pain pattern.

* From the Institute for Medical Research, Cedars of Lebanon Hospital, the Department of Medicine, University of California School of Medicine, Los Angeles, and City of Hope, Duarte, California. Aided by grants from the U. S. Public Health Service and the L. D. Beaumont Trust Fund. Presented to the American College of Chest Physicians, Los Angeles, California, December 11, 1957; Western Society for Clinical Research, Carmel, California, February 1, 1958; American College of Chest Physicians, San Francisco, California, June 20, 1958.

SEPTEMBER, 1959

375

Рис. 1. Легендарная статья Майрона Принцметала, 1959 г.

была выполнена коронароангиография (КАГ), частота ВС составляет 40%, среди пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) – около 57% [4]. Столь высокая частота распространения ВС в Японии обусловлена генетически. В японской популяции был типирован ген NADH/NADPH-оксидазы, ответственный за спазм коронарных артерий (КА) у мужчин [5].

Патогенез

Механизмы развития коронарного спазма сложны и пока полностью не изучены. КА способны регулировать подачу крови к сердечной мышце в различных условиях путем вазоконстрикции или вазодилатации. У пациентов с ВС наблюдается аномальный вазоконстрикторный ответ. В качестве причины такого ответа были выдвинуты гипотезы о вовлечении различных патогенетических механизмов. Наиболее часто говорят о локальной гиперреактивности мышечного слоя КА, эндотелиальной дисфункции, дисбалансе вегетативной нервной системы, генетических факторах [1].

Главным патофизиологическим субстратом вазоспазма является локальная гиперреактивность мышечного слоя КА. Внутриклеточными механизмами данного явления служат избыточное накопление в миоците кальция, которое происходит вследствие дисфункции Na⁺/

H⁺-обменных каналов (защелачивание внутриклеточной среды), дисфункции K⁺/АТФ-зависимых каналов [2]. Представление о патогенезе коронароспазма изменилось после открытия в 1996 г. фермента Rho-киназы [6]. У пациентов с ВС повышена активность Rho-киназы – фермента, снижающего активность миозинфосфатазы и, как следствие, усиливающего сопряжение кальция с миозиновыми цепями, в результате которого повышается сократимость гладких миоцитов.

Эндотелиальная дисфункция рассматривается в качестве ведущего механизма в патогенезе Х-стенокардии, однако ее участие в патогенезе ВС также не исключается [2, 8]. При эндотелиальной дисфункции наблюдается недостаточная активность NO-синтазы, что приводит к дефициту NO и, как следствие, к нарушениям в локальной регуляции сосудистого тонуса и коагуляции крови. Ацетилхолин, серотонин, эргоновин и гистамин, в норме вызывающие эндотелийзависимую вазодилатацию путем индукции выработки NO в присутствии эндотелиальной дисфункции, также могут индуцировать вазоспазм [9]. При исследовании японских пациентов с коронарным вазоспазмом были обнаружены 3 различные мутации гена NO-синтазы, приводящие к значительному снижению выработки NO и спазму артерии [10]. Мутации гена NO-синтазы, возможно, влияют не только на коронарный

кровоток, но и вызывают аналогичные вазоспастические изменения в других тканях. Вероятно, поэтому многие исследователи отмечали, что у пациентов с ВС довольно часто встречаются феномен Рейно, мигрени и спазм глазных артерий.

У некоторых пациентов коронарный спазм может происходить в месте атеросклеротического повреждения и, вероятно, повторяющийся спазм в области данного повреждения может привести к разрыву бляшки и развитию острого инфаркта миокарда.

Определенную роль в развитии вазоспазма играет дисбаланс вегетативной нервной системы (ВНС). При этом отсутствует единое мнение о преимущественной роли симпатического или парасимпатического ее звена в индукции вазоспазма. О роли гиперсимпатикотонии свидетельствует развитие вазоспазма в ночные часы (в REM-фазу сна, во время которой усиливается симпатикотония) [4], при психоэмоциональном напряжении, об этом также свидетельствуют положительные результаты лечения с помощью полной симпатической денервации сердца у пациентов с ВС, рефрактерной к медикаментозной терапии [8].

Среди других возможных механизмов, принимающих участие в развитии ВС, следует упомянуть хроническое воспаление и оксидативный стресс (повышение выработки активных форм кислорода) [4, 1]. Такие маркеры хронического воспаления, как С-реактивный белок, молекулы адгезии, CD40-лиганд, ИЛ-6, у пациентов с ВС повышены. Перекисное окисление липопротеинов низкой плотности тоже способствует повышению сосудистой реактивности и чувствительности сосудов к вазоконстрикторным факторам. Кроме того, у пациентов с ВС снижена концентрация главного физиологического антиоксиданта – витамина Е.

К факторам, способствующим развитию вазоспазма, относят курение, холод, эмоциональные нагрузки, алкоголь, прием препаратов, вызывающих вазоконстрикцию (эфедрин, амфетамины, кокаин, неселективные β -блокаторы), дефицит магния, гипервентиляцию [4].

Клиническая картина

Типичным клиническим проявлением ВС служит боль в грудной клетке, обычно возникающая ночью или в ранние утренние часы, не связанная с физической нагрузкой и купирующаяся приемом нитратов или самостоятельно. Нередко это серии болевых приступов общей продолжительностью 30–60 мин. При этом болевой синдром сопровождается преходящим подъемом сегмента ST на ЭКГ.

Диагностика

В диагностике ВС большое значение имеет ЭКГ в момент приступа стенокардии и при его прекращении. На ЭКГ во время вазоспазма выявляется классическая картина подъема сегмента ST, при этом ангиографически у этих пациентов обычно отмечается преходящий локальный окклюзирующий спазм крупной КА. У некоторых пациентов с ВС при ангиографии обнаруживается выраженный в дистальных отделах артерий субтотальный

вазоспазм, который обычно сопровождается депрессией ST на ЭКГ (такая форма обычно характеризуется спазмом мелких артерий и выявляется у пациентов с микрососудистой стенокардией). После прекращения приступа ЭКГ возвращается к норме. У других пациентов во время спровоцированного вазоспазма смещения сегмента ST на ЭКГ не наблюдается, и это сильно затрудняет диагностику [11]. По данным ряда авторов, коронарный спазм наиболее часто ассоциирован именно с депрессией сегмента ST на ЭКГ [4]. Таким образом, ЭКГ-критериями ВС служат подъем или депрессия сегмента ST на $\geq 0,1$ мВ или новое появление отрицательной U-волны, зарегистрированные во время приступа по крайней мере в двух смежных отведениях [12].

Более информативным методом диагностики ВС является холтеровское ЭКГ-мониторирование (ХМ-ЭКГ). У пациентов с ВС только 20–30% эпизодов ишемического изменения сегмента ST при ХМ-ЭКГ сопровождаются болью в грудной клетке, остальные эпизоды коронарного спазма асимптоматичны [12]. Для ВС при ХМ-ЭКГ типично развитие приступов в покое, чаще ночью или в ранние утренние часы, при этом приступы не сопровождаются увеличением ЧСС >5 в минуту (в отличие от стабильной стенокардии напряжения). Кроме того, для ВС характерно очень быстрое смещение сегмента ST в начале приступа и такое же быстрое его исчезновение после окончания вазоспазма [2].

Методом, позволяющим визуализировать вазоспазм, является КАГ (рис. 2). Вазоспазм – это уменьшение диаметра просвета коронарной артерии от 75 до 99% (по разным данным, $>50\%$) по сравнению с диаметром после инъекции нитроглицерина, при этом чаще всего на ЭКГ появляется подъем сегмента ST [8]. Важно дифференцировать вазоспазм от физиологической вазоконстрикторной реакции, при которой наблюдается

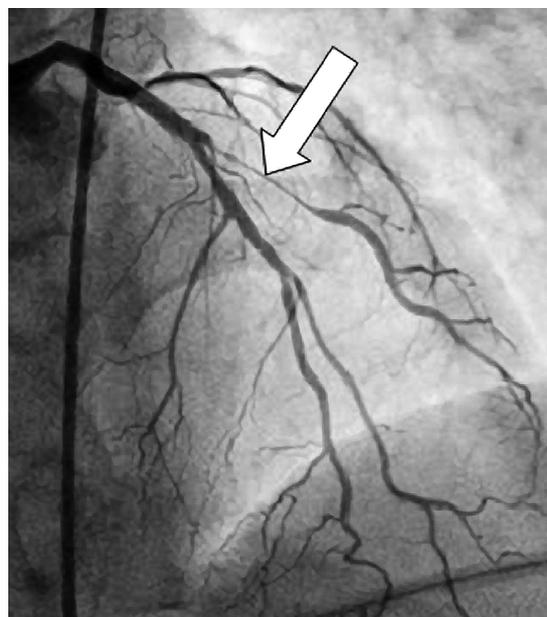


Рис. 2. Пример спазма диагональной артерии (указано стрелкой) во время коронарной ангиографии (собственное наблюдение)

уменьшение диаметра просвета КА до 10–30%, которое развивается у здоровых людей при активации симпатической нервной системы, например, в ответ на охлаждение или как проявление спастической реакции на коронарный проводник. Коронарспазм может быть локальным (в пределах одного сегмента КА), диффузным (в смежных сегментах КА) и мультисосудистым (в нескольких сосудах) [1]. В европейской популяции чаще наблюдается однососудистый вазоспазм, в азиатской – многососудистый. Чаще фокус спазма фиксирован, однако иногда спазм мигрирует по артерии. По локализации коронарспазма лидирует правая коронарная артерия (ПКА), затем – левая коронарная артерия (ЛКА), потом – огибающая артерия [18, 20].

Для диагностики вазоспазма в ходе КАГ можно использовать диагностические пробы, которые подразделяются на разрешающие и провокационные. Разрешающей пробой служит интракоронарное введение нитроглицерина. Однако спонтанный вазоспазм при КАГ обнаруживается редко. К провокационным пробам относятся 2 фармакологические: внутрикороонарное введение алкалоидов спорыньи (эрговина, эргометрина, метилэргометрина) или ацетилхолина, а также холодовая [погружение руки пациента в холодную воду (5 °С) на 1–2 мин] и гипервентиляционные пробы (форсированное дыхание с частотой 30 в мин в течение 5 мин). При выявлении коронарного спазма проба с гипервентиляцией и холодовая прессорная проба имеют крайне низкую чувствительность [11].

Согласно рекомендациям РКО, ESC, АНА, проведение интракоронарных провокационных проб необходимо рассматривать для идентификации коронарспазма у больных с его клиническими проявлениями, если при ангиографии отсутствуют изменения или определяется нестенозирующий коронарный атеросклероз (класс IIa) [11, 14, 15]. Согласно рекомендациям JCS, эргоновиновый и ацетилхолиновый провокационные тесты показаны пациентам, у которых ВС подозревается на основании симптомов, но не доказана неинвазивными методами обследования, и пациентам с ВС, доказанной неинвазивными методами, у которых медикаментозное лечение неэффективно (класс I–IIa) [12].

Для обеспечения результативности провокационных проб вазодилататоры (антагонисты кальция и нитраты) должны быть отменены за 48 ч до проведения процедуры, за исключением короткодействующих сублингвальных нитратов по потребности. Эрговин и ацетилхолин вызывают сокращение гладкомышечных клеток в условиях эндотелиальной дисфункции [13]. В ответ на введение эрговина здоровым людям отмечается умеренный постепенный спазм всех КА, у больных с ВС быстро развивается локальный спазм. Вазоконстрикторы вводятся внутрикороонарно, отдельно в ЛКА и ПКА: эргометрин и эрговин дробно в возрастающих дозах, начиная с 5 мкг, суммарная доза – до 60 мкг, в 0,9% растворе NaCl в течение 2–5 мин; ацетилхолин в ЛКА 20, 50, 100 мкг (в ПКА 20, 50 мкг) в 5 мл 0,9% раствора NaCl в течение 20 с [12]. КАГ проводят через 1 мин после введения вазоконстрикторов или при появлении симптомов ва-

зоспазма, а также при характерных изменениях на ЭКГ. При проведении пробы с ацетилхолином в правый желудочек помещают электрод временной стимуляции, так как введение ацетилхолина (особенно в ПКА) может вызвать переходящие эпизоды тяжелой брадикардии. Спровоцированным коронарспазмом является уменьшение просвета диаметра КА на >50–90%, сопровождающееся симптомами и/или ишемическими изменениями сегмента ST по сравнению с последующим интракоронарным введением нитроглицерина [4]. Фармакологические пробы противопоказаны при распространенном и многососудистом атеросклерозе или тяжелом поражении ЛКА, сниженной фракции выброса левого желудочка, артериальной гипертензии и аортальном стенозе высокой степени, недавно перенесенном инфаркте миокарда, жизнеугрожающих нарушениях ритма и проводимости. Проба с эрговином также противопоказана при беременности.

Лечение

Лечение ВС начинают с устранения факторов, способствующих развитию вазоспазма, в первую очередь с отказа от курения. Медикаментозное лечение ВС отличается от лечения стенокардии напряжения и включает 2 основные группы препаратов: антагонисты кальция (АК), пролонгированные формы нитратов [2, 7, 11, 14]. Центральную роль в лечении ВС играют АК, при этом используются АК из всех подгрупп. Можно применять следующие дозировки АК: нифедипин – до 120 мг/сут, амлодипин – до 20 мг/сут, дилтиазем – до 360 мг/сут, верапамил – до 480 мг/сут [4]. В более тяжелых случаях может потребоваться комбинация из двух АК различных подгрупп (дигидропиридиновых и недигидропиридиновых). При отсутствии эффекта от применения различных подгрупп АК дополнительно назначают пролонгированные формы нитратов. Оправданно применение статинов, способствующих улучшению функции эндотелия.

β -Адреноблокаторы пациентам с ВС не рекомендуются [11, 12]. У больных ВС наблюдается специфическая реакция сосудов на β -адреноблокаторы, потому что структура и функция β_2 -адренорецепторов, отвечающих за вазодилатацию, у них изменена. β -Адреноблокаторы могут увеличить частоту приступов и их продолжительность у больных ВС вследствие вазоспазма.

Около 20% (5–30%) пациентов с ВС не дают адекватного ответа на медикаментозное лечение [18–21]. ВС, устойчивая к медикаментозной терапии, диагностируется при отсутствии ответа на лечение двумя АК и нитратами длительного действия [4]. Делались попытки использовать другие препараты, эффективные для профилактики и купирования приступов ВС: амиодарон, гуанетидин (ослабляет окислительный стресс), клонидин, внутривенные инфузии сульфата магния (быстро купирует приступ, являясь АК) [16]. Но масштабных исследований по оценке эффективности и безопасности применения данных препаратов при ВС не проводилось. После открытия роли фермента Rho-киназы в патогенезе ВС в лечении пациентов с ВС по-

явились новые перспективы: ингибитор Rho-киназы фасудил после внутрикоронарного введения в исследовании вызывал релаксацию гладких миоцитов КА [17].

Для лечения локальных спазмов КА, устойчивых к консервативной терапии, можно использовать хирургические методы лечения. Но применение коронарной ангиопластики и стентирования описано на небольшом числе наблюдений, что не позволяет адекватно оценить эффективность этих методов. Ряд авторов описывают положительный эффект стентирования в случае ВС, рефрактерной к медикаментозной терапии [20, 21]. Также есть работы, в которых описывается равная эффективность стентирования в лечении ВС и стабильной стенокардии напряжения [19]. Несколько работ показывают, что стентирование КА окончательно снимает симптомы в 67% случаев с возможностью развития спазма в другом коронарном сегменте у 33% пациентов [21]. Основными проблемами стентирования КА при ВС являются возврат спазма проксимальнее или дистальнее установленного стента, а также рестеноз [18, 19]. В ряде работ было показано, что стенты с лекарственным покрытием в некоторых случаях могут вызывать эндотелиальную дисфункцию, способствуя развитию диффузного коронарного спазма [20, 22].

Таким образом, критерии принятия решения по стентированию пациентов с ВС не стандартизированы, и решение остается на усмотрение лечащего врача. Имплантация стентов пациентам с ВС, рефрактерной к медикаментозному лечению, может быть альтернативой у тщательно отобранных, клинически нестабильных пациентов, пациентов высокого риска развития ОКС (атаки ВС сопровождаются тяжелыми аритмиями и гемодинамической нестабильностью; пациенты, реанимированные после внезапной сердечной смерти) [18, 20].

К хирургическим методам лечения также относится имплантация автоматического кардиовертера-дефибриллятора или водителя ритма, которая показана пациентам со связанными с ишемией жизнеугрожающими тахикардиями или брадикардиями, а также пациентам, реанимированным после внезапной смерти [20, 21].

ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЦЕНТРА ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Цель – оценить распространенность и лечебно-диагностические мероприятия при ВС в практике ЧКВ-центра, а также дать клиническую характеристику пациентов с данной патологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Аналізу были подвергнуты все случаи ОКС у пациентов, прошедших лечение в региональном сосудистом центре на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода» в течение 2015 г. Данные представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 1673 случаев ОКС в окончательном диагнозе вазоспазм КА диагностирован у 22 пациентов. Коронарспазм подозревался при соответствующей клинике ангинозного синдрома, обнаружении маркеров некроза миокарда при наличии неизмененных эпикардиальных сосудов по данным КАГ. Однако, согласно более жесткому критерию – доказанному переходящему подъему сегмента *ST* во время приступа болей, диагноз ВС был подтвержден только у 8 пациентов, что составило 0,4% всех случаев ОКС или 1,4% от всех случаев нестабильной стенокардии. Все 8 пациентов – мужчины (средний возраст – 46 [37; 56] лет), 5 из них курильщики. У 7 из 8 пациентов отсутствовал предшествующий коронарный анамнез. В 5 случаях имелась артериальная гипертензия. Уровни общего холестерина и триглицеридов составили соответственно 5,4 [4,3; 5,8] и 1,8 [1,4; 2,2] ммоль/л. Время от начала симптомов до госпитализации – 12 [6; 56] ч. Подъем сегмента *ST* зарегистрирована у 4 пациентов при регистрации ЭКГ, у 7 больных при ХМ-ЭКГ. Локализация ишемии по данным ЭКГ оказалась следующей: передняя стенка левого желудочка – 3 случая, нижняя – 1 случай, боковая – 1 случай, циркулярная ишемия – 2 случая. Всем больным была выполнена КАГ. У 3 пациентов наблюдались изменения в КА в виде гемодинамически незначимого однососудистого атеросклеротического поражения (стеноз 25–30%), у 1 пациента подтвержден спазм КА, у 4 больных при КАГ изменений в эпикардиальных артериях не отмечено. Выявленные изменения локализовались в проксимальном сегменте передней нисходящей (2 случая) и диагональной артерии (1 случай). Фармакологические пробы не использовали. Средний уровень сердечного тропонина I составил 0,5 [0,1; 1,9] нг/мл (референсный уровень для диагностики инфаркта – 0,3 нг/мл), повышение уровня сердечного тропонина I выявлено в 5 случаях. Гипокинезия при эхокардиографии выявлена в 2 случаях. На ЭКГ к моменту выписки у 6 больных сформировались отрицательные зубцы *T* в соответствующих отведениях. Медикаментозное лечение включало прием АК (в 6 случаях дилтиазем, в 1 – амлодипин), нитратов, статинов, антиагрегантов. У 7 из 8 пациентов наблюдалась положительная динамика в виде отсутствия ангинозных болей. В 1 случае пациент оказался резистентен к медикаментозной терапии, ему проведено стентирование КА с положительным эффектом.

Ниже представлены примеры медикаментозного и хирургического лечения ВС.

Клинический случай 1

*Больной П., 68 лет, доставлен 2 декабря 2015 г. с жалобами на давящие боли за грудиной, иррадиирующие в левую руку, возникающие при нагрузке и в покое, длительность приступов >30 мин. Коронарный анамнез отрицает, боли появились впервые за 2 дня до госпитализации. На ЭКГ при поступлении зарегистрированы отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1 – V_4 , тропонин I – 0,89 нг/л, диагностирован ОКС без подъема *ST*. Проведена КАГ – изменений в эпикардиальных КА не выявлено.*

но. Продолжена двойная антитромбоцитарная терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелом, β -адреноблокаторами, статинами. На фоне проводимой терапии больного практически ежедневно продолжали беспокоить ангинозные боли, до 5–6 раз в день: они возникали в покое, проходили в течение нескольких минут после приема нитроглицерина, при этом на ЭКГ, регистрируемой во время приступов, достоверных признаков ишемии не выявлялось. При проведении ХМ-ЭКГ зарегистрировано 5 эпизодов подъема сегмента *ST* в отведении V_2 , максимум до 2,7 мм в ранние утренние часы (рис. 3). После этого терапию скорректировали: отменены β -адреноблокаторы, назначены АК (дилтиазем – 180 мг/сут). Боли не рецидивировали, при контрольном ХМ-ЭКГ ишемические изменения не зарегистрированы.

Клинический случай 2

Больной Е., 58 лет, поступил в Региональный сосудистый центр ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» (Нижний Новгород) 21 июня 2015 г. с жалобами на ломящие, жгучие боли за грудиной и в области сердца, иррадиирующие в левую руку, возникающие при ходьбе, купируемые самостоятельно в покое в течение 10 мин, повторяющиеся до 5 раз в сутки. Коронарный анамнез отрицает, боли впервые отметил за 3 дня до госпитализации. Наиболее интенсивный и затяжной приступ (20 мин) развился 21 июня 2015 г. за 6 ч до госпитализации, накануне употреблял алкоголь. В анамнезе у пациента – артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический вирусный гепатит С, из факторов риска – курение. На ЭКГ, выполненной в приемном покое, обнаружен подъем сегмента *ST* в отведениях V_1 – V_3 до 2 мм, отрицательные зубцы *T* в отведениях V_1 – V_6 ; тропонин I = 0,46 нг/мл. Заподозрен ОКС с подъемом *ST*. Пациенту выполнена экстренная КАГ: выявлен гемодина-

мически незначимый стеноз (30%) передней нисходящей артерии (ПНА). Принято решение о консервативной тактике ведения. Изменения на ЭКГ оказались нестойкими. Назначена двойная антитромбоцитарная терапия АСК и клопидогрелом, АК (дилтиазем – 180 мг/сут), статины. Состояние ухудшилось внезапно 23 июня 2015 г.: пациент пожаловался на интенсивную жгучую и давящую боль за грудиной. Боль возникла в покое и сопровождалась холодным липким потом, развился коллапс. При этом на ЭКГ выявлен подъем сегмента *ST* в отведениях I, aVL, V_1 – V_6 с максимумом до 30 мм (!) в грудных отведениях (рис. 4). Введены нитраты, наркотические анальгетики, пациент в экстренном порядке взят на повторную КАГ. По результатам повторной КАГ подтвержден гемодинамически незначимый стеноз ПНА 30% (рис. 5), спазм КА не зарегистрирован. После жаркой дискуссии кардиологическим консилиумом принято решение о проведении стентирования проксимального сегмента ПНА одним стентом *ad hoc*. При дальнейшем наблюдении ангинозные боли не рецидивировали, при проведении ХМ-ЭКГ ишемические изменения не зарегистрированы. К моменту выписки на ЭКГ отмечалось формирование отрицательных зубцов *T* в грудных отведениях. В течение последующих 6 мес наблюдения клинические признаки ангинозного синдрома отсутствовали.

ВЫВОДЫ

ВС – нечастая, но регулярно встречающаяся в рутинной практике ЧКВ-центров форма ИБС. Наиболее типичный клинический профиль больного с такой патологией: мужчина средних лет, курильщик, гипертоник, без предшествующего коронарного анамнеза, с минимальным атеросклеротическим поражением коронарного русла, по данным КАГ. Наиболее важным методом диагностики

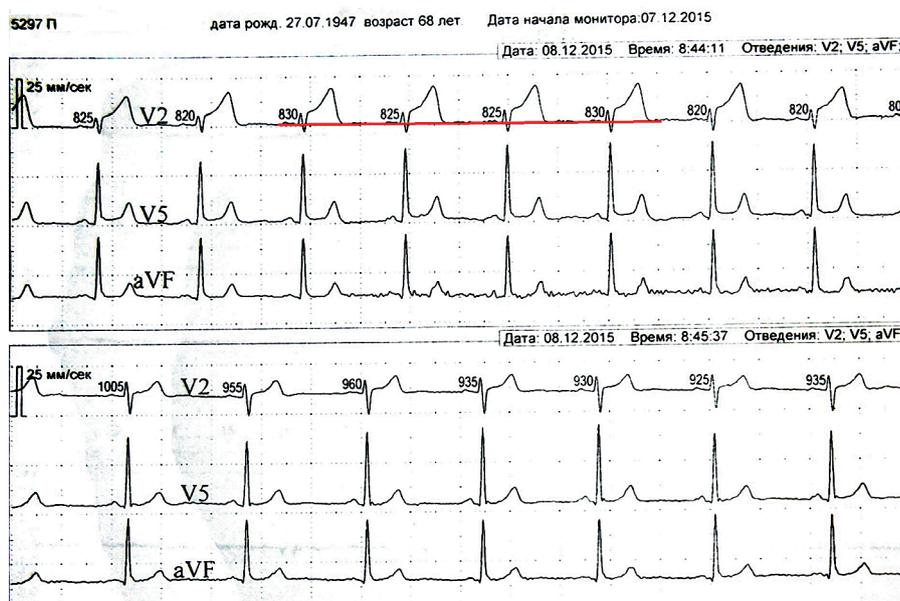


Рис. 3. Фрагмент ЭКГ, проведенной при холтеровском мониторировании пациента П.

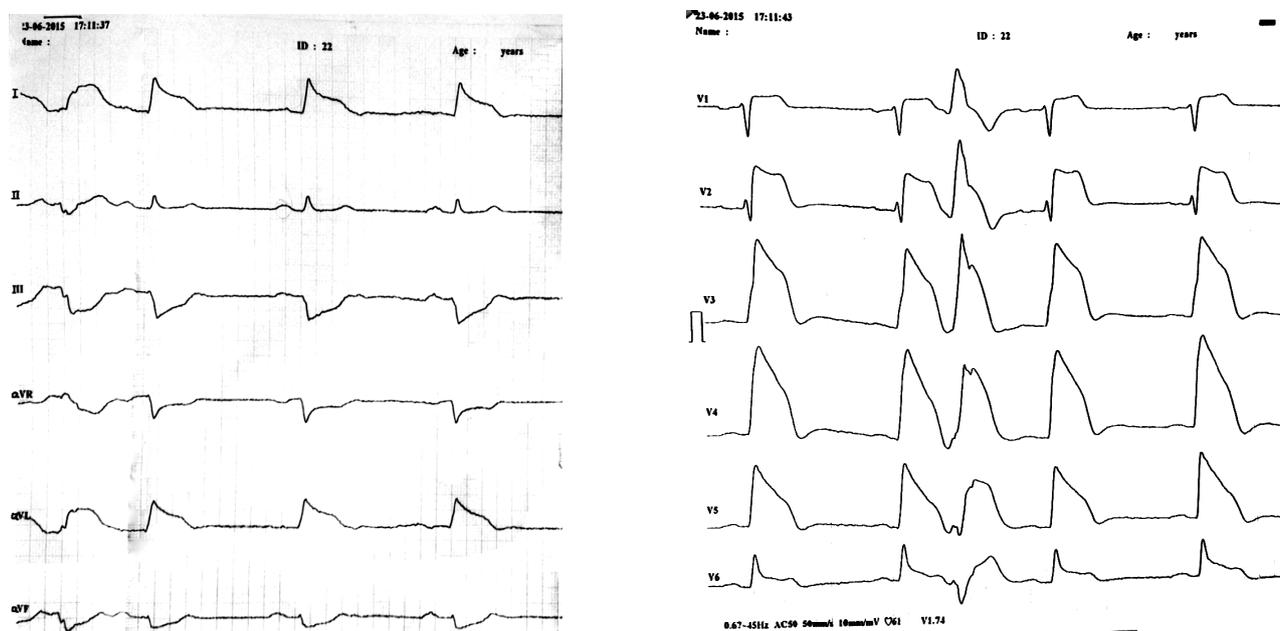


Рис. 4. Электрокардиограмма пациента Е. во время приступа стенокардии

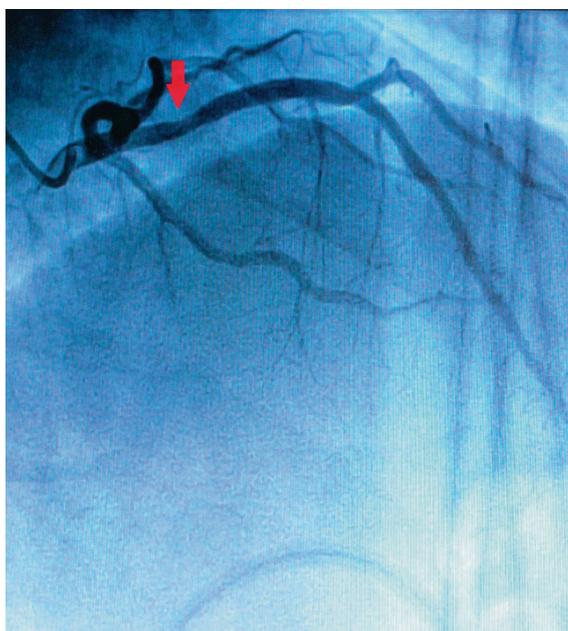


Рис.5. Коронарная ангиография больного Е.: 30% стеноз передней нисходящей артерии

для выявления ВС является ХМ-ЭКГ. В большинстве случаев адекватная терапия АК дает хороший клинический эффект. В некоторых случаях имеется резистентность к коронаролитической терапии, эпизоды вазоспазма по-

вторяются и могут сопровождаться жизнеугрожающими нарушениями ритма и гемодинамики. В таких случаях имплантация стента в зону поражения приводит к купированию клинических проявлений заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

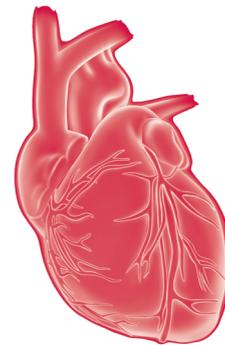
Юркова Ксения Николаевна – врач-кардиолог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода»
E-mail: xksux@mail.ru

Починка Илья Григорьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода»
E-mail: pochinka4@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Ong P., Aziz A. Structural and Functional Coronary Artery Abnormalities in Patients With Vasospastic Angina Pectoris // *Circulation Journal*. 2015. Vol. 79. P. 1431-1438.
2. Фомина И.Г., Матвеев В.В. Стенокардия Принцметала. Новый взгляд на патогенез и подходы к лечению // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. № 5 (6). С. 116-122.
3. Cheng T.O., Bashour T., Kelser GA Jr., Weiss L., Bacos J. Variant angina of Prinzmetal with normal coronary arteriograms: A variant of the variant // *Circulation*. 1973. Vol. 47. P. 476 – 485.
4. Hung M.J., Hu P., Hung M.Y. Coronary Artery Spasm: Review and Update // *Int. J. Med. Sci*. 2014. Vol. 11. P. 1161-1171.
5. Murase Y., Yamada Y., Hirashiki A. et al. Genetic risk and gene-environment interaction in coronary artery spasm in Japanese men and women // *Eur Heart J*. 2004. Vol. 25. P. 970-977.
6. Kimura K., Ito M., Amano M. et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase) // *Science*. 1996. Vol. 273 (5272). P. 245-248.
7. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST, ESC // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012. Приложение №2.
8. Карпов Ю.А., Булкина О.С. Диагностика и терапия вазоспастической стенокардии в эпоху инвазивного лечения ИБС: описание клинических случаев // *PMЖ*. 2014. № 23. С. 1737-1741.
9. Yasue H., Nakagawa H., Itoh T., Harada E., Mizuno Y. Coronary artery spasm-clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment // *J Cardiol*. 2008. Vol. 51. P. 2-17.
10. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. AT-786 C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // *Circulation*. 1999. Vol. 99. P. 2864-2870.
11. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 2949–3003.
12. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008) // *Circulation Journal*. 2010. Vol. 74. P. 1745-1762.
13. Zaya M., Mehta PK., Bairey Merz CN. Provocative Testing for Coronary Reactivity and Spasm // *J Am Coll Cardiol*. 2014. Vol. 63. P. 103-109.
14. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. № 7 (6). Приложение 4.
15. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes // *Journal of the American college of cardiology*. 2014. Vol. 64, № 24. P. 192-193.
16. Teragawa H., Kato M., Yamagata T. et al. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina // *Chest*. 2000. Vol. 118. P. 1690-1695.
17. Masumoto A., Mohri M., Shimokawa H. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina // *Circulation*. 2002. Vol. 105 (13). P. 1545-1547.
18. Marti V., Ligerio C. Stent Implantation in Variant Angina Refractory to Medical Treatment // *Clin. Cardiol*. 2006. Vol. 29. P. 530–533.
19. Sueda S., Suzuki J. Comparative Results of Coronary Intervention in Patients With Variant Angina Versus Those With Non-Variant Angina // *Jpn Heart J*. 2001. Vol. 42 (6). P. 657-667.
20. Chu G., Zhang G. Clinical Outcome of Coronary Stenting in Patients with Variant Angina Refractory to Medical Treatment: A Consecutive Single-Center Analysis // *Med Princ Pract*. 2013. Vol. 22. P. 583–587.
21. Fiocca L., Di Biasi M. Coronary vasospasm and aborted sudden death treated with an implantable defibrillator and stenting // *Ital Heart J*. 2002. Vol. 3. P. 270-273.
22. Abe M., Yoshida A. Intractable Prinzmetal's Angina Three Months after Implantation of Sirolimus-Eluting Stent // *J invasive cardiol*. 2008. Vol. 20. P. 306–309.

Клиническая характеристика тромбоэмболии легочной артерии по данным госпитального регистра



С.Н. Ботова^{1, 2}, И.Г. Починка^{1, 2},
М.И. Дворникова²,
Л.Г. Стронгин¹, Т.М. Гурьева²

¹ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
² ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода»

Цель – описать клинический профиль тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и лечебно-диагностические мероприятия по данным госпитального регистра.

Материал и методы. Анализировали данные госпитального регистра ТЭЛА Городской клинической больницы № 13 Нижнего Новгорода за 2013–2015 гг. В регистр включали всех пациентов с прижизненно диагностированной ТЭЛА.

Результаты. Регистр ТЭЛА за 2013–2015 гг. включает данные о 151 пациенте. Большинство пациентов были моложе 65 лет, отмечается почти равное соотношение мужчин и женщин. Наиболее частым предрасполагающим фактором было предшествующее хирургическое вмешательство (13%). Ультразвуковое исследование выявляет признаки тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей более чем в половине случаев ТЭЛА, в том числе у пациентов без клинических проявлений ТГВ. У больше половины больных наблюдалось центральное расположение тромбов в системе легочных артерий. Около 40% пациентов имеют ТЭЛА высокого и промежуточного высокого риска неблагоприятного исхода. У трети больных ТЭЛА сопровождалась развитием инфаркт-пневмонии. Тромболитическую терапию (ТЛТ) проводили в 44% случаев. Нередко ТЛТ проводили за пределами текущих рекомендаций – у больных промежуточного низкого и низкого риска. Внутричерепные гемorragии встречались в 1,3% случаев. Госпитальная летальность составила 11,9%.

Выводы. 1. Отсутствие клиники ТГВ нижних конечностей не исключает его наличия и требует обязательного ультразвукового исследования вен всем пациентам с ТЭЛА. 2. Центральное расположение тромбов встречается более чем в половине случаев ТЭЛА. 3. Около 40% госпитализированных пациентов имеют показания к реперфузионной терапии. 4. На фоне адекватной антитромботической терапии в подавляющем большинстве случаев наблюдается благоприятный исход ТЭЛА, госпитальная летальность составляет 11,9%, что находится в пределах показателей европейских регистров.

Ключевые слова:

тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, реперфузионная терапия

Clinical attributes of pulmonary embolism according to the hospital register

S.N. Botova^{1, 2}, I.G. Pochinka^{1, 2},
M.I. Dvornikova², L.G. Strongin¹,
T.M. Guryeva²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy

² Nizhny Novgorod City clinical hospital # 13

Objective – to describe the clinical attributes of pulmonary embolism (PE), and diagnostic and treatment activities according to the hospital register.

Materials and Methods. PE hospital register for 2013–2015 was analyzed.

Results. PE register for 2013–2015 includes data about 151 patients. Most of the patients were younger than 65 years old, almost equal ratio of men and women. The most common predisposing factor was previous surgery (13%). The most common symptom of PE was dyspnea (95%). Analysis of the results of ultrasound examination of the lower extremities confirms the necessity and obligation of the study for accurate diagnosis of deep vein thrombosis (DVT) as well as the lack of clinics does not guarantee the absence of thrombosis. More than half of patients with PE had a central location of blood clots. Most patients belonged to the group of intermediate-low risk. One-third of patients with PE had infarct- pneumonia. Thrombolytic therapy was 44% of patients, complications were few. Hospital mortality was 11.9%.

Conclusions. 1. The absence of DVT features does not rule out its existence and requires mandatory ultrasound veins in all patients with PE. 2. More than half of patients with PE had a central location of blood clots. 3. Approximately 40% of hospitalized patients have indications for reperfusion therapy (PE high and intermediate-high risk of adverse outcome). 4. Against the background of adequate antithrombotic therapy in the majority of cases there is a favorable outcome of PE, hospital mortality was 11.9%.

Keywords:

pulmonary embolism, deep vein thrombosis, reperfusion therapy

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ) занимают 3-е место по частоте среди остальных заболеваний сердечно-сосудистой системы [1]. Несмотря на активное внедрение современных медицинских технологий в последние годы, пока не удалось полностью вывести ТЭЛА из категории фатальных заболеваний. ТЭЛА является одной из основных причин смертности, заболеваемости и госпитализации в Европе. Особую проблему составляет прижизненная диагностика ТЭЛА. Так, из 317 тыс. пациентов, умерших от данной патологии в 6 странах Евросоюза, только у 7% пациентов ТЭЛА была диагностирована при жизни [2]. Отсутствие правильной и своевременной диагностики отчасти объясняется неспецифичностью клинических симптомов и признаков ТЭЛА [3]. Клиническая характеристика пациентов и исходы ТЭЛА разнообразны, во многом они определяются профилем лечебного учреждения (хирургический или терапевтический). Так, в регистре EMPEROR [3], оценивавшем клинический профиль, диагностику и исходы больных ТЭЛА, госпитализированных в отделения неотложной помощи в США, преобладали работающие пациенты, 33% составили больные старше 65 лет, госпитальная летальность не превышала 1%. Европейские регистры фиксируют более высокую госпитальную летальность – от 9 до 11% [4]. Российские регистры ТЭЛА немногочисленны [5, 6], их данные зачастую неоднородны, что определяется спецификой включения больных. Поэтому для объективизации представлений о клиническом профиле ТЭЛА в Российской Федерации нужно проанализировать данные различных стационаров и разных регионов.

Цель – описать клинический профиль ТЭЛА и лечебно-диагностические мероприятия по данным госпитального регистра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализировали данные госпитального регистра ТЭЛА Городской клинической больницы № 13 Нижнего Новгорода за 2013–2015 гг. – 1000-коечного многопрофильного стационара, причем приблизительно половина коечного фонда является хирургической (в том числе абдоминальная хирургия, травматология, нейрохирургия, гинекология, урология и ангиохирургия). Стационар в круглосуточном режиме принимает пациентов с острым коронарным синдромом, мозговым инсультом, нарушениями ритма и острой декомпенсацией застойной сердечной недостаточности. В регистр включали всех пациентов с прижизненно диагностированной ТЭЛА. Регистр составляли пациенты, не только поступившие в экстренном порядке по направлению скорой медицинской помощи, но и находившиеся в стационаре по поводу различной патологии, если течение заболевания осложнилось развитием ТЭЛА. В случае подтвержденного диагноза «ТЭЛА» заполняли учетную форму госпитального регистра ТЭЛА. Допускается, что некоторые случаи смерти от ТЭЛА, по данным аутопсии, могли не войти в регистр в силу особенностей посмертного кодирования данной патологии. Определе-

ние уровня риска неблагоприятного исхода ТЭЛА проводили на основании критериев текущих европейских рекомендаций [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Регистр ТЭЛА включает данные о 151 пациенте, в том числе о 84 мужчинах и 67 женщинах. Средний возраст составил 58 ± 16 лет. Индексная госпитализация была связана с рецидивом ТЭЛА у 20 (15%) пациентов, в том числе у 9 больных рецидив ТЭЛА произошел течение 1 года, у 4 – в течение 3 лет, у 7 пациентов – в течение более 3 лет от первого эпизода.

Медиана и интерквартильные интервалы времени от начала симптомов ТЭЛА до госпитализации составили 2 [1; 6] дня. В 118 (78%) случаях пациенты с ТЭЛА были доставлены бригадой скорой медицинской помощи, у 33 (22%) пациентов ТЭЛА развилась в течение госпитализации по поводу различных заболеваний.

Частота симптомов ТЭЛА оказалась следующей: одышка – 95%, учащенное сердцебиение – 52%, боли в грудной клетке – 53%, кашель – 32%, потеря сознания – 20%, лихорадка – 17%, кровохарканье – 13% случаев. Выявлена следующая распространенность предрасполагающих факторов ТЭЛА: хирургическое вмешательство непосредственно перед развитием ТЭЛА – 13%, госпитализация по поводу мозгового инсульта – 5%, длительное путешествие в сидячем положении – 4%, онкологическое заболевание – 3%, гормональная контрацепция – 3%, хроническая сердечная недостаточность – 2% случаев. Медиана количества баллов по упрощенному правилу Велла составила 2 [1; 3].

ТГВ нижних конечностей, по данным компрессионно-го ультразвукового триплексного сканирования, выявлен у 85 (56%) пациентов, причем клинически очевидный ТГВ диагностирован лишь у 39 (45%) больных.

Изолированная центральная форма ТЭЛА (локализация тромбов в стволе и/или главных артериях), по данным мультиспиральной компьютерной томографической ангиопульмонографии (МСКТ-АПГ), выявлена у 3 (2%) больных, изолированная периферическая (тромбы в долевых и сегментарных артериях) – у 65 (43%) пациентов, смешанная форма – у 83 (55%) больных. Таким образом, центральное расположение тромбов наблюдалось в 57% случаев у пациентов с ТЭЛА. Медиана баллов по упрощенному индексу тяжести ТЭЛА (sPESI) составила 1,0 [1; 2]. Выявлены следующие средние показатели уровней клинически важных параметров при поступлении: систолическое артериальное давление (сАД) 120 ± 29 мм рт.ст., систолическое давление в легочной артерии (сДЛА) по данным эхокардиографии – 40 [33; 60] мм рт.ст., сатурация гемоглобина кислородом – $89 \pm 10\%$, тропонин I – 0,14 [0,00; 0,55] нг/мл (референсное значение – $<0,03$), D-димер $4,6 \pm 2,5$ мг/л (референсное значение – $<0,5$). Инфаркт-пневмония диагностирована у 52 (34%) больных.

Распределение пациентов по 4-уровневой оценке риска неблагоприятного исхода: высокий риск – 10% (15 чел.), промежуточный высокий риск – 31% (47 чел.),

промежуточный низкий риск – 41% (62 чел.), низкий риск – 18% (27 чел.). Любопытно, что распределение пациентов по уровням риска не было абсолютно детерминировано расположением тромботических масс по данным МСКТ-АПГ (рис. 1): практически каждый четвертый пациент из группы высокого и промежуточного высокого риска имел изолированную периферическую форму ТЭЛА.

Реперфузионная терапия при ТЭЛА в обсуждаемом регистре была представлена исключительно тромболитической терапией (ТЛТ), которую проводили 66 (44%) пациентам. Обнаружено, что в реальной клинической практике ТЛТ проводили пациентам не только высокого и промежуточного высокого риска, но и пациентам промежуточного низкого и даже низкого риска (рис. 2А). При этом локализация тромботических масс в большей степени определяла решение о применении ТЛТ (рис. 2Б).

В течение 1-х суток госпитализации непрерывное внутривенное введение гепарина проводили 133 (88%) пациентам, 14 (9%) больным назначали эноксапарин, 4 (3%) больным гепарина не назначали. Оральные антикоагулянты назначали 148 (98%) пациентам, в том числе варфарин – 121 (80%), дабигатран – 12 (8%) больным, ривароксабан – 15 (10%) больным.

Крупные геморрагические осложнения антитромботической терапии наблюдались у 3 (2,0%) пациентов: у 2 (1,3%) больных развился геморрагический инсульт, у 1 пациента – массивное желудочное кровотечение.

При повторной МСКТ-АПГ, выполненной в течение ближайших 14±4 дней (проведена у 90 пациентов), у 16 (18%) больных тромбы не обнаружены, уровень СДЛА в динамике в течение госпитализации достоверно снизился до 36 [29; 55] мм рт.ст. ($p=0,001$).

Госпитальная летальность при ТЭЛА составила 11,9% (летальный исход наступил у 18 больных, в том числе 6

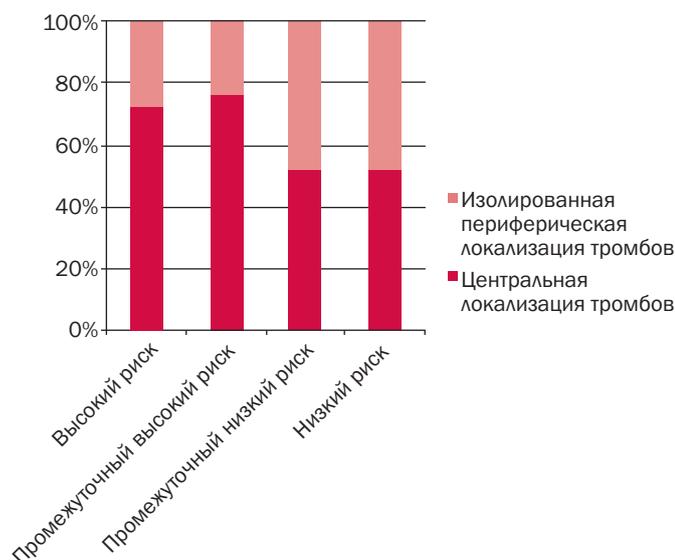


Рис. 1. Соотношение периферической и центральной локализации тромбов по данным мультиспиральной компьютерной томографической ангиопульмонографии у больных различного риска неблагоприятного исхода тромбоэмболии легочной артерии

пациентов скончались в течение 1-х суток). У умерших пациентов чаще наблюдалось синкопальное состояние в дебюте заболевания: 39% против 17% ($p=0,03$), САД при поступлении оказалось ниже: 92 ± 24 против 125 ± 27 мм рт.ст. ($p<0,001$), СДЛА было достоверно выше: 85 [75; 87] против 39 [33; 60] мм рт.ст. ($p=0,01$), sPESI также оказался достоверно выше: 2 [2; 3] против 1 [0; 3] балла ($p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Очевидно, что клиническая характеристика ТЭЛА определяется способом формирования изучаемой когорты. С учетом специфики посмертного кодирования предполагается, что многие случаи смерти, обусловленной ТЭЛА, могли не войти в обсуждаемый госпитальный регистр. Также обращает на себя внимание неожиданно малая доля пациентов данного регистра с такими сильными факторами риска ТЭЛА, как застойная хроническая сердечная недостаточность, инсульт и онкологическая патология. Это может свидетельствовать о низкой настороженности врачей в отношении ТЭЛА у пациентов с выраженной симптоматикой основного заболевания и об отсутствии активного поиска ТЭЛА у пациентов высокого риска. Поэтому следует признать, что изучаемый регистр в большей степени характеризует клинически выраженные случаи ТЭЛА, являющейся основным поводом для экстренной госпитализации (внебольничная ТЭЛА).

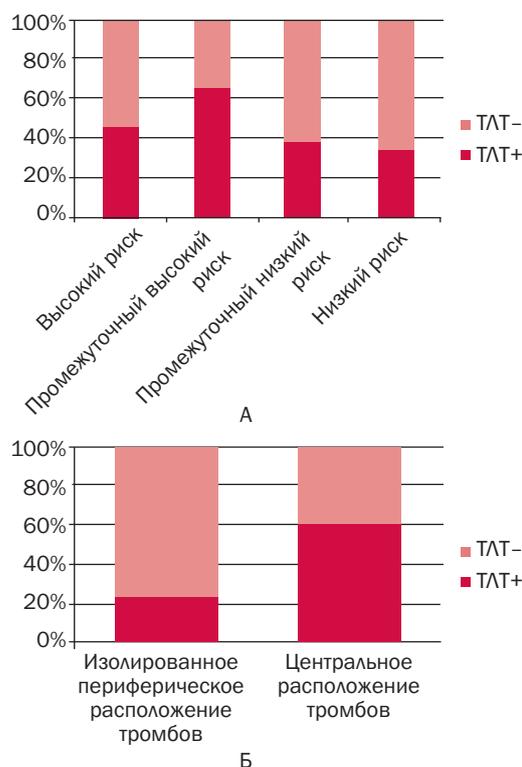


Рис. 2. Проведение курса тромболитической терапии в группах с различным риском неблагоприятного исхода тромбоэмболии легочной артерии (А) и в группах с различным вариантом расположения тромбов (Б)

Данные регистра подтверждают, что отсутствие клинических проявлений ТГВ нижних конечностей не исключает его наличия и требует обязательного ультразвукового исследования вен всем пациентам с ТЭЛА.

Распределение пациентов по уровням риска не является абсолютно детерминированным локализацией тромботических масс по данным МСКТ-АПГ: хотя в группах высокого и промежуточного высокого риска неблагоприятного исхода преобладала центральная локализация тромбов, каждый четвертый из этих больных имел изолированную периферическую форму ТЭЛА.

В повседневной практике нашего стационара используются специализированные формы осмотра пациента с подозрением на ТЭЛА, которые помогают рассчитать риск неблагоприятного исхода и определить показания к реперфузионной терапии согласно текущим европейским рекомендациям [7]. При этом обнаружено, что в реальной клинической практике дежурный реаниматолог при определении показаний к ТЛТ учитывает не только расчет риска, но и расположение тромбов по данным МСКТ-АПГ (см. рис. 2). По-видимому, для врача рентгеновское изображение более убедительно, чем наличие биомаркеров, признаков миокардиального повреждения или подсчет баллов индекса тяжести. Несмотря на такое отклонение от текущих рекомендаций, зарегистрировано небольшое количество серьезных геморрагических ос-

ложнений (внутричерепные геморрагии в 1,3% случаев, что соответствует данным других регистров и клинических исследований [7]).

На фоне антитромботической терапии в подавляющем большинстве случаев ТЭЛА наблюдается благоприятный исход: госпитальная летальность – 11,9% – находится в пределах европейских регистров [7].

ВЫВОДЫ

1. Отсутствие клинической картины ТГВ нижних конечностей не исключает его наличия и требует обязательного ультразвукового исследования вен всем пациентам с ТЭЛА.

2. Центральное расположение тромбов встречается более чем в половине случаев ТЭЛА (в основном в сочетании с периферическим расположением).

3. Около 40% госпитализированных пациентов имеют показания к реперфузионной терапии (ТЭЛА высокого и промежуточного высокого риска неблагоприятного исхода).

4. На фоне адекватной антитромботической терапии в подавляющем большинстве случаев наблюдается благоприятный исход ТЭЛА. Госпитальная летальность составляет 11,9%, что находится в пределах показателей европейских регистров.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ботова Светлана Николаевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, заведующая кардиологическим отделением ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода»
E-mail: sve-botova@yandex.ru

Починка Илья Григорьевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», заведующий отделением неотложной кардиологии ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода»
E-mail: pochinka4@yandex.ru

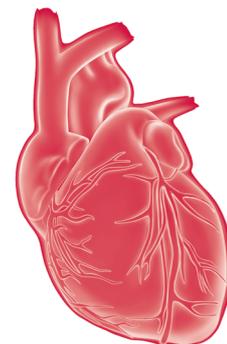
Дворникова Майя Игоревна – врач-кардиолог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода»
E-mail: maykin@inbox.ru

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
E-mail: malstrong@mail.ru

Гурьева Татьяна Михайловна – ангиохирург, врач ультразвуковой диагностики ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13 Нижнего Новгорода»

ЛИТЕРАТУРА

1. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008. Vol. 28 (3), P. 370–372.
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality // *Thromb Haemost.* 2007. Vol. 98 (4), P. 756–764.
3. Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z. et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the RealWorld Registry) // *J Am Coll Cardiol.* 2011. Vol. 57 (6), P. 700–706.
4. Laporte S., Mismetti P., De´cousus H. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad Trombo Embolica venosa (RIETE) Registry // *Circulation.* 2008. Vol. 117 (13), P.1711–1716.
5. Дупляков Д.В., Павлова Т.В., Муллова И.С. и др. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоэмболией легочной артерии // *Российский кардиологический журнал.* 2015. № 3. С. 18–24.
6. Ворожцова И. Н., Васильцева О. Я., Крестинин А. В., Карпов Р. С. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии по данным регистра стационаров Томска // *Клиническая медицина.* 2013. № 3. С. 28–30.
7. Konstantinides S., Torbicki A., Agnelli G. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. P. 3033-3080.



Травматическая аортокавальная фистула, имитирующая проявления кардиомиопатии

С.А. Гудкова¹, О.М. Моисеева²,
А.А. Тухбатова¹, Д.В. Дупляков^{1, 3},
С.М. Хохлунов^{1, 3}

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

² ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

³ ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Представлено описание клинического случая пациента с хронической сердечной недостаточностью, у которого была диагностирована посттравматическая аорто-кавальная фистула в результате ножевого ранения брюшной полости, проведено успешное оперативное лечение.

Ключевые слова:

травматическая аортокавальная фистула, дилатация нижней полой вены, мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, хирургическое лечение

The traumatic aortocaval fistula imitating manifestations of a cardiomyopathy

S.A. Gudkova¹, O.M. Moiseeva²,
A.A. Tukhbatova¹, D.V. Duplyakov^{1, 3},
S.M. Khokhlunov^{1, 3}

¹ Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary

² Federal Almazov North-West Medical Research Centre, S.-Petersburg

³ Samara State Medical University

Clinical case presents the patient with chronic heart failure, who was diagnosed post-traumatic aortocaval fistula as a result of abdominal stab wounds, carried out a successful surgery.

Keywords:

aortocaval traumatic fistula, dilatation of inferior vena cava, abdominal multislice CT, surgical treatment

КРАТКИЙ ОБЗОР

Аортокавальная фистула (АКФ) – редкое клиническое состояние, характеризующееся патологическим сбросом артериальной крови в венозную систему. Наиболее часто АКФ формируется при перфорации аневризмы аорты в вену (80–90% случаев), в 10–20% случаев – при проникающих ранениях брюшной полости (травматическая) или ятрогенно [1]. Клиническая картина варьирует от бессимптомной до выраженной сердечной недостаточности в зависимости от размера фистулы, диаметра вовлеченных артерии и вены, близости расположения АКФ к сердцу, возраста пациента [1]. Как правило, АКФ требует хирургического лечения – закрытия фистулы путем открытого либо эндоваскулярного вмешательства.

ОБОСНОВАНИЕ

Уникальность данного клинического случая объясняется крайне низкой встречаемостью данной патологии в популяции, сложностями в дифференциальной диагностике подобных состояний, особенно в отдаленном периоде после травматического события.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П., 32 года, поступил в приемное отделение Самарского областного клинического кардиологического диспансера 6 ноября 2015 г. с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке.

Из анамнеза. В феврале 2014 г. пациенту была выполнена операция по поводу проникающего ножевого ранения

брюшной полости и сквозного ранения восходящей ободочной кишки. В июне 2014 г. перенес острую респираторно-вирусную инфекцию, после чего стал отмечать одышку при физической нагрузке. С сентября 2014 г. отмечает отеки нижних конечностей. Во время плановой госпитализации по поводу рецидива варикоцеле была выполнена эхокардиография, по результатам которой впервые были выявлены расширение полостей сердца и гидроперикард. Установлен диагноз инфекционно-аллергического миоперикардита, по поводу которого пациент получал терапию глюкокортикостероидами. С февраля 2015 г. пациент отметил увеличение живота в объеме. Установлен диагноз «дилатационная кардиомиопатия, асцит». Ухудшение самочувствия наблюдается последние 3 нед в виде нарастания одышки при незначительной физической нагрузке, поэтому пациент и обратился в наш центр.

Объективные данные при поступлении. Общее состояние средней тяжести. В легких дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах, без хрипов. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 90 в минуту. Артериальное давление (АД) – 130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный, увеличен в объеме в результате асцита. Печень выступает из-под края реберной дуги на 10 см. Пастозность голеней.

ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные электрокардиограммы в пределах нормы. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) определяется дилатация всех камер сердца, преимущественно правых отде-

лов [конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) – 67 мм, фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 72%, правый желудочек (ПЖ) – 47 мм, ФВ ПЖ – 34%], недостаточность трехстворчатого клапана 3 ст., легочная гипертензия (давление в ПЖ – 52 мм рт.ст.). Нижняя полая вена (НПВ) – 48 мм, не коллабирует при дыхании.

В лабораторных данных отмечаются гипербилирубинемия, повышение значения мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide, BNP) до 855 пг/мл, незначительная протеинурия, данные на маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ отрицательные.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца участков патологического сигнала и перфузионных дефектов не обнаружено. Заключение – дилатационная кардиомиопатия.

По поводу асцита выполнены пункция, дренирование брюшной полости. Ежедневно по дренажу изливается серозное отделяемое в объеме до 1500 мл. После выполнения компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости, цитологического исследования асцитической жидкости, фиброколоноскопии данных за онкопатологию не выявлено.

Учитывая сохранный ФВ ЛЖ, признаки сердечной недостаточности преимущественно за счет правожелудочковой недостаточности, ножевое ранение брюшной полости в анамнезе, рекомендовано обследование системы НПВ. Выполнено цветное дуплексное картирование (ЦДК) НПВ – диаметр в инфраренальном сегменте 51 мм. Учитывая выраженную дилатацию НПВ, заподозрено наличие соустья между НПВ с аортой. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости определяется выраженное расширение НПВ с заполнением ее в артериальную фазу (рис. 1), на расстоянии 8 мм дистальнее бифуркации аорты отмечается дефект (8×14 мм) задней стенки правой общей подвздошной артерии, через который она сообщается с НПВ (рис. 2).

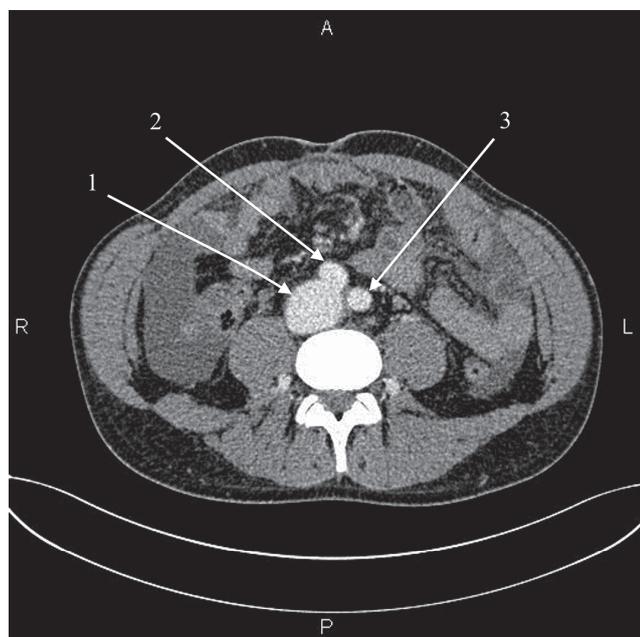


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости: 1 – нижняя полая вена; 2 – правая общая подвздошная артерия; 3 – левая общая подвздошная артерия. Расширение нижней полой вены, артериализация кровотока в нижнюю полую вену, соустье нижней полой вены с правой общей подвздошной артерией

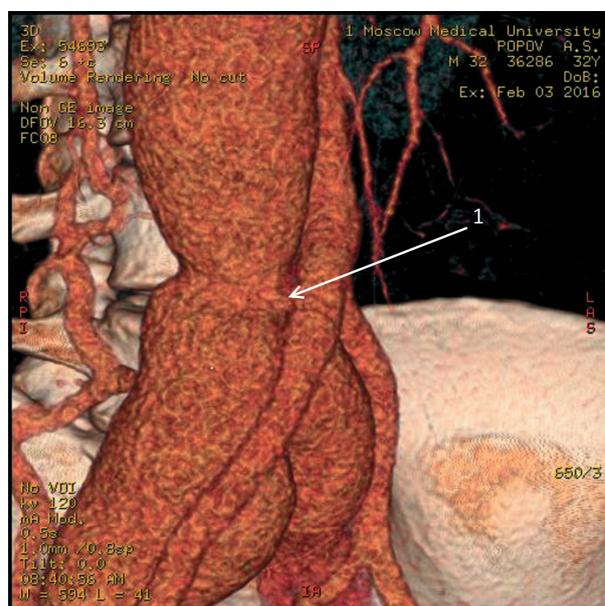


Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости с 3D-реконструкцией: 1 – соустье нижней полой вены и правой общей подвздошной артерии

ЛЕЧЕНИЕ

В условиях Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова выполнены разобщение артериовенозной фистулы, ушивание из просвета правой общей подвздошной артерии (ОПА) (рис. 3), пластика правой ОПА синтетической заплатой из ПТФЭ (рис. 4).

Исход и последующее наблюдение. По данным ЭхоКГ после операции отмечается положительная динамика, уменьшение размеров правых и левых отделов сердца, снижение недостаточности функции трехстворчатого клапана, легочной гипертензии, НПВ – 20 мм. По результатам повторной МСКТ органов брюшной полости данных за артериовенозный сброс не получено, диаметр НПВ составляет 24–32 мм (рис. 5). По переднелевой стенке правой ОПА с переходом на бифуркацию аорты визуализируется заплата (рис. 6).

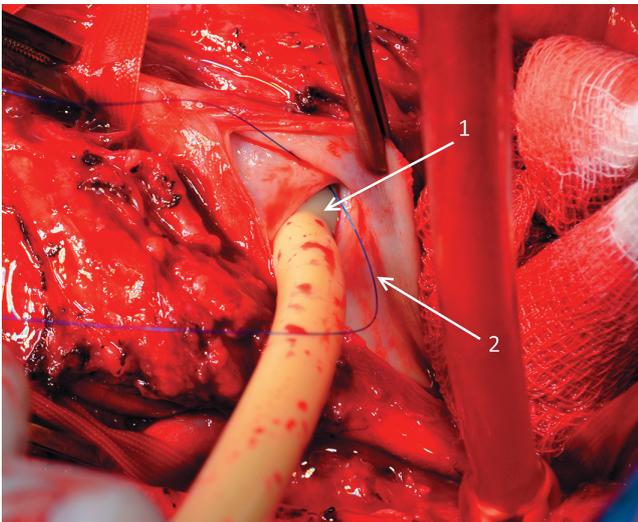


Рис. 3. Ушивание фистулы из просвета правой общей подвздошной артерии: 1 – фистула нижней полой вены и правой общей подвздошной артерии; 2 – правая общая подвздошная артерия

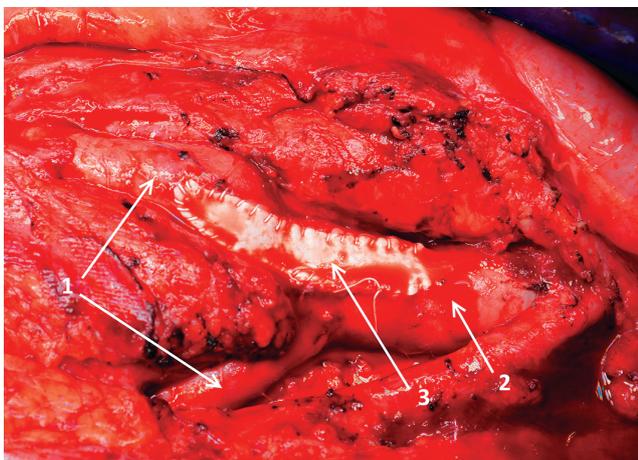


Рис. 4. Пластика правой общей подвздошной артерии синтетической заплатой из ПТФЭ: 1 – правая и левая общие подвздошные артерии; 2 – аорта; 3 – синтетическая заплата

Обсуждение. Травматическая АКФ – грозное осложнение ранений брюшной полости. Смертность в острый период составляет 40–45% в результате сочетания травматических факторов, трудности получения экспозиции сосуда во время операции, интраоперационного кровотечения [2].

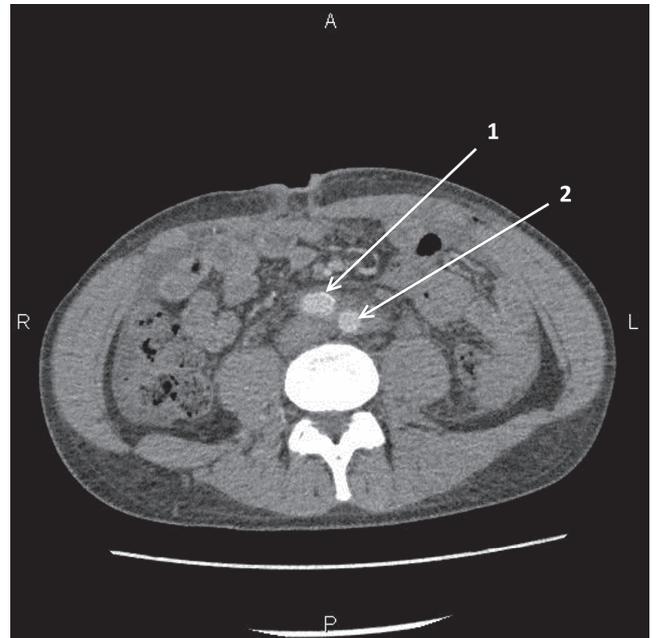


Рис. 5. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости после операции: 1 – правая общая подвздошная артерия, 2 – левая общая подвздошная артерия. Нижняя полая вена не визуализируется в артериальную фазу контрастирования

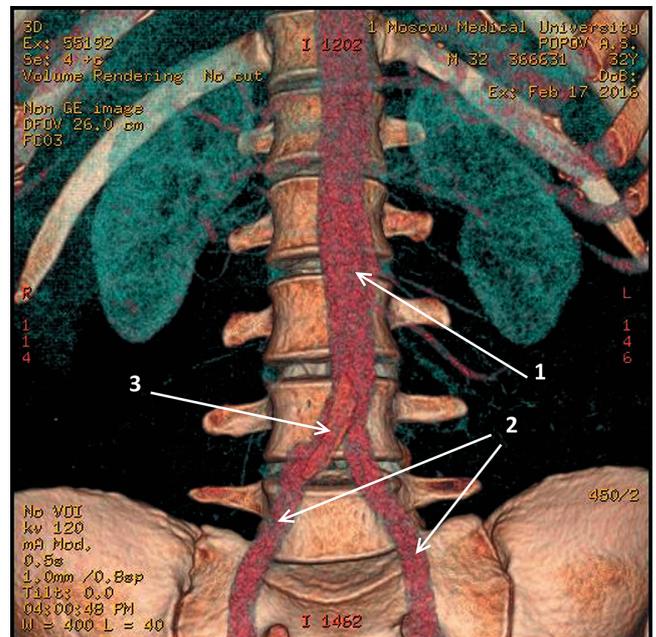


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томограмма органов брюшной полости с 3D-реконструкцией после операции: 1 – аорта; 2 – правая и левая общие подвздошные артерии; 3 – синтетическая заплата. Визуализируется заплата по переднелевой стенке правой общей подвздошной артерии с переходом на бифуркацию аорты

Классическая триада АКФ включает боли в животе, наличие пальпируемого пульсирующего образования в брюшной полости, шум в проекции фистулы. Небольшие по размеру свищи могут не проявляться клинически. Крупные АКФ характеризуются большим объемом лево-правого сброса, что вызывает повышенный венозный возврат и развитие отеков нижних конечностей, гепатомегалию, асцит, портальную гипертензию, сердечную недостаточность. Также возможно развитие почечной недостаточности в связи с гипоперфузией почек [3].

«Золотым стандартом» диагностики является ангиография [4], среди альтернативных неинвазивных методов применяют уретральное доплеровское картирование, КТ-ангиографию, МРТ. Своевременное хирургическое лечение, как правило, приводит к регрессу клинической симптоматики.

Обучающие моменты. Недавнее начало сердечной недостаточности у молодых пациентов с проникающей травмой живота в анамнезе должно насторожить врача в плане исключения АКФ [4].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гудкова Светлана Анатольевна – врач-кардиолог ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

E-mail: gudkova63@gmail.com

Моисеева Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института сердца и сосудов, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Тухбатова Алия Атласовна – кандидат медицинских наук, заведующая кардиологическим отделением №5 ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер»

Дупляков Дмитрий Викторович – заместитель главного врача ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: duplyakov@yahoo.com

Хохлунов Сергей Михайлович – главный врач ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер», доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

ЛИТЕРАТУРА

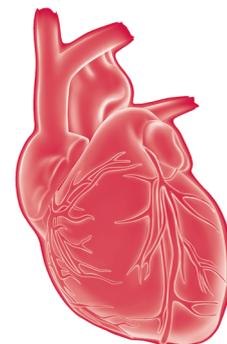
1. Spencer T.A., Smyth S.H., Wittich G., Hunter G.C. Delayed presentation of traumatic aortocaval fistula: A report of two cases and a review of the associated compensatory hemodynamic and structural changes // *Journal of Vascular Surgery*. 2006. Vol. 43 (4). P. 836–40.

2. Feliciano D.V., Burch J.M., Graham J.M. Abdominal vascular injury. In: Feliciano DV, Moore EE, Mattox KL, editors. *Trauma*. Norwalk (CT): Appleton & Lange. 1996. 615 p.

3. Bhatia M., Platon A., Khabiri E. et al. Contrast enhanced ultrasonography versus MR angiography in aortocaval fistula: case report // *Abdominal Imaging*. 2010. Vol. 35 (3). P. 376–80.

4. Kim H., Randolph S. Traumatic aortocaval fistula from gunshot wound, complicated by bullet embolization to the right ventricle // *Radiology Case Reports*. 2012. Vol. 7. P. 767.

Основы кардиореабилитации



Д.М. Аронов

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, Москва

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ

Термин «реабилитация» происходит от латинского *habilis* – способность, *rehabilis* – восстановление способности. Реабилитация представляет собой комплекс координированно проводимых мероприятий медицинского, физического, психологического, педагогического, социального характера, направленных на наиболее полное восстановление здоровья, психологического статуса и трудоспособности лиц, утративших их в результате заболевания. Эта цель достигается путем выявления резервных возможностей организма и стимуляции его физических, психологических и профессиональных возможностей. Таким образом, одной из особенностей реабилитации является ее мультидисциплинарность, необходимая для полноценного охвата пациента лечебными и реабилитационными программами.

КРАТКАЯ ИСТОРИЯ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ В РОССИИ

Вплоть до 1980-х гг. в медицине безраздельно господствовала концепция длительной и строгой иммобилизации больных при остром инфаркте миокарда (ОИМ) – из-за страха внезапной смерти, развития аневризмы сердца и ее разрыва.

В начале 1960-х гг. появилось сообщение S. Levine и V. Lown об эффективном лечении больных ОИМ в кресле (в том числе по результатам длительного наблюдения), что вызвало широкий общественный резонанс, особенно среди медиков. В 1963 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила всеобъемлющий программный документ, в котором было дано физиологическое обоснование и представлена методология реабилитации кардиальных больных по ее фазам и аспектам, а также методы оценки состояния больных и контроля самого процесса реабилитации.

В 1968 г. в Институте кардиологии АМН СССР было создано первое специализированное отделение реабилитации для больных ОИМ. Была поставлена задача решить следующие научные проблемы:

- разработать и апробировать программу быстрой реабилитации больных ОИМ на госпитальном этапе начиная с блока интенсивной терапии (БИТ); это первый (или стационарный) этап кардиореабилитации;

- разработать программу ранней санаторной реабилитации (второй этап) в условиях отделения реабилитации местных кардиологических санаториев;
- разработать методы постсанаторной реабилитации больных после инфаркта миокарда (ИМ) в условиях районной поликлиники;
- разработать новые критерии трудоспособности, методы рационального трудоустройства и методы трудотерапии для больных, перенесших ОИМ или операцию коронарного шунтирования;
- разработать психологический аспект реабилитации;
- изучить экономическую эффективность кардиологической реабилитации.

До 1970-х гг. традиционная тактика ведения больных ОИМ целиком основывалась на принципе максимального покоя, фактически обездвиживания больных. Они были вынуждены пребывать на постельном режиме более 40 дней. Из них не менее 3 нед – на строгом, не разрешалось даже поворачиваться и присаживаться на кровати.

Кардиологическая реабилитация в России в настоящее время находится на перепутье. Существовавшая с 1981 г. государственная система поэтапной кардиологической реабилитации постепенно перестала существовать вследствие социальных катаклизмов периода перестройки и последовавшего за ним перехода к капитализму. Несмотря на крупный недостаток (отсутствие третьего этапа реабилитации в условиях специализированного поликлинического центра) советская система кардиореабилитации внесла грандиозные изменения в ведение больных ОИМ. В короткие сроки позиция максимального покоя для больных (строгий постельный режим в течение 3 нед, весьма продолжительный срок стационарного лечения – более 2 мес, крайняя осторожность в физических действиях и самостоятельности больного в течение 1 года и более) была заменена на совершенно противоположную, предусматривающую отказ от строгого постельного режима, быструю активизацию больных, раннее применение постепенно усложняющихся комплексов лечебной физкультуры (ЛФК), перевод больных прямо из стационара в загородные санаторные отделения реабилитации, развернутые в местных кардиологических санаториях, последующие рекомендации соблюдения активного образа жизни в быту.

Серьезными достижениями советской кардиологии 1970–1980-х гг. стали быстрое развитие и внедрение

в реальную клиническую практику СССР государственной системы поэтапной реабилитации больных ОИМ и больных, перенесших операции на сердце, по схеме: стационар–санаторий–диспансерно–поликлиническое наблюдение. Внедренная по инициативе экспертов ВОЗ в мировую практику тактика ранней активизации больных ОИМ энергично и быстро стала применяться и в СССР, сначала в ряде ведущих кардиологических клиник под общим руководством Института кардиологии АМН СССР (директор – академик Е.И. Чазов), а далее – повсеместно в стране. По разработанной нами тактике ведения больных ОИМ активизировали еще в блоке интенсивной терапии. Соответственно все последующие этапы активизации также осуществлялись намного раньше, чем прежде. Из таблицы видно, что реабилитация коренным образом изменила жизнь и судьбу больных с острыми кардиоваскулярными заболеваниями.

Сроки активизации больных инфарктом миокарда при консервативной и быстрой активизации

Активизация	Сроки активизации, дни		
	активные повороты	присаживание	ходьба в палате
Медленная (применялась до 1968 г.)	23,9±0,7	34,0±1,1	45,2±1,8
Быстрая	1,5±0,1	10,5±0,6	18,1±1,1

АСПЕКТЫ И ЭТАПЫ РЕАБИЛИТАЦИИ

Ввиду того что при кардиореабилитации требуется комплексный подход к больному, выделяют различные **аспекты реабилитации: физический, образовательный, психологический, профессиональный, медицинский.**

Физический аспект предусматривает раннюю активизацию режима двигательной активности больного, применение ЛФК и различных методов физического воздействия на больного, включая длительные физические тренировки на диспансерном этапе (третьем по счету).

Образовательный аспект связан с обучением больного новому образу жизни (ликвидация факторов риска больного, отказ от вредных привычек, назначение антиатеросклеротической диеты, повышение устойчивости к стрессовым ситуациям), ознакомлением больного с основами физиологии и анатомии сердечно-сосудистой системы.

Психологический аспект связан с необходимостью адаптировать больного к существованию на фоне постепенно прогрессирующего атеросклероза жизненно важных органов. Повышают устойчивость к стрессам. Проводят лечение тревожно-депрессивных расстройств.

Профессиональный аспект предусматривает подготовку больного к возобновлению трудовой деятельности в полном или сокращенном объеме, его переподготовку к новой деятельности, трудотерапию.

Медицинский аспект предусматривает обследование и соответствующее лечение с помощью медикаментозных средств.

Помощь по медицинской реабилитации осуществляется **специалистами мультидисциплинарной бригады** при стабилизации гемодинамики и основных жизненно важных параметров с учетом показаний и противопоказаний к назначению методов, используемых в ЛФК, физиотерапии, медицинской психологии, рефлексотерапии, мануальной терапии. Члены мультидисциплинарной бригады проходят повышение квалификации (постдипломное образование) по организации и методам реабилитационного лечения больных кардиологического профиля. В реабилитации участвует также средний медицинский персонал, имеющий законченное медицинское образование и специальную подготовку по физиотерапии, ЛФК и массажу, уходу за пациентами, а также специалисты с высшим немедицинским профессиональным образованием в области ЛФК, медицинской психологии, профессиональной ориентации и трудотерапии, прошедшие повышение квалификации (постдипломное усовершенствование) по методам реабилитации пациентов кардиологического профиля.

Реабилитационную помощь оказывают в зависимости от тяжести состояния пациента в 3 этапа.

На *первом этапе* кардиологическая реабилитация предоставляется больным кардиологического профиля при остром и подостром периодах заболевания в отделениях реанимации и интенсивной терапии кардиологических отделений стационаров с блоком реанимации и интенсивной терапии.

Второй этап кардиореабилитационной помощи оказывается в отделениях кардиореабилитации в период реконвалесценции (выздоровления) при подтвержденной результатами обследования перспективе восстановления функций (реабилитационного потенциала). Возможны варианты оказания помощи в специализированных реабилитационных отделениях Центра кардиологической реабилитации (ЦКР) или в кардиологических отделениях многопрофильных реабилитационных центров.

Третий этап кардиологической помощи оказывают в поздний реабилитационный период, период остаточных явлений заболевания. В Российских клинических рекомендациях по реабилитации больных ОИМ *nST* предусматривается возможность реабилитации больных без осложнений и с легким течением ОИМ без II этапа. В этих случаях больные получают направление для продолжения реабилитационных мероприятий в ЦКР в поликлиническом отделе учреждения. Это также относится к больным после выполнения инвазивных ангиографических процедур лечебного характера (стентирование).

Пациентам с выраженными нарушениями функций, полностью зависящим от посторонней помощи для самообслуживания, перемещения и общения медицинскую помощь оказывают в учреждениях по уходу за бесперспективными больными. Она заключается в поддержании достигнутого или имеющегося уровня функций и приспособлении окружающей среды под уровень возможного функционирования пациента.

Как уже говорилось, реабилитация осуществляется поэтапно в соответствии с фазами течения болезни. Пер-

вый этап – стационарный. Больного в острейшей и острой фазе им доставляют машиной скорой помощи в кардиологическое (инфарктное) отделение, где ему проводят комплексное медицинское лечение. В кардиологическом стационаре больному расширяют режим непосредственно в блоке интенсивной терапии. После стабилизации состояния больному назначают постепенно усложняющуюся лечебную гимнастику, проводят первую вертикализацию. И через 1–3 дня переводят больного в палату. Вскоре вслед за этим ему разрешают ходить в палате, а через 2–3 дня выходить в коридор. Далее комплекс лечебной гимнастики постепенно усложняют, расстояние, проходимое по коридору, увеличивают до 200–300 м. Через 8–12 дней в зависимости от тяжести болезни больного обучают подъему на один этаж.

Для выполнения программы реабилитации больной переводится в стационар ЦКР, где двигательная активность больного увеличивается, а также расширяется комплекс ЛФК. Больной занимается в образовательной Школе для больных ОИМ и его родственников, консультируется психотерапевтом, при необходимости больному назначается соответствующее психологическое или психотерапевтическое лечение. Больной продолжает подобранное в кардиологическом стационаре медикаментозное лечение.

Далее больной должен быть отправлен в реабилитационную поликлинику (диспансер) ЦКР. В течение первых 3–4 мес в поликлинике больной занимается программой физических тренировок 3 раза в неделю по 40–60 мин, другими видами физических нагрузок (лечебная ходьба, утренняя и вечерняя гигиеническая гимнастика, тренировки на велотренажере). Продолжаются занятия в Школе для больных ОИМ и его родственников, модификация образа жизни, продолжаются сеансы психотерапии. Если есть основания считать, что больной должен пройти экспертизу трудоспособности, врач готовит больного для представления на Бюро медико-социальной экспертизы (МСЭ). Через 3–4 мес после окончания программы тренировок (35 занятий) больному рекомендуют продолжать их в домашних условиях под самоконтролем, соблюдать сильную приверженность подобранному медикаментозному лечению и немедикаментозным рекомендациям. 1 раз в 3 мес больной приходит в реабилитационную поликлинику на очередную консультацию и обследование.

ПОМОЩЬ ПО КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Она включает:

- оценку (диагностику) клинического состояния пациента, факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий, морфологических параметров, функциональных резервов организма, состояния психической и эмоциональной сферы, нарушений бытовых и профессиональных навыков; выявляют невозможность участия больного в значимых для него событиях частной и общественной жизни;

- оценку эффективности реабилитационных мероприятий и прогноз.

Врач кардиолог-реабилитолог:

- определяет **реабилитационный потенциал** пациента на основании итогов мультидисциплинарного обсуждения проблем пациента, в том числе с врачами функциональной диагностики, ЛФК, медицинскими психологами, психотерапевтами. В некоторых случаях состав команды дополняется социальными работниками;
- определяет функциональный класс возникших или имеющихся нарушений, уровень жизнеспособности, возможность общения и обучения, способность к самообслуживанию и труду;
- определяет **факторы риска проведения реабилитационных мероприятий**, критерии эффективности;
- определяет кратко- и долгосрочные цели выполнения реабилитационных мероприятий, сроки их достижения и исполнителей;
- определяет **реабилитационный прогноз** пациента на основании заключений специалистов мультидисциплинарной реабилитационной команды, проводящей реабилитационные мероприятия в медицинской организации, и специалистов по функциональной диагностике, ультразвуковой, лучевой диагностике, радиоизотопной и другой диагностике;
- предоставляет информацию для проведения врачебно-трудовой экспертизы.

Для продолжения реабилитационного процесса после выписки из медицинской организации, осуществляющей стационарную реабилитационную помощь, рекомендуется направлять на:

- амбулаторно-поликлиническую реабилитацию (третий этап) пациентов, способных к самостоятельному передвижению и самообслуживанию, с уровнем физических, умственных и психических способностей, соответствующим положительным прогнозам восстановления функций;
- медико-социальную экспертизу пациентов для оценки ограничений жизнедеятельности, обусловленных стойкими расстройствами функций организма;
- в учреждения по уходу за пациентами преклонного возраста, не имеющими родственников (опекунов), без перспективы восстановления функций, с минимальным уровнем физических, умственных или психических способностей, нуждающихся в постоянном уходе.

В рекомендациях ВОЗ (1993 г.) подчеркивается возрастающая роль **ЦКР** в эффективном ведении больных с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС). При этом особое значение в ведении больных кардиологического профиля придается ЦКР.

Диспансерному наблюдению в ЦКР в первую очередь подлежат больные, перенесшие ОИМ, острый коронарный синдром (ОКС), операции на сердце и венечных артериях, включая больных, получивших инвазивные лечебные вмешательства.

Через 3–4 нед после начала ОИМ/ОКС или после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) больной по направлению участкового терапевта попадает под наблюдение ЦКР.

Задача ЦКР – выполнять программы комплексной медицинской реабилитации и вторичной профилактики в течение 12 мес после острых коронарных инцидентов (ОКИ).

Программы предусматривают:

1. Назначение и мониторинг комплексного медикаментозного лечения стратегически важными препаратами, доказавшими свою способность сокращать кардиоваскулярную и общую летальность (статины, например, аторвастатин) антитромботические средства, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента иАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина).
2. Первичное и повторное обучение больного и его родственников в Школе для больных и их родственников.
3. Устранение модифицируемых факторов риска (в первую очередь – курения).
4. Назначение больному и его родственникам антиатеросклеротической диеты.
5. Выполнение программы реабилитационных физических тренировок умеренной интенсивности и обучение больного оптимальной физической активности в быту.
6. Оценку психологического статуса больного и психокоррекцию по показаниям.
7. Соблюдение плана обследования при динамическом наблюдении.
8. Решение вопросов оценки трудоспособности и рационального трудоустройства больного.

ЦКР является самостоятельным учреждением органов местного здравоохранения. Возможен вариант автономного функционирования ЦКР в составе районных и межрайонных кардиологических диспансеров.

ЦКР создаются в городах с населением 200 тыс. человек и более. Они должны располагаться в зоне спальных районов (т.е. быть в режиме шаговой доступности).

ЦКР должны быть оснащены соответствующим кардиологическим диагностическим оборудованием. Их отличительная особенность – наличие в распоряжении ЦКР компьютеризированных велотренажерных систем для одновременной тренировки 16 больных и более, соответственно ЦКР для этих целей должны иметь тренажерный зал площадью от 60 м².

Руководителем ЦКР должен быть сертифицированный кардиолог-реабилитолог. Больных ИБС после острых коронарных инцидентов курируют кардиологи (или опытные терапевты после их переподготовки). Физические тренировки и другие методы физической реабилитации, в том числе обучение оптимальной двигательной активности, домашним безопасным тренировкам, выполняются под руководством специалистов ЛФК.

Больного нужно информировать о положительной динамике различных показателей организма при длительном наблюдении. Наиболее яркий эффект лечения и реабилитации – более гладкое, без негативных событий течение болезни и продолжительность жизни.

Занятия в школе ведут кардиологи, терапевты, специалисты ЛФК, психотерапевты, диетологи, специалисты по антикурению.

Основные штаты для ЦКР с пропускной способностью 1000 человек в год: руководитель – опытный кардиолог; врачи: кардиологи-реабилитологи – 8, психотерапевты – 2, специалисты по ЛФК – 4, физиотерапевт – 2, массажист – 2.

По вопросам, не относящимся к кардиологической патологии, больные обслуживаются в своих поликлиниках.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ

Что дает больным ИБС высокого риска вышеперечисленный комплекс лечебных, реабилитационных и образовательных мероприятий?

У больных рано формируется положительное отношение к вопросам лечения, правильного поведения в быту и на работе. Это приводит к существенному росту приверженности больного к медикаментозным и немедикаментозным методам вторичной профилактики.

У больных, наблюдающихся в ЦКР, эффективнее, чем у больных, не наблюдающихся в ЦКР, восстанавливается физическая работоспособность, улучшаются качество жизни и психологический статус, чаще и быстрее достигаются целевые показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровней липидов крови, глюкозы. Среди реабилитированных больных возврат к труду и сохранение хорошей трудоспособности на 20–30% выше, чем у подобных больных без реабилитации. И самое главное, за 3 года в когорте реабилитированных больных общая смертность снижается на 20%, кардиоваскулярная – на 26%. Болезнь у них протекает достоверно благоприятнее (меньше больничных листов, госпитализаций, потребности в АКШ и в эндоваскулярных вмешательствах).

ПРОГРАММА ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК – ОСНОВА КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ

Среди многочисленных программ на третьем этапе реабилитации наиболее эффективным методом являются физические тренировки (ФТ) больных с умеренной по интенсивности тренирующей нагрузкой.

Диспансерному наблюдению в поликлиническом отделе ЦКР в первую очередь подлежат больные, перенесшие ОИМ, ОКС, операции на сердце и венечных артериях, включая больных, получивших инвазивные лечебные вмешательства (стензирование артерий, катетерную абляцию устьев легочных артерий и др.).

Поликлинический этап реабилитации продолжает и закрепляет эффекты реабилитации, достигнутые на первых двух этапах. Поэтому он называется *поддерживающим* этапом. Понятно, что он должен длиться всю оставшуюся жизнь пациента, сочетаясь с современными методами медикаментозной вторичной профилактики,

модификацией факторов риска, программой психологической помощи, трудовой экспертизой и рациональным трудоустройством, а также социальным консультированием и, при необходимости, социальной помощью.

Таким образом, в ближайшее время нам предстоит решить одну из сложных задач кардиореабилитации – впервые в стране создать эффективную модель диспансерного (поликлинического) этапа реабилитации для тяжелой когорты больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это особенно важно в связи с тем, что большая часть положительных эффектов кардиореабилитации обеспечивается именно на третьем этапе, осуществляемом в специализированных КРЦ.

В 1983 г. в методических рекомендациях «Реабилитация больных, перенесших ИМ, на диспансерно-поликлиническом этапе» (1983), утвержденных Минздравом СССР, было четко прописана программа тренировок больных после ИМ.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ КАРДИОРЕАБИЛИТАЦИИ

Рассмотрим методологические вопросы применения программ ФТ у больных после ОКС и операций на сердце и сосудах.

ФТ являются одним из наиболее важных методов реабилитации кардиологических больных. Как указывается в известном руководстве по кардиологии, из 26% снижения смертности под влиянием комплекса реабилитационных программ 20% снижения приходится на долю ФТ.

К подобной рекомендации мы пришли по результатам своего исследования, в котором 192 больных, перенесших ИМ, рандомизированно включались в контрольную группу (группа А, обычное наблюдение у врача), а 3 других группы больных тренировались на велотренажерах с тре-

нирующей нагрузкой, равной 50% от индивидуальной пороговой мощности, выявленной при велоэрометрии – пробе индивидуальной пороговой мощности нагрузки (группа В4), 75% (группа В5) и 90% (группа В6) (10).

Занятия инструктор ЛФК под руководством кардиолога проводил в спортивном зале одной из школ. Длительность тренировок – 1 год. По результатам сравнительного анализа годичного наблюдения было установлено, что в группе А (контроль) существенных изменений в показателях физической работоспособности (ФРС) и максимального потребления кислорода не произошло. Зато во всех трех группах, где применялись велотренажерные тренировки, показатели вело- и спироэрометрии достоверно улучшились.

На рис. 1 видно, что толерантность к физической нагрузке возросла у больных с низким уровнем тренирующей нагрузки на 58% по сравнению с исходным уровнем у больных двух других групп – на 38 и 40% (разница между группами $p > 0,05$).

Такая же закономерность наблюдалась и по приросту числа метаболических единиц (МЕ) по результатам спироэрометрии.

Прирост МЕ (т.е. максимального потребления кислорода) составил 31% при низкой тренирующей нагрузке и 17–18% при более высокой. Во время тренировок у больных группы В4 (50% тренирующая нагрузка) ни разу не приходилось отстранять больных от занятия, снимать электрокардиограмму или оказывать какую-либо помощь. В двух других группах с более высокой тренирующей нагрузкой подобные случаи, хотя и редко, все же наблюдались.

В заключение статьи указывалось, что в практической деятельности следует использовать 50-процентный уровень тренирующей нагрузки, поскольку он удобен, прост и безопасен. С того времени все работы по тренировкам

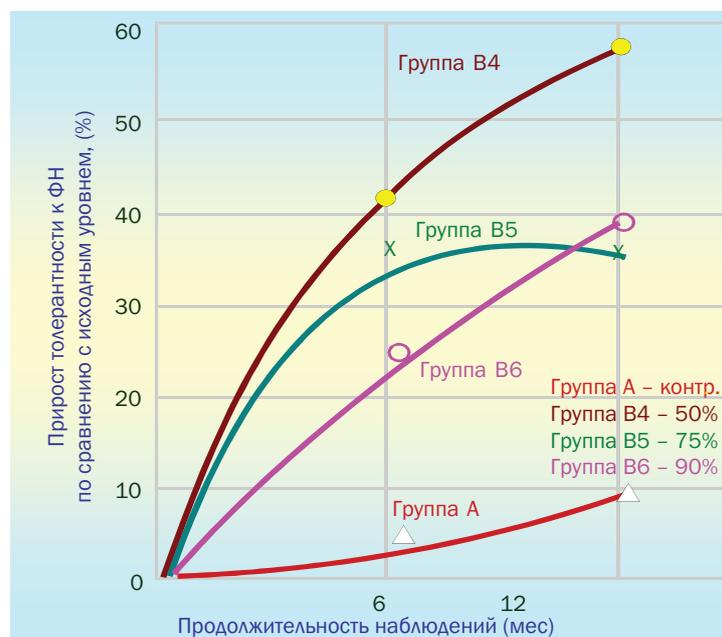


Рис. 1. Сравнение эффективности физических тренировок различной интенсивности у больных после острого инфаркта миокарда

больных ИМ в СССР и России выполнялись и выполняются именно по этой методике. Этот подход был подтвержден и в позднейших наших рекомендациях. К подобному заключению пришли и австралийские авторы, представившие серьезный материал по изучению сравнительной эффективности ФТ с применением тренирующих нагрузок высокой и низкой интенсивности. В проспективное исследование рандомизированно включали больных, перенесших ОИМ, через 3–4 нед от начала болезни. Среди 479 больных с трансмуральным ИМ (с наличием зубца Q) удалось отобрать 308 больных, соответствовавших критериям включения в исследование. Сравнимые группы были идентичны по основным исходным параметрам.

Первое нагрузочное исследование на тредмиле выполняли через 3 нед от начала болезни, последующие – через 12 нед и 12 мес от начала ИМ. Собственно тренировки начинались через 1 мес от начала болезни и длились 8 нед. После получения информированного согласия от больных их рандомизировали в группы высокой и низкой интенсивности используемых тренировочных программ. К концу года удалось собрать полные сведения о динамике показателей физической работоспособности у 210 больных.

По их данным, тренировки высокой и низкой интенсивности привели к концу первого года наблюдения к одинаковым результатам по состоянию основных гемодинамических параметров, включая и такой важный параметр ФРС, как двойное произведение. Авторы представили также данные клинических исходов при 12-месячном наблюдении. Статистически достоверные различия между группами также отсутствовали. Таким образом, ранние (через 4 нед от начала ИМ) ФТ в течение 8 нед привели к одинаковым результатам при двух разных методах физической реабилитации: к одинаковому повышению показателей ФРС, одинаковым сдвигам гемодинамики, одинаковым результатам ЭКГ-пробы с физической нагрузкой, одинаковым клиническим эффектам (по результатам изучения основных конечных точек исследования).

Рассматриваемые исследования, рекомендуемые низкие нагрузки, позволяют включать в тренировочные группы более тяжелых по функциональным возможностям кардиальных больных, больных с некоторыми сопутствующими заболеваниями, которые ранее считались противопоказаниями для тренировок. ФТ с низким уровнем тренирующей нагрузки делают эти процедуры экономически более доступными, потому что они могут выполняться на более дешевых и простых тренажерах, с меньшим числом персонала. А. Goble утверждал, что к легким тренировочным программам можно допускать кардиальных больных без предшествующей ЭКГ-пробы с нагрузкой. Следует сказать, что мы согласны со всеми утверждениями профессора А. Goble, кроме последнего.

После 2000 г. в международных рекомендациях (США, европейских) появились указания использовать для тренировок низкие или умеренные (low or moderate) нагрузки в программах тренировок больных ИБС, в том числе после ОКС и АКШ. Это нашло отражение, в частности, в послед-

ней версии американских рекомендаций (ACEF/ANA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline..., 2012) по диагностике и лечению больных стабильной стенокардией, изданных 7 ведущими кардиологическими, кардиохирургическими и торакальным хирургическим обществами. В этих рекомендациях в разделе «Физическая активность» утверждается: «Врачи должны убеждать всех своих пациентов заниматься **умеренной физической активностью**, по крайней мере 5, желательно 7 дней в неделю для повышения повседневной активности с целью улучшения кардиопульмональной работоспособности и выхода их из числа больных с низкой ФРС, малоподвижных и с высоким риском» (класс I, уровень B). После 2000 г. в международных рекомендациях по кардиореабилитации кардиальных и кардиохирургических больных (после ОКС, АКШ и т. д.) рекомендуются программы ФТ с низкой или умеренной тренирующей нагрузкой (класс I, уровень B).

Обычная поликлиника с диспансерным отделением не в состоянии справиться с целой серией специальных программ, требующих подготовленных специалистов (врачей, инструкторов и методистов ЛФК, психологов и психотерапевтов, преподавателей для Школ для больного...). Обычные врачи не имеют специальной подготовки по указанным и другим необозначенным здесь вопросам кардиореабилитации.

Как известно, в поликлиниках нет соответствующих помещений и залов для ЛФК и групповых физических тренировок, нет учебных комнат для Школ для больных и их родственников, помещений для психотерапии и релаксации и др. Их необходимо создать в пределах существующих структур, если такая возможность существует, или создавать заново. При этом можно планировать не очень большие по объему помещения для ФТ, но технологично обладающие небольшой пропускной способностью.

Системы компьютеризированных тренажеров (СКТ) (рис. 2) обладают способностью стать высокотехнологичным методом, обеспечивающим не только высокую пропускную способность для программ тренировок (в 5–6 раз большую по сравнению с эффективностью существующей системы), но и значительно повышают качество оказываемой помощи, обеспечивают хорошие эргономические условия труда персонала. Благодаря этим качествам значительно сокращается время для подготовки больного к тренировке и, следовательно, увеличивается количество охватываемых тренировочным процессом больных.

В России пока нет опыта интенсивного использования тренировочных программ (несколько раз за одну смену, как это происходит в хорошо функционирующих реабилитационных центрах за рубежом, где тренировки проводятся в 2 смены каждые 1,5 ч). Одновременно в них тренируются до 100 человек за одно занятие.

Совершенно ясно, что такая пропускная способность может быть обеспечена при новых высокотехнологических возможностях, предоставляемых с помощью СКТ. Подобные системы или комплексы имеют целый ряд достоинств. В их состав входит до 16 стандартных тренажеров, объединенных в единую сеть с пультом управле-



Рис. 2. Система компьютеризированных тренажеров

ния и монитором. За процессом тренировок 16 больных наблюдает 1 человек. При наличии полного комплекта тренажеров вполне возможно за одну смену выполнить тренировочную сессию с 16 больными 5 раз в смену, т.е. пропустить 80 больных. Для России это очень хороший показатель производительности труда, позволяющий тренировать 400 человек в неделю, или 1600 в месяц. Среднее реабилитационное учреждение за год (220 рабочих дней) может выполнять 21 600 тренировочных занятий. Если больные будут тренироваться по 3 мес (т.е. по 36 занятий), полный курс физической реабилитации могут пройти 500 больных, перенесших ОКС или операцию на сердце.

В одном из первых метаанализов, посвященных эффективности кардиореабилитации (O'Connor G.T. et al., 1989), был приведен анализ результатов реабилитации больных, перенесших ИМ, с помощью физических тренировок. В метаанализе представлены данные 4554 больных, включенных в 22 рандомизированных исследования. Установлено, что при наблюдении в течение 3 лет по сравнению с контрольной группой у тренировавшихся больных общая смертность (от всех причин) достоверно сократилась на 20%, сердечно-сосудистая смертность – на 23%, фатальные повторные ИМ – на 25%. Особенно впечатляют сведения о внезапной смерти за 1 год – их риск снизился на 37%.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Аронов Давид Меерович – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории кардиологической реабилитации ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, президент Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики
E-mail: DAronov@gnicPM.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца (руководство для врачей). М.: «Медицина», 1998. 287 с.
2. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и соавт.; Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика // CardioСоматика. 2014. Приложение к № 1. С. 41.
3. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Барбараш О.Л. и соавт.; Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика // Российский кардиологический журнал. 2015. № 1. С. 6–52

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам клинические задачи для самоконтроля.

Ответы будут опубликованы в № 4, 2016 журнала

«Кардиология: новости, мнения, обучение»

Клинические задачи к модулю «Основы кардиореабилитации»

Задача 1

Когда начинается реабилитация больного с острым инфарктом миокарда (ОИМ) или острым коронарным синдромом (ОКС)?

1. Во время доставки больного в машине «скорой помощи».
2. В блоке интенсивной терапии.
3. В кардиологическом (инфарктном) отделении больницы.
4. В кардиореабилитационном стационаре центра кардиореабилитации.
5. В поликлинике центра кардиореабилитации.

Задача 2

Куда направляется больной ОИМ из кардиологического (инфарктного) отделения больницы?

1. В кардиологический санаторий.
2. В стационарное отделение центра кардиореабилитации.
3. Домой.
4. Переводится в терапевтическое отделение больницы.

Задача 3

Сколько дней длился срок строгого постельного режима у больных ОИМ до 1981 г.?

1. 1 день.
2. 1 нед (7 дней).
3. 2 нед.
4. 3 нед.

Задача 4

Какими основными эффектами обладает программа физических тренировок больных?

1. Подавляет гиперсимпатикотонию.
2. Улучшает нарушенную эндотелиальную функцию артерий.
3. Обладает антисклеротическим действием.
4. Предупреждает тромбообразование.
5. Подавляет тревогу, депрессию.
6. Снижает смертность.

Задача 5

Как вы считаете, в какой группе больных была более благоприятная ситуация в плане сердечно-сосудистых осложнений за 1 год?

1. Не было никакой разницы между двумя группами больных.
2. Лучшие результаты были выявлены у стентированных больных.
3. Лучшие результаты были у тренировавшихся больных.

Задача 6

Какой объективный показатель человека коррелирует с реабилитационным потенциалом кардиального больного?

1. Фракция выброса левого желудочка сердца.
2. Функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации.
3. Индекс массы тела.
4. Результаты ЭКГ-нагрузочной пробы.

Ответы на клинические задачи к модулю «Основы электрокардиографии. Нормальная ЭКГ», опубликованные в № 2 2016 журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение»

ЗАДАЧА 1

Правильный ответ Б. У пациента синусовый ритм, синусовая аритмия, так как различие между циклами $P-P$ достигает 0,16 мс и более. Наиболее вероятно, что у пациента в возрасте 18 лет имеет место дыхательная синусовая аритмия, которая является следствием изменения тонуса блуждающего нерва, связанного с дыханием. Нормальное положение ЭОС, так как $R_{II} > R_I > R_{III}$, $R_{avL} = S_{avL}$, следовательно, угол альфа составляет 60° .

ЗАДАЧА 2

Правильный ответ А. У пациента синусовый ритм, синусовая тахикардия. Вертикальное положение ЭОС, так как $R_{III} > R_{II} > R_I$, $R_I = S_I$, следовательно, угол альфа составляет 90° .

ЗАДАЧА 3

Правильный ответ А. У пациента ритм синусовый, правильный. Нормальное положение ЭОС, так как $R_{II} > R_{III} > R_I$, $R_{avL} > S_{avL}$. Продолжительность интервала QT_c в пределах нормальных значений. Зубец T уплощен как в стандартных, так и в левых грудных отведениях.

ЗАДАЧА 4

Правильный ответ Б. У пациента синусовый ритм, экстрасистолы из АВ-соединения. Нормальное положение ЭОС, так как $R_{II} > R_I > R_{III}$, $R_{avL} > S_{avL}$.

ЗАДАЧА 5

Правильный ответ В. У пациента предсердный ритм, так как в отведениях II, III, AVF определяются отрицательные волны P . Нормальное положение ЭОС, так как $R_{II} > R_I > R_{III}$, $R_{avL} = S_{avL}$.

ЗАДАЧА 6

Правильный ответ Б. Ритм синусовый. Отклонение ЭОС влево, так как $R_I > R_{II} > R_{III}$; $S_{II} > R_{II}$; $S_{III} > R_{III}$; $S_{avf} > R_{avf}$. В этом случае имеет место блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

ЗАДАЧА 7

Правильный ответ А. Ритм синусовый. Нормальное положение ЭОС. $R_{II} > R_I > R_{III}$; $R_{avL} > S_{avL}$; $R_{avf} > S_{avf}$. ЭКГ – вариант нормы; изолированная элевация точки J .

ЗАДАЧА 8

Правильный ответ В. Имеет место отклонение ЭОС влево. $R_I > R_{II} > R_{III}$; $S_{II} > R_{II}$; $S_{III} > R_{III}$; $S_{avf} > R_{avf}$. АВ-блокада I степени. Неспецифические изменения ST .

ЗАДАЧА 9

Правильный ответ Б. Ритм из АВ-соединения. Нормальное положение ЭОС $R_{II} > R_I > R_{III}$; $R_{avL} = S_{avL}$. Неспецифические изменения ST .

ЗАДАЧА 10

Правильный ответ Б. Ритм синусовый. Нормальное положение ЭОС $R_{II} > R_I > R_{III}$; $R_{avL} = S_{avL}$. Увеличенная конечная часть волны P в отведении V_1 , что соответствует увеличению левого предсердия. Удлинение интервала QT .

20–23 сентября 2016 г.
Екатеринбург, Россия
<http://cardiocongress.ru>

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ–2016

Научная программа конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи.
- Фундаментальные исследования.
- Новые медицинские технологии.
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы.
- Патология малого круга кровообращения.
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания.
- Коморбидные состояния в кардиологии.
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии.
- Интервенционная кардиология.
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- Трансплантация сердца.
- Проблемы реабилитации кардиологических больных.
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Организация сестринского дела.

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

В рамках конгресса состоится торжественная церемония вручения Премии Российского кардиологического общества (РКО).

24–29 сентября 2016 г.
Сеул, Южная Корея
<http://www.ish2016.org/>

26-я НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (HYPERTENSION SEOUL 2016)

Программа конференции

- Подтипы гипертензии в быстро стареющей Восточной Азии.
- Китай лечение артериальной гипертензии.
- Артериальная гипертензия у пожилых.
- Поваренная соль и артериальная гипертензия на Среднем Востоке.
- Новое в лечении артериальной гипертензии: Средний Восток.
- Эпидемиология артериальной гипертензии в Южной Азии.
- Уровень распространенности и ведение пациентов с артериальной гипертензией в Юго-Восточной Азии.
- Уровень распространенности и прогностические факторы резистентной артериальной гипертензии в Юго-Восточной Азии.
- Снижение потребления поваренной соли и артериальная гипертензия в Сингапуре.
- Сходства и отличия клинических руководств из Латинской Америки от других стран.
- Ожирение – наиболее влиятельный и модифицируемый фактор риска в Латинской Америке.
- Лептин/адипонектин при сердечно-сосудистых и метаболических заболеваниях.
- Текущее состояние ведения больных с артериальной гипертензией в Латинской Америке.
- Артериальная гипертензия и ее осложнения в виде патологии почек в Африке.
- Общественное здравоохранение и артериальная гипертензия в Восточной Европе: перспективы.
- Эпидемиологическая ситуация с артериальной гипертензией в Восточной Европе.
- Факторы риска и приверженность к лечению у пациентов с артериальной гипертензией (Западная Сибирь).

**9–12 октября 2016 г.
Бирмингем, Велико-
британия**

<http://www.heartrhythmcongress.com/>

КОНГРЕСС ПО СЕРДЕЧНОМУ РИТМУ–2016 (HEART RHYTHM CONGRESS 2016)

Научная программа конгресса

- Мерцательная аритмия как фактор риска инсульта и эффект лечения.
- Вопросы и ответы на тему опосредованного фибрилляцией предсердий инсульта и его профилактика.
- Катетерная абляция: как это работает, риски, исходы, сколько это длится?
- Антикоагуляция, возможность применения и выбор пациента.
- Жизнь с имплантируемым кардиодефибриллятором.
- Психологическое воздействие имплантируемого кардиодефибриллятора.
- Имплантируемые подкожные дефибрилляторы.
- Сердечно-легочная реанимация и автоматический внешний дефибриллятор.

**15–17 октября 2016 г.
Лиссабон, Португалия**

<https://www.escardio.org/Congresses-&Events/Upcoming-congresses/Acute-Cardiovascular-Care/Acute-Cardiovascular-Care>

**ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ–2016
(ACUTE CARDIOVASCULAR CARE 2016)**

В рамках научной программы конгресса пройдет обсуждение следующих вопросов:

- Острый аортальный синдром.
- Острый коронарный синдром - инфаркт миокарда с повышением сегмента ST.
- Острый коронарный синдром - инфаркт миокарда без повышения сегмента ST.
- Острая сердечная недостаточность.
- Противотромбообразующая терапия.
- Аритмии.
- Фибрилляция предсердий.
- Фундаментальная наука – трансляционное исследование.
- Биомаркеры.
- Острая сердечная слабость.
- Хирургия сердца.
- Вспомогательное кровообращение.
- Клиническая фармакология и фармакотерапия.
- Тромбоз глубоких вен и эмболия сосудов легких.
- Генерализованная интенсивная терапия.
- Гипертензия.
- Интервенционная кардиология, инфаркт миокарда.
- Интервенционная кардиология, структурное заболевание сердца.
- Инвазивная визуализация.
- Заболевания миокарда и перикарда.
- Неинвазивная визуализация/эхокардиография.
- Неинвазивная визуализация, магнитно-резонансная и компьютерная томография сердца, а также ядерные технологии.
- Уход за больными с острой сердечно-сосудистой патологией.
- Доклиническое ведение пациента.
- Легочная гипертензия и правый желудочек сердца.
- Заместительная почечная терапия (диализ, гемофильтрация).
- Реперфузионная терапия.
- Выделение групп риска.
- Вторичная профилактика.
- Особая группа пациентов: диабет, пожилой возраст и почечная недостаточность.
- Внезапная смерть/реанимация.
- Телемедицина.
- Порок клапана сердца.

20–22 октября 2016 г.
Москва, Россия
<http://cith2016.ru/>

III КОНГРЕСС ПО КОНТРАВЕРСИЯМ ПО ТРОМБОЗУ И ГОМЕОСТАЗУ И 8-я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ И ГЕМОРЕОЛОГИИ (III CONGRESS ON CONTROVERSIES IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS (CITH) & 8TH RUSSIAN CONFERENCE ON CLINICAL HEMOSTASIOLOGY AND HEMORHEOLOGY)

Темы 8-й Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии

- Тромбозы в онкологии и онкогематологии.
- Тромбозы и кровотечения в акушерстве.
- Тромбозы и кровотечения в хирургии и травматологии-ортопедии.
- Нарушения свертывания крови в интенсивной терапии.
- Патология тромбоцитарного звена гемостаза и сосудистой стенки. Антитромбоцитарные и ангиопротекторные средства.
- Венозный тромбоэмболизм.
- Нарушения свертывания крови в педиатрии и неонатологии.
- Артериальные и венозные тромбозы в кардиологии и неврологии.
- Нарушения органного кровотока, микроциркуляция и реология крови.
- Фармакогеномика.
- Варфарин и новые оральные антикоагулянты. Новые показания для НОАК.
- Гепарины: прошлое, настоящее и будущее.
- Клиническая трансфузиология и патология системы гемостаза.
- Острые кровотечения, средства и методы терапии и профилактики. Менеджмент крови пациента.
- Гемофилии. Тромбоцитопатии. Болезнь Виллебранда.
- Лабораторная диагностика патологии гемостаза и реологических свойств крови.
- Аутоиммунная патология и патология системы гемостаза.
- Новые средства диагностики, терапии и профилактики нарушений свертывания и реологии крови.
- Тромболитическая терапия.
- Фундаментальные исследования – клинической практике.

21–22 октября 2016 г.
Самара, Россия

http://www.scardio.ru/events/5ya_vserossiyskaya_konferenciya_s_mezhdunarodnym_uchastiem_protivorechiya_sovremennoy_kardiologii_spornye_i_nereshennye_voprosy/

5-я ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ: СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ»

Основные научные направления конференции

1. Фундаментальные исследования в кардиологии.
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Артериальная гипертензия.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
5. Острый коронарный синдром.
6. Тромбоэмболия легочной артерии.
7. Хроническая сердечная недостаточность.
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
9. Интервенционная кардиология.
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии.
11. Детская кардиология и кардиохирургия.
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

26–29 октября 2016 г.
Хайдарабад, Индия
<http://wsc.kenes.com/>

10-й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ИНСУЛЬТУ (10TH WORLD STROKE CONGRESS)

Основные научные темы

- Срочная нейровизуализация.
- Неотложная реперфузионная терапия.
- Ведение острого инсульта.
- Острый инсульт: новые концепции лечения.
- Аневризма и сосудистая патология.
- Цереброваскулярная окклюзионная болезнь.
- Дополнительное и альтернативное лечение острого нарушения мозгового кровообращения.
- Диагностика.
- Эпидемиология инсульта.
- Экспериментальная и трансляционная неврология.
- Генетика.
- Сердце и мозг.
- Интрапаренхиматозное кровоотечение.
- Инфекционные болезни и инсульт.
- Крупные клинические исследования.
- Мультидисциплинарная клиническая реабилитация.
- Ведение больных с неврологическими заболеваниями.
- Уход за больными.
- Актуальные клинические исследования.
- Исходы и качество медицинской помощи.
- Паллиативная терапия/меры в терминальной стадии болезни.
- Инсульт в педиатрии.
- Профилактика инсульта.
- Внимание общественности/адвокатирование.
- SSO – Организация поддержки перенесших инсульт.
- Инсульт и социум.
- Медицинская помощь при инсульте.
- Инсульт в регионах.
- Систематический обзор и метаанализ.
- Научно-технический прогресс в лечении инсульта.
- Преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения и «малый инсульт».
- Редкие варианты нарушения мозгового кровообращения/сложные клинические случаи.
- Сосудистые когнитивные нарушения/сосудистая деменция.
- Заболевания вен.

28–30 октября 2016 г.
Каир, Египет
<https://www.worldecho.org/>

**7-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО КАРДИОЛОГИИ И МЕТОДАМ ВИЗУАЛИЗАЦИИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ–2016 (7TH INTERNATIONAL CONGRESS OF CARDIOLOGY
AND CARDIOVASCULAR IMAGING 2016)**

Основные научные направления конгресса

- Атеросклероз: доклиническая диагностика.
- Субклинические формы кардиомиопатий.
- «Сердце атлета» и гипертрофическая кардиомиопатия.
- Внезапная сердечная смерть: прогноз и профилактика.
- Прогнозирование инсульта, профилактика и влияние воспаления и васкулопатий.

Правила для авторов

журнала «Кардиология: новости, мнения, обучение»

При написании статьи следует соблюдать правила построения научной публикации и придерживаться требований **научного стиля речи**. Основные признаки научного стиля – объективность, логичность, точность.

Статья, направленная в редакцию, должна иметь **сопроводительное письмо**, которое подается отдельным файлом:

Сопроводительное письмо (журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение»)

Название статьи:

Авторы (полностью имя, отчество, фамилия):

Автор, ответственный за переписку с редактором:

Ф.И.О. (полностью):

Подробный адрес:

Телефон/факс:

E-mail:

Настоящим автор(ы) подтверждает(ют), что:

Представленная на рассмотрение редколлегии статья ранее не была опубликована или не находится на рассмотрении в других научных журналах. Все содержание данной работы известно всем соавторам, и они выразили свое согласие на ее публикацию.

При отправке рукописи для публикации в журнале «Кардиология: новости, мнения, обучение» вместе с иллюстрациями и таблицами, автор(ы) согласен(ны) бесплатно передать авторское право издателю, допускающее публикацию и распространение материалов во всех доступных формах и сферах эксплуатации без ограничения территории распространения и языка публикации (при условии, что данный материал принят для публикации).

В то же время автор(ы) подтверждает(ют), что данная работа не будет опубликована где бы то ни было, ни на одном языке без предварительного получения письменного разрешения владельца авторских прав. В случае одобрения статьи автор(ы) согласен(ны) на внесение необходимых редакторских правок, если таковые потребуются. Авторы отразили все источники финансирования представленной работы, а также имеющийся конфликт интересов, включая гранты, гонорары за лекции и консультации и другие возможные формы.

Статья была подготовлена в соответствии с «Требованиями для публикации в журнале “Кардиология: новости, мнения, обучение”».

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

Пациенты, включенные в исследование, давали на то письменное (устное) информированное согласие.

Дата/Подпись (с расшифровкой)

■ **Рецензирование.** Каждый научный материал (статья), направленный в наш журнал, будет подвергаться экспертной оценке не менее чем двух неза-

висимых рецензентов, а также главного редактора или его заместителя. После получения положительной рецензии статьи, принятые к публикации, могут редактироваться и сокращаться (при необходимости); авторам (по e-mail) будет предоставлена отредактированная версия статьи (верстка) для одобрения перед публикацией.

■ **Статья после рецензирования.** Перед подачей финального варианта научной статьи учитывайте, пожалуйста, ВСЕ комментарии рецензентов. Вместе с текстом окончательного варианта статьи необходимо представить отдельным файлом таблицу, где в левом столбце будут представлены замечания рецензентов, а в правом отражены ваши исправления или комментарии.

■ Каждая статья при подаче проходит проверку на **антиплагиат**. Любые статьи, содержание которых частично или полностью совпадает с другими публикациями, будут автоматически отклоняться. Не копируйте абзацы из других источников.

■ Текстовый материал представляется в **электронном виде**: текстовый редактор Microsoft Word, шрифт Times New Roman, 12 кегль, 1,5 интервал.

■ **Объем** оригинальной статьи не должен превышать 8–10 печатных страниц, а обзорной – 12–15 печатных страниц.

■ **На титульной странице** указываются:

- название статьи (на русском и английском языках). Не допускается употребление сокращений в названии статьи; название должно отражать содержание статьи;
- Данные о каждом авторе статьи (на русском и английском языке):
 - ФИО (расшифровать полностью);
 - ученая степень, звание;
 - место работы, должность;
 - полное название учреждения, на базе которого выполнена работа (вуз, кафедра, больница);
 - контактный номер телефона;
 - E-mail.

Необходимо полностью указать **фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора**, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

■ Статья должна содержать **резюме** (объем – 1 печатная страница) на русском и английском языках, включающее цели и задачи, а также краткое описание проведенного исследования (результаты) и выводы. В статье на русском и английском языках должны быть указаны **ключевые слова** (необходимы для поисковых систем и классификации статей по темам).

- **Оригинальная статья** должна включать следующие разделы:

Введение: с обоснованием актуальности рассматриваемого вопроса, а также должен быть приведен краткий обзор литературы, подтверждающий новизну методов решения данной задачи.

Основная часть:

Цель исследования.

Материал и методы: постановка задачи, описание путей и методов решения поставленной научной задачи (в том числе используемые статистические методики).

Результаты: описание полученных данных.

Обсуждение.

Заключение/Выводы: кратко подводятся итоги научного исследования; содержит нумерованные выводы, кратко формулирующие основные научные результаты статьи как установленные авторами зависимости (связи) между параметрами объекта исследования. Выводы должны логически соответствовать поставленным в начале статьи целям и задачам.

- **Иллюстрации** (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляются отдельным файлом в форматах tiff, eps, jpeg; текст-подпись с соответствующей нумерацией в тексте статьи. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi.
- **Таблицы** должны быть сделаны в формате Word и содержать только необходимые данные: обобщенные и статистически обработанные материалы без дублирования приводимых данных в тексте.
- При описании лекарственных препаратов указываются **международное непатентованное наименование (МНН)** и тщательно выверенные дозировки.
- Библиографические ссылки (**список литературы**) в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере цитирования в тексте статьи.
- В списке цитируемой литературы указываются фамилия и инициалы автора, название журнала, год, номер, ссылка на конкретные страницы. В список литературы не включаются неопубликованные работы.
- При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы: электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д. В оригинальной статье рекомендуется использовать не более 20 достоверных источников литературы, в обзорной статье – не более 50 источников литературы.
- Цитируемые источники должны быть опубликованы преимущественно в течение последних 10 лет, за исключением фундаментальных работ.
- Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литерату-

ры: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков.

Литература (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

Журнал:

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

Книга:

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

Материалы конгресса:

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций ревазуляризации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

Диссертация:

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

References (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine).

Журнал:

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

Книга:

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

Материалы конгресса:

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy

nauchno-prakticheskoy konferentsii “Aktual’nye voprosy ekstrakorporal’noy terapii” [Proceedings of the scientific-practical conference “Actual problems of extracorporeal therapy”]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

Диссертация:

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

Обращаем внимание: при транслитерации необходимо использовать сайт <http://translit.net>, раздел BGN.

- **Конфликт интересов, источники финансирования.** Авторам необходимо отразить конфликт интересов (если он существует), который у них возник при подготовке статьи. То же самое касается любых источников финансирования (гранты и т.д.).
- **Благодарности.** Лица, не являющиеся авторами статьи, но принимавшие участие в оказании медицинской помощи пациентам или оказывавшие помощь в технической подготовке рукописи, могут быть перечислены в конце статьи.
- **Статьи, оформленные не по данным правилам,** к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.
- **Плата за публикации рукописей не взимается.**

Правила подачи клинических случаев

В данном документе представлено подробное руководство о том, как оформить ваше сообщение о клиническом случае (основные правила для авторов представлены выше). Это важная информация, включающая типы сообщений о клинических случаях, в рассмотрении которых мы заинтересованы, а также подробная информация о согласии пациентов и т.д.

Как я могу подать статью?

Статьи необходимо подавать в электронном виде на адрес электронной почты: duplyakov@yahoo.com.

Используйте правильный формат

При подаче сообщений о клинических случаях необходимо использовать формат Word. Текстовый материал представляется в электронном виде: шрифт Times New

Roman, 12 кегль, 1,5 интервал. Объем клинического случая не должен превышать 4–6 печатных страниц.

Все ли авторы (максимальное допустимое количество – 6) одобрили подачу статьи? Получено ли согласие пациента?

Перед подачей клинического случая в журнал «Кардиология: новости, мнения, обучение», если в тексте указаны полное Ф.И.О., паспортные данные и другая конфиденциальная информация о пациенте, а также размещены его фотографии, на которых можно узнать пациента (лицо не закрыто черным прямоугольником и т.д.), необходимо предоставить информированное согласие пациента или его опекуна на публикацию таких данных. В других случаях этого не требуется (пример: пациент Д., 19 лет).

Шаблон для подачи полнотекстовых сообщений о клинических случаях

- Фамилия автора для переписки и дата подачи, например: «Иванов_Сентябрь_2015.doc».
- Название случая. Не включайте в название слова «сообщение о клиническом случае».
- Резюме (до 150 слов).
- Обоснование. Почему вы считаете, что этот случай важен? Почему вы написали о нем?
- Нам необходимо, чтобы случай вызывал интерес; делайте акцент на обучающих моментах, которые можно взять на вооружение другим специалистам.
- Презентация случая. Представление характеристик пациента, медицинского/социального/семейного анамнеза.
- Исследования. Все исследования, являющиеся ключевыми для принятия решений, касающихся оказания помощи пациентам, должны обсуждаться в полном объеме.
- Для иллюстрации вашей точки зрения подберите соответствующие изображения (с сохранением конфиденциальности пациента).
- Дифференциальный диагноз. Не перечисляйте все диагнозы, пожалуйста. Сосредоточьтесь на том, как установлен окончательный диагноз.
- Лечение (медикаментозное и немедикаментозное).
- Исход и последующее наблюдение. Если есть возможность, всегда включайте данные последующего

наблюдения; это предоставит читателю четкое понимание исхода. Необходимо определить период последующего наблюдения. Укажите, пожалуйста, если пациент умер, даже если его смерть не была непосредственно связана с вашим случаем.

- **Обсуждение.** Включите очень краткий обзор данных, а также краткий обзор значимых клинических руководств, если это уместно. Пришлось ли вам сделать исключение? Пришлось ли адаптировать общепринятую схему лечения к конкретной ситуации?
- **Заключение.** Это наиболее важная часть случая – что, на Ваш взгляд, стоит запомнить читателям, чтобы потом использовать при оказании помощи своим пациентам.
- **Список литературы** (не более 10 источников).

Общие рекомендации

Наиболее сложные проблемы, с которыми редакция сталкивается при отборе рукописей – это плохой язык изложения или грамматика. Очень досадно отклонять статьи в связи с их некачественным написанием, в то время как информация, которую они содержат, является важной. Презентация и стиль неизбежно оказывают значительное

влияние на восприятие описания любого клинического случая.

- Прочтите презентацию случая, который вы собираетесь опубликовать, еще раз самостоятельно. Отражает ли он естественный ход событий? Имеется ли логичное объяснение всех принятых решений?
- Не бойтесь писать об осложнениях. Они универсальны, а обучение на основе опыта друг друга является ключевым в медицине. Обсудите их со всей тщательностью и ясностью, так, чтобы все результаты и решения по оказанию помощи пациентам были очевидны. Читатели не имеют цели одобрить или осудить опубликованный случай, но они должны иметь возможность понять смысл изложенной истории. Обсуждение подводных камней – это самый существенный вклад в обучение на основе сообщений о клинических случаях:
 - необычные проявления распространенных случаев;
 - неоднозначные результаты;
 - неопределенности в показаниях к терапии;
 - проблемы, возникающие при ведении пациентов;
 - промахи.