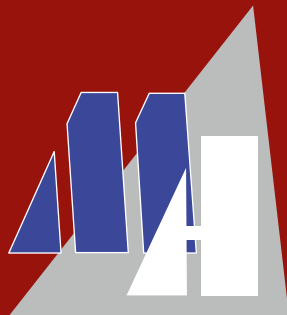
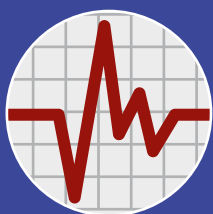


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

30 (405) 2019



Arterial
HYPERTENSION

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Артериальная ГИПЕРТЕНЗИЯ и коморбидность

том № 2



- Оригинальные статьи
- Клинические исследования
- Клинические случаи
- Школа практикующих врачей
- Конгрессы, конференции
- Новости медицины

Наш индекс в каталоге «РОСПЕЧАТЬ» 36228

www.medalfavit.ru

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСК ПАЦИЕНТОВ^{1, 2}

**Плавикс® — антиагрегант,
который может применяться
при различных подходах к лечению ОКС²⁻⁵**

**Плавикс® — защита пациентов
после инфаркта миокарда от повторных
сердечно-сосудистых катастроф²⁻⁵**

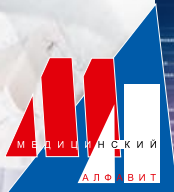
**Коплавикс® — двойная антиагрегантная
терапия пациентов с ОКС в одной таблетке⁶**

Плавикс® / Коплавикс®

¹ Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST после выполнения ЧКВ [Mehta S. R. et al. PCI-CURE study. Lancet. 2001; 358: 527–533] и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, получавших стандартную терапию и тромболитик [Sabatine M. et al. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1179–1189]. ² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®, Регистрационный номер: П № 015542/01; дата последнего изменения: 28.02.2018. ³ У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. ⁴ 2017 ESC Guidelines for the management of AMI-STEMI. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>, дата доступа: 20.09.2017. ⁵ 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal, 2016; 37: 267–315. ⁶ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коплавикс®, Регистрационный номер: ЛП-000163; дата последнего изменения: 14.03.2018.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрела гидросульфат в форме II. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Антиагрегантное средство. КОД АТХ. B01AC04. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержится: действующее вещество: клопидогрела гидросульфат в форме II — 75,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75,0 мг) и вспомогательные вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений: у взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий; у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): ОКС без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия / инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости АВК показан прием клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность; острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-6-фосфатной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печеночной недостаточности, при почечной недостаточности, при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, ИМ, ИИ и диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий: 75 мг 1 раз в сутки. ОКС без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его прием в дозировке 75 мг 1 раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. ОКС с подъемом сегмента ST: суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без нее. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. ФП. Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П № 015542/01, дата последнего изменения инструкции — 28.02.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА. Клопидогрела гидросульфат в форме II — 75,875 мг (в пересчете на клопидогрел — 75 мг), ацетилсалициловая кислота — 100 мг. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Антиагрегантное средство. КОД АТХ. B01AC03. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости АВК показан прием клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлда — Пью); острое кровотечение (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) — из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК); острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух; гиперчувствительность к НПВП; мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлда — Пью); при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 60–30 мл/мин); при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутриглазных или желудочно-кишечных; при недавно перенесенном преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте; при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе; при указанных анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тианопридины (такие как тиклопидин, прасугрел). См. полную инструкцию по применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. ОКС: прием Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. ФП. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата, ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163, дата последнего изменения инструкции — 14.03.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Коплавикс®.



Артериальная гипертензия и коморбидность Том № 2

Медицинский алфавит № 30 (405) 2019

Серии журналов для специалистов

www.medalfavit.ru

Издатель: издательство медицинской литературы ООО «Альфмед»
Тел.: (495) 616-48-00, 221-76-48
E-mail: medalfavit@mail.ru

Учредитель и главный редактор издательства
Т. В. Синица

Почтовый адрес: 129515, а/я 94

Адрес редакции: 129515, Москва, ул. Академика
Королева, д. 13, стр. 1, офис. 804 А

Главный редактор серии журналов
«Медицинский алфавит» А. С. Ермолов

Объединенный редакционный совет журнала «Медицинский алфавит»

Акимкин Василий Геннадьевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Амхадова Малкан Абдурашидовна, д.м.н., проф.
Балан Вера Ефимовна, д.м.н., проф.
Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., чл.-корр.
РАН Брико Николай Иванович, д.м.н., проф.
Бутров Андрей Валерьевич, д.м.н., проф.
Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., проф.
Голубев Валерий Леонидович, д.м.н., проф.
Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф.
Данилов Алексей Борисович, д.м.н., проф.
Евдокимов Евгений Александрович, д.м.н., проф.
Ермолов Александр Сергеевич, д.м.н., проф.
Журавлева Марина Владимировна, д.м.н., проф.
Козлов Игорь Александрович, д.м.н., проф.
Королева Ирина Станиславовна, д.м.н., проф.
Крихели Нателла Ильинична, д.м.н., проф.
Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф.,
Кузнецова Ирина Всеволодовна, д.м.н., проф.
Кулаков Анатолий Алексеевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Малеев Виктор Васильевич, акад. РАН, д.м.н., проф.
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., проф.
Михин Вадим Петрович, д.м.н., проф.
Оганов Рафаэль Гегамович, д.м.н., проф.
Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф.
Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф.
Плавунин Николай Филиппович, д.м.н., проф.
Проценко Денис Николаевич, д.м.н., проф.
Покровский Валентин Иванович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Покровский Вадим Валентинович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Скоромец Александр Анисимович, акад. РАН, д.м.н., проф.
Стручков Петр Владимирович, д.м.н., проф.
Стрюк Раиса Ивановна, д.м.н., проф.
Улитовский Сергей Борисович, д.м.н., проф.
Ушаков Рафаэль Васильевич, д.м.н., проф.
Шилова Маргарита Викторовна, д.м.н., проф.
Шербо Сергей Николаевич, д.б.н., проф.
Эмануэль Владимир Леонидович, д.м.н., проф.

Руководитель проекта
«Артериальная гипертензия и коморбидность»
И. В. Климова, klimova.medalfavit@mail.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной деятельности
Б. Б. Будович, medalfavit_pr@bk.ru

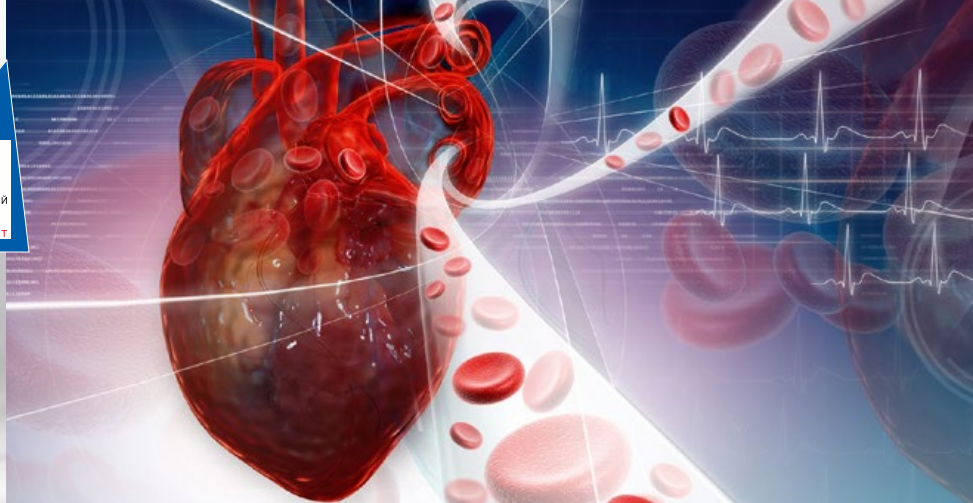
Редакция оставляет за собой право сокращения и стилистической правки текста без дополнительных согласований с авторами. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов. Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.
Рег. номер ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.
Формат А4. Цена договорная.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна. За содержание рекламы ответственность несет рекламодатель. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несет автор.

Подписан в печать 30 сентября 2019 года.

Для подписки в каталоге РОСПЕЧАТЬ
Индекс 36228 «Медицинский алфавит»



Содержание

- 6 Особенности ведения коморбидного пациента с артериальной гипертензией на современном этапе
В. Н. Каретникова, Т. Н. Зверева, О. Л. Барбараш
 - 12 Современные подходы к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством
О. Л. Барбараш, В. В. Каштапан
 - 18 Спектральные показатели вариабельности сердечного ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне терапии амиодароном: клиническое наблюдение
Е. П. Попова, О. Т. Богова, С. Н. Пузин, Д. А. Сычев, В. П. Фисенко
 - 23 Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями
Л. Д. Хидирова, Д. А. Яхонтов
 - 28 Роль приверженности в профилактике артериальной гипертензии
Ю. Н. Федулаев, Н. Д. Карселадзе, Ф. А. Евдокимов, А. Ю. Чупракова, С. А. Сапожников, А. Я. Старокожева
 - 33 Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения
М. В. Зыков, В. В. Каштапан, В. А. Полтаранина, Н. В. Дьяченко, И. В. Лукьянченко, Е. Д. Космачева
 - 37 Применение комбинации олмесартана с лерканидипином для коррекции эндотелиальной дисфункции у пациента с гипертонической болезнью
О. В. Зимницкая, М. М. Петрова
 - 41 Особенности коморбидности у больных с гипертоническим кризом
Н. В. Орлова, А. Ю. Чупракова
 - 44 Психосоциальный стресс в обзоре рекомендаций ESC / ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии и результатов клинических исследований
Н. В. Орлова, А. Я. Старокожева, А. В. Тимощенко
 - 50 Подписка
- ## Contents
- 6 Current features of management of comorbid patients with hypertension
V. N. Karetnikova, T. N. Zvereva, O. L. Barbarash
 - 12 Current management approaches to patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention
O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap
 - 18 Influence of amiodarone on spectral analysis of heart rate variability in patients with atrial fibrillation (clinical observation)
E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychev, V. P. Fisenko
 - 23 Assessment of progression of atrial fibrillation in middle-aged individuals with hypertension in combination with comorbid extracardiac diseases
L. D. Khidirova, D. A. Yakhontov
 - 28 Role of adherence in prevention of hypertension
Yu. N. Fedulaev, N. D. Karseladze, F. A. Evdokimov, A. Yu. Chuprakova, S. A. Sapozhnikov, A. Ya. Starokozheva
 - 33 Predictive importance of comorbidity in patients with myocardial infarction and different strategy of treatment
M. V. Zykov, V. V. Kashtalap, V. A. Poltaranina, N. V. Dyachenko, I. V. Lukyanchenko, E. D. Kosmachyova
 - 37 Use of combination of olmesartan with lercanidipine for endothelial dysfunction correction in patient with essential hypertension
O. V. Zimnitskaya, M. M. Petrova
 - 41 Features of comorbidity in patients with hypertensive crisis
N. V. Orlova, A. Yu. Chuprakova
 - 44 Psychoemotional stress in review of ESC / ESH recommendations for treatment of hypertension (2018) and clinical trial results
N. V. Orlova, A. Ya. Starokozheva
 - 50 Subscription

С 2008 года журнал «Медицинский алфавит» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

Редакционный совет



Главный редактор

Барбараш Ольга Леонидовна (г. Кемерово), д.м.н., проф., член-корреспондент РАН, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Гендлин Геннадий Ефимович (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова»

Журавлева Марина Владимировна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Каретникова Виктория Николаевна (г. Кемерово), д.м.н., проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»

Ларина Вера Николаевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова»

Литвин Александр Юрьевич (г. Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК», вице-президент Российской ассоциации сомнологов

Мартынюк Тамара Витальевна (г. Москва), д.м.н., рук. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК»

Орлова Наталья Васильевна (г. Москва), д.м.н., врач высшей категории проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н. И. Пирогова», гл. терапевт ЮВАО г. Москвы

Остроумова Ольга Дмитриевна (г. Москва), д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии и профболезней, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова»

Петрова Марина Михайловна (г. Красноярск), д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»

Сизова Жанна Михайловна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Стрюк Раиса Ивановна (г. Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВПО «МГМСУ имени А. И. Евдокимова»

Чесникова Анна Ивановна (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ГБОУ ВПО «РГМУ»

Editorial Board

Editor-in-chief

Barbarash O. L., MD, DMSci, professor, RASci member

Gendlin G. E., MD, DMSci, professor

Zhuravlyova M. V., MD, DMSci, professor

Karetnikova V. N., MD, DMSci, professor

Larina V. N., MD, DMSci, professor

Litvin A. Yu., MD, DMSci

Martynyuk T. V., MD, DMSci

Orlova N. V., MD, DMSci, professor

Ostroumova O. D., MD, DMSci, professor

Petrova M. M., MD, DMSci

Sizova Zh. M., MD, DMSci, professor

Stryuk R. I., MD, DMSci, professor

Chesnikova A. I., MD, DMSci, professor

ВНИМАНИЮ УВАЖАЕМЫХ АВТОРОВ!

Статьи направляйте главному редактору серии «Артериальная гипертензия и коморбидность»
О. Л. Барбараш по адресу red.olb@mail.ru

О цитировании и правилах оформления списка литературы

Список литературы — органичная часть научной статьи. Он включает указание на конкретные прямо цитируемые или косвенно использованные в публикации материалы с указанием всех их авторов.

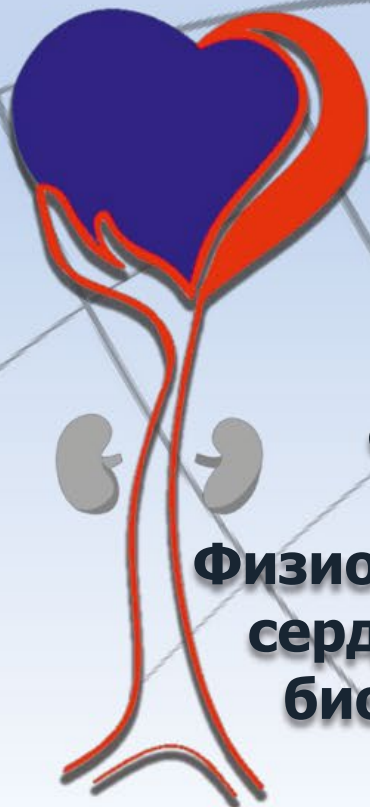
В связи с требованиями, предъявляемыми к публикациям Российским индексом научного цитирования (РИНЦ) в целях унификации, ссылки на источники следует оформлять согласно ГОСТ 7.1-2003 (Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления) и ГОСТ 7.0.5-2008 (Библиографическая ссылка. Общие правила и требования составления).

Фамилия И. О. Название статьи // Медицинский алфавит. Серия. — Год. — Том X, № X. — С. XX-XX.

Например: Алешанов И. С., Фомина М. Б. Критические состояния. // Медицинский алфавит. Сер. «Артериальная гипертензия и коморбидность» — 2019. — Т. 1. № 3 (378). — С. 24-27.

Ссылки с порядковыми номерами приведенных в списке литературы источников размещаются в тексте публикации в квадратных скобках через запятые с пробелами, например: [8-11, 14, 27].

По вопросам оформления ссылок обращайтесь, пожалуйста, по адресу электронной почты medalfavit@mail.ru.



НОЦ «Кузбасс»



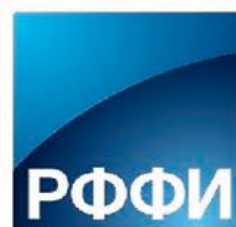
**I Всероссийский Конгресс
с международным участием**

**Физиология и тканевая инженерия
сердца и сосудов: от клеточной
биологии до протезирования**

4 - 7 ноября, Кемерово

СЕКЦИИ КОНГРЕССА

- ✓ **ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОТЕЛИЯ**
- ✓ **МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛЕТОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ СОСУДОВ**
- ✓ **МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ССЗ**
- ✓ **ПОПУЛЯЦИОННАЯ ГЕНЕТИКА ССЗ**
- ✓ **МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ССЗ**
- ✓ **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА**
- ✓ **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА**
- ✓ **ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ДИСФУНКЦИИ КЛАПАНОВ И ИХ БИОПРОТЕЗОВ**
- ✓ **ОБЩИЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ ССХ**
- ✓ **ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ**
- ✓ **ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ СЕРДЦА**
- ✓ **КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТЕЗОВ ДЛЯ ССХ**



Особенности ведения коморбидного пациента с артериальной гипертензией на современном этапе

В. Н. Каретникова, д.м.н., проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии¹, зав. лабораторией патологии кровообращения²

Т. Н. Зверева, к.м.н., доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии^{1,2}

О. Л. Барбараш, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии¹, директор²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Current features of management of comorbid patients with hypertension

V. N. Karetnikova, T. N. Zvereva, O. L. Barbarash

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Kemerovo, Russia

Резюме

В статье представлен анализ современного состояния проблемы ведения пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и различным коморбидным фоном. Освещены основные положения актуальных рекомендаций по управлению артериальной гипертензией Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) и Европейского общества гипертонии (European Society of Hypertension) 2018 года. Акцентируется информация о новых целевых значениях артериального давления (АД) в диапазоне 120–130 мм рт. ст. для систолического АД (САД) и 70–80 мм рт. ст. — для диастолического (ДАД) у большинства больных за исключением лиц 65 лет и старше, а также пациентов с хронической болезнью почек, у которых рекомендовано достигать АД 130–139 мм рт. ст. Также представлена современная позиция о приоритетности комбинированной (исходно двойной, при неэффективности — тройной), преимущественно фиксированной антигипертензивной терапии, при выборе которой необходимо учитывать наличие и характер коморбидной патологии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, коморбидность, антигипертензивная терапия.

Summary

The article presents an analysis of the current state of the problem of managing patients with arterial hypertension (AH) and various comorbid backgrounds. Also, it highlights the current guidelines (2018) for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Information on new target blood pressure (BP) values in the range of 120–130 mm Hg is emphasized for systolic blood pressure (SBP) and 70–80 mm Hg for the diastolic (DAD) one in the majority of patients with the exception of persons of 65 years and older, as well as patients with chronic kidney disease, who have been recommended to achieve a blood pressure of 130–139 mm Hg. Furthermore, his material presents the current views on the priority of combined (initially double, and triple in the case of failure), mainly fixed antihypertensive therapy, the choice of which requires the presence and nature of comorbid pathology.

Key words: arterial hypertension, comorbidity, antihypertensive therapy.

Проблемы высокой распространенности, негативного влияния на продолжительность и качество жизни пациентов определяют артериальную гипертензию (АГ) как одно из наиболее значимых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). АГ занимает второе место среди факторов сердечно-сосудистого риска, уступая только дислипидемии по значимости влияния на риск развития летальных исходов [1]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в нашей стране составляет 44 % (40,8 % среди женщин и 48,2 % среди мужчин), при этом в некоторых регионах эта цифра достигает 56,1 % [2]. Осведомлены о наличии АГ 78,9 % женщин и 67,5 % мужчин, из них антигипертензивную терапию (АГТ) получают 60,9 % женщин и 39,5 % муж-

чин — гипертоников. Большинству пациентов врачи назначают монотерапию — 56,1 % мужчин и 52,7 % женщин [3]. Достижение целевого уровня артериального давления (АД) в РФ составляет 23,0 %, следует отметить различия в значениях этого показателя в разных странах: так, в Румынии 19,9 % больных эффективно контролируют АГ [4], в Италии — 37,0 %, [5], в США — 53,1 % [6], в Канаде — 65,8 % [7].

При этом потери лет жизни напрямую связаны со степенью повышения АД: АГ I степени приводит к уменьшению продолжительности жизни на 3,4 года у мужчин и 1,7 — у женщин, а гипертензия III степени сокращает ее на 11,4 и 8,0 года соответственно [8]. Сложившаяся ситуация, а также появление новой

информации по результатам клинических исследований, мета-анализов определяют потребность в изменении подходов к лечению пациентов с АГ. Так, в 2017 году Американский колледж кардиологии (American College of Cardiology) и Американская ассоциация сердца (American Heart Association) опубликовали обновленную версию «Рекомендаций по профилактике, выявлению, оценке и управлению высоким артериальным давлением у взрослых» [9], в 2018 году появились новые «Рекомендации по управлению артериальной гипертензией» Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) и Европейского общества гипертонии (European Society of Hypertension) [10]. Согласно этому

документу определены новые целевые значения АД, которые должны соответствовать диапазону от 130/80 до 120/70 мм рт. ст. для большинства пациентов с АГ независимо от их категории риска. Лишь для больных старшей возрастной группы (65 лет и более) рекомендовано снижение систолического АД (САД) до 130–139 мм рт. ст. (рекомендация класса IА). Антигипертензивное лечение включает обязательные рекомендации для всех пациентов по изменению образа жизни с влиянием на основные факторы сердечно-сосудистого риска и определенную этапность в назначении антигипертензивных препаратов. Так, в подавляющем большинстве случаев начальная терапия предполагает назначение двойной комбинации препаратов (предпочтительно фиксированной) — блокатора ангиотензин-превращающего фермента (ингибитора АПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА) в сочетании с антагонистом кальция или диуретиком. Назначение монотерапии следует рассматривать только на начальном этапе лечения у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, при АГ I степени или у лиц старше 80 лет, а также «хрупких» пациентов. Далее при неэффективности двойной комбинации необходимо использовать тройную терапию (ингибитор АПФ или БРА в сочетании с антагонистом кальция и диуретиком) также с предпочтением фиксированной комбинации. Отсутствие контроля АД на этом этапе терапии в основном обозначает пациентов с резистентной АГ, дальнейшее лечение должно включать дополнительное назначение спиронолактона или другого диуретика (в том числе петлевого), α - или β -адреноблокатора (β -блокатора), а также направление пациента в специализированный центр для диагностики и подбора терапии. Назначение с антигипертензивной целью β -блокатора возможно на любом из этапов подбора терапии при обязательном условии наличия соответствующих показаний: при необходимости контроля ЧСС у лиц с тахикардией, ишемической болезни сердца (ИБС), сердеч-

ной недостаточности (СН), а также у фертильных женщин, не исключающих возможность беременности (класс рекомендаций IIВ/С). Кроме того, не рекомендуется использование различных имплантируемых устройств (стимулятора барорецепторов каротидного синуса), а также хирургических методов лечения (денервации почечной артерии, наложение артерио-венозной фистулы) у пациентов с АГ за исключением клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность этих процедур (класс рекомендации IIВ). С учетом основных позиций актуальных рекомендаций далее будут рассмотрены подходы к лечению пациентов с АГ и различными вариантами коморбидности, принимая во внимание высокую распространенность сочетанной патологии у современного пациента.

Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца

Связь АГ и ИБС очевидна и находит очередные подтверждения в завершившихся рандомизированных клинических протоколах, в частности в исследовании INTERHEART показано, что 25 % риска развития инфаркта миокарда (ИМ) ассоциировано с АГ, и более значимым фактором оказывается только дислипидемия [13]. По другим данным (мета-анализ, включающий более 1 млн человек), существенное сокращение времени до развития ИБС у 43 % лиц происходит на фоне АГ [14].

Наиболее важным эффектом достижения целевого уровня АД при ИБС является уменьшение риска развития ИМ [10]. Проведенный мета-анализ продемонстрировал эффект снижения АД: на каждые 10 мм рт. ст. заболеваемость ИБС уменьшалась на 17 % [15]. И если пороговые значения АД для начала лечебных мероприятий четко определены ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), то его целевые значения активно обсуждаются. Прежде всего, эта дискуссия обусловлена информацией относительно J-образной зависимости между достигнутым уровнем АД и частотой сердечно-сосудистых событий. Проведенный анализ данных о 22672

пациентах со стабильной ИБС и АГ в течение 5 лет лечения выявил связь АД $\geq 140/80$ мм рт. ст. с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, при этом САД ниже 120 и (или) ДАД менее 70 мм рт. ст. также ассоциировались с повышенным риском неблагоприятных исходов [16]. Аналогичная зависимость была установлена и в отношении пациентов, подвергнутых коронарной реваскуляризации [10]. Однако другие исследования не выявили такой связи, свидетельствуя о положительном влиянии снижения АД на риск сердечно-сосудистых событий [17, 18]. В целом, с учетом имеющихся данных, целевой уровень АД для пациентов с ИБС определен ниже 130/80, но не менее 120 для САД (класс рекомендаций I, уровень доказательности А) и 70 мм рт. ст. (рекомендация IC) для ДАД, именно такой диапазон считается безопасным.

В качестве препаратов первого шага подбора антигипертензивной терапии рекомендуется комбинация ингибитора АПФ или БРА с β -блокатором у пациентов, перенесших ИМ. При стабильной стенокардии оптимальна комбинация β -блокатора и антагониста кальция или антагониста кальция и диуретика или β -блокатора и диуретика. При неэффективности двойной комбинации препаратов необходимо рассмотреть вариант тройной терапии с использованием вышеуказанных препаратов [10]. Обсуждая назначение β -блокатора, следует подчеркнуть актуальность выбора препарата, соответствующего высокому уровню кардиоселективности, что обеспечит возможность назначения пациентам с бронхо-обструктивным синдромом. Также не менее важными характеристиками оптимального β -блокатора являются органопротективные эффекты в сочетании с метаболической нейтральностью — подобным требованиям несомненно удовлетворяет бисопролол (Конкор), оказывая сопоставимое с эналаприлом влияние на регресс гипертрофии миокарда ЛЖ, а также уменьшая толщину комплекса интима-медиа внутренних сонных артерий у пациентов с АГ и сахарным диабетом второго типа [11].

Кроме того, крайне важным является назначение именно оригинального бисопролола (Конкора), учитывая наличие в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке более 40 дженериков, не имеющих подтвержденной терапевтической эквивалентности [12].

Также для пациентов с АГ в сочетании с ИБС оптимальной является комбинация β -блокатора (бисопролола) и антагониста кальция (амлодипина) — препарат Конкор АМ, который отличает комплементарный механизм действия, обеспечивая высокую эффективность и безопасность контроля АД.

Артериальная гипертензия и каротидный атеросклероз

Ограниченное число исследований демонстрируют влияние различных антигипертензивных препаратов на толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, а также состояние каротидных атером. При этом антагонисты кальция оказываются приоритетной в этом отношении группой средств — указано их большее влияние на регресс атеромы и уменьшение толщины КИМ в каротидном бассейне по сравнению с диуретиками и β -блокаторами [19]. Однако релевантность таких утверждений до конца не ясна, так как большинство пациентов с АГ и каротидным атеросклерозом получают комбинированную медикаментозную терапию, и положительная динамика, которую исследователи связывают с лечением, потенциально может относиться к любой из используемых групп препаратов, а также их сочетаниям. Кроме того, изменение толщины комплекса интима-медиа, возникающее на фоне лечения, обладает низкой прогностической ценностью в отношении будущих сердечно-сосудистых событий [20, 21]. Безусловно, крайне важно подчеркнуть, что с учетом высокого риска инсульта и других сердечно-сосудистых событий эта категория пациентов, помимо АГТ, должна следовать рекомендациям по модификации образа жизни, а также лечению антиагрегантами и статинами.

Особое внимание следует уделять пациентам с АГ и двусторонним гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением каротидного бассейна. Рекомендуется осторожное (медленное) снижение АД, которое можно начать с монотерапии с тщательным мониторингом эффектов лечения [10]. Для других больных этой группы рекомендована комбинация двух антигипертензивных препаратов — ингибитора АПФ или БРА в сочетании с антагонистом кальция или диуретика, при неэффективности которых необходима тройная терапия для обеспечения целевого уровня АД ниже 130/80, но не менее 120/70 мм рт. ст.

Также группой максимально высокого риска неблагоприятных исходов являются пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Существующий подход к ведению этих больных предписывает начало или возобновление антигипертензивной терапии не ранее 72 часов после инсульта при обязательном условии стабильности неврологического статуса. Ранее указанного срока потребность в снижении АД может определяться необходимостью проведения тромболитической терапии (ТЛТ) (в этом случае допускается снижение АД ниже 185/110 мм рт. ст. и поддержание его уровня ниже 180/105 в течение 24 часов после ТЛТ), а также при повышении АД выше 220/110 мм рт. ст. (допустимо снизить АД на 15 % в течение 24 часов). Также подчеркивается потенциальный вред от раннего (до 72 часов после ишемического или до 6 часов после геморрагического инсульта) снижения АД, а также от начала антигипертензивной терапии при АД менее 220/110 в первые 72 часа после ОНМК [22, 23]. Кроме того, у пациентов, перенесших инсульт, медикаментозная терапия эффективна при пороговом АД более 140/90 и (или) при условии ранее установленного диагноза АГ и назначения соответствующего лечения, однако при АД менее 140/90 у данной категории пациентов польза от антигипертензивной терапии не установлена [9, 24].

Артериальная гипертензия и атеросклероз артерий нижних конечностей

Следует отметить, что данные об особенностях течения АГ у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей получены при анализе соответствующих подгрупп в рамках рандомизированных клинических исследований; самостоятельных протоколов, рассматривающих этих пациентов, не проводилось.

Характерной особенностью пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей и АГ является высокий риск ИБС и поражения каротидного сосудистого бассейна и соответственно высокий риск ИМ и инсульта. Иными словами, больной с атеросклерозом артерий нижних конечностей и АГ в большинстве случаев имеет мультифокальный атеросклероз [25, 26].

Все лечебные воздействия, включая АГТ, рекомендованы для снижения сердечно-сосудистого риска (класс рекомендаций IA). Пороговое и целевое значения АД не отличаются от рекомендованных в общей популяции (более 140/90 и менее 130/80 мм рт. ст. соответственно). В качестве начальной медикаментозной терапии следует рассмотреть ингибитор АПФ или БРА в комбинации с антагонистом кальция или диуретиком, назначение β -блокатора возможно (IbC) при наличии соответствующих показаний.

Группу особого внимания формируют пациенты с критической ишемией нижних конечностей ввиду потенциального ее усугубления при снижении АД. Для их лечения в качестве первого шага возможно рассмотреть монотерапию. Кроме того, обязательными мерами лечебного и вторичного профилактического характера являются немедикаментозные мероприятия по модификации образа жизни с обязательным отказом от курения, а также прием статинов и антиагрегантов наряду с АГТ.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет второго типа

АГ встречается у 80 % больных сахарным диабетом (СД) и у каждого второго пациента с СД второго типа.

Такой вариант коморбидности сопряжен с высоким риском развития ИБС, СН, периферического атеросклероза, ОНМК и высокой сердечно-сосудистой смертностью, а также развития микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии) [27–29]. Кроме того, особенностью АГ при СД является высокая распространенность маскированной гипертонии и неблагоприятного суточного профиля АД non-dipper, характеризующегося недостаточным его снижением (менее 10 %) в ночные часы [30].

Сравнение в исследовании ACCORD частоты сердечно-сосудистых событий в группах с целевыми значениями САД ниже 140 и 120 мм рт. ст. (интенсивная АГТ) не выявило существенной разницы. Отмечено лишь незначительное (1,1 %) уменьшение абсолютного риска развития инсульта в группе интенсивной АГТ, но также у этих пациентов зарегистрировано больше случаев артериальной гипотонии и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), что тем не менее не приводило к увеличению частоты неблагоприятных исходов [31].

Также установлен факт существенного снижения (на 39 %) риска ОНМК при САД менее 130, но при этом отсутствовало значимое влияние на другие неблагоприятные события, включая риск ИМ [31].

Таким образом, целевое значение АД для лиц с СД определено в диапазоне 130–120 / 80–70 мм рт. ст. Рекомендована начальная терапия комбинацией ингибитора АПФ или БРА с антагонистом кальция или тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком (класс рекомендации IA). Также следует подчеркнуть возможность незначительного снижения АД у пациентов с СД на фоне приема эмпагlifлозина (ингибитора SGLT2), это действие наряду с другими положительными эффектами препарата (натрийурезом, снижением массы тела, нефропротекцией и др.) в целом приводит к существенному снижению смертности от сердечно-сосудистых и других причин, что убедительно продемонстрировано в исследовании EMPA-REGOUTCOME [32]. При инициации АГТ при СД необходимо

обращать внимание на возможную ортостатическую гипотонию — редкое побочное явление ввиду нейропатии.

Кроме того, следует отметить, что пациенты с предиабетом получают такую же пользу от нормализации АД, что и лица с АГ и нормогликемией (исследование SPRINT) [33].

Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек

АГ диагностируют у 67–92 % пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). При этом АГ может являться и причиной, и следствием ХБП, в 30 % случаев встречается маскированный вариант гипертензии с высоким риском прогрессирования почечной недостаточности. Кроме того, сочетание АГ и ХБП существенно повышает риск развития ИБС, cerebrovasкулярной болезни (особенно при наличии протеинурии) [34].

Антигипертензивное лечение имеет важное значение не только для снижения сердечно-сосудистого риска, но и для предупреждения прогрессирования почечной недостаточности, а также, в частности, увеличения времени до появления необходимости в почечно-заместительной терапии [35].

Целевое значение САД у лиц с АГ на фоне ХБП определено в диапазоне 130–139 мм рт. ст. (то есть выше, чем предписано для большинства пациентов с АГ), индивидуальный подход к терапии должен учитывать ее переносимость с обязательной оценкой влияния препаратов на почечную функцию и электролитный баланс. Ингибиторы АПФ или БРА более эффективны по сравнению с другими антигипертензивными препаратами в уменьшении альбуминурии [36]. При этом снижение САД менее 120 мм рт. ст., как показано в клинических исследованиях, приводит к некоторому уменьшению сердечно-сосудистого риска, но не снижает темпов прогрессирования ХБП (особенно при протеинурии менее 1,0 г/сут.) [37–39]. Предпочтение на первом этапе подбора терапии следует отдавать комбинации ингибитора АПФ или БРА в сочетании с антагонистом кальция

или тиазидным (тиазидоподобным) диуретиком, который должен быть заменен на петлевой при снижении СКФ менее 30 мл/мин./1,73 м². Также обязательным требованием к безопасности является контроль электролитного баланса, особенно при назначении в составе комбинированной терапии спиронолактона.

Увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови и соответственно снижение СКФ ожидаемо у пациентов с ХБП на фоне АГТ, особенно с применением ингибитора АПФ или БРА, но повышение креатининемии более чем на 30 % от исходного (до лечения) уровня указывает на необходимость исключения у пациента реноваскулярного заболевания [40, 41].

Следует подчеркнуть, что АГТ у больных с АГ и ХБП преследует цель не только нивелирования сердечно-сосудистого риска, но и сдерживания темпов прогрессирования почечной дисфункции.

Группу особого внимания составляют пациенты после трансплантации почки, у которых АГ встречается в 70–90 % случаев [42]. Целевое значение АД меняется в зависимости от времени, прошедшего после операции, при этом принципиальной оказывается позиция недопустимости почечной гипоперфузии. В связи с этим в ближайший месяц после трансплантации почки целевой уровень АД составляет ниже 160/90, по истечении этого срока необходимо стремиться к общерекommenданному целевому значению. Препаратами первой линии являются антагонисты кальция, которые предотвращают отторжение трансплантата и поддерживают должный уровень СКФ [42]. Некоторые исследователи демонстрируют информацию о потенциальном вреде от применения ингибитора АПФ вследствие риска развития гиперкалиемии, анемии и снижения фильтрационной функции почек [44]. Ввиду такой обеспокоенности ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы могут явиться резервными антигипертензивными препаратами, которые целесообразно назначать при протеинурии или СН с обяза-

тельным мониторингом креатинина сыворотки крови, СКФ и электролитного состава крови [44].

Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких

Сочетание этих заболеваний встречается у 2,5 % взрослого населения в мире [45] и, как правило, характеризуется высоким сердечно-сосудистым риском. АГ и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) объединены общими факторами риска, и в дополнение гипоксия, свойственная для ХОБЛ, также увеличивает этот риск [46]. Использование антихолинергических препаратов и длительный прием β_2 -агонистов могут оказывать неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, вызывая положительный хронотропный эффект и повышение АД. С другой стороны, необходимо принимать во внимание потенциальное действие антигипертензивных препаратов на функцию легких: так, β -блокаторы могут снижать эффективность β_2 -агонистов, в том числе длительно действующих, тем самым затрудняя лечение и снижать эффективность контроля за бронхиальной обструкцией. Однако в целом доказаны безопасность β -блокаторов у пациентов с АГ и ХОБЛ и возможность их назначения при наличии соответствующих показаний. Также обсуждается позиция диуретиков для лечения этой категории пациентов, в частности указывается на риск гипокалиемии в дополнение к аналогичным последствиям от приема глюкокортикоидов и β_2 -агонистов, широко применяемых при ХОБЛ, а кроме того, задержка диоксида углерода, потенцирование гемоконцентрации, нарушение продукции бронхиального секрета ограничивают использование диуретиков в качестве антигипертензивных препаратов первой линии [46].

Таким образом, актуальные рекомендации по лечению пациентов с АГ и ХОБЛ включают модификацию образа жизни с обязательным отказом от курения (рекомендация класса IA), медикаментозную тера-

пию первой линии — комбинацию антагониста кальция с ингибитором АПФ или БРА; если не удается достичь целевых значений АД (120–130 / 70–80 мм рт. ст.), следует рассмотреть тройную комбинацию препаратов с назначением тиазидных (тиазидоподобных) диуретиков и (или) β -блокатора с безусловным приоритетом кардиоселективного препарата Конкор.

Заключение

Обобщая информацию об особенностях ведения коморбидных пациентов с АГ, следует отметить единые пороговые значения АД (более 140/90) для инициации лечебных мероприятий. Целевой уровень АД определен в диапазоне 120–130 мм рт. ст. для САД и 70–80 мм рт. ст. для ДАД у большинства больных за исключением лиц 65 лет и старше, а также пациентов с ХБП, у которых рекомендовано достигать значений САД 130–139 мм рт. ст. Рекомендации по модификации образа жизни должны быть адресованы всем пациентам с АГ независимо от возраста, группы риска и коморбидного фона, который определяет лишь некоторые акценты этих рекомендаций. Медикаментозная терапия с начального этапа лечения в большинстве случаев предполагает назначение двойной (преимущественно фиксированной), а при неэффективности — тройной комбинации препаратов, при выборе которых необходимо учитывать наличие и характер коморбидной патологии.

Список литературы

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L: INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
2. 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., Недогода С. В., Ощепкова Е. В., Романчук С. А., Ротарь О. П., Трубочева И. А., Чозова И. Е., Шляхто Е. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Капустина А. В., Константинов В. В., Оганов Р. Г., Мамедов М. Н., Баранова Е. И., Назарова О. А., Шутепова О. А.,

Фурменко Г. И., Бабенко Н. И., Азарин О. Г., Бондарцов Л. В., Хвостикова А. Е., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Исаева Е. Н., Басырова И. Р., Кондратенко В. Ю., Лопина Е. А., Сафонова Д. В., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В., Черкасс Н. В., Максимов С. А., Данильченко Я. В., Мулерова Т. А., Шалаев С. В., Медведева И. В., Шава В. П., Сторожок М. А., Толпаров Г. В., Астахова З. Т., Тогузова З. А., Кавешников В. С., Карпов Р. С., Серебрякова В. Н. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14. doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4–14.

3. Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., Жернакова Ю. В., Конради А. О., Бойцов С. А. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий врач*. 2016; 07: 24.
4. Dorobantu M, Darabont RO, Badila E, et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Romania: Results of the SEPHEAR Study. *Int. J. Hypertens* 2010; Article ID 970694, 6 pages, DOI: 10.4061/2010/970694.
5. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension. *J Hypertens* 2012; 30 (6): 1065–74.
6. Gu Q, Burt VL, Dillon CF, Yoon S. Trends in Antihypertensive Medication Use and Blood Pressure Control Among United States adults With Hypertension: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2001 to 2010. *Circulation* 2012; 126: 2105–14.
7. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; 3: e003423. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-003423.
8. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Худяков М., Шляхто Е. В., Бойцов С. А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Рос. кардиол. журн.* 2012; 5: 6–11.
9. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127–e248.
10. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud J, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. *J Hypertens*. 2018 Oct; 36 (10): 1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.

11. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В., Усов В.Ю., Сухарева А.Е., Рябова Т.Р., Шарыпова Н.Г. Антигипертензивная и церебропротективная эффективность бисопролола у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом второго типа. *Русский медицинский журнал*. 2018; 11 (1): 7–11.
12. Максимов М.А., Ермолаева А.С. Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам? *Русский медицинский журнал*. 2016; 12: 749–752.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
14. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; 383: 1899–1911.
15. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, Chalmers J, Rodgers A, Rahimi K. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–967.
16. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG, CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388: 2142–2152.
17. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, Fagard R, Verdecchia P, Weber M, Bohm M, Williams B, Yusuf K, Teo K, Yusuf S, ONTARGET Investigators. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 74–83.
18. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension* 2007; 50: 299–305.
19. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120: 1084–1090.
20. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006; 37: 1933–1940.
21. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, Mathiesen EB, Volzke H, Tuomainen TP, Sander D, Plichart M, Catapano AL, Robertson CM, Kiechl S, Rundek T, Desvarieux M, Lind L, Schmid C, DasMahapatra P, Gao L, Ziegelbauer K, Bots ML, Thompson SG, PROG-IMT Study Group. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379: 2053–2062.
22. Lee M, Ovbiagele B, Hong KS, Wu YL, Lee JE, Rao NM, Feng W, Saver JL. Effect of blood pressure lowering in early ischemic stroke: meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 1883–1889.
23. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 617–628.
24. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, James MA, Knight J, Markus HS, Mistri AK, Poulter NR. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded end point trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 767–775.
25. Singer DR, Kite A. Management of hypertension in peripheral arterial disease: does the choice of drugs matter? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008; 35: 701–708.
26. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, Collet JP, Czerny M, De Carlo M, Debus S, Espinola-Klein C, Kahan T, Kownator S, Mazzola L, Naylor AR, Roffi M, Rother J, Sprynger M, Tendera M, Tepe G, Venermo M, Vlachopoulos C, Desormais I. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017; 39: 763–816.
27. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 603–615.
28. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352: i717.
29. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 — Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35: 922–944.
30. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension — a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1258–1264.
31. ACCORD Study Group. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med*. 2010; 362 (17): 1575–85.
32. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
33. The SPRINT Research Group. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015; 373 (22): 2103–2116.
34. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lancet*. 2010; 375: 2073–81.
35. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, Coleman RL, Holman RR, Zanchetti A, Peters R, Beckett N, Staessen JA, Ix JH. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 1498–1505.
36. Esnault VLM, Brown EA, Apetrei E, et al. The effects of amlodipine and enalapril on renal function in adults with hypertension and non-diabetic nephropathies: a 3-year, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2008; 30: 482–98.
37. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957–67.
38. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels — updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016; 34: 613–22.
39. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 435–43.
40. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int*. 2011; 80: 282–7.
41. Hricik DE, Browning PJ, Kopelman R, et al. Captopril-induced functional renal insufficiency in patients with bilateral renal-artery stenoses or renal-artery stenosis in a solitary kidney. *N Engl J Med*. 1983; 308: 373–6.
42. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, et al. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999; 20: 437–49.
43. Cross NB, Webster AC, Masson P, et al. Anti-hypertensive treatment for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD003598.
44. Jennings DL, Taber DJ. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors within the first eight to twelve weeks after renal transplantation. *Ann Pharmacother*. 2008; 42: 116–20.
45. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2016; 17: 62.
46. Farsang CK, Kiss I, Tykarski A, Narkiewicz K. Treatment of hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *European Society of Hypertension Scientific Newsletter* 2016; 17: 62.

Для цитирования. Каретникова В.Н., Зверева Т.Н., Барбараш О.А. Особенности ведения коморбидного пациента с артериальной гипертензией на современном этапе // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 6–11.



Современные подходы к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством

О. Л. Барбараш, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор¹, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

В. В. Кашталап, д.м.н., доцент, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза¹, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Current management approaches to patients with atrial fibrillation and percutaneous coronary intervention

O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University; Kemerovo, Russia

Резюме

В обзорной статье представлены актуальные позиции американских и европейских клинических рекомендаций в отношении антитромботической терапии у сложной категории пациентов — больных с сочетанием фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца, которым выполняется чрескожное коронарное вмешательство. Отмечены сходства и различия позиций двух экспертных сообществ, а также существующая в настоящее время доказательная база в отношении выбора оптимальной схемы антитромботической терапии. Обозначены преимущественные позиции клопидогрела при выборе дезагреганта для двойной или тройной антитромботической терапии.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, чрескожные коронарные вмешательства, антиагреганты, антикоагулянты.

Summary

In this review are provided relevant positions of the American and European clinical guidelines for antithrombotic therapy in the patients with a combination of atrial fibrillation and coronary heart disease with percutaneous coronary intervention. Similarities and distinctions of positions of two expert communities were discussed. In addition, the evidence-based positions concerning the choice of the optimal antithrombotic therapy are noted. Primary positions of a clopidogrel when choosing the antiagregants for double or triple antithrombotic therapy were designated.

Key words: atrial fibrillation, coronary heart disease, anticoagulants, clopidogrel.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — самая частая сердечно-сосудистая причина смерти, а фибрилляция предсердий (ФП) — самое частое нарушение ритма [1]. Сочетание этих патологических состояний драматично увеличивает с возрастом. Частота выявления ИБС у пациентов с ФП варьирует от 17 до более 50% [2, 3]. В крупных рандомизированных исследованиях частота выявления ИБС у пациентов с ФП составила около 17–20% [4, 5]. По данным международной наблюдательной программы Gloria AF, куда включались пациенты с впервые диагностированной ФП [6], у 20,3% имела место сопутствующая ИБС, а у 10,6% — перенесенный в анамнезе инфаркт миокарда. Эти показатели у российской популяции пациентов из регистра Gloria AF были еще более значимыми: ИБС — у 37,4%, ИМ в анамнезе — у 14,4% больных.

В российском регистре РЕКУЛ-ФП [7], проводимом в 2015–2016 годах в г. Курске (включено 896 пациентов с ФП), сочетание ФП и ИБС выявлено у 52,3%, а перенесенный в анамнезе ИМ — у 22,7% пациентов с ФП.

В настоящее время чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) — наиболее частый способ реваскуляризации миокарда как у пациентов со стабильной ИБС, так и с острыми формами этого заболевания. При этом за последние годы в России произошел существенный сдвиг в пользу выполнения ЧКВ. Так, за последние 8 лет количество ЧКВ увеличилось практически в восемь раз (с 52,9 тыс. ЧКВ до 221,5 тыс. в год), в то время как за эти же годы количество выполняемых операций коронарного шунтирования увеличилось всего на 30% (с 27,9 тыс. до 36,0 тыс. операций в год) [8, 9]. У пациентов, подвергаемых ЧКВ, частота выявления

ФП составляет 21%; при этом от 5 до 15% пациентов с ФП в течение жизни требуют проведения ЧКВ с имплантацией стентов [10].

Результаты ЧКВ у пациентов с ФП значительно хуже, чем у пациентов с синусовым ритмом. Так, при анализе смертности 3,2 млн американских пациентов, подвергнутых ЧКВ в период с 2002 по 2011 год, выяснилось, что возраст-ассоциированная смертность у пациентов с ФП в два раза выше, чем у пациентов без ФП [11]. Во многом это связано с тем, что пациенты с ФП характеризуются выраженной сердечно-сосудистой коморбидностью, что подтверждается результатами регистровых исследований [6], в том числе проводимых в России. По данным амбулаторно-поликлинического регистрового исследования РЕКВАЗА [12], объединившего наблюдение за 3 690 пациентами, обратившимися в три поликлиники

ки г. Рязани с сердечно-сосудистой патологией (ФП, артериальная гипертензия [АГ], ИБС и хроническая сердечная недостаточность [ХСН]), у 14,4 % из них была зафиксирована ФП. Все пациенты оказались лицами пожилого возраста (средний возраст у мужчин составил 67,8, у женщин — 74,6 года), и у всех больных была выявлена сочетанная кардиоваскулярная патология. При этом сочетание ФП с АГ + ИБС + ХСН зафиксировано у 93,2 % пациентов, у 21,1 % обследованных пациентов ФП сочеталась с сахарным диабетом второго типа (СД 2). Среднее число диагнозов сердечно-сосудистой патологии у больных с ФП составило $3,9 \pm 0,3$, что было значимо больше, чем у пациентов без ФП — $2,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Данные другого российского регистра РЕКУЛ-ФП [7] подтверждают высокую частоту сочетания ФП с АГ, ИБС и ХСН — в 99,3 % случаев.

Известно, что пациенты с ФП имеют высокий риск развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), в том числе эмболического инсульта. Риск инсульта возрастает параллельно увеличению количества коморбидной сердечно-сосудистой патологии. Это объясняет тот факт, что у большинства пациентов с ФП выявляется высокий балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ (86,1 % пациентов в программе Gloria AF имели высокий риск развития инсульта) [6]. У 96,3 % пациентов регистра РЕКУЛ-ФП [7] зарегистрирован высокий риск развития тромбоэмболических осложнений. По данным регистра РЕКВАЗА, у пациентов с ФП средний балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ также оказался крайне высоким и составил $4,62 \pm 1,57$ [12]. В связи с высоким риском развития ТЭО и прежде всего эмболического инсульта, пациенты с ФП нуждаются в неопределенно долгом (пожизненном) назначении пероральных антикоагулянтов (ОАК).

С другой стороны — пациент, подвергнутый ЧКВ с целью профилактики тромбоза стента, вынужден в течение нескольких месяцев (от 1 до 12 и 36 в зависимости от клинической ситуации) [13] принимать двойную антитромбоцитарную терапию, состоящую из ацетилсалициловой кислоты

(АСК) и ингибитора P_2Y_{12} -рецепторов тромбоцитов. В случае развития острого коронарного синдрома (ОКС) к АСК присоединяют тикагрелор, празугрел или, при невозможности их использования, клопидогрел [4]. У пациентов со стабильными формами ИБС в большинстве случаев — клопидогрел [4].

Попытки управлять риском развития ТЭО при ФП монотерапией АСК или двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ) [АСК + клопидогрел] и, соответственно, заменить антикоагулянты, не увенчались успехом [14, 15, 16]. И, наоборот, применение одних антикоагулянтов для снижения риска атеротромботических осложнений, в частности тромбоза стента, после ОКС и (или) стентирования коронарных артерий при хронической ИБС, считают недостаточно эффективным. Это связано, по-видимому, с тем, что механизм тромбообразования в коронарных артериях при ИБС существенно отличается от процесса формирования тромбов в левых отделах сердца при ФП [17], что требует использования разных групп препаратов, необходимых для снижения риска ТЭО, вызванного ФП, и риска развития тромботических событий, вызванных имплантацией стента. Таким образом, пациент с ФП и ЧКВ имеет все основания для тройной антитромботической терапии (АТТ) — сочетания приема ОАК с дезагрегантами. Вместе с тем тройная АТТ заметно увеличивает риск развития серьезных, в том числе жизнеугрожающих кровотечений [18]. Так, скорректированный относительный риск (ОР) больших кровотечений у пациентов, принимающих два дезагреганта в составе ДАТТ, оказался выше, чем у больных с ФП с приемом монотерапии варфарином, и составил 1,13 [95 %-ный доверительный интервал (ДИ): 1,06–1,19]. В свою очередь, ОР развития больших кровотечений у больных с приемом АВК и одного дезагреганта оказался еще выше и составил 1,82 (95 % ДИ: 1,76–1,89), а вот при сочетании прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК, ранее называемых новыми) и одного дезагреганта у пациентов с ФП ОР больших кровотечений был ниже, чем при приеме варфари-

на и дезагреганта, и составлял 1,28 (95 % ДИ: 1,13–1,44), что характеризует большую безопасность ППОАК. Максимум риск развития больших кровотечений, исходя из значения ОР, достигает у пациентов с тройной АТТ. Для сочетания ДАТТ с АВК он равнялся 3,73 (95 % ДИ: 3,23–4,31), а при сочетании ДАТТ и ППОАК — 2,28 (95 % ДИ: 1,67–3,12).

Этот факт явился поводом к поиску альтернативных путей управления риском тромбоэмболических событий и повышения безопасности антитромботической терапии в отношении развития кровотечений. В настоящее время доступны результаты ряда рандомизированных исследований, сравнивающих тройную и двойную АТТ, в которых антикоагулянт сочетается с одним из антитромбоцитарных препаратов. Результаты этих исследований являются основанием к изменениям современных рекомендаций по ведению такого рода пациентов. Эти вопросы обсуждены в обновленных рекомендациях American Heart Association и American College of Cardiology (АНА / АСС) в 2019 году [19], в европейских рекомендациях по реваскуляризации миокарда (2018) [20], в согласительном документе ESC по ДАТТ (2017) [4].

Каковы же основные сложности у практикующего специалиста при выборе эффективного и безопасного режима антитромботической терапии у пациентов с ФП, подвергающихся ЧКВ?

Прежде всего необходимо определиться в необходимости приема антикоагулянтных препаратов с целью профилактики ТЭО (эмболического инсульта) у пациентов с ФП. Наличие у пациента с ФП ИБС является одним из факторов, повышающих вероятность развития ТЭО и соответствует одному баллу по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ [4, 19]. У мужчин наличие ИБС предопределяет как минимум 1 балл риска по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$, а у женщин — 2 балла. Таким образом, пациенты с ФП, подвергающиеся ЧКВ, имеют как минимум 1 балл по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ у мужчин и 2 балла у женщин, что определяет необходимость обсуждения для них приема

антикоагулянтной терапии. Напомним, что американские эксперты более категоричны в рекомендациях о назначении антикоагулянтов такой группе пациентов: прием ОАК «может быть рассмотрен» [19]. В европейских же рекомендациях по ФП 2016 года эта позиция звучит как «следует рассмотреть индивидуально с учетом характеристик и предпочтений» [21]. С учетом приведенных выше данных о высокой частоте сердечно-сосудистой коморбидности необходимость назначения антикоагулянтов у пациентов с ФП и ИБС может приближаться к 100%.

Второй вопрос касается выбора типа лекарственного препарата для приема в качестве ОАК. В соответствии с действующими рекомендациями АНА / ACC, ESC [19, 20] при отсутствии противопоказаний ППОАК следует предпочесть назначению АВК из-за более низкого риска кровотечений, ранее продемонстрированного как эффект всего класса ППОАК [22]. Результаты клинических исследований PIONEER-AF PCI [23] и REDUAL PCI [24] продемонстрировали преимущества лечения, основанного на использовании как ривароксабана, так и дабигатрана по сравнению с АВК вместе с ДАТТ [25].

Исследование же AUGUSTUS [26] противопоставило апиксабан и АВК, продемонстрировав его большую безопасность с позиции профилактики риска кровотечений. Действительно, применение АВК как альтернатива ППОАК является с практической точки зрения более проблемной, потому что требует строгости в достижении целевого МНО (например, довольно сложно в течение всего времени лечения пациента придерживаться значений между 2,0 и 2,5) во время применения тройной АТТ [27]. Даже в исследовании AUGUSTUS средний процент времени, когда МНО было ниже 2, составлял 23%. Кроме того, в том же исследовании была продемонстрирована большая безопасность приема ППОАК по сравнению с АВК в отношении больших кровотечений [26]. Таким образом, у пациентов с ФП и ИБС (которым проведено ЧКВ, или у которых развился ОКС), уже находящихся на АВК, переход

на ППОАК может быть разумным вариантом для снижения риска кровотечений. Тем не менее АВК остается единственным показанным лечением у пациентов со средним и тяжелым митральным стенозом и механическими протезами клапанов сердца и, как правило, является более приемлемым подходом у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Следующий вопрос касается продолжительности тройной АТТ. Она может варьировать от очень короткого промежутка времени (например, до успешного завершения ЧКВ) до более продолжительного (например, 6 месяцев) в зависимости от различных клинических сценариев. Примечательно, что как в рекомендациях ACC / AHA 2019 года для ФП [19], так и в рекомендациях ESC 2018 года по реваскуляризации миокарда [20], опубликованных до завершения исследования AUGUSTUS, рекомендуется использовать двойную АТТ в качестве альтернативы тройной АТТ для уменьшения риска кровотечения с классом рекомендации IIa, однако в европейских руководствах это указание в настоящее время ограничено пациентами с исходным высоким риском кровотечения [20]. Основываясь на консенсусном документе экспертов в Северной Америке, по умолчанию используется в основном двойная АТТ, поэтому АСК следует использовать только в перипроцедурный период и во время пребывания пациента в стационаре. Обоснование использования двойной АТТ в качестве стратегии по умолчанию основано на результатах трех исследований, доступных на настоящий момент, которые показали более благоприятный профиль безопасности двойной АТТ по сравнению с тройной АТТ [23, 24, 28]. Важно отметить, что все исследования, оценивающие безопасность отказа от АСК на ранней стадии инициации комбинированной терапии (то есть до выписки пациента из стационара), основаны на наблюдении, что большинство кровотечений происходят в течение первого месяца назначения антитромботической терапии из-за перипроцедурных проблем и использования сочетания нескольких антитромботических препара-

тов. Высокий уровень кровотечений в ранние сроки после ЧКВ также был подтвержден в более поздних исследованиях, особенно в течение периода, когда пациенты все еще принимали АСК [26, 29]. Тем не менее в североамериканском документе указано, что тройная АТТ на срок до месяца может рассматриваться у пациентов с высоким риском тромботических событий и низким риском кровотечений [19]. В отличие от этого документа, европейский консенсус следует этому подходу только для пациентов, когда риск кровотечений превышает риск тромботических событий, тогда как все остальные пациенты должны получать тройную АТТ в течение месяца в качестве подхода по умолчанию или в течение более длительного периода времени (от 3 до 6 месяцев), если риск тромботических осложнений превышает риск кровотечений (класс рекомендации IIa в европейских руководствах по реваскуляризации миокарда) [20]. Эти различия между документами американских и европейских экспертов, возможно, отражают разный вес, который эти две группы придают результатам исследований PIONEER-AF PCI и REDUAL PCI. При этом американцы проявляют большую приверженность к результатам этих исследований по сравнению с их европейскими коллегами. Результаты исследования AUGUSTUS, вероятно, повлияют на будущие рекомендации и, возможно, обеспечат большую согласованность между американскими и европейскими экспертами, которые в основном расходятся в продолжительности приема тройной АТТ. Следует отметить, что эти рекомендации относятся в основном к пациентам с ФП на фоне приема ППОАК. Действительно, эффект отмены АСК у пациентов, принимающих АВК, ограничен лишь данными небольшого и досрочно закончившегося исследования WOEST, оценивающего эффективность и безопасность тройной АТТ [28].

Еще один вопрос касается выбора конкретного антитромботического препарата, который следует отменить при переходе от тройной к двойной АТТ. Консенсус американских и европейских экспертов заключается

в том, что один из ингибиторов P_2Y_{12} следует использовать без АСК. Эта рекомендация основана на устоявшемся представлении о том, что после ЧКВ использование ингибитора P_2Y_{12} является ключевым для предотвращения тромботических осложнений [30–33]. И это несмотря на распространенное мнение о том, что у части пациентов наблюдается значительная вариабельность ответа тромбоцитов на клопидогрел [34]. Тем не менее ранее уже было показано, что эта фармакодинамическая характеристика препарата не приводит к увеличению неблагоприятных исходов при приеме клопидогрела при большом прямом сравнении с АСК, где действительно было показано, что клопидогрел лучше снижает риск развития тромботических осложнений, а также обладает более благоприятным профилем безопасности (в частности, на фоне его приема развивалось значительно меньше случаев госпитализаций по поводу желудочно-кишечных кровотечений, чем на фоне приема АСК) [35, 36]. Однако важно отметить, что в этих исследованиях АСК использовался в суточной дозе 325 мг. Кроме того, для надежной профилактики риска тромботических коронарных осложнений очень важна стабильная концентрация препарата, влияющего на рецепторы P_2Y_{12} тромбоцитов, которая достигается при приеме один раз в день (при наличии у препарата суточного эффекта действия) [37]. Существует значительный синергизм эффектов снижения риска тромбообразования, когда ингибитор P_2Y_{12} применяется вместе с ОАК [38].

Важный вопрос касается режима дозирования ППОАК для комбинированной терапии в режимах двойной или тройной АТТ. В схемах тройной АТТ и американские, и европейские эксперты рекомендуют использовать одобренные дозы, доказавшие эффективность в исследованиях у пациентов с ФП. При этом снижение дозировок ППОАК производится согласно соответствующим показаниям (чаще всего из-за наличия почечной дисфункции различного генеза). В случае применения дабигатрана в американском документе предлагается использовать высокую дозу 150 мг для пациентов с повышенным риском тромботиче-

ских осложнений (класс рекомендации Па, уровень доказательности В) [19]; европейский консенсусный документ в соответствии с руководящими принципами ESC 2018 по реваскуляризации миокарда [20] предлагает использовать дозу 110 мг два раза в день во время тройной АТТ (класс рекомендации Па, уровень доказательности С), а дозу 150 мг — два раза в день в составе двойной АТТ (класс рекомендации Пб, уровень доказательности В) у пациентов с высоким риском тромботических событий. Если используется ривароксабан, то доза 15 мг (но не 20 мг, которая применялась в исследовании для профилактики эмболического инсульта при ФП) считается оптимальным вариантом в соответствии с рекомендациями ESC 2018 по реваскуляризации миокарда [20], что явилось результатом исследований PIONEER-AF PCI (класс рекомендации Па, уровень доказательности В в американских рекомендациях 2019 года для ФП; класс рекомендации Пб, уровень доказательности В в европейских рекомендациях 2018 года по реваскуляризации миокарда). После отмены ингибитора P_2Y_{12} следует продолжать прием ППОАК в дозах, ранее доказавших эффективность для профилактики эмболического инсульта. Таким образом, если используется режим пониженной дозы ривароксабана (например, 15 или 10 мг в сутки у пациентов с почечной дисфункцией), то после отмены ингибитора P_2Y_{12} важно возобновить полную рекомендуемую дозу (20 или 15 мг в сутки у пациентов с почечной дисфункцией) [10, 39].

Далее следует обсудить вопрос выбора ингибитора P_2Y_{12} . У пациентов с ФП клопидогрел следует рассматривать как препарат выбора. Празугрел и тикагрелор одобрены для пациентов с ОКС, но данные об их использовании в сочетании с ОАК крайне ограничены [40]. Результаты использования празугрела в составе тройной АТТ в сочетании с АВК неутешительны из-за неприемлемо высокого уровня кровотечений [41], а рекомендации ESC по реваскуляризации миокарда 2018 года формально исключают применение как празугрела, так и тикагрелора в сочетании с ОАК (класс рекомендации III, уровень доказатель-

ности С), в то время как в американских рекомендациях по ФП 2019 года обосновывается возможность приема лишь клопидогрела в комбинациях тройной АТТ с классом рекомендации Па и уровнем доказательности В. Действительно, в исследовании PCI PIONEER-AF использование празугрела и тикагрелора было разрешено, но доля пациентов, которые фактически получали их, была ничтожно мала (от 2 до 4%) [23]. В исследовании REDUAL PCI тикагрелор использовался у 12% пациентов, что дает некоторое представление об эффектах лечения, хотя и без какой-либо статистической мощности [24]. В частности, хотя не было отмечено статистического взаимодействия между лечебным эффектом двух испытанных доз дабигатрана и использованием клопидогрела или тикагрелора для двойной АТТ, абсолютные показатели кровотечений были выше при использовании тикагрелора в комбинациях тройной АТТ по сравнению с двойной АТТ. В свете этих результатов у пациентов с низким риском кровотечений (особенно у более молодых пациентов) и с высоким риском тромботических осложнений (например при ОКС, СД2, установке нескольких стентов при ЧКВ) использование тикагрелора в сочетании с ППОАК может быть потенциально рассмотрено [39]. В исследовании AUGUSTUS частота использования празугрела или тикагрелора также была низкой [26]. Нужно понимать, что отсутствуют данные рандомизированных клинических исследований, подтверждающие целесообразность эскалации терапии P_2Y_{12} у пациентов с неадекватным ответом на клопидогрел, более того, рутинная оценка функции тромбоцитов или генетическое тестирование для определения ответа на клопидогрел не рекомендуется, тем не менее использование тикагрелора может быть рассмотрено у пациентов с известным недостаточным эффектом клопидогрела или при развитии побочных эффектов этого препарата, что случается крайне редко [42].

Наконец, необходимо обсудить вопрос оптимального лечения через 12 месяцев после ЧКВ, когда пациент, как правило, находится на двойной

АТТ, если ингибитор P_2Y_{12} не был отменен ранее. В идеале пациенты должны продолжать прием только антикоагулянта, основываясь на данных исследований, показывающих, что у пациентов со стабильной ИБС (например, в течение года без острых событий) добавление антиагрегантной терапии к антикоагулянтной только увеличивает риск кровотечений без повышения антитромботической эффективности [43, 44]. Это положение является оптимальным, если у пациента отсутствует высокий риск тромботических событий, что определяет необходимость продолжения двойной АТТ. Согласно мнению американских экспертов, выбор антитромбоцитарной монотерапии для использования через 12 месяцев после эпизода обострения ИБС или ЧКВ (АСК или клопидогрел) остается на усмотрение лечащего врача, хотя представляется целесообразным сохранить тот же антитромбоцитарный препарат, который пациент уже принимал, то есть чаще всего это клопидогрел [3]. Дозу же ППОАК для дальнейшего профилактического применения после отмены антитромбоцитарных препаратов следует сохранить прежней, если она не была исходно снижена при инициации антитромботической терапии. Если же она была ниже рекомендованной для профилактики эмболического инсульта, необходимо обсудить возможность ее увеличения, предварительно оценив функцию почек.

В заключение следует вспомнить и о некоторых процедурных аспектах выполнения ЧКВ у пациентов с ФП. За последние годы ЧКВ стало более безопасной процедурой благодаря тщательному отбору пациентов с участием междисциплинарной команды, оценке фракционного резерва кровотока и визуализации с помощью внутрисосудистого ультразвука перед проведением планового ЧКВ, использованию радиального доступа и технологий стентирования с применением стентов с лекарственным покрытием (DES) [20]. У пациентов с ИБС и ФП при проведении ЧКВ на фоне агрессивной антитромботической терапии важно использовать только радиальный доступ. Что касается перипроцедурных аспектов использования

антикоагулянтов, то срочные или неотложные процедуры могут быть выполнены на фоне приема антикоагулянтов. При плановых вмешательствах следует прекратить прием ППОАК за 24 часа перед процедурой (или за 48 часов у пациентов с нарушенной функцией почек при приеме дабигатрана, как указано в его инструкции по безопасности) [39]. Если пациент принимает АВК, американские эксперты предлагают провести период вымывания с достижением целевого МНО в зависимости от типа сосудистого доступа (2,0 для радиального и 1,5 для бедренного) [3]. Европейские эксперты отдают предпочтение непрерывному приему АВК в ущерб прерыванию приема АВК и переходу на гепарин [10]. Оба экспертных сообщества единодушны в представлении о том, что пациенты со стабильной ИБС могут отказаться от парентерального использования антикоагулянтов, в то время американские эксперты допускают применение парентеральной антикоагулянтной терапии в качестве «моста» для пациентов с ОКС при проведении ЧКВ. В этом случае нефракционированный гепарин следует вводить в соответствии с обычной практикой при ЧКВ — при использовании ППОАК в дозе 70–100 ед/кг внутривенно и при использовании АВК — в сниженной дозе 30–50 ед/кг внутривенно. Применение клопидогрела до проведения ЧКВ показано, когда принято решение о вмешательстве [40]. Важно отметить, что АСК следует применять во время ЧКВ во всех случаях для снижения риска развития тромботических осложнений, связанных со стентом [40].

Выводы

При выполнении ЧКВ у пациентов с ФП и ИБС на фоне приема оральных антикоагулянтов необходимо дополнительное использование антиагрегантной терапии для профилактики тромботических событий. Современная парадигма лечения таких пациентов заключается в том, что продолжительность тройной АТТ (антикоагулянт + ДАТТ, обычно клопидогрел или реже АСК) должна быть как можно меньшей. Однако европейские и американские

эксперты имеют разные мнения о том, когда и у каких пациентов следует переходить на монотерапию одним антиагрегантом на фоне приема пероральных антикоагулянтов. Позиция американских экспертов сводится к тому, что тройную АТТ следует использовать только во время стационарного лечения, а после выписки переходить на сочетание ППОАК и одного из антиагрегантов (чаще всего это клопидогрел) в течение 6–12 месяцев в зависимости от риска кровотечений. Мнение европейских специалистов сводится к тому, что тройную АТТ следует прекращать в зависимости от баланса ишемического и геморрагического рисков (через 1, 3 или 6 месяцев лечения) событий. Получение новых данных рандомизированных клинических исследований, несомненно, окажет свое влияние на дальнейшее сближение позиций двух экспертных сообществ и поможет практикующему врачу более обоснованно назначать оптимальные схемы лечения для этой сложной категории пациентов.

Список литературы

1. Piepoli Mf, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The sixth Joint Task force of the European society of Cardiology and Other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (eACPR). *Eur Heart J*. 2016; 37 (29): 2315–2381.
2. Michniewicz E, Mlodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease—double trouble. *Adv Med Sci* 2018; 63: 30–35.
3. Capodanno D, Huber K, Mehran R, Lip GYH, Faxon DP, Granger CB, Vranckx P, Lopes RD, Montalescot G, Cannon CP, Ten Berg J, Gersh BJ, Bhatt DL, Angiolillo DJ. Management of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation Patients Undergoing PCI: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jul 9; 74(11): 83–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.05.016.
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018; 39: 213–260.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018; 39: 1330–1393.
6. Huisman MV, et al. The Changing Landscape for stroke Prevention in Af: findings from the GLORIA-AF registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (7): 777–785.
7. Polshakova I. L., Povetkin S. V. Drug Therapy Structure and Clinical Characteristics of Patients with Atrial Fibrillation According to Data

- of REKUR-AF Study. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2018; 14 (5): 733–740. (In Russ.)
- Польшакова И. А., Поветкин С. В. Структура лекарственной терапии и клиническая характеристика больных с фибрилляцией предсердий по данным исследования РЕКУР-ФП. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018; 14 (5): 733–740. doi: org/10.20996/1819-6446-2018-14-5-733-740.
8. Alekyan B. G., Karapetyan N. G. Modern Russian trends in endovascular and surgical treatment of some isolated heart diseases. Russian Journal of Endovascular Surgery. 6 (2): 98–106. (in Russian). Алекян Б. Г., Карапетян Н. Г. Современные российские тенденции рентгенэндоваскулярного и хирургического лечения некоторых изолированных пороков сердца. Эндоваскулярная хирургия. 2019; 6 (2): 98–106. DOI: 10.24183/2409-4080-2019-6-2-98-106.
 9. Bokeriya L. A., Milievskaya E. B., Kudzova Z. F., Spinnishnikov V. V. Cardiovascular surgery — 2017. Diseases and congenital abnormalities of the circulatory system. Moscow: NMITS named after A. N. Bakulev of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2018. — 252 p. (in Russian). Бокерия Л. А., Милюевская Е. Б., Кудзова З. Ф., Прянишников В. В. Сердечно-сосудистая хирургия — 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А. Н. Бакулева МЗ РФ; 2018. — 252 с.
 10. Lip GYH, Collet J-P, Haude M, et al. 2018 joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europe. 2019; 21: 192–193.
 11. Shanmugasundaram M, Hashemzadeh M, Movahed M. Outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with atrial fibrillation. JACC March 20, 2018; 71 (11): 1024.
 12. Loukianov M. M., Boytsov S. A., Yakushin S. S., Martsevich S. Y., Vorobyev A. N., Zagrebelsky A. V., Kharlap M. S., Pereverzeva K. G., Pravkina E. A., Serdyuk S. E., Deev A. D., Kudryashov E. N. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of "atrial fibrillation" in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014; 10 (4): 366–377 (in Russ.). doi: org/10.20996/1819-6446-2014-10-4-366-377.
 13. Kashtalap VV, Barbarash OL. Actual problems of antithrombotic therapy in acute coronary syndrome (following the material presented at the European society of cardiology congress 2017). Medical Council. 2017; 12: 82–88 (in Russian). Кашталап В. В., Барбараш О. Л. Актуальные проблемы анти тромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017). Медицинский совет. 2017; 12: 82–88. 10.21518/2079-701X-2017-12-82-88.
 14. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al., for the ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. Lancet 2006; 367: 1903–1912.
 15. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al., for the ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009; 360: 2066–2078.
 16. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 364: 806–817.
 17. Simmers MB, Cole BK, Ogletree ML, et al. Hemodynamics associated with atrial fibrillation directly alters thrombotic potential of endothelial cells. Thromb Res 2016; 143: 34–39.
 18. van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, Dekkers OM, Sørensen HT, Cannegieter SC. Major bleeding rates in atrial fibrillation patients on single, dual, or triple antithrombotic therapy. Circulation 2019; 139: 775–786.
 19. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Ellnor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Furie KL, Heidenreich PA, Murray KT, Shea JB, Tracy CM, Yancy CW. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Writing Group Members. Heart Rhythm. 2019 Aug; 16 (8): e66–e93. DOI: 10.1016/j.hrthm.
 20. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. 2019 Jan 7; 40 (2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394.
 21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace 2016; 18: 1609–1678.
 22. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. Lancet 2014; 383: 955–962.
 23. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016; 375: 2423–2434.
 24. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Anti-thrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017; 377: 1513–1524.
 25. Chi G, Kerneis M, Malayci A, et al. Safety and efficacy of non-vitamin K oral anticoagulant for atrial fibrillation patients after percutaneous coronary intervention: a bivariate analysis of the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trial. Am Heart J 2018; 203: 17–24.
 26. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2019; 380: 1509–1524.
 27. Rossini R, Musumeci G, Lettieri C, et al. Long-term outcomes in patients undergoing coronary stenting on dual oral antiplatelet treatment requiring oral anticoagulant therapy. Am J Cardiol 2008; 102: 1618–1623.
 28. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381: 1107–1115.
 29. Fiedler KA, Maeng M, Mehili J, et al. Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation. J Am Coll Cardiol 2015; 65: 1619–1629.
 30. Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. N Engl J Med 1996; 334: 1084–1089.
 31. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multidomain comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (fantastic) study. Circulation 1998; 98: 1597–1603.
 32. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients: the multicenter aspirin and ticlopidine trial after intracoronary stenting (MATTIS). Circulation 1998; 98: 2126–2132.
 33. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. N Engl J Med 1998; 339: 1665–1671.
 34. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1505–1516.
 35. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348: 1329–1339.
 36. Bhatt DL, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ, for the CAPRIE Investigators. Reduction in the need for hospitalization for recurrent ischemic events and bleeding with clopidogrel instead of aspirin. Am Heart J 2000; 140: 67–73.
 37. Storey RF. Biology and pharmacology of the platelet P2Y₁₂ receptor. Curr Pharm Des 2006; 12: 1255–1259.
 38. Perzborn E, Heitmeier S, Laux V. Effects of rivaroxaban on platelet activation and platelet-coagulation pathway interaction: in vitro and in vivo studies. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2015; 20: 554–562.
 39. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective-2018 update. Circulation 2018; 138: 527–536.
 40. Capodanno D, Alfonso F, Levine GN, Valgimigli M, Angiolillo DJ. Dual antiplatelet therapy: appraisal of the ACC/AHA and ESC focused updates. J Am. Coll Cardiol 2018; 72: 103–119.
 41. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J, et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 2060–2066.
 42. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. Circulation 2017; 136: 1955–1975.
 43. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2014; 64: 1430–1436.
 44. Alexander JH, Lopes RD, Thomas L, et al. Apixaban vs. warfarin with concomitant aspirin in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. Eur Heart J 2014; 35: 224–232.

Для цитирования. Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Современные подходы к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 12–17.



Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне терапии амиодароном (клиническое наблюдение)

Е. П. Попова, к.б.н., доцент кафедры фармакологии¹

О. Т. Богова, д.м.н., проф. кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы²

С. Н. Пузин, д.м.н., проф., акад. РАН, заслуженный деятель науки России, заслуженный врач России, зав. кафедрой гериатрии и медико-социальной экспертизы¹, проф. кафедры лечебной физкультуры и спортивной медицины², зам. директора по науке³

Д. А. Сычев, д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии²

В. П. Фисенко, д.м.н., проф., акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

³ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Московская область, с/п Соколовское, д. Лыткино

Influence of amiodarone on spectral analysis of heart rate variability in patients with atrial fibrillation (clinical observation)

E. P. Popova, O. T. Bogova, S. N. Puzin, D. A. Sychyov, V. P. Fisenko

First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow; Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow; Federal Research Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, Lytkino, Moscow Region; Russia

Резюме

Спектральный анализ variability сердечного ритма может быть использован для оценки эффективности лекарственной терапии. Применение этого метода дает представление о роли вегетативной нервной системы в регуляции хронотропной функции сердца. Такие сведения помогают определить условия проявления эффективности антиаритмических препаратов. В данном исследовании были изучены спектральные показатели у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий и влияние на эти показатели антиаритмического препарата III класса амиодарон.

Ключевые слова: спектральный анализ variability ритма сердца, антиаритмические препараты III класса, амиодарон, фибрилляция предсердий.

Summary

Spectral analysis of heart rate variability can be successfully used to evaluate the effectiveness of therapy. The use of this method gives an idea of the role of the autonomic nervous system in the regulation of chronotropic function of the heart. These data help to define conditions of manifestation of efficiency of antiarrhythmic drugs. In this study, spectral analysis were studied in patients with persistent atrial fibrillation. The effect of amiodarone class III antiarrhythmic drug were studied this study.

Key words: spectral analysis of heart rate variability, class III antiarrhythmic drugs, amiodarone, atrial fibrillation.

Спектральный анализ variability сердечного ритма (ВСР) широко применяется при выборе лекарственной терапии аритмии и артериальной гипертензии. Существует значительное количество публикаций, посвященных этому методу [1, 16]. По сравнению с другими способами этот метод считается простым и информативным [2, 4, 6, 8].

Фибрилляция предсердий (ФП) часто встречается в практике врача [13]. ФП составляет около 2% от общего количества случаев нарушений ритма и чаще встречается у пациентов старше 60 лет.

Показано, что в основе развития ФП могут лежать механизм re-entry и триггерная активность вследствие нарушения функции автоматизма [12, 17].

Материалы и методы

Изучены спектральные характеристики ВСР в группах пациентов с ФП. Исследование выполнено на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» Департамента здравоохранения г. Москвы (отделение кардиореанимации). В качестве антиаритмической терапии применялся амиодарон в дозе 600 мг внутривенно капельно. Всего обследовано 117 больных с ФП. В исследование были включены пациенты, имеющие давность заболевания от 6 месяцев до 8 лет (персистирующая форма). У всех пациентов в качестве сопутствующего заболевания отмечена гипертоническая болезнь 3-й степени, 3-й стадии, риск — 4. В качестве сопутствующего заболевания у пациентов выявлены ишемическая

болезнь сердца (ИБС) и нарушения проведения и (или) инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Эти пациенты наряду с антиаритмическими препаратами получали соответствующую терапию. Всем пациентам проводили лабораторные исследования согласно стандартам обследования: общеклинические, гематологические, биохимические. Были проведены инструментальные исследования: рентгенография грудной клетки, эхокардиография, ЭКГ.

BCP изучали с помощью компьютерного комплекса Astocard (Россия) в соответствии с требованиями рабочей группы Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [16] на 5-минутных интервалах ЭКГ. Оценивались статистические, геометрические и спектральные показатели BCP [1]:

- NN — средняя продолжительность сердечного цикла, мс (NN означает ряд нормальных интервалов normal to normal с исключением экстрасистол);
- SDNN — стандартное отклонение сердечного цикла, мс. При коротких записях ЭКГ данный показатель оценивает короткие сердечные циклы;
- HRV — триангулярный индекс (величина, представляющая собой интеграл плотности распределения, то есть отношение общего числа RR интервалов к их максимуму), характеризующий общую вариабельность сердечных циклов;
- TINN — треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN, представляет собой ширину основания треугольника, полученного при аппроксимации распределения NN-интервалов методом наименьших квадратов;
- T — общая мощность спектра колебаний интервалов RR, мс²;
- VLF — мощность спектра интервалов RR в области очень низких частот 0,040–0,003 Гц (25–333 с), мс²;
- LF — мощность спектра интервалов RR в области низких частот 0,15–0,04 Гц (6,5–25,0 с), мс²;
- HF — мощность спектра интервалов RR в области высоких частот 0,40–0,15 Гц (2,5–6,5 с), мс²;
- % VLF — процент колебаний очень низких частот в общей мощности спектра;
- % LF — процент колебаний низких частот в общей мощности спектра;
- % HF — процент колебаний высоких частот в общей мощности спектра;
- LF/HF — симпатовагальный индекс, отражающий баланс симпатических и парасимпатических регуляторных влияний на сердце.

Результаты обрабатывали статистически методом дисперсионного анализа, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В спектре здорового человека, как свидетельствуют данные многочисленных исследований, преобладает мощность VLF, их доля составляет 60–70% и превышает доли

всех остальных составляющих спектра. Мощность HF (30–35%) преобладает над LF (5–15%). Коэффициент LF/HF равен 0,3–0,4 [5].

У пациентов с персистирующей формой ФП и без сопутствующих заболеваний на фоне терапии амиодароном доля очень медленных колебаний VLF не превышала половины от общей мощности спектра. При этом мощность быстрых колебаний HF была значительно увеличена и превышала мощность медленных колебаний LF в 1,5 раза. Следовательно, в этой группе пациентов преобладающая роль в регуляции деятельности сердца принадлежала блуждающему нерву.

При анализе геометрических показателей наблюдали подтверждение полученных при спектральном анализе данных. Триангулярный индекс в группе пациентов с персистирующей формой ФП достоверно превышал аналогичный показатель для группы пациентов с впервые выявленной ФП. Кроме того, частота сердечного ритма на фоне терапии амиодароном у пациентов с персистирующей формой ФП была достоверно меньше по сравнению с другой группой. Стандартное отклонение, отражающее разброс значений длины сердечного цикла и соответственно характеризующее вариабельность ритма сердца в группе пациентов с персистирующей формой ФП, было в два раза ниже, чем в группе пациентов с впервые развившейся ФП, что не совпадало со спектральными характеристиками указанных групп (табл. 1).

У пациентов с персистирующей формой ФП, страдающих ИБС и перенесших ИМ с нарушением проведения, на фоне терапии амиодароном наблюдалось превышение мощности LF над HF в пять раз, что свидетельствует о значительном возрастании роли симпатических влияний на деятельность сердца (рис. 1).

Таблица 1
Спектральные показатели вариабельности ритма сердца у пациентов с фибрилляцией предсердий без сопутствующих заболеваний на фоне терапии амиодароном (600 мг внутривенно капельно)

Спектральные показатели ВСР				
	VLF, %	LF, %	HF, %	LF/HF
Среднее значение	49,16	19,90	30,94	0,67
Стандартное отклонение	10,43	5,63	7,48	0,20
Статистические показатели ВСР				
	NN		SDNN	
Среднее значение	1123,94		28,90	
Стандартное отклонение	137,56		10,80	
Геометрические показатели ВСР				
	TINN		HRV	
Среднее значение	107,50		0,14	
Стандартное отклонение	13,36		0,0196	

Примечание: NN — средняя продолжительность сердечного цикла, мс; SDNN — стандартное отклонение сердечного цикла, мс; HRV — триангулярный индекс; TINN — треугольная интерполяция гистограммы интервалов NN.

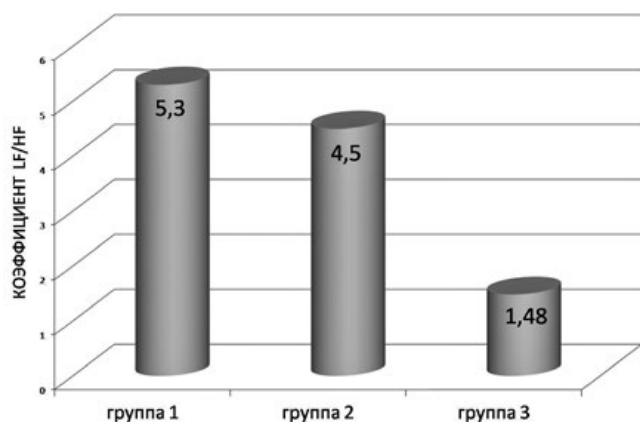


Рисунок 1. Изменение коэффициента LF/HF в различных группах пациентов с ФП на фоне терапии амиодароном (600 мг внутривенно капельно). Группа 1: пациенты с ИБС, перенесшие ИМ с нарушением проведения; группа 2: пациенты с ИБС, перенесшие ИМ без нарушения проведения; группа 3: пациенты с нарушением проведения.

Таблица 2
Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями на фоне терапии амиодароном (600 мг/кг внутривенно)

	Пациенты с персистирующей формой фибрилляции предсердий			
	VLF, %	LF, %	HF, %	LF/HF
Пациенты с ИБС, перенесшие ИМ с нарушением проведения (группа 1)				
Среднее значение	60,5	32,6	6,80	5,30
Стандартное отклонение	8,60	7,70	2,50	1,80
Пациенты с ИБС, перенесшие ИМ без нарушения проведения (группа 2)				
Среднее значение	69,90	24,10	5,90	4,50
Стандартное отклонение	10,80	9,10	3,10	2,29
Р между группами 1 и 2	0,0013	0,0008	0,349	0,1405
Пациенты с нарушением проведения (группа 3)				
Среднее значение	30,20	42,90	26,90	1,40
Стандартное отклонение	7,20	10,10	8,10	0,35
Р между группами 1 и 3	< 0,05	0,0005	< 0,05	< 0,05
Р между группами 2 и 3	< 0,05	< 0,05	< 0,05	0,0001

У пациентов с ИБС с перенесенным ИМ без нарушения проведения доля LF немного снижалась, что сопровождалось одновременным увеличением доли VLF. Доля HF не изменялась. Коэффициент LF/HF также уменьшался до 4,5.

В группе пациентов, имеющих только нарушения проведения (без ИБС и ИМ), тенденция снижения активности симпатических влияний на сердце сохранялась. В этой группе мощность HF возрастала с одновременным уменьшением мощности VLF, доля LF также несколько увеличивалась. Коэффициент LF/HF составлял всего 1,4, что свидетельствует о небольшом преобладании симпа-

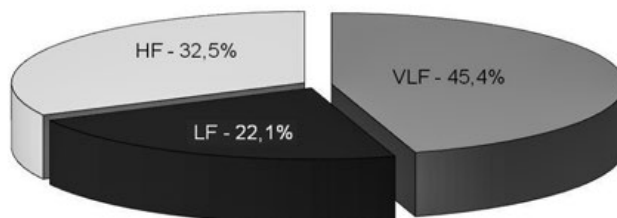


Рисунок 2. Спектральные показатели variability ритма сердца пациента с персистирующей формой фибрилляции предсердий и сахарным диабетом второго типа. Примечание: VLF — очень низкие частоты, мс²; LF — низкие частоты, мс²; HF — высокие частоты, мс².

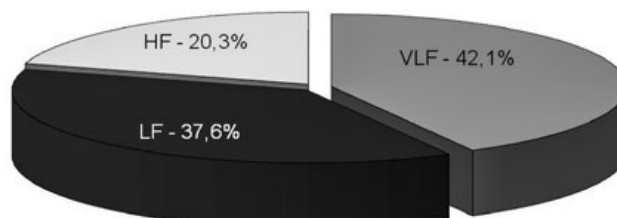


Рисунок 3. Спектральные показатели variability сердечного ритма пациента с часто рецидивирующей персистирующей формой фибрилляции предсердий. Примечание: VLF — очень низкие частоты, мс²; LF — низкие частоты, мс²; HF — высокие частоты, мс².

тической активности в спектре ВСР пациентов данной группы. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей формой ФП вышеуказанных групп представлены в табл. 2.

Таким образом, уменьшение количества неблагоприятных факторов (ИМ, ИБС и нарушения проведения) у пациентов с персистирующей ФП сопровождалось снижением симпатических влияний на деятельность сердца.

Клинические случаи

В исследование вошли пациенты с персистирующей формой ФП и СД второго типа, у которых наблюдалось необычное распределение спектральных характеристик ВСР, поэтому мы сочли нужным рассмотреть данные случаи отдельно. У первого пациента на фоне терапии амиодароном наблюдалось преобладающее влияние блуждающего нерва в регуляции хронотропной функции сердца. Коэффициент LF/HF был равен 0,69. Доля VLF, отражающих гуморальные влияния, составляла почти половину спектра (рис. 2).

У второго пациента наблюдались частые рецидивы приступов ФП, госпитализация проводилась каждый месяц в течение последних полутора лет. Спектр ВСР характеризовался возрастанием мощности LF до 37%, коэффициент LF/HF был равен 1,95. Таким образом, течение часто рецидивирующей формы ФП сопровождалось возрастанием симпатических влияний на сердце (рис. 3).

У третьего пациента, помимо персистирующей формы ФП и СД второго типа, диагностировался рецидивирующий рак прямой кишки. Для спектра ВСР этого пациента было характерно высокое значение мощности HF (79%), обусловленное значительным преобладанием влияния блуждающего нерва на деятельность сердца. Коэффициент LF/HF принимал минимальное значение

0,20. Доля VLF была равна всего 5,5%, что свидетельствует о резком снижении роли гуморальной регуляции в деятельности сердца (рис. 4).

В группу пациентов с персистирующей формой ФП был включен больной с митральным пороком сердца, развившимся на фоне ревматизма. В структуре спектра ВСП указанного пациента большую долю занимали VLF. Преобладающее влияние принадлежало симпатической нервной системе, коэффициент LF/HF был равен 2,8. Доля HF не превышала 10% (рис. 5).

Также среди пациентов с персистирующей формой ФП был пациент 46 лет, который злоупотреблял алкоголем и выкуривал по две пачки сигарет в день. Доля HF в структуре спектра была понижена до 6,7%, и симпатические влияния превышали парасимпатические в 5,6 раза. Доля VLF составляла больше половины мощности всего спектра, что свидетельствует о сохраненной ведущей роли гуморальной регуляции в хронотропной функции сердца (рис. 6).

В данной группе больных с персистирующей формой ФП был пациент с сопутствующей патологией — гипертиреозом. Доля VLF составляла более половины общей мощности спектра, мощность LF превышала таковую HF в 1,4 раза. Эти результаты свидетельствуют о том, что у данного пациента была сохранена ведущая роль гуморальной системы в регуляции деятельности сердца, симпатические влияния преобладали над парасимпатическими (рис. 7).

Показано, что электрофизиологический механизм ФП заключается в циркуляции волны возбуждения или re-entry [13, 17]. В последнее время установлена важная роль блуждающего нерва в возникновении ФП и особенно в поддержании ФП [7, 14]. Вследствие выявленной важной роли вегетативной нервной системы в возникновении пароксизмальной формы ФП необходимо учитывать это обстоятельство при лекарственной терапии [9]. Как показали исследования, приступы пароксизмальной ФП чаще возникают ночью, когда возрастает влияние блуждающего нерва на сердце [3]. Это не согласуется с общепринятым мнением о ведущей роли симпатической нервной системы в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Данное обстоятельство необходимо принимать во внимание при терапии и профилактике ФП.

В заключении рабочей группы экспертов, занимающихся изучением механизмов аритмий и их лекарственного лечения (Sicilian gambit), рефрактерному периоду предсердий отведена роль уязвимого параметра при ФП [16]. Эксперты отмечают значимость дисперсии рефрактерности и нарушения проведения возбуждения по предсердиям в развитии ФП. Как было показано в экспериментальных исследованиях, укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий может возникать при повышении тонуса как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Однако повышение тонуса блуждающего нерва сопровождается возрастанием дисперсии рефрактерности, что и приводит к возникновению ФП. Удлинение эффек-

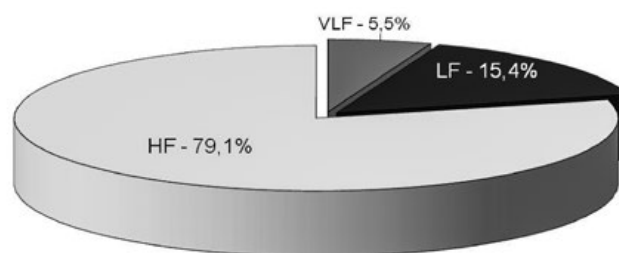


Рисунок 4. Спектральные показатели variability сердечного ритма пациента с персистирующей формой фибрилляции предсердий, сахарным диабетом второго типа и рецидивирующим раком прямой кишки.

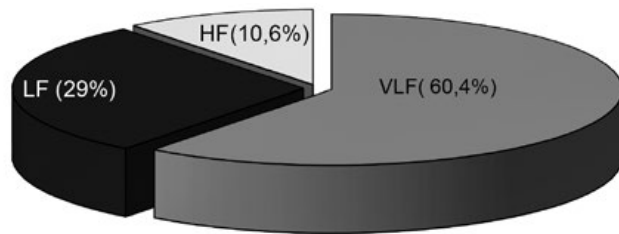


Рисунок 5. Спектральные показатели variability сердечного ритма пациента с персистирующей формой ФП на фоне митрального порока сердца.

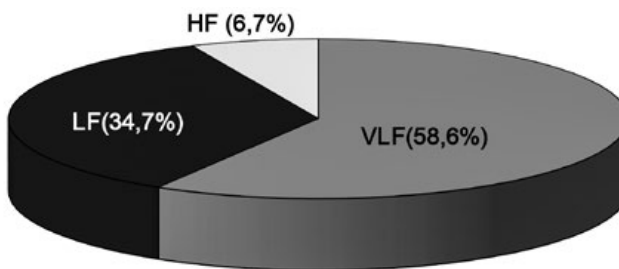


Рисунок 6. Спектральные показатели variability сердечного ритма пациента с персистирующей формой ФП, злоупотребляющего алкоголем и курением.

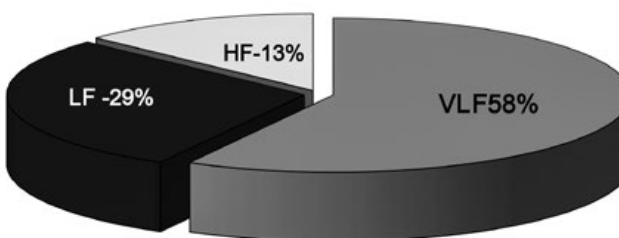


Рисунок 7. Спектральные показатели variability сердечного ритма пациента с персистирующей формой ФП на фоне гипертиреоза.

тивного рефрактерного периода предсердий с помощью антиаритмических препаратов III класса лежит в основе их эффективности при ФП.

Из вышесказанного следует, что лечение ФП в настоящее время является серьезной проблемой. Приведенные данные свидетельствуют о том, что наиболее предпочтительным является подбор антиаритмических препаратов с учетом индивидуальной клинической формы ФП и конкретных патогенетических факторов [10, 11, 15]. Для оценки состояния вегетативной нервной системы и ее роли в регуляции деятельности сердца будет полезно использование спектрального анализа ВСП.

Заключение

На фоне терапии амиодароном у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в структуре спектра variability сердечного ритма мощность быстрых частот превышает таковую медленных, что свидетельствует о преимущественном влиянии блуждающего нерва на миокард. Было установлено, что наличие у пациентов ИБС, ИМ (в анамнезе), а также нарушений проведения в обеих группах сопровождалось увеличением симпатической активности, причем чем больше присутствовало негативных факторов, тем сильнее было влияние симпатической нервной системы.

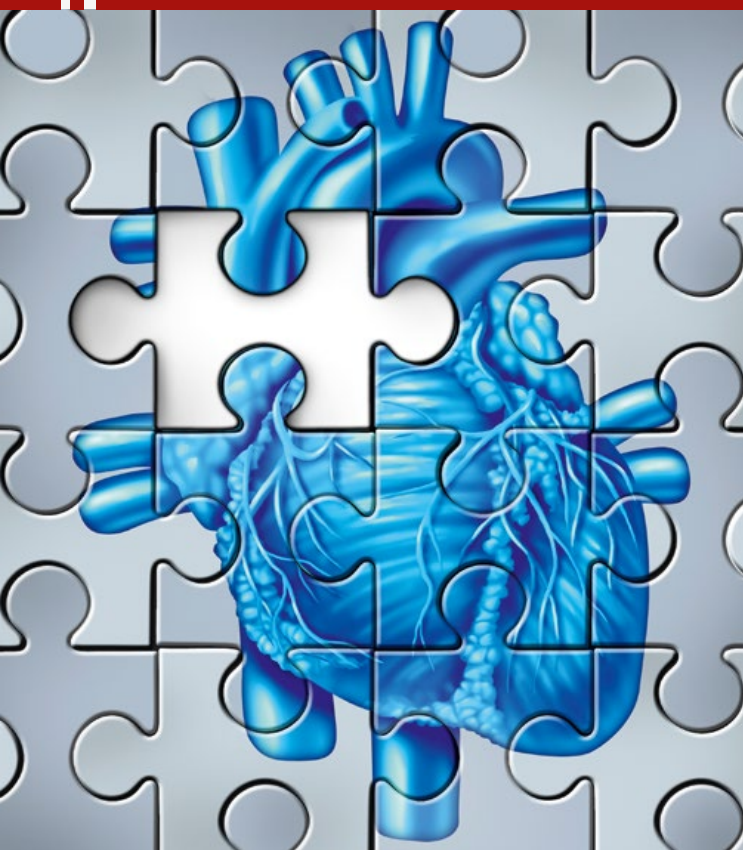
Список литературы

1. Баевский Р. М., Иванов И. И., Чирейкин Л. В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 65–87.
2. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе // М. Наука. 1984.
3. Искендеров Б. Г., Рахматуллин Ф. К. Структурные и электрофизиологические показатели функции сердца при пароксизмальной мерцательной аритмии // Терапевтический архив. 2001. № 12. С. 52–56.
4. Кринский В. И., Михайлов А. С. Автоволны // М. Знание. 1984.
5. Флейшман А. Н., Филимонов С. Н., Климина Н. В. Новый способ подбора препаратов для лечения артериальной гипертензии на основе спектрального анализа variability ритма сердца // Терапевтический архив. 2001. № 12. С. 33–39.
6. Явлов И. С., Грацианский Н. А., Зуйков Ю. А. Variability ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания. Обзор // Кардиология. 1997. № 2. С. 61–69.
7. Akselrod S., Eds M. Malik, Camm A. J. Components of heart rate variability. Basis studies. In: Heart Rate Variability // Armonk. N. Y. Futura Publishing. Comp. Inc. 1995. P. 147–163.
8. Akselrod S., Gordon D., Madwed J. B. Hemodynamic regulation: Investigation by spectral analysis // Am. J. Physiol. 1985. Vol. 249. P. 867–875.
9. Gal P., Elvan A., Rossi P. Effect of parasympathetic nerve stimulation on atrial and atrioventricular nodal electrophysiological characteristics // Int. J. Cardiol. 2016. Vol. 205. P. 83–85.
10. Hanley C. M., Robinson V. M., Peter R., Kowey P. R. Status of Antiarrhythmic Drug Development for Atrial Fibrillation. New Drugs and New Molecular Mechanisms // Circ. Arrhythm Electrophysiol. 2016. Vol. 9, N3. P. 1–9.
11. Hohendanner F., Heinzel F. R., Blaschke F. Pathophysiological and therapeutic implications in patients with atrial fibrillation and heart failure // Heart Fail Rev. 2018. Vol. 23, N1. P. 27–36.
12. Jais P., Haïssaguerre M., Shah D. C. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation // Circulation. 1997. Vol. 95, N3. P. 572–576.
13. Kirchhof P. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network // European Heart Rhythm Association consensus conference. Europace. 2016. Vol. 18, N1. P. 37–50.
14. Lok N. S., Lau C. P. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. 1998. Vol. 21, N2. P. 386–395.
15. Patel P. A., Ali N., Hogarth A. Management strategies for atrial fibrillation // J. R. Soc. Med. 2017. Vol. 110, N1. P. 13–22.
16. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use. // Circulation. 1996. Vol. N93. P. 1043–1065.
17. Wang Z., Page P., Nattel S. Mechanism of flecainide's antiarrhythmic action in experimental atrial fibrillation // Circ. Res. 1992. Vol. 71, N2. P. 271–287.

Для цитирования. Попова Е. П., Богова О. Т., Пузин С. Н., Сычев Д. А., Фисенко В. П. Спектральные показатели variability сердечного ритма у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне терапии амиодароном: клиническое наблюдение // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 18–22.



Конгресс с международным участием «Сердечная недостаточность 2019»



Даты проведения: с 06.12.2019 по 07.12.2019

Начало регистрации: 27.03.2019

Окончание регистрации: 30.11.2019

Место проведения: Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, ул. Международная, д. 16, Конгресс-холл (ранее 20 зал) (метро Мякинино, выход из первого вагона, проход непосредственно из метро)

На конгрессе будут представлены последние научные данные и практические рекомендации по широкому спектру вопросов, касающихся профилактики, диагностики и лечения сердечной недостаточности. На конгрессе вас ждут авторские лекции и дискуссии российских и иностранных специалистов с мировым именем, практические семинары по инструментальной диагностике и организации реабилитации и контроля за пациентами. Будут организованы междисциплинарные симпозиумы с ведущими научными обществами, посвященными коморбидной патологии.



Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями

Л. Д. Хидирова, к.м.н., доцент кафедры
Д. А. Яхонтов, д.м.н., проф. кафедры

Кафедра фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Новосибирск

Assessment of progression of atrial fibrillation in middle-aged individuals with hypertension in combination with comorbid extracardiac diseases

L. D. Khidirova, D. A. Yakhontov
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель. Оценить прогрессирование фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями. **Материалы и методы.** В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 пациентов 45–65 лет с фибрилляцией предсердий (пароксизмальная и персистирующая формы) при гипертонической болезни в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарный диабет ($n = 40$), тиреотоксикоз ($n = 42$), гипотиреоз ($n = 59$), абдоминальное ожирение ($n = 64$) и хроническая обструктивная болезнь легких ($n = 47$). Группу контроля составили 56 больных АГ + ФП без сопутствующих экстракардиальных заболеваний. Уровень ММР-9 определялся с помощью тест-системы Human MMP-9 (total) Immunoassay (США); NT-proBNP — с использованием набора реагентов «NTproBNP-ИФА-Бест»; галектина-3 — методом ИФА — Bender MedSystems GmbH, (Австрия). Эхокардиография проводилась с помощью аппарата Acuson Aspen (США), суточное мониторирование ЭКГ — холтеровской системы Schiller Medilog. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio 0.99.879 (RStudio, США). **Результаты.** У больных с гипертонической болезнью и фибрилляцией предсердий прогностически наиболее неблагоприятным в отношении прогрессирования ФП является сочетание с сахарным диабетом ($p = 0,041$), абдоминальным ожирением ($p = 0,004$). В группах больных сахарным диабетом, гипотиреозом и абдоминальным ожирением оказались наиболее выраженными показатели диастолической дисфункции левого желудочка: E/A, ИММЛЖ (мужчины); размер левого предсердия и конечно-диастолический размер левого желудочка увеличены во всех клинических группах. Показано прогностическое значение биомаркеров фиброза и ремоделирования галектина-3 и ММР-9, и NT-proBNP в прогрессировании фибрилляции предсердий у больных с гипертонической болезнью в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. **Заключение.** Нет сомнений в том, что при гипертонической болезни в основе декомпенсации длительно гипертрофированного миокарда лежит нарушение сбалансированности роста различных его структур и формирования фиброза и дистрофии миокарда, что нашло подтверждение в настоящем исследовании. Обнаруженные повышенные уровни ММР-9, галектина-3 и NT-proBNP, а также ультразвуковые признаки ремоделирования миокарда подтвердили, что статистически значимо влияют на прогрессирование фибрилляции предсердий. В связи с этим необходим персонализированный подход к пациенту с фибрилляцией предсердий в сочетании с коморбидной патологией, особенно у лиц среднего возраста на этапе формирования коморбидности, в условиях полученной диагностической информации электрической функции сердца и оценки функциональных возможностей ССС при переходе ее на различные уровни функционирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, коморбидная патология.

Summary

Purpose. To assess the progression of atrial fibrillation in middle-aged people with hypertension in combination with comorbid extracardiac diseases. **Materials and methods.** In an observational cohort study, 308 patients aged 45–65 years with atrial fibrillation (paroxysmal and persistent forms) with hypertension in combination with extracardiac pathology were observed: diabetes mellitus ($n = 40$), thyrotoxicosis ($n = 42$), hypothyroidism ($n = 59$), abdominal obesity ($n = 64$) and chronic obstructive pulmonary disease ($n = 47$). The control group consisted of 56 patients with hypertension + AF without concomitant extracardiac disease. The level of MMP-9 was determined using the Human MMP-9 (total) Immunoassay test-system (USA); NT-proBNP — using the NTproBNP-IFA-Best reagent kit; galectin-3 — with ELISA — Bender MedSystems (Austria). Echocardiography was performed using an Acuson Aspen apparatus (USA), 24-hour ECG monitoring with Schiller Medilog Holter system. All statistical calculations were carried out in the program Rstudio 0.99.879 (RStudio, USA). **Results.** In patients with hypertension and atrial fibrillation, the combination of diabetes mellitus ($p = 0,041$) and abdominal obesity ($p = 0,004$) is the most prognostic factor for AF progression. In groups of patients with diabetes mellitus, hypothyroidism and abdominal obesity, the most pronounced indicators of diastolic dysfunction of the left ventricle were: E/A, LVMI (men); the size of the left atrium and the end-diastolic size of the left ventricle are increased in all clinical groups. The prognostic value of biomarkers of fibrosis and remodeling of galectin-3 and MMP-9, and NT-proBNP in the progression of atrial fibrillation in patients with hypertension in combination with extracardiac diseases is shown. **Conclusion.** There is no doubt that in case of hypertension, the decompensation of long-term hypertrophic myocardium is based on a violation of the balanced growth of its various structures and the formation of fibrosis and myocardial dystrophy, which was confirmed in the present study. The detected elevated levels of MMP-9, galectin-3 and NT-proBNP, as well as ultrasonic signs of myocardial remodeling, confirmed that they statistically significantly affect the progression of atrial fibrillation. In this regard, a personalized approach to a patient with atrial fibrillation in combination with comorbid pathology is required, especially in middle-aged people at the stage of comorbidity formation, under the conditions of received diagnostic information on the electrical function of the heart and assessment of the functional capabilities of CVS during its transition to various levels of functioning.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, comorbid pathology.

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее часто встречающихся и клинически значимых сердечных аритмий. По некоторым прогнозам, распространенность ФП в возрастной группе 55 лет и старше к 2060 году может увеличиться более чем в два раза по сравнению с 2000-м [1]. Распространенность ФП не может быть объяснена лишь увеличением продолжительности жизни людей, более частым поражением клапанов сердца или ростом распространенности инфаркта миокарда [2].

Несмотря на то что фибрилляция предсердий встречается у лиц с различными проявлениями ишемической болезни сердца, все чаще она диагностируется и у больных артериальной гипертензией, не страдающих ишемической болезнью сердца [3].

Эпидемиологические исследования представляют данные, которые доказывают выраженное повышение распространенности ФП. По данным клинического исследования ATRIA, к 2050 году у каждого третьего в Европе будет отмечаться ФП [5]. Важным является частое выявление этой формы аритмии у лиц молодого и среднего возраста. Доказательство тому — данные клинического исследования GARFIELD AF, где 62 % больных были моложе 75 лет; исследование GLORIA-AF, в котором 61 % больных были моложе 75 лет, и ATRIA, где 55 % больных были моложе 75 лет [6].

В последние годы все больше клинических исследований проводится с целью профилактики инсульта у больных ФП, что дает возможность получить дополнительную информацию по развитию ФП, ее прогрессированию и влиянию на развитие сердечно-сосудистых осложнений. Эксперты говорят, что в клиническом исследовании RE-LY участвовало 62 % пациентов в возрасте менее 75 лет, в исследовании ROCKET-AF — 60 % больных, в ARISTOTLE — 69 % и в ENGAGE-AF — 60 % пациентов моложе 75 лет [7].

В настоящее время ГБ, и ФП, и коморбидные заболевания (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, гипотиреоз, тиреотоксикоз и абдоминальное ожирение) часто встречаются в клинике внутренних болезней [8]. Важным аспектом

формирования кардиоваскулярных осложнений при ФП являются эндотелиальная дисфункция и фиброз миокарда. Патогенетический каскад нарушений, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции, также связанный с хронической гипоксией и оксидантным стрессом, подробно описывается в соответствующем разделе. Прогрессирование ФП и аритмий в целом является актуальным вопросом современной кардиологии. Под термином «прогрессирование ФП» понимают процесс неуклонного развития пароксизмальной формы ФП в направлении хронической формы [9]. Такого рода нарушения формируют собой субстрат ФП, вызывая фиброз.

В последние годы маркеру фиброза и ремоделирования галектину-3 уделяют особое внимание [10]. Галектин-3 усиливает провоспалительные сигналы, обладая хемотаксическими свойствами по отношению к макрофагам и моноцитам, индуцирует адгезию нейтрофилов и выделение провоспалительных факторов лейкоцитов, участвует в фагоцитозе нейтрофилов макрофагами [11].

Данные о том, что любая аритмия в целом имеет тенденцию к прогрессии, известны, но в связи с ростом числа заболеваемости ФП в популяции и предположениями о том, что число новых случаев диагностирования этой патологии будет только нарастать, интерес к выявлению маркеров или предикторов развития и прогрессирования ФП привлек внимание к этой проблеме. Также немаловажным является тот факт, что пациенты, вошедшие в стадию прогрессирования ФП, имеют значительно большие риски развития осложнений [12]. Доказано, что патогенетическим субстратом прогрессирования ФП является структурное и электрофизиологическое изменение миокарда предсердий и процесс ремоделирования запускается задолго до развития первых пароксизмов ФП, и впоследствии после их единичного дебюта неуклонно нарастают частота и длительность пароксизма, то есть развивается персистирующая форма [13].

Цель исследования: оценить прогрессирование фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при

гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями.

Материалы и методы

В обсервационном когортном исследовании наблюдалось 308 пациентов 45–60 лет с фибрилляцией предсердий (пароксизмальная и персистирующая формы) и артериальной гипертензией в сочетании с экстракардиальной патологией: сахарный диабет (СД; $n = 40$), тиреотоксикоз (ТТЗ; $n = 42$), гипотиреоз (ГТ; $n = 59$), абдоминальное ожирение (АО; $n = 64$) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ; $n = 47$). Группу контроля составили 56 больных АГ + ФП без сопутствующих экстракардиальных заболеваний. Таким образом, наблюдалось шесть групп: ФП/АГ, ФП/АГ + СД, ФП/АГ + ГТ, ФП/АГ + ТТЗ, ФП/АГ + АО, ФП/АГ + ХОБЛ. Далее они будут описываться по сопутствующей патологии. Все испытуемые подписали добровольное информированное соглашение (протокол № 109 от 20.09.2017). Уровень ММР-9 определялся с помощью тест-системы Human MMP-9 (total) Immunoassay (США); NT-proBNP — с использованием набора реагентов «NTproBNP-ИФА-Бест»; галектина-3 — методом ИФА — Bender MedSystems (Австрия). Статистический анализ: проводилась проверка числовых данных на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения непрерывных данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение бинарных и категориальных показателей проводилось точным двухсторонним критерием Фишера. Все статистические расчеты проводились в программе Rstudio 0.99.879 (Rstudio, США).

Результаты и обсуждение

Оценка прогрессирования ФП проводилась анализом частоты приступов фибрилляции предсердий в течение года. Выявлено, что у более 50 % пациентов с экстракардиальными заболеваниями отмечалось увеличение частоты пароксизмов более чем на 20 % (СД — 76 %; ХОБЛ — 63 %; ГТ — 57 %; ТТЗ — 64 %; АО — 58 %), а у группы больных без сопутствующей патологии частота пароксизмов была менее 20 % (ФП/ГБ — 17 %).

В сравнительном анализе представленных клинических групп установлено, что переход пароксизмальной ФП в хроническую ФП, также являющийся критерием прогрессирования, в группе больных с АО произошел в среднем через 5,5 (3; 7) месяца, ($p = 0,004$); в группе больных с СД — через 4 (3; 7) месяца, также значимо быстрее, чем в группе сравнения ($p = 0,041$), а в группе больных ХОБЛ значимо чаще ($p = 0,001$) — из пароксизмальной ФП в персистирующую ФП. Больные ТТЗ, как описывалось в результатах первого этапа исследования, имеют иные патогенетические пути, связанные с развитием дистрофии миокарда, отличающие ее от остальных коморбидных групп, у которых основной путь ремоделирования — это гипертрофия левого желудочка. Но, как и у всех остальных клинических групп, развитие экстракардиального заболевания произошло на фоне ГБ. Необходимо отметить, что стаж гипертонии у всех больных был более 5 лет. Трансформация пароксизмальной формы в хроническую у больных с ТТЗ отмечена через 5,8 месяца (4,5; 11) ($p < 0,001$), что статистически значимо по отношению к группе сравнения (рис. 1).

Для оценки факторов, вызывающих прогрессирование ФП в модели логистической регрессии, оценивались все сопутствующие заболевания. Установлено, что у больных СД в 3,05 (1,36; 5,28) раза выше риск прогрессирования ФП. Неоднократно в литературе сообщалось, что когорта больных СД — наиболее сложная клинически и патогенетически [14]. Согласно данным ВОЗ, СД повышает смертность в 2–3 раза и уменьшает продолжительность жизни на 10–30% [4, 5]. Поражения сердечно-сосудистой системы являются причиной смерти 75–80% больных СД. В рекомендациях Европейского общества кардиологов подчеркивается, что СД нередко сочетается с ФП. Установлено, что частота СД у больных с ФП составляет 13,1% [15]. Риск развития ФП при наличии СД существенно возрастает [16]. Все эти явления связаны с фиброзом и ремоделированием миокарда, которые способствуют прогрессированию ФП.

Интересно, что при оценке маркеров фиброза и ремоделирования

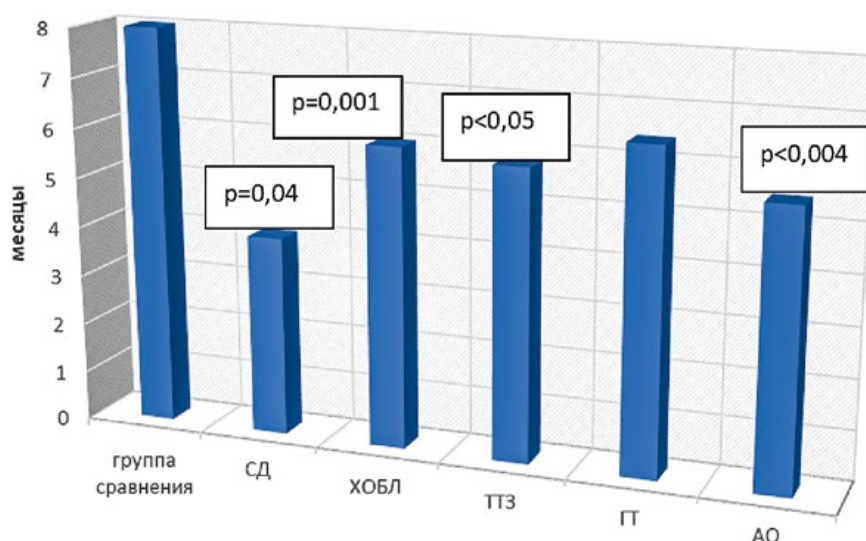


Рисунок 1. Прогрессирование фибрилляции предсердий в течение года, где p — достоверность различий по отношению к группе сравнения.

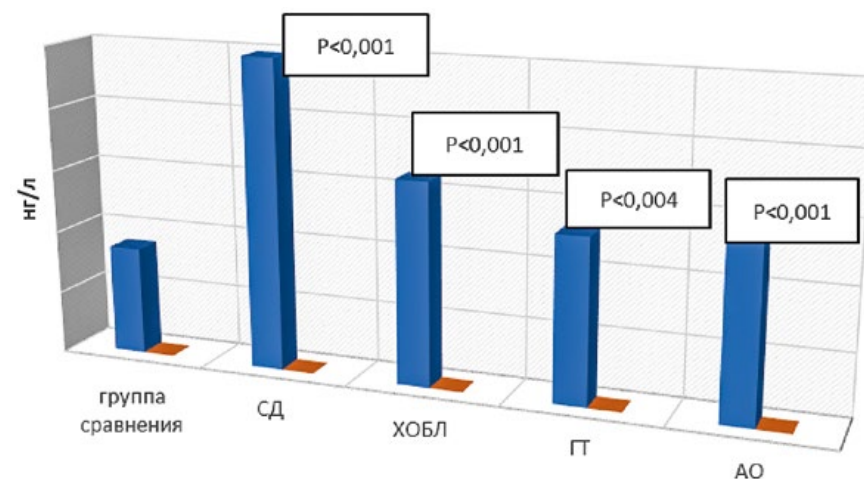


Рисунок 2. Уровень галектина-3 в сыворотке крови, где p — достоверность различий по отношению к группе сравнения.

ММП-9, галектина-3 и NT-proBNP была установлена статистическая значимость в отношении не всех маркеров. Так, уровень ММП-9 был повышен в группах больных СД (427 нг/мл [313,25; 659,3]) и АО (711 нг/мл [412,3; 834,5]). Концентрация галектина-3, который является субстратом для ММП-9, была повышена во всех клинических группах по сравнению с больными без сопутствующих заболеваний, в то время как уровень NT-proBNP укладывался в рекомендуемый референсный интервал во всех представленных клинических группах, но у больных СД, ХОБЛ, ГТ и АО обнаружены повышенные значения (16,9% больных имели значения выше референсных). Уровень галектина-3 в сыворотке крови был повышен в этих же группах, но в сравнительной

характеристике с больными без сопутствующих заболеваний этот показатель показал статистически значимое повышение, кроме группы больных с ТТЗ. Эти же клинические группы в большей степени были подвержены прогрессированию ФП (рис. 2).

Так как частота значимого повышения маркеров фиброза ММП-9, галектина-3 и скорость прогрессирования ФП были выявлены в одних и тех же группах (СД и АО), проведен корреляционный анализ для установления взаимосвязей этих двух показателей. Установлено, что в группе СД $r = 0,12$ ($p = 0,472$), а в группе АО $r = -0,05$ ($p = 0,769$). Если $r < 0,3$, считается, что она очень слабая или нет корреляции, к тому же везде $p > 0,050$, везде корреляции статистически незначимые. В этом случае надо строить

Таблица
Модели логистической регрессии прогрессирования фибрилляции предсердий

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р	ОШ [95% ДИ]	р
Однофакторные модели			Полная многофакторная модель		Оптимальная многофакторная модель	
Возраст, лет	0,98 [0,95; 1,01]	0,194	0,99 [0,95; 1,04]	0,788	—	—
Пол муж.	0,62 [0,37; 1,05]	0,077	—	—	—	—
Пол жен.	1,6 [0,95; 2,71]	0,077	—	—	—	—
ХСН, стадия	1,39 [0,99; 1,96]	0,059	—	—	—	—
ХСН ФК (NYHA)	1,36 [1,03; 1,82]	0,035*	1,1 [0,79; 1,53]	0,580	—	—
ЧСС	0,99 [0,96; 1,02]	0,338	—	—	—	—
САД	1 [0,98; 1,01]	0,721	—	—	—	—
ДАД	0,99 [0,97; 1,02]	0,599	—	—	—	—
ИММЛЖ	0,98 [0,97; 1]	0,013*	0,98 [0,97; 1]	0,049*	0,98 [0,97; 1]	0,042*
ЛП	2,18 [1,35; 3,62]	0,002*	2,46 [1,43; 4,35]	0,001*	2,67 [1,58; 4,65]	< 0,001*
КДР	1,98 [0,62; 1,54]	0,048*	—	—	—	—
ДАЛЖ, (Е/А)	2,17 [1,34; 3,61]	0,002*	2,45 [1,44; 4,34]	0,001*	2,66 [1,58; 4,64]	0,003*
ФВ	1 [0,97; 0,4]	0,880	—	—	—	—
Галектин-3	1,002 [1,0007; 1,004]	0,012*	1,003 [1,0002; 1,0070]	0,011*	1,003 [1,0006; 1,0050]	0,016*
ММП-9	0,16 [0,01; 0,83]	0,083	0,17 [0,01; 0,94]	0,099	0,12 [0,01; 0,64]	0,045*
Мочевая кислота	1 [1; 1]	0,068	0,9985 [0,997; 1,005]	0,155	0,998 [0,996; 1,0004]	
ДевIANс пустой модели без предикторов			261,07 на 200 df			
ДевIANс полной модели			195,42 на 184 df		197,38 на 190 df	
Информационный критерий AIC			229,42		219,38	

Примечание: * — статистически значимые предикторы; ∞ — числа, большие 1 млн.

многофакторную модель линейной регрессии, где проверяются все показатели на предмет связи с продолжительностью ФП.

Для установления факторов, которые влияют на развитие прогрессирования ФП, проводился регрессионный анализ. Так, путем построения моделей однофакторной и многофакторной регрессии установили предикторы прогрессирования ФП. Оценивались: стадия ХСН и ФК по NYHA; данные Эхо-КГ; биохимические маркеры ремоделирования ММП-9, галектин-3 и NT-proBNP; показатели гемодинамики ЧСС, САД, ДАД; мочевая кислота.

Из однофакторной модели для всех возможных предикторов отбирались модели с достигнутым уровнем значимости $p < 0,2$, а для устранения негативного влияния коллинеарности предикторов связь между предикторами рассчитывалась с помощью коэффициентов корреляции Спирмана. Считалось, что коэффициенты корреляции Спирмана, по модулю большие 0,35, указывают на наличие связи между предикторами. Из групп связанных предикторов в модели многофакторных линейных регрессий выбирался предиктор с самым малым достигнутым уровнем значимости в однофакторной модели логистической регрессии для

одного предиктора. Оптимальные модели линейных регрессий строились методами прямого и обратного шага минимизацией информационного критерия Акаике (AIC). Таким образом, выявлены отдельные статистически значимые предикторы прогрессирования ФП: ХСН ФК ($p = 0,035$), с увеличением ХСН ФК на один ФК риск прогрессирования ФП повышается в 1,36 (1,03; 1,82) раза. При построении многофакторной модели логистической регрессии в полную модель включались коварианты с коэффициентами корреляции по модулю меньшим 0,5. Установлено наличие связанных, действующих мультипликативно, статистически значимых предикторов прогрессирования ФП. Это показатели ремоделирования: галектин-3, повышение которого на 1 нг/л увеличивает риск прогрессирования в 1,003 (1,0006; 1,0050) раза ($p = 0,016$); ЛП ($p < 0,001$) — с увеличением 1 см риск увеличивается в 2,67 (1,58; 4,65) раза; ИММЛЖ — увеличение которого на 1 г/м² повышает риск прогрессирования ФП в 0,9 раза; показатель воспаления — с увеличением IL-6 на 1 пг/л риск увеличивается в 0,6 раза; маркер сосудистой жесткости ММП-9 — увеличение на 1 н/мл повышает риск прогрессирования в 0,16 раза (см. табл.).

Заключение

Говоря о вопросах, касающихся патогенетических аспектов прогрессирования фибрилляции предсердий, которые определяют степень выраженности клинических проявлений ФП при сопутствующих экстракардиальных заболеваниях, надо отметить, что они неоднозначны. Нет сомнений в том, что при гипертонической болезни в основе декомпенсации длительно гипертрофированного миокарда лежит нарушение сбалансированности роста различных его структур и формирования фиброза и дистрофии миокарда, что нашло подтверждение в настоящем исследовании. Обнаруженные повышенные уровни ММП-9, галектина-3 и NT-proBNP, а также ультразвуковые признаки ремоделирования миокарда подтвердили, что статистически значимо влияют на прогрессирование фибрилляции предсердий. В связи с этим необходим персонализированный подход к пациенту с фибрилляцией предсердий в сочетании с коморбидной патологией, особенно у лиц среднего возраста, на этапе формирования коморбидности в условиях полученной диагностической информации электрической функции сердца и оценки функциональных возможностей CCC при переходе ее на различные уровни функционирования.

Финансовой поддержки со стороны компаний — производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили. Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

- Shlyakhto V., Ezhov A. V., Zenin S. A., Kozioleva N. A., Korennova O. Y., Novikova T. N., Protasov K. V., Sumin M. N., Chumakova G. A., Lip G., Huisman M. V., Rothman K. J. Clinical portrait of the atrial fibrillation patient in Russian Federation. data from the global registry Gloria AF. *Russian Journal of Cardiology*. 2017; (9): 21–27. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-9-138-142/
- Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2017; 7 (147): 7–86. doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86.
- Proietti M., Laroche C., Nieuwlaet R., Crijns H.-J.G.M., Maggioni A. P. S. Lane D. A., Boriani G., Lip G. Y. H.; EORP-AF General Pilot Registry; Euro Heart Survey on AF Investigators. Increased burden of comorbidities and risk of cardiovascular death in atrial fibrillation patients in Europe over ten years: A comparison between EORP-AF pilot and EHS-AF registries. *Eur J Intern Med*. 2018. doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.016.
- Apostolakis S., Sullivan R. M., Olshansky B., Lip G. Y. Left ventricular geometry and outcomes in patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Trial. *Int J Cardiol*. 2014; 170 (3): 3038. doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.002.
- Weijls B., Pisters R., Nieuwlaet R., Breithardt G., Le Heuzey J. Y., Vardas P. E., Limantoro I., Schotten U., Lip G. Y., Crijns H. J. Idiopathic atrial fibrillation revisited in a large longitudinal clinical cohort *Europace*. 2012; 14 (2): 184–90. doi.org/10.1093/europace/eur379.
- Ogawa H., An Y., Ikeda S., Aono Y., https://doi.org/K., Ishii M., Iguchi M., Masunaga N., Esato M., Tsuji H., Wada H., Hasegawa K., Abe M., Lip G. Y. H., Akao M.; Fushimi AF Registry Investigators. Progression From Paroxysmal to Sustained Atrial Fibrillation Is Associated With Increased Adverse Events. *Stroke*. October 2018; 49 (10): 2301–2308. doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021396.
- Ezekowitz M. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran / M. Ezekowitz [et al]. // *Am Heart J*. — 2009. — Vol. — 157 (5). — P: 805–810.
- Patel M. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. / [et al] // *N Engl* — 2011; 36 (10): 883–91.
- Boitsov S. A., Samorodskaya I. V. Mortality and loss of life as a result of cardiovascular premature deaths. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13 (2): 4–11. (In Russ.) doi.org/10.15829/1728-8800-2014-2-4-11.
- Ageev F. G., Azizova A. G. Galectin-3 — new biomarker for heart failure. *Heart failure* 2011; 12: 108–14. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015, Vol. 3, No. 3, 50–5. DOI: 10.12691/ajcmr-3-3-4.
- Ochieng J., Furtak V., Lukyanov P. Extracellular functions of galectin-3 // *Glycoconj J*. 2014; 19:527–535. doi.org/10.1124/jpet.114.218370.
- Castiglioni P., Lazzeroni D., Coruzzi P., Faini A. Corrigendum to: Multifractal-Multiscale Analysis of Cardiovascular Signals: A DFA-Based Characterization of Blood Pressure and Heart-Rate Complexity by Gender. *Complexity*. 2018; 2018: 4801924. doi.org/10.1155/2018/5426860.
- Drapkina O. M., Emelyanov A. V. Fibrosis and atrial fibrillation — mechanisms and treatment. *Arterial hypertension*. 2013; 19 (6): 487–494. (In Russ.) *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015; 3 (3): 50–54. doi: 10.12691/ajcmr-3-3-4.
- Schnabel R. B., Yin X., Gona P., Larson M. G., Beiser A. S., McManus D. D., Newton-Cheh C., Lubitz S. A., Magnani J. W., Ellinor P. T., Seshadri S., Wolf P. A., Vasan R. S., Benjamin E. J., Levy D. 50-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. Jul 11; 386 (9989): 154–62. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8.
- Katritsis D. G., Boriani G., Cosio F. G., Hindricks G., Jais P., Josephson M. E., Keegan R., Kim Y. H., Knight B. P., Kuck K. H., Lane D. A., Lip G. Y. H., Malmborg H., Oral H., Pappone C., Themistoclakis S., Wood K. A., Blomström-Lundqvist C. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *European Heart Journal*. 39 (16), 1442–1445. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw455.
- Sedykh D. Y., Kazantsev A. N., Tarasov R. S., Kashalov V. V., Volkov A. N., Grachev K. I., Shabayev A. R., Barbarash O. L. Predictors of Progressive Course of Multifocal Atherosclerosis in Patients With Myocardial Infarction. *Kardiologia*. 2019; 59 (5): 36–44. (In Russ.) doi.org/10.18087/cardio.2019.5.10257.

Для цитирования. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А. Оценка прогрессирования фибрилляции предсердий у лиц среднего возраста при гипертонической болезни в сочетании с коморбидными экстракардиальными заболеваниями // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 23–27.



Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2019»

Уважаемые коллеги!

Евразийская ассоциация кардиологов и Российское медицинское общество по артериальной гипертензии при поддержке всех национальных обществ кардиологов стран Евразии организует в г. Москве (Россия) с 16 по 17 октября 2019 года международную конференцию.

Научная программа конференции будет посвящена сложным вопросам кардиологической науки в мире: от вопросов физиологии и генетики до самых современных вопросов профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, развитию и применению инновационных медицинских технологий в кардиологии, проблемам и перспективам лабораторной и инструментальной диагностики, доказательной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, проблемам горной медицины, повышению качества кардиологической помощи населению. Особый акцент будет сделан на мало проработанные вопросы на стыке различных направлений: пульмонологии, хирургии, онкологии, гинекологии и даже стоматологии.

В рамках конференции будут представлены

- Клинические рекомендации по диагностике и лечению миокардитов 2019
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий с целью профилактики атеросклероза 2019
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению фибрилляций предсердий 2019
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКС с подъемом сегмента ST 2019



Место проведения:

Конгресс-центр Первого МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8

Контактная информация:

Тел./факс +7(495)414-62-70, e-mail: congress@cardio-eur.asia

Роль приверженности в профилактике артериальной гипертензии

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой¹

Н. Д. Карселадзе, врач-кардиолог²

Ф. А. Евдокимов, к.м.н., доцент кафедры¹

А. Ю. Чупракова, ординатор II года кафедры¹

С. А. Сапожников, соискатель кафедры¹

А. Я. Старокожева, соискатель кафедры¹, врач-кардиолог²

¹Кафедра факультетской терапии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²НУЗ «Научно-клинический центр ОАО „РЖД“, г. Москва

Role of adherence in prevention of hypertension

Yu. N. Fedulaev, N. D. Karseladze, F. A. Evdokimov, A. Yu. Chuprakova, S. A. Sapozhnikov, A. Ya. Starokozheva

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Scientific and Clinical Centre of the Russian Railways Co.; Moscow, Russia

Резюме

Артериальная гипертензия остается социально-значимым заболеванием. Многоцентровые исследования свидетельствуют о низкой приверженности пациентов к лечению. В статье рассматриваются факторы, влияющие на приверженность. Использование возможностей центров здоровья и отделений профилактики позволяет повысить приверженность пациентов. Проведенное исследование по регулярному приему гипотензивной терапии указывает на улучшение когнитивных функций, качества жизни пациентов на фоне достижения целевого артериального давления.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность, профилактика, факторы риска.

Summary

Arterial hypertension remains a socially significant disease. Multicenter studies indicate low patient adherence to treatment. This article discusses the factors that influence commitment. Using the potentials of health centers and prevention departments can increase patient commitment. The study on the regular use of antihypertensive therapy indicates an improvement in cognitive functions and the quality of life of patients against the background of achieving target blood pressure.

Key words: arterial hypertension, adherence, prevention, risk factors.

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из лидирующих сердечно-сосудистых заболеваний, следствием которого являются инвалидизация и летальность молодого и трудоспособного населения нашей страны. Одним из эффективно действующих путей решения этой проблемы является улучшение приверженности пациентов к лечению и коррекции факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основной целью лечения больных является снижение риска развития осложнений АГ. Достижение этой цели предполагает коррекцию модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, гипергликемия, ожирение и др.), а также лекарственную терапию, направленную на снижение АД до целевых уровней, предупреждение или замедление темпа прогрессирования и (или) уменьшение выраженности (регресс) поражения органов-мишеней (ПОМ), лечение имеющих сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний.

Однако неслучайно АГ сравнивают с молчаливым убийцей. Повышение артериального давления далеко не всегда сопровождается типичными жалобами на головную боль и головокружение. К сожалению, часто бессимптомное клиническое течение АГ не способствует повышению приверженности к лечению. Пациенты, не испытывая жалоб, не склонны контролировать артериальное давление и следовать врачебным рекомендациям по постоянному приему гипотензивной терапии и соблюдению здорового образа жизни.

Проблема низкой приверженности к гипотензивной терапии актуальна во всех странах. Как показывают исследования, доля пациентов, принимающих терапию, которые достигают целевых уровней артериального давления (АД), составляет менее 30% [1]. В нашей стране менее половины пациентов, принимающих антигипертензивную терапию, достигают целевого АД.

Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ, несмотря на достаточный выбор современных антигипертензивных средств, эффективно контролируют артериальное давление (АД) 30,0% женщин и 14,4% мужчин. Существуют гендерные особенности, влияющие на приверженность к лечению, а также обращаемость за медицинской помощью. Низкой приверженности сопутствует низкая информированность населения о наличии артериальной гипертензии. Результаты исследования ЭССЕ-РФ показывают, что осведомленность о наличии АГ в 1,7 раза у мужчин и в 1,3 раза у женщин превышает число принимающих какое-либо лечение [2]. В настоящее время вместо термина «приверженность» (compliance) — согласие пациента на терапию применяют более широкое понятие adherence — приверженность к терапии. Оно включает степень следования пациентом полученным от врача рекомендациям, включая реко-

мендации по диете, регулярности, кратности и дозированности приема лекарственных препаратов. Приверженность к лечению, как известно, — понятие многофакторное и определяется как минимум пятью различными составляющими: факторами, связанными с пациентом, с заболеванием; проводимой терапией; особенностями системы здравоохранения и различными социально-экономическими аспектами. Со стороны пациента влияние на снижение приверженности оказывают такие факторы, как молодой возраст, отсутствие информированности о заболевании, отсутствие мотивации к лечению, негативные — предыдущий опыт лечения, боязнь побочных эффектов, физические нарушения (проблемы со зрением, передвижением), а также когнитивные нарушения (снижение памяти, непонимание инструкций врача). На приверженность могут влиять факторы, связанные с заболеванием: слабая выраженность симптомов заболевания или их отсутствие, скорость прогрессирования заболевания, сопутствующая патология (депрессия, алкоголизм, наркомания) и др. [3, 4]. В то же время в системе здравоохранения есть возможности влияния на повышение приверженности. Это повышение качества оказываемой пациенту медицинской помощи, повышение эффективности лекарственной терапии за счет применения современных схем, соответствующих современным рекомендациям лечения, доступность медицинских услуг, использование систем образования пациентов и их длительного наблюдения, включая центры здоровья и отделения профилактики [5]. Повышению приверженности достижения целевых цифр АД способствует применение фиксированных лекарственных комбинаций. Основой улучшения приверженности является взаимодействие врача и пациента в принятии решений по выбору тактики лечения, подразумевающее разъяснение пациенту современных научных доказательств эффективности и безопасности предлагаемых вариантов терапии. Выбор терапии всегда должен быть сделан в соответствии с клиническими требованиями и одновременно согласовываться с мнением пациента.

Анализ результатов исследования Национального регистра 2010–2016 годов, включившего 33 571 человека, показал, что 94 % всех пациентов с АГ в России относятся к категории высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, а значит, им уже на старте лечения необходима комбинированная антигипертензивная терапия [6]. Пациенты высокого риска также нуждаются в коррекции модифицируемых факторов риска и в первую очередь дислипидемии. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий, назначение статинов показано пациентам категории высокого риска сердечно-сосудистых осложнений при уровне холестерина ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л, а также всем пациентам очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений независимо от исходного уровня холестерина [7]. Данные мета-анализа, включившего 26 рандомизированных клинических исследований и охватившего 170 тысяч пациентов, свидетельствуют, что снижение холестерина ЛПНП на каждый 1 ммоль/л приводит к снижению риска смертности от всех причин на 10 %, сердечно-сосудистой смертности — на 20 %, риска инсульта — на 17 % и риска развития острых коронарных событий — на 23 % [8]. Добавление к терапии больных АГ статинов, по данным клинических исследований, значительно улучшает прогноз. В исследовании HOPE-3 пациенты среднего риска с повышенным систолическим артериальным давлением (выше 143 мм рт. ст.), получавшие комбинацию кандесартана, гидрохлортиазида и розувастатина, имели на 40 % ниже риск развития неблагоприятных исходов, чем при назначении плацебо, и на 16 % ниже, чем при назначении только гипотензивной терапии. Исследование ASCOT-LLA, анализировавшее влияние терапии на клинические исходы 10305 пациентов, продемонстрировало, что добавление статина к антигипертензивной терапии приводит к достоверному снижению частоты инфаркта миокарда без смертельного исхода и сердечно-сосудистой смертности [9]. Доказано противовоспалительное и антиоксидантное влияние стати-

нов на сосудистую стенку. Снижение выраженности внутрисосудистого воспаления оказывает профилактические эффекты на риск сердечно-сосудистых событий [10].

В то же время исследования свидетельствуют о низкой приверженности пациентов к лечению статинами. По данным регистра ПРОФИЛЬ ($n = 274$), лишь 55,0 % пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений принимали статины. Из них целевых цифр холестерина ЛПНП достигали лишь 26,3 % пациентов. Присутствует низкая информированность пациентов о целевых цифрах и уровне холестерина в крови у них. Исследование ЭССЕ-РФ приводит следующие цифры: среди пациентов с ИБС знают уровень холестерина 41,8 %, в то время как принимают статины лишь 9,7 %, а из них достигают целевых значений холестерина ЛПНП 32,6 % пациентов. По данным регистра ПРОГНОЗ, при ИБС терапию статинами получали 10,3 % пациентов. Аналогичные результаты получены по данным регистра РЕКВАЗА ($n = 3690$), которые показывают назначение статинов лишь у 22 % пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом достигали целевых цифр ЛПНП 24,1–29,6 % пациентов. Диагноз «гиперхолестеринемия» был выставлен у 9 % больных с повышенными цифрами холестерина, а у 23 % определение холестерина не проводилось. Таким образом, наряду с низкой приверженностью к лечению пациентов существует проблема низкой диагностики дислипидемии и неназначения своевременно и в должной дозировке статинов [7, 9].

Для пациентов с АГ также характерно сочетание низкой приверженности и недостаточного удержания на терапии. На приверженность также влияют длительность заболевания и соответственно длительность приема препаратов. По данным многочисленных исследований, приверженность и удержание на терапии существенно уменьшаются соответственно на 57,1 и на 61,8 % к концу 1-го года приема препаратов, а 50 % пациентов, получавших терапию в течение года, прекращают лечение в последующие 2 года. Также на привержен-

ность оказывает влияние кратность приема препарата. При отсутствии фиксированной комбинации и пролонгированных препаратов пациенты зачастую самостоятельно изменяют режим дозирования и кратность приема гипотензивных средств [9].

Учитывая значение приверженности в профилактике и лечении, в структуре здравоохранения г. Москвы проводятся мероприятия, направленные на информированность населения о сердечно-сосудистых заболеваниях, роли факторов риска в их развитии, о целевых значениях артериального давления, проходят информационно-образовательные и массовые мероприятия, направленные на пропаганду здорового образа жизни, формирование ответственности населения за состояние собственного здоровья, призывающие к измерению и контролю артериального давления, повышенного уровня холестерина, профилактике инсультов и инфарктов, прохождению диспансеризации. В центрах здоровья проводится обследование на современном оборудовании с целью выявления факторов риска (ФР) ССЗ, включая определение уровня холестерина и глюкозы крови, уровень АД, ожирения, с последующей консультацией врача о проведении мер, направленных на коррекцию факторов риска [5].

Мероприятия по обследованию пациентов во время Дней здоровья показали, что среди людей, считающих себя здоровыми, выявлены «бессимптомные» пациенты с факторами риска: артериальная гипертензия выявлена у 25 % обследованных, гиперхолестеринемия — у 33 %, гипергликемия — у 28,6 %, повышение индекса массы тела (ИМТ) — у 59,3 %. На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка у 17 % пациентов, не принимающих регулярную гипотензивную терапию. Вредные привычки: выявлено курильщиков — 24 %, из них 21 % от всех женщин и 31 % от числа всех мужчин. Избыточная масса по ИМТ — у 19 % обследованных, ожирение по ИМТ — у 28,5 % обследованных, нормальный ИМТ — у 52,5 % обследованных.

Анализ результатов профилактических обследований позволяет сделать

заключение, что проблема раннего выявления факторов риска ССЗ среди населения стоит очень остро в связи с их высокой распространенностью и низкой обращаемостью населения, особенно среднего возраста, в медицинские учреждения для профилактического осмотра [4].

В соответствии с приказом Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 11 мая 2016 года № 88 «Об утверждении регламента взаимодействия участников обязательного медицинского страхования при информационном сопровождении застрахованных лиц на всех этапах оказания им медицинской помощи» страховым представителем вменяется в обязанность не только контролировать уровень комплаентности пациентов в медицинских организациях, но и своими непосредственными усилиями способствовать росту приверженности к лечению: «страховые представители третьего уровня контролируют фактическое потребление застрахованными лицами, подлежащими диспансерному наблюдению, объемов медицинской помощи в медицинских организациях, осуществляют их индивидуальное информирование (при наличии согласия) о необходимости своевременного обращения в медицинские организации в целях предотвращения ухудшения состояния здоровья и формирования приверженности к лечению» [4]. Существует ряд методических приемов, которые можно использовать с целью улучшения комплаентности, когда пропуски в приеме препаратов связаны только с забывчивостью больного. Весьма эффективным оказывается соответствующая упаковка лекарственных препаратов в блистеры с указанием дней недели, что всегда позволяет обратить внимание больного на пропущенную дозу, входят в клиническую практику и автоматические системы телефонного мониторинга больных, мобильные приложения для контроля приема лекарственных препаратов [4]. В методических рекомендациях РКНПК Минздрава России «Методы оценки, контроля и повышения приверженности терапии» большое внимание уделено применению методики автоматизиро-

ванного телефонного дозвона (АТД) для повышения приверженности пациентов к лечению. Данная методика является частью комплексного подхода к повышению приверженности пациентов, когда к решению данной задачи, помимо врача, пациента и семьи пациента, широко подключаются социальные службы, а также другие муниципальные учреждения с привлечением полного спектра доступных им технических возможностей.

Анализ заболеваемости показывает, что госпитализированные пациенты в большинстве своем уже имеют диагностированные хронические заболевания и должны находиться под диспансерным наблюдением в поликлинике. Часто госпитализации обусловлены недостаточным проведением мероприятий по вторичной профилактике.

Анализ по данным шести медицинских организаций ЮВАО г. Москвы за 5 месяцев 2016 года показал отсутствие прямой зависимости экономических затрат на обеспечение пациентов лекарственными препаратами и эффективностью ведения больных (см. табл.). Так, в ГБУЗ «Городская поликлиника № 19» Департамента здравоохранения г. Москвы при наименьшем количестве выписанных рецептов и меньшей средней стоимости рецепта в сравнении с другими амбулаторными центрами наблюдались самое низкое количество вызовов СМП, а также один из самых низких показателей смертности на тысячу человек за рассматриваемый период. Данные результаты подтверждают, что эффективность лечения зависит не только от экономической составляющей терапии, но и от других методов работы с пациентами — диспансеризации, коррекции факторов риска, повышения приверженности и др.

Исследование по повышению приверженности к регулярному приему гипотензивной терапии показало не только достижение целевых значений артериального давления, но и значительное улучшение когнитивных функций и качества жизни пациентов. Обследование включало 62 пациента с АГ (мужчины — 17 %, женщины — 83 %). Первую группу составили 37 пациентов с АГ I сте-

Таблица
Анализ по шести медицинским организациям ЮВАО г. Москвы за 5 месяцев 2016 года

Наименование МО	Количество пациентов	Количество рецептов	Количество рецептов на пациента	Средняя стоимость пациента	Средняя стоимость рецепта	Количество прикрепленного населения (чел.)	Количество вызовов скорой помощи	Количество вызовов скорой помощи, случаев на 1 тыс. чел.	Количество умерших, чел.	Количество умерших на 1 тыс. чел.
ГБУЗ «ГП № 9» ДЗМ	5934	74925	13	4738,0	375,0	147103	18283	124,2870642	303	2,059781242
ГБУЗ «ГП № 19» ДЗМ	7589	115246	15	4609,0	297,0	159914	15788	98,72806634	319	1,994822217
ГБУЗ «ГП № 23» ДЗМ'	8149	137152	17	5029,0	303,0	177385	20560	115,90608	392	2,209882459
ГБУЗ «ГП № 36» ДЗМ	8687	129405	15	4701,0	451,0	133195	15126	113,5628214	256	1,921994069
ГБУЗ «ГП № 109» ДЗМ	4637	68262	15	5288,0	362,0	109549	11245	102,6481301	254	2,318597157
ГБУЗ «ДЦ № 3» ДЗМ	6176	95631	15	4948,0	348,0	163427	18786	114,950406	340	2,080439585

пени, вторую группу — 25 пациентов с АГ II степени, и третью группу — 29 практически здоровых людей. Пациенты с АГ ранее не получали регулярную антигипертензивную терапию. Длительность АГ составила от 2 до 4 лет.

Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие пациентов, возраст от 35 до 55 лет, артериальная гипертензия I–II степени, отсутствие стабильной антигипертензивной терапии последние 3 месяца перед включением в исследование, наличие когнитивных нарушений (13 и менее баллов по субтесту Векслера № 5 и [или] 68 и менее баллов по субтесту Векслера № 7). Критерии исключения в исследование: наличие критериев деменции по данным шкалы MMSE, наличие критериев тревоги и (или) депрессии по результатам шкалы HADS, пациенты с симптоматической АГ, вторичной АГ и АГ III степени, перенесенные инсульты, транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ИБС, ХСН II–IV по NYHA, сахарный диабет первого и второго типа, курящие, злоупотребляющие алкоголем, заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.

В работе использованы антропометрические данные (рост, масса тела, расчет индекса массы тела), общелабораторные исследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови [глюкоза, АСТ, АЛТ, общий белок, мочевины, креатинин, мочевины, общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, индекс атерогенности,



Рисунок 1. Оценка качества жизни пациентов с АГ I–II степени на фоне лечения.

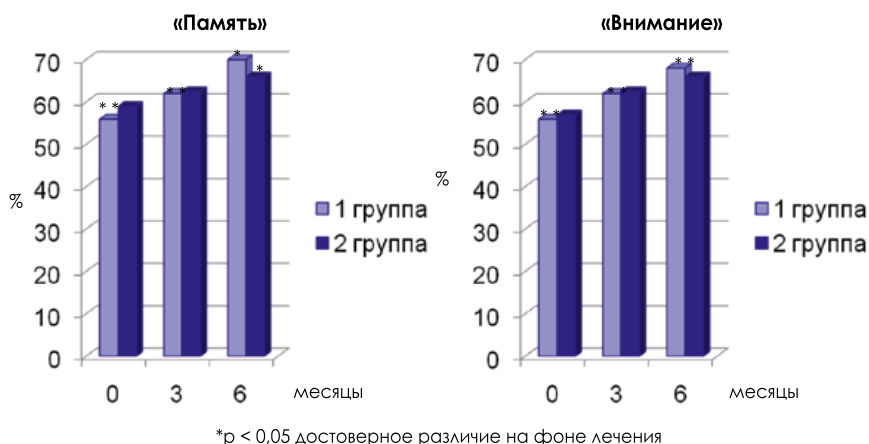


Рисунок 2. Динамика субъективной оценки памяти и внимания согласно результатам визуально-аналоговой шкалы на фоне лечения

калий, натрий, СРБ)), ЭКГ, консультация невролога, УЗИ МАГ.

Тест ММСА (Mini Mental State Examination) — краткая шкала оценки психического статуса, короткий опросник из 30 пунктов, широко используемый для первичной оценки состояния когнитивных функций и скрининга их нарушений, в том числе деменции.

Для исключения тревоги и депрессии, как возможной причины временных когнитивных нарушений, каждый пациент заполнял анкету согласно Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), разработанной A. S. Zigmond и R. P. Snaith для первичного выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги в ус-

ловиях общемедицинской практики. Оценка когнитивных функций проводилась субтестами Векслера № 5 и 7. Повышение приверженности к лечению достигалось за счет регулярного общения с пациентами, раз в неделю, с параллельной оценкой регулярности приема лекарственной терапии. Результаты через 6 месяцев регулярного приема антигипертензивной терапии, по данным Гетеборгского теста, SF 36 и данным визуально-аналоговой шкалы, на фоне лечения были сопоставимы с таковыми контрольной группы, что свидетельствует о благоприятном влиянии гипотензивной терапии на зрительно-моторную координацию при достижении целевых показателей АД (рис. 1, 2).

При проведении анализа СМАД и сопоставления результатов с когнитивными нарушениями у больных АГ установлена зависимость между результатами СМАД и когнитивными функциями на фоне лечения. Выявлено, что кратковременная память, несмотря на лечение АГ и до-

стижение целевых показателей АД, не восстанавливается до показателей контрольной группы. В результате проведения гипотензивного лечения у пациентов с АГ II степени и когнитивными расстройствами выявлено отсутствие достижения целевых показателей АД и достижения показателей контрольной группы по уровню когнитивных функций.

Таким образом, данные наших исследований совпадают с данными многоцентровых исследований и свидетельствуют о роли целевого артериального давления в клиническом течении и профилактике артериальной гипертензии. Для достижения целевых значений АД необходимо повышение приверженности пациентов к терапии и рекомендациям по коррекции факторов риска. На повышение приверженности должны быть направлены совместные усилия лечащего врача и пациента с использованием возможностей структур современного здравоохранения и передовых медицинских технологий.

Список литературы

1. Grassi G., Cifkova R., Laurent S., et al. Blood pressure control and cardiovascular risk in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study. *Eur Heart J* 2011; 32: 218–25.
2. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 14 (4): 4–14.
3. Сторожаков Г. И. и др. Поликлиническая терапия. учебник для студентов медицинских вузов. Москва, 2009. — 701 с.
4. Чукаева И. И. и др. Школы здоровья для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Методическое пособие. Москва. — 2011. — 149 с.
5. Орлова Н. В., Чукаева И. И. Организационно-правовые аспекты деятельности центров здоровья. Медицинское право. — 2011. — № 1. — С. 38–43.
6. Чазова И. Е. Доклад на XIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема». 22–24 марта 2017 г., Уфа.
7. Солошенкова, О. О., Чукаева И. И. Дислипидемии в клинической практике. Часть 1. Лечебное дело. — 2009. — № 3. — С. 12–17.
8. Рекомендации ЕОЛ/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал 2017; 5 (145): 7–77.
9. Спирякина Я. Г. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина/лизиноприла/розувастатина в улучшении приверженности современной терапии пациентов с артериальной гипертензией. Медицинский алфавит. — 2018. — № 12. — с. 25–30.
10. Орлова Н. В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дисс... на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Москва, 2008.

Для цитирования. Федутаев Ю. Н., Карселадзе Н. Д., Евдокимов Ф. А., Чупракова А. Ю., Сапожников С. А., Старокожева А. Я. Роль приверженности в профилактике артериальной гипертензии // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 28–32.



Календарь мероприятий РНМОТ



**2020
год**

- 13–14 февраля, Воронеж, 61-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 28–29 февраля, Пермь, 62-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 19–20 марта, Тула, 63-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 26–27 марта, Омск, 64-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 9–10 апреля, Тюмень, 65-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 23–24 апреля, Рязань, 66-я Межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ
- 14–15 мая, Ставрополь, V Съезд терапевтов СКФО
- 28–29 мая, IV Терапевтический форум «Мультидисциплинарный больной», IV Всероссийская конференция молодых терапевтов

**Подробнее
на сайте
www.rnmot.ru**

Конгресс-оператор:

KST

ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама

Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения

М. В. Зыков, д.м.н., в.н.с. лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза¹, врач-кардиолог отделения кардиологии № 1³

В. В. Кашталап, д.м.н., доцент, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза¹, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²

В. А. Полтаранина, врач-кардиолог кардиологического отделения⁵

Н. В. Дьяченко, врач-кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения³

И. В. Лукьянченко, гл. врач³

Е. Д. Космачева, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии № 1 ФПК и ППС⁴, зам. гл. врача по медицинской части⁶

¹ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

³ГБУЗ «Городская больница № 4 г. Сочи» Минздрава Краснодарского края, г. Сочи

⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

⁵БУ ХМАО-Югры «Нижневартонская окружная клиническая больница», г. Нижневартонск

⁶ГБУЗ «НИИ — краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Predictive importance of comorbidity in patients with myocardial infarction and different strategy of treatment

M. V. Zykov, V. V. Kashtalap, V. A. Poltaranina, N. V. Dyachenko, I. V. Lukyanchenko, E. D. Kosmachyova

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; Kemerovo State Medical University, Kemerovo; City Hospital No. 4, Sochi; Kuban State Medical University, Krasnodar; Nizhnevartovsk Regional Clinical Hospital, Nizhnevartovsk; Scientific and Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. professor S. V. Ochapovsky, Krasnodar; Russia

Резюме

Цель исследования. Сравнить годовые результаты консервативной и инвазивной тактик лечения инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с различной выраженностью коморбидного фона. **Материал и методы.** Представленные результаты основаны на данных регистра ГБУЗ «Городская больница № 4 г. Сочи». В настоящий анализ вошли пациенты с диагнозом «инфаркт миокарда» ($n = 1176$). Всем пациентам при выписке из стационара проведен анализ выраженности коморбидности с помощью индекса CCI (Charlson comorbidity index). Через год у 791 пациента удалось выяснить прогноз после выписки из стационара. Годовая летальность составила 12,6% ($n = 100$). **Результаты.** Частота проведения коронарной ангиографии (КАГ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у больных с CCI = 0 (нет или минимальная коморбидность, $n = 408$) составила 84,3 и 63,5%, при значении CCI 1–2 (умеренная коморбидность, $n = 438$) — 68,0 и 44,8%, при CCI ≥ 3 (выраженная коморбидность, $n = 330$) — 50,3 и 25,8% соответственно. При этом проведение ЧКВ на госпитальном этапе наблюдения ассоциировалось со снижением летальности в течение года после выписки из стационара в 3,2 раза (с 18,5 до 5,8%; $p < 0,0001$). Наибольший позитивный эффект ЧКВ в отношении оптимизации отдаленного прогноза (1 год) был достигнут в группе пациентов с выраженной коморбидностью (CCI ≥ 3), где показатель NNT (number needed to treat — число больных, которых необходимо пролечить) составил 7. Относительный риск годовой летальности у пациентов с выраженной коморбидностью в сравнении с минимальной в группе ЧКВ составил 6,75, в группе консервативного лечения — 4,63. **Заключение.** Результаты настоящего исследования показали, что ЧКВ при ИМ чаще выполняется более молодым, менее коморбидным пациентам с более низким риском по шкале GRACE. При этом годовая выживаемость больных с ИМ была значительно выше после ЧКВ в сравнении с первичной консервативной стратегией лечения независимо от выраженности коморбидности, а наибольший улучшающий отдаленный прогноз эффект ЧКВ имел место именно у пациентов с выраженной коморбидностью, определяемой по индексу CCI ≥ 3 .

Ключевые слова: инфаркт миокарда, коморбидность, прогноз, чрескожное коронарное вмешательство.

Summary

The aim of the study was to compare the 1-year results of conservative and invasive tactics of treating myocardial infarction (MI) in patients with different severity of comorbid background. Material and methods. The presented results are based on registry in City Hospital No. 4 of Sochi. The present analysis included patients with a diagnosis of myocardial infarction ($n = 1176$). Upon discharge from the hospital, all patients underwent analysis of the severity of comorbidity using the Charlson Comorbidity Index (CCI). A year later, 791 patients managed to find out the prognosis after discharge from the hospital. 1-year mortality was 12.6% ($n = 100$). **Results.** The frequency of coronary angiography (CA) and percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with CCI = 0 (no or minimal comorbidity, $n = 408$) was 84.3% and 63.5%, with a CCI of 1–2 (moderate comorbidity), $n = 438$ was 68.0% and 44.8%, with CCI ≥ 3 (expressed comorbidity, $n = 330$) was 50.3% and 25.8%, respectively. At the same time, conducting PCI at the hospital observation stage was associated with a decrease mortality during the year after discharge from the hospital from 18.5% to 5.8%, $p < 0.0001$. The greatest positive effect of PCI for optimizing the long-term prognosis of (1 year) was achieved in the group of patients with severe comorbidity (CCI ≥ 3), where the NNT (number needed to treat) was 7. The relative risk of 1-year mortality in patients with severe comorbidity compared to the minimum in the PCI group was 6.75, in the conservative treatment group was 4.63. **Conclusion.** The results of this study showed that PCI in MI is more often performed by younger, less comorbid patients with a lower risk on the GRACE scale. At the same time, the 1-year survival of patients with MI was significantly higher after PCI compared to the primary conservative treatment strategy, regardless of the severity of comorbidity, and the greatest improvement in the long-term prognosis of PCI was observed in patients with severe comorbidity, as determined by the CCI ≥ 3 .

Key words: myocardial infarction, comorbidity, prognosis, percutaneous coronary intervention.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), одной из грозных форм которой является инфаркт миокарда (ИМ), по-прежнему занимает лидирующие позиции среди причин смертности во всем мире [12]. Заболеваемость ИМ растет, тогда как летальность от ИМ неуклонно уменьшается [12, 28], что связано с применением современных подходов к лечению и в первую очередь с увеличением частоты проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), которое значительно повышает выживаемость пациентов после ИМ [14, 24]. Однако было показано, что имеются категории больных, которым достоверно реже выполняют ЧКВ, несмотря на отсутствие четких данных о его неэффективности или негативном влиянии на прогноз. Наиболее часто к такой категории пациентов относятся коморбидные больные [7, 18].

Коморбидность (мультиморбидность) — это сосуществование двух и (или) более заболеваний у одного пациента [27]. Стоит отметить, что коморбидность является распространенным феноменом и частота ее увеличивается с возрастом. В возрасте 65 лет и старше коморбидность выявляется более чем у 65 % больных, тогда как в возрасте старше 85 лет — более чем у 80 % обследованных пациентов [1]. Учитывая неуклонную тенденцию к старению населения и увеличению доли пациентов пожилого и старческого возрастов [25], а также восходящий тренд распространенности коморбидности у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [21], оценка эффективности и безопасности ЧКВ у коморбидных пациентов с ИМ представляется особенно актуальной. Критериев количественной оценки коморбидности в литературе описано много, однако самым распространенным является индекс коморбидности CCI (Charlson Comorbidity Index — индекс коморбидности Charlson) [27]. Авторами была выбрана оценка коморбидного статуса при помощи CCI с определением его прогностической значимости у пациентов, подвергшихся ЧКВ по поводу ИМ.

Цель исследования — сравнить годовые результаты консервативной и инвазивной тактик лечения инфаркта миокарда у пациентов с различной выраженностью коморбидного фона.

Материал и методы

Представленные результаты основаны на данных регистра острого коронарного синдрома (ОКС). В регистр было включено 2305 пациентов, последовательно госпитализированных в стационар ГБУЗ «Городская больница № 4 г. Сочи» в 2016 и 2017 годах. В настоящий анализ вошли только пациенты с окончательным диагнозом «инфаркт миокарда» ($n = 1176$). Частота ИМ с подъемом сегмента ST составила 59,5 % ($n = 700$), частота повторного ИМ — 17,7 % ($n = 208$). Средний возраст пациентов составил 67 (66–68) лет, большинство были мужчины — 65,2 % ($n = 767$). Острая сердечная недостаточность (ОСН) II–IV класса по Килипу (Killip) регистрировалась у каждого пятого пациента с ИМ ($n = 226$). Частота выполнения коронарной ангиографии (КАГ) составила 68,7 % ($n = 808$), ЧКВ — 45,9 % ($n = 540$, при этом 89,8 % больных выполнялось стентирование симптом-зависимого сегмента, 10,2 % больных выполнялась баллонная ангиопластика). Госпитальная летальность в регистре составила 9,4 % ($n = 111$). Всем пациентам при выписке из стационара проведен анализ выраженности коморбидности с помощью индекса CCI, среднее его значение составило 1,6 (1,5–1,7). Через год у 791 пациента удалось выяснить прогноз после выписки из стационара. Годовая летальность составила 12,6 % ($n = 100$).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics 22.0.0.0 (IBM, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения с 95 %-ным доверительным интервалом. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных в процентах. Сравнение различий частот в анализируемых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Количественные данные сравнивались с методом Колмагорова-Смирнова. Для оценки влияния ЧКВ на отдаленные результаты рассчитывались такие по-

казатели, как NNT (number needed to treat — число больных, которых необходимо пролечить) и RRR (relative risk reduction — снижение относительного риска). Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

По результатам анализа госпитального этапа регистра ОКС частота выполнения КАГ и ЧКВ закономерно снижалась с увеличением индекса коморбидности. Так, частота проведения КАГ и ЧКВ у больных с CCI = 0 (нет или минимальная коморбидность, $n = 408$) составила 84,3 % ($n = 344$) и 63,5 % ($n = 259$), при значении CCI 1–2 (умеренная коморбидность, $n = 438$) — 68,0 % ($n = 298$) и 44,8 % ($n = 196$), при CCI ≥ 3 (выраженная коморбидность, $n = 330$) — 50,3 % ($n = 166$) и 25,8 % ($n = 85$) соответственно. При этом проведение ЧКВ на госпитальном этапе наблюдения ассоциировалось со снижением летальности в течение года после выписки из стационара в 3,2 раза (с 18,5 % [$n = 79$] при консервативном лечении до 5,8 % [$n = 21$] при инвазивном лечении). Однако пациенты в группе ЧКВ были не только на 10 лет моложе, но и менее тяжелыми как по индексу CCI, так и по шкале GRACE (см. табл.).

Анализ годового этапа наблюдения установил (см. рис.), что наибольший позитивный эффект ЧКВ в отношении оптимизации отдаленного прогноза был достигнут в группе пациентов с выраженной коморбидностью (CCI ≥ 3), где показатель NNT составил 7. Именно в группе ЧКВ коморбидность в наибольшей степени определяла неблагоприятный прогноз: относительный риск (RR — relative risk) годовой летальности у пациентов с выраженной коморбидностью в сравнении с минимальной в группе ЧКВ составил 6,75, в группе консервативного лечения — 4,63 (см. рис.).

Таким образом, настоящее исследование показало важность в идентификации коморбидности по индексу Charlson как маркера неблагоприятного исхода у пациентов с ИМ после ЧКВ. Представленный на рис. отдаленный эффект двух исходно выбранных стратегий лечения пациентов с ИМ позволил сделать заключение, что ограниче-

ние пациентов с ИМ в проведении ЧКВ имеет максимальный неблагоприятный эффект в отношении прогноза именно в группе высококоморбидных больных.

Обсуждение

Лечение коморбидного пациента всегда сопровождается целым рядом проблем. Большая частота неблагоприятных исходов у коморбидных больных не вызывает сомнений, о чем свидетельствуют данные собственного и ряда других исследований [2, 11, 17, 18, 20]. Это наталкивает на мысль, что пациенты с ИМ и выраженной коморбидностью нуждаются в более персонализированном и агрессивном лечении в отношении выбора исходной стратегии лечения. В настоящем исследовании были получены противоположные результаты — с увеличением выраженности коморбидности частота проведения КАГ и ЧКВ значимо уменьшалась. То есть пациентам было сознательно отказано в выборе оптимальной стратегии коронарной реваскуляризации. Это согласуется с результатами многих других исследований [4, 7, 18, 20]. Возможными факторами, ограничивающими проведение ЧКВ у коморбидных пациентов с ИМ, могут являться объективные причины: техническая невозможность или нецелесообразность проведения КАГ и ЧКВ, поскольку коморбидность ассоциируется с множественностью и сложностью поражения коронарного русла [10, 26]; выявление ИМ второго типа, при котором, как правило, отсутствует операбельное гемодинамически значимое поражение коронарных артерий [23]. Однако основной причиной, на наш взгляд, является необоснованное опасение врачей перед возможными осложнениями проведения КАГ и ЧКВ у пациентов с ИМ и коморбидностью за счет повышения риска геморрагических осложнений на фоне интенсивной антитромботической терапии. Данный подход является абсолютно необоснованным, особенно в свете результатов, полученных в 2018 году в исследовании G. S. Gudnadotti, свидетельствующих об отсутствии достоверных различий в частоте развития кровотечений у коморбидных пациентов в группе ЧКВ и консервативного лечения [10].

Таблица
Характеристика больных инфарктом миокарда с исходной консервативной и инвазивной стратегией лечения

	ЧКВ «минус», n = 557	ЧКВ «плюс», n = 508	P
Средний возраст, лет	71 (70–72)	61 (60–62)	> 0,00001
Средний балл по шкале GRACE	150 (147–153)	136 (134–139)	> 0,00001
Средний балл по индексу CCI	2,1 (2,0–2,3)	1,1 (0,9–1,2)	> 0,00001

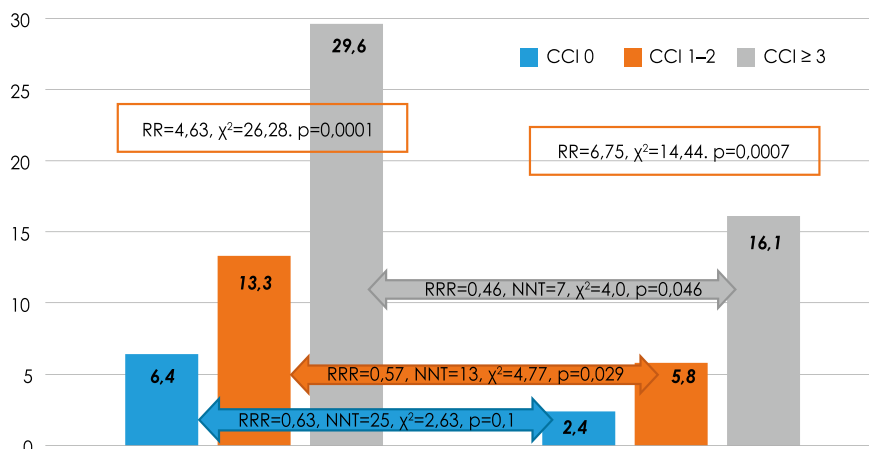


Рисунок. Частота летальных исходов (%) после выписки из стационара в течение первого года в зависимости от первичной стратегии лечения инфаркта миокарда и выраженности коморбидности.

Примечание: NNT — число больных, которых необходимо пролечить, RRR — снижение относительного риска, RR — относительный риск, CCI — индекс коморбидности Charlson.

По результатам собственного исследования ЧКВ значительно улучшало прогноз именно у коморбидных больных с ИМ в сравнении с консервативной стратегией лечения. В литературе имеется достаточно данных о преимуществе ЧКВ над консервативным ведением пациентов с ИМ и наличием отдельных коморбидных нозологий (сахарного диабета, хронической болезни почек) [6] или у пожилых пациентов [6, 16, 19], которые, как отмечалось ранее, чаще имеют множественную сопутствующую патологию. Также, по данным мета-анализа, у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса коронарная реваскуляризация имеет преимущества перед медикаментозным лечением [22].

Ранее нами были опубликованы данные о преимуществе инвазивной стратегии над консервативной у пациентов с ОКС на госпитальном и отдаленном этапах лечения. Эти данные основывались на регистре ОКС, проводимом в НИИ КПССЗ в 2008–2009 годах, а коморбидность оценивалась лишь по семи заболеваниям (артериальной

гипертензии в анамнезе, анемии, наличию периферического атеросклероза, сахарного диабета, инсульта, ожирения, дисфункции почек) [26]. Представляются важными итоги исследования G. S. Gudnadotti (2018), в котором проведен субанализ шведского регистра ОКС SWEDHEART (2007–2011), где оценивались результаты инвазивной и консервативной стратегии ведения острого коронарного синдрома с учетом коморбидности. Его результаты свидетельствуют о более высокой эффективности ЧКВ в сравнении с консервативной терапией у 10825 коморбидных пациентов через год после ОКС [10].

Хотелось бы также обсудить полученные нами данные о большем негативном влиянии коморбидности на прогноз именно в группе ЧКВ в сравнении с группой консервативного лечения. В доступных литературных источниках не было найдено исследований, сравнивающих мощность влияния коморбидности на прогноз в зависимости от выбранной стратегии лечения. Однако были найдены ряд исследований, результаты кото-

рых косвенно могут объяснить данные, полученные в настоящей работе. Так, Т. Karabag с соавт. (2018) было выявлено, что рестенозы в стенке выявляются достоверно чаще у коморбидных пациентов [15]. По данным В. Hudzik и соавт. (2018), с увеличением выраженности коморбидности увеличивается показатель объема тромбоцитов [13], что ассоциируется со склонностью к гиперагрегации [5]. Таким образом, выполняя ЧКВ у пациентов с ИМ и тяжелой коморбидностью, необходимо прогнозировать высокую вероятность ранних и отдаленных неблагоприятных событий, связанных со стентами за счет особенностей гемостаза таких пациентов. Соответственно пациентам с ИМ и коморбидностью требуется реализация максимально агрессивных схем антитромботической терапии наряду с профилактикой риска кровотечений.

Подводя итоги вышесказанному, стоит отметить, что коморбидность, безусловно, ассоциируется с высоким риском неблагоприятного исхода основного заболевания как при инвазивной, так и консервативной стратегии лечения ИМ. Это может быть обусловлено взаимодействиями в рамках коморбидности «болезнь — болезнь» [9]. Возможен также вклад системного воспаления, поскольку ранее была описана прямая связь выраженности коморбидности с уровнем провоспалительных цитокинов в крови [8], ведущих к развитию сердечно-сосудистых катастроф [3], а также с многососудистым поражением коронарных артерий, ассоциированного с коморбидностью [26]. Однако проведение ЧКВ у коморбидных пациентов ассоциируется со значимым улучшением отдаленного прогноза по сравнению с консервативной стратегией лечения. Эти данные диктуют практикующему врачу принимать более решительные шаги в отношении назначения пациентам с ИМ и коморбидностью инвазивной стратегии лечения. Более решительный выбор в пользу КАГ и ЧКВ при поступлении пациента с ИМ и сопутствующей патологией улучшает не только результаты госпитального лечения, но, что еще более важно, и отдаленный исход острой коронарной катастрофы.

Заключение

Результаты настоящего исследования показали, что ЧКВ при ИМ чаще выполняется более молодым, менее коморбидным пациентам с более низким риском по шкале GRACE. При этом годовая выживаемость больных с ИМ была значительно выше после ЧКВ в сравнении с первичной консервативной стратегией лечения независимо от выраженности коморбидности, а наибольший улучшающий отдаленный прогноз эффект ЧКВ имел место именно у пациентов с выраженной коморбидностью, определяемой по индексу CCI ≥ 3 .

Список литературы

1. Barnett K, Mercer SW, Norbury M et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *The Lancet*. 2012; 380 (9836): 37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
2. Canivell S, Muller O, Gencer B et al. Prognosis of cardiovascular and noncardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. *PLoS ONE*. 2018; 13 (4): e0195174. doi.org/10.1371/journal.pone.0195174.
3. Castellon X, Bogdanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. *Aging Dis*. 2016; 7 (1): 81–89. DOI: 10.14336/AD.2015.0803.
4. Chen HY, Szczyński JS, McManus DD et al. The impact of cardiac and noncardiac comorbidities on the short-term outcomes of patients hospitalized with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Clinical Epidemiology*. 2013; 5: 439–448.
5. Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease. *Korean J. Intern Med*. 2016; 31 (6): 1009–1017.
6. Dégano IR, Subirana I, Fusco D et al. Percutaneous coronary intervention reduces mortality in myocardial infarction patients with comorbidities: Implications for elderly patients with diabetes or kidney disease. *International Journal of Cardiology*. 2017; 249: 83–89. doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.07.054.
7. Fassaa A, Urban P, Radovanovic D et al. Impact of comorbidities on clinical presentation, management and outcome of patients with acute coronary syndrome. *Cardiovascular Medicine*. 2010; 13 (5): 155–161.
8. Ferreira GD, Simo JA, Senaratna C et al. Physiological markers and multimorbidity: A systematic review. *Journal of Comorbidity*. 2018; 8: 1–10.
9. Forman DE, Maurer MS, Boyd C et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (19): 2149–2161. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.
10. Gudnadotti GS. Beyond Randomized Clinical Trials: Multi-morbidity, Age and Gender Impact on the Treatment of Coronary Artery Disease. Reykjavik, Iceland. 2018; 213 p. ISBN: 978-9935-9365-6-1.
11. Hall M, Dondo TB, Yan AT et al. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. *PLoS Med*. 2018; 15 (3): e1002501. DOI: org/10.1371/journal.pmed.1002501.
12. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016; 133 (20): 1916–1926. DOI: 10.1161/circulationaha.115.018931.

13. Hudzik B, Korzonek-Szlacheta I, Szkodziński J et al. Association between multimorbidity and mean platelet volume in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Acta Diabetol*. 2018; 55 (2): 175–183. DOI: 10.1007/s00592-017-1079-6.
14. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018; 39 (2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
15. Karabag T, Altuntas E, Kalayci B et al. The relationship of Charlson comorbidity index with stent restenosis and extent of coronary artery disease. *Interventional Medicine & Applied Science*. 2018; 10 (2): 70–75.
16. Malkin CJ, Prakash R, Chew DP. The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry. *BMJ Open*. 2012; 2 (1): e000540.
17. Núñez JE, Núñez E, Fácila L et al. Prognostic Value of Charlson Comorbidity Index at 30 Days and 1 Year After Acute Myocardial Infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2004; 57 (9): 842–849.
18. Radovanovic D, Seifert B, Urban P et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. *Heart*. 2014; 100: 288–294. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304588.
19. Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10023): 1057–1065. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01166-6.
20. Tsimenetzky M, Gurwitz JH, Miozzo R et al. Impact of cardiac and noncardiac-related conditions on adverse outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Journal of Comorbidity*. 2019; 9: 1–9.
21. Tran J, Norton R, Conrad N et al. Patterns and temporal trends of comorbidity among adult patients with incident cardiovascular disease in the UK between 2000 and 2014: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2018; 15 (3): e1002513. doi.org/10.1371/journal.pmed.1002513.
22. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F et al. Survival Benefits of Invasive Versus Conservative Strategies in Heart Failure in Patients With Reduced Ejection Fraction and Coronary Artery Disease A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail*. 2017; 10: e003255. DOI: 10.1161/circheartfailure.116.003255.
23. Барбараш О.А., Кашталап В.В. Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда. Фокус на инфаркт миокарда 2-го типа. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018; 3 (4): 73–82. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-4-73-82.
24. Барбараш О.А. Европейская программа Stent for Life: предпосылки, история создания, основные цели и задачи. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 1: 10–18.
25. Демографический ежегодник России. 2017: Стат. сб. / Росстат. М., 2017. 263 с. ISBN 978-5-89476-447-4.
26. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова ИС и др. Связь мултиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиологический вестник. 2018; 2: 59–65.
27. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
28. Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю., Агеева А.И. и др. Здравоохранение в России. Под ред. Г.К. Оксенойт, С.Ю. Никитина, Л.И. Агеева, Г.А. Александрова, Н.М. Зайченко, Г.Н. Кириллова и др. Здравоохранение в России. М.: Росстат; 2017. 170 с.

Для цитирования. Зыков М.В., Кашталап В.В., Полтаранина В.А., Дьяченко Н.В., Лукьянченко И.В., Космачева Е.Д. Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 33–36.



Применение комбинации олмесартана с лерканидипином для коррекции эндотелиальной дисфункции у пациента с гипертонической болезнью

О. В. Зимницкая, к.м.н., ассистент кафедры, врач-кардиолог профессорской клиники
М. М. Петрова, д.м.н., проф., зав. кафедрой, врач-кардиолог профессорской клиники

Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

Use of combination of olmesartan with lercanidipine for endothelial dysfunction correction in patient with essential hypertension

O. V. Zimnitskaya, M. M. Petrova

Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

В статье описан клинический случай фармакотерапии пациента с гипертонической болезнью комбинацией лекарственных препаратов олмесартан и лерканидипин. Авторы оценивали влияние этой комбинации не только на степень снижения артериального давления (АД), но и на уровни таких маркеров эндотелиальной дисфункции, как sPECAM-1 и копеппин. Фармакотерапия данной комбинацией проводилась в течение 28 недель. Было установлено, что у данного пациента комбинация олмесартана с лерканидипином привела к достижению целевого уровня артериального давления и снижению уровня sPECAM-1 в 2,5, а уровня копеппина — в 5,0 раза по сравнению с исходными уровнями до лечения. Авторы делают вывод о том, что комбинация олмесартана с лерканидипином приводит не только к нормализации АД, но и снижает выраженность эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе патогенеза гипертонической болезни.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция, копеппин, sPECAM-1, олмесартан, лерканидипин.

Summary

The clinical case of essential hypertension patient pharmacotherapy using the combination of olmesartan with lercanidipine was described in the article. The authors evaluated the effect of this combination not only on the degree of lowering blood pressure, but also on the levels of markers of endothelial dysfunction such as sPECAM-1 and copeptin. Pharmacotherapy with this combination of medicines was carried out for 28 weeks. It was found that in this patient the combination of olmesartan with lercanidipine led to the achievement of the blood pressure target level and decrease the level of sPECAM-1 by 2.5 times, and the level of copeptin by 5 times compared with the initial levels before treatment. Thus, the authors concluded that the combination of olmesartan and lercanidipine not only leads to the normalization of blood pressure, but also reduces the severity of endothelial dysfunction, which underlies the pathogenesis of essential hypertension.

Key words: essential hypertension, endothelial dysfunction, copeptin, sPECAM-1, olmesartan, lercanidipine.

Актуальность

Гипертоническая болезнь (ГБ) является одной из важнейших проблем здравоохранения в России и во всем мире, что связано с высокой распространенностью, низкой приверженностью к лечению и наличием таких ее тяжелых осложнений, как инсульт, инфаркт миокарда, сердечная и почечная недостаточность. В России распространенность ГБ среди мужчин составляет 47,3%, а среди женщин — 39,6%. Несмотря на то что в последние годы в России отмечалось снижение смертности от ГБ и ее осложнений, тем не менее, по сравнению со странами Европы и США, общий коэффициент смертности на тысячу человек от ГБ остается высоким. В 2015 году общий показатель смертности от ГБ на 1 тысячу человек составил в России 12,9, в Финляндии — 9,5, а в США — 8,5 случая [10].

Главным звеном патогенеза ГБ является эндотелиальная дисфункция, которая характеризуется снижением продукции вазодилататоров (оксида азота, простациклина), повышением биосинтеза вазоконстрикторов (эндотелин-1, тромбоспан А2), экспрессией молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелиоцитов и лейкоцитов, нарушением эндотелийзависимой вазодилатации [5, 7]. Поэтому поиск высокоэффективных препаратов, которые будут не только снижать артериальное давление (АД) до целевого уровня, но и оказывать корректирующее влияние на патогенетические звенья ГБ, является актуальной задачей.

Клинический случай

Пациент М., 70 лет, обратился в поликлинику Краевой клинической

больницы г. Красноярска к врачу-кардиологу с жалобами на повышение артериального давления до 160/100 мм рт. ст., сопровождающееся головными болями; нажимающие боли за грудиной, возникающие при подъеме на третий этаж и длящиеся 5 минут, купирующиеся в покое; на одышку при подъеме по лестнице на третий этаж.

Из анамнеза заболевания

Пациент страдает гипертонической болезнью в течение 15 лет с максимальными цифрами артериального давления 180/100 мм рт. ст. Клиника стенокардии в течение 2 лет. В анамнезе инфаркта миокарда и инсульта у пациента не было. Пациент не курит, не употребляет алкоголь. До обращения к врачу-кардиологу пациент

регулярно принимал бисопролол 5 мг, кардиомагнил 75 мг, аторвастатин 10 мг, эналаприл 5 мг раз в день.

Результаты объективного обследования

При объективном обследовании состояние удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение гиперстеническое. Рост 166 см, вес 91 кг. Индекс массы тела (ИМТ) 33 кг/м². Таким образом, согласно действующим российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ожирения [11], у пациента ожирение I степени. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Левая граница относительной сердечной тупости расширена. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 уд./мин. Артериальное давление на правой руке 148/77, на левой — 152/89 мм рт. ст. Пульсовое давление (ПД) на правой руке 71 (повышено), на левой — 63 мм рт. ст. (повышено). Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет ожирения. Отеков нет.

Результаты инструментального и функционального обследования

На электрокардиограмме (ЭКГ) синусовый ритм с ЧСС 86 уд./мин. Электрическая ось сердца (ЭОС) отклонена влево. Признаки гипертрофии левого желудочка.

По данным эхокардиографии (Эхо-КГ), фракция выброса (ФВ) 69%. Склероз аорты с кальцинозом кольца и створок аортального клапана. Кальциноз кольца и створок митрального клапана. Расширена полость левого предсердия до 4,7 см (при норме до 4,0 см). Гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ). Митральная недостаточность I степени. Диастолическая функция левого желудочка нарушена по первому типу. Участки гипокинезии и акинезии не выявлены. Сократительная способность миокарда левого желудочка удовлетворительная. Признаков легочной гипертензии нет.

Таким образом, данные ЭКГ и Эхо-КГ подтверждают наличие гипертрофии левого желудочка и дилатации левого предсердия.

Также у пациента рассчитывались масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительная толщина стенки ЛЖ для уточнения вида гипертрофии миокарда. ММЛЖ рассчитывалась по следующей формуле, взятой из рекомендаций [8]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times \{[(\text{КДР} + \text{ТЗСЛЖд} + \text{ТМЖПд})^3 - (\text{КДР}^3)]\}) + 0,6,$$

где КДР — конечный диастолический размер (см); ТЗСЛЖд — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (см); ТМЖПд — толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (см).

$$\text{ИММЛЖ} = \text{ММЛЖ} / \text{ППТ} \\ \text{ППТ (м}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Р}^{0,725} \times \text{В}^{0,425},$$

где Р — рост (см), В — вес (кг), ППТ — площадь поверхности тела.

Относительная толщина стенки левого желудочка (ОТС ЛЖ) рассчитывалась по формуле, взятой из рекомендаций [8]:

$$\text{ОТС ЛЖ} = 2 \times \text{ТЗСЛ} / \text{КДР}.$$

У данного пациента ММЛЖ 286,9 г; ППТ 1,9886 м², ИММЛЖ 144,3 г/м², относительная толщина стенки левого желудочка — 0,45. За верхнюю границу нормальных значений ИММЛЖ, согласно актуальным российским рекомендациям [9], принималась величина 115 г/м² у мужчин. В связи с тем, что у пациента ИММЛЖ и относительная толщина стенки левого желудочка превышают нормативные показатели, это указывает на наличие у него концентрической гипертрофии левого желудочка.

По биохимическому анализу крови: мочевины 7,8 ммоль/л (норма), креатинина 95 мкмоль/л (норма), общего холестерина (ХС) 5,85 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 4,27 ммоль/л, ХС липопротеинов очень низкой плотности 0,64 ммоль/л (в норме), триглицериды 1,39 ммоль/л (норма), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) 0,95 ммоль/л,

коэффициент атерогенности — 5,16. По данным биохимического анализа крови выявлено, что повышены уровни общего холестерина, ХС ЛПНП и коэффициент атерогенности, а ХС ЛПВП снижен, что свидетельствует о наличии у пациента нарушения липидного обмена — дислипидемии. Согласно современным клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества по нарушениям липидного обмена [1], у пациента гиперлипидемия типа Па.

По данным суточного мониторинга АД (СМАД), у пациента днем наблюдается мягкая систоло-диастолическая, а ночью — умеренная систоло-диастолическая гипертензия. Согласно данным ультразвуковой доплерографии брахиоцефальных артерий, у пациента выявлены признаки атеросклеротического поражения сонных артерий (общей и внутренней сонной справа и слева) с незначительным стенозированием без гемодинамических нарушений. По данным ультразвукового исследования, со стороны почек патологии не выявлено, что исключает ренопаренхиматозную артериальную гипертензию.

Пациенту был поставлен диагноз «ИБС. Стабильная стенокардия напряжения II ФК, СН IIА (ФК II по NYHA). Гипертоническая болезнь III стадии, риск 4. Фон: ожирение I-й степени, гиперлипидемия типа Па. Атеросклероз брахиоцефальных артерий».

В дополнение к базовой терапии бета-блокаторами, дезагрегантами и статинами пациенту были назначены: 1) олмесартан (Кардосал), таблетки в дозе 20 мг, независимо от приема пищи, утром раз в день по одной таблетке; 2) лерканидипин (Леркамен) в дозе 10 мг по одной таблетке до еды днем раз в день.

Пациент получал комбинацию олмесартана с лерканидипином в течение 28 недель лечения. У пациента утром натошак производился забор венозной крови из локтевой вены. По стандартной методике выделялась плазма крови. Затем проводился иммуноферментный анализ с целью определения концентрации

копептина и sPECAM-1 в плазме крови пациента. Кровь забиралась два раза: до назначения комбинации препаратов олмесартана и лерканидипина и через 28 недель лечения данной комбинацией.

Обсуждение

По современным российским клиническим рекомендациям [9], для лечения гипертонической болезни можно использовать пять классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики и В-адреноблокаторы или их рациональные комбинации. Так как ключевым звеном патогенеза артериальной гипертензии (АГ) является эндотелиальная дисфункция [2], фармакотерапия должна быть направлена не только на снижение АД, но и на клеточном уровне должна способствовать снижению выраженности эндотелиальной дисфункции.

Олмесартана медоксомил относится к блокаторам рецепторов ангиотензина II, избирательно блокирующим ангиотензиновые рецепторы первого типа. Ранее было установлено, что олмесартан не только снижает АД, но и уменьшает толщину комплекса интима-медиа сонных артерий и объем атеросклеротических бляшек [14]. Лерканидипин является дигидропиридиновым антагонистом кальция третьего поколения, обладающим высокой липофильностью и вазоселективностью. Высокая липофильность лерканидипина позволяет этому препарату фиксироваться к липидному бислою мембран гладкомышечных клеток сосудов и вызывать длительную блокаду трансмембранных кальциевых каналов [6].

На фоне 28-недельного лечения комбинацией олмесартана с лерканидипином самочувствие пациента улучшилось, уменьшились головные боли, реже стали возникать ангинозные приступы, уменьшилась одышка, АД снизилось до целевого уровня: с 152/89 до 118/70 мм рт. ст. (рис. 1). У данного пациента эндо-

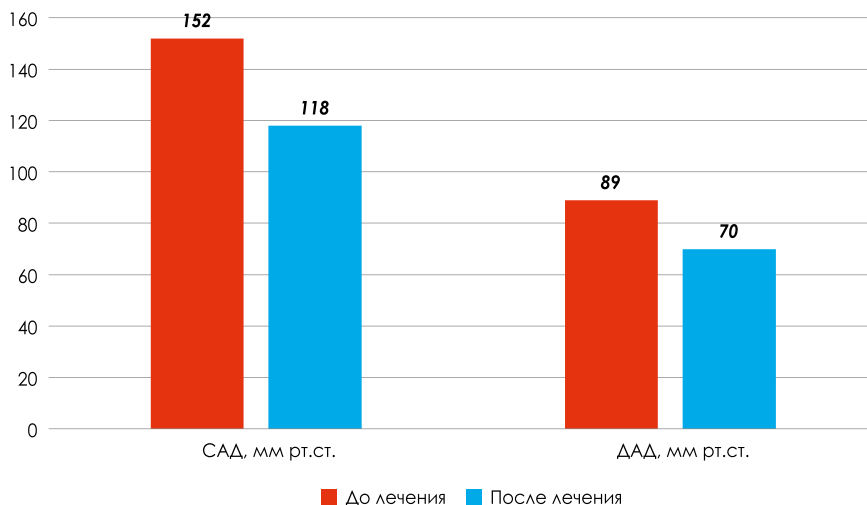


Рисунок 1. Снижение артериального давления на фоне терапии комбинацией олмесартана с лерканидипином.

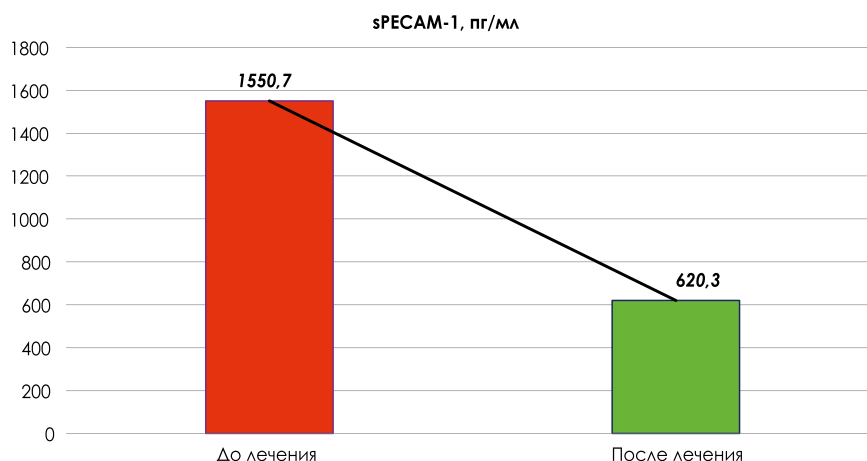


Рисунок 2. Уровень sPECAM-1 в плазме крови пациента до и после лечения комбинацией олмесартана с лерканидипином.

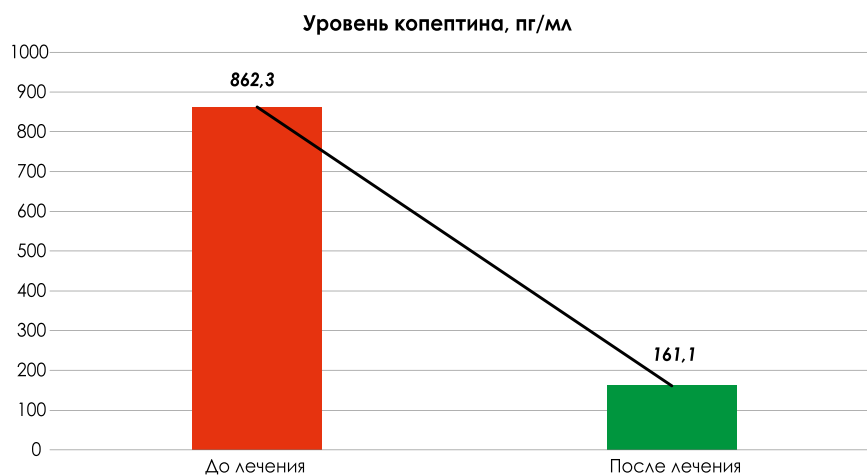


Рисунок 3. Уровень копептина в плазме крови пациента до и после лечения комбинацией олмесартана с лерканидипином.

телиальная дисфункция оценивалась по уровню sPECAM-1 (растворимая форма молекул адгезии эндотелия и тромбоцитов первого типа, soluble platelet-endothelial cell adhesion molecule-1) и уровню копептина. Подробнее о sPECAM-1 и других маркерах эндотелиальной дисфункции описано в ранее опубликованной работе [3]. Нами было установлено, что уровень копептина статистически значимо повышается при эндотелиальной дисфункции и гипертонической болезни [4]. То есть копептин также является маркером эндотелиальной дисфункции. Снижение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови будет указывать на уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции.

У пациента на фоне лечения комбинацией ольмесартана с лерканидипином в течение 28 недель уровень sPECAM-1 снизился в 2,5 (рис. 2), а уровень копептина в 5,0 раза (рис. 3), что свидетельствует о снижении выраженности эндотелиальной дисфункции на фоне лечения. Таким образом, можно сделать вывод о том, что антигипертензивные препараты ольмесартан и лерканидипин обладают не только антигипертензивным эффектом, но и способствуют коррекции эндотелиальной дисфункции.

В 2007 году японский исследователь М. Наюа с соавт. оценивали влияние ольмесартана и амлодипина на коронарный кровоток в миокарде и коронарное сосудистое сопротивление с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Ольмесартан и амлодипин назначались в течение 12 недель. Ольмесартан и лерканидипин одинаково снижали АД до целевого уровня. Японские исследователи установили, что в группе пациентов с ГБ, принимавших ольмесартан в течение 12 недель, коронарный кровоток в миокарде повысился, а коронарное сопротивление снизилось по сравнению с исходным уровнем. В группе амлодипина таких изменений не наблюдалось.

Поэтому исследователи сделали вывод о том, что ольмесартан, в отличие от амлодипина, улучшает эндотелий-зависимую дилатацию коронарных артерий. Кроме того, в этом исследовании оценивался уровень супероксиддисмутазы до и после лечения в обеих группах. Только в группе пациентов, принимавших ольмесартан, уровень супероксиддисмутазы (СОД) повысился. Также была установлена взаимосвязь между увеличением уровня СОД и улучшением эндотелийзависимой вазодилатации [13].

В исследовании, проведенном английскими учеными I. S. Mackenzie и соавт., установлено, что лерканидипин значительно снижает центральное пульсовое давление и индекс аугментации. Это указывает на улучшение состояния сосудистой стенки на фоне терапии лерканидипином [12].

Заключение

Описанный нами клинический случай демонстрирует способ патогенетического лечения гипертонической болезни с помощью комбинации ольмесартана с лерканидипином, направленный не только на снижение артериального давления до целевого уровня, но и на коррекцию эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе гипертонической болезни.

Коррекция эндотелиальной дисфункции позволит предотвратить дальнейшее поражение органов-мишеней, что снизит риск возникновения таких опасных осложнений гипертонической болезни, как инсульт, инфаркт, расслаивающая аневризма аорты и тяжелая сердечная недостаточность. Авторы рекомендуют врачам использовать комбинацию ольмесартана с лерканидипином у пациентов с гипертонической болезнью II–III стадии с целью достижения целевого уровня АД и коррекции эндотелиальной дисфункции.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Список литературы

- Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. [и др.] Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22.
- Загидуллин Н. Ш., Валиев К. Ф., Гассанов Н. [и др.] Значение дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях и методы ее медикаментозной коррекции. Кардиология. 2010; 50 (5): 54–60.
- Зимницкая О. В., Петрова М. М., Каскаева Д. С. Плазменные маркеры эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни (обзор литературы). В мире научных открытий 2015; 4: 204–230.
- Зимницкая О. В., Петрова М. М. Уровень копептина в плазме крови у пациентов с гипертонической болезнью. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (1): 20–26.
- Корякина А. Б., Пивоваров Ю. И., Курильская Т. Е. [и др.] Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 90 (2): 165–170.
- Минушкина А. О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: особенности лерканидипина. Российский кардиологический журнал. 2015; 118 (2): 110–114.
- Михно В. А. Дисфункция эндотелия как фактор риска сахарного диабета и сердечно-сосудистой патологии. Забайкальский медицинский вестник. 2009; 1: 53–64.
- Рекомендации по количественной оценке структуры и функции сердца. Пер. с англ. под редакцией д.м.н., проф. Ю. А. Васюка. Приложение 1 к Российскому кардиологическому журналу 2012; 95 (3): 1–28.
- Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. [и др.] Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник 2015; 10 (1): 3–30.
- Шальнова С. А., Конради А. О., Баланова Ю. А. [и др.]. Какие факторы влияют на контроль артериальной гипертензии в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2018; 17 (4): 53–60.
- Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. 164 с.
- Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z. [et al.] Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. Hypertension 2009; 54 (2): 409–413.
- Naya M, Tsukamoto T, Morita K. [et al.] Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol. 2007; 50 (12): 1144–1149.
- Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T. [et al.] Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. Therap. Adv. Cardiovasc. Dis. 2007; 1 (2): 97–106.



Особенности коморбидности у больных с гипертоническим кризом

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии
А. Ю. Чупракова, ординатор 2-го года кафедры факультетской терапии

Педиатрический факультет ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Features of comorbidity in patients with hypertensive crisis

N. V. Orlova, A. Yu. Chuprakova

Russian National Research Medical University n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены определение коморбидной патологии и роль коморбидности в прогнозе заболеваний. Рассмотрена коморбидность у больных артериальной гипертензией и ее влияние на течение заболевания. По результатам проведенного исследования проведен анализ распространенности сопутствующих заболеваний у больных с гипертоническим кризом, а также гендерных особенностей распространенности сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: коморбидная патология, артериальная гипертензия, гипертонический криз, гендерные особенности.

Summary

The article presents the definition of comorbid pathology and the role of comorbidity in the prognosis of diseases. Comorbidity in patients with arterial hypertension and its effect on the course of the disease are considered. Based on the results of the study, an analysis was made of the prevalence of concomitant diseases in patients with hypertensive crisis, as well as the gender characteristics of the prevalence of concomitant diseases.

Key words: comorbid pathology, arterial hypertension, hypertensive crisis, gender characteristics.

Определение коморбидной патологии впервые было дано в 80-х годах XX века, однако особую значимость эта проблема приобрела в последнее десятилетие. Это обусловлено многими факторами. В первую очередь социально-экономической значимостью, которая связана с экономическими затратами здравоохранения на ведение этой группы пациентов, высокой инвалидизацией и смертностью коморбидных пациентов, сложностями диагностики и лечения. В связи с увеличением продолжительности жизни и со старением населения, а также ухудшающейся экологией количество коморбидных пациентов с каждым годом увеличивается. Термин «коморбидный» обозначает наличие двух и более хронических заболеваний у пациента, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них. В структуре коморбидности могут присутствовать различные заболевания. В клинике внутренних болезней лидируют артериальная гипертензия (80,0%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (78,8%), болезни ор-

ганов дыхания (80,0%), болезни мочевыделительной системы (78,0%), цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) (69,0%) и др. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Если до 19 лет коморбидные заболевания встречаются у 10% пациентов, то в возрасте старше 80 коморбидные заболевания отмечаются у 80% пациентов (AINW, 2006) [1].

Коморбидная патология имеет особенности, которые влияют на ведение больных: трудности диагностики, полипрагмазия и возрастание риска побочного действия препаратов за счет увеличения их количества и взаимодействия между собой, снижение приверженности к лечению, ухудшение прогноза заболеваний [1].

На всех этапах ведения пациентов с коморбидной патологией важное значение имеет оценка прогноза, что обуславливает тактику лечения хронических заболеваний. В настоящее время предложены индексы и системы оценки прогноза больных с коморбидной патологией: система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), индекс Каплана-Фейнштейна (Kaplan-Feinstein) и др. Одним

из методов, позволяющих оценить прогноз у коморбидного пациента, предложен расчет индекса Чарлсона. Индекс Чарлсона позволяет определить прогноз летального исхода в течение года. К заболеваниям, значимо ухудшающим прогноз, относят лейкозы, злокачественные опухоли, цирроз печени, ХПН, сахарный диабет, перенесенное ОНМК, СПИД (см. абл.). Индекс Чарлсона учитывает ухудшение прогноза с каждым десятилетием — после 40 лет добавление по баллу за каждое десятилетие (50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла...). Индекс Чарлсона свыше 3 баллов расценивают как высокий риск летального исхода.

Основными причинами летального исхода у коморбидного пациента являются сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения: ОНМК (30,0%), ОИМ (23,0%), ИБС (19,0%), ЦВЗ (14,5%) [4]. При сочетании хронических заболеваний легких и патологии сердечно-сосудистой системы в условиях инфицирования вирусом гриппа возрастающая нагрузка на дыхательную систему и развивающийся дефицит кислорода обуславливают дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему [2, 3].

Таблица
Расчет индекса Чарлсона

Сопутствующее заболевание	Баллы
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Коллагенозы	1
Язвенная болезнь желудка и (или) двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без конечечно-органных поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг%	2
Сахарный диабет с конечечно-органными поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острый и хронический лимфо- или миелолейкоз	2
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	3
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

Целью нашего исследования явилось изучение распространенности коморбидной патологии у больных с гипертоническими кризами. В ходе исследования были обследованы 79 больных, поступивших в ГКБ № 13 г. Москвы в период с января 2018 года по март 2019-го, средний возраст пациентов составил 63,5 года, среди них 23 мужчин (29,1%), 56 женщин (70,9%). Пациенты были госпитализированы по скорой помощи с направительным диагнозом «гипертонический криз». В стационаре у больных был собран анамнез, проведены опрос на наличие сопутствующих заболеваний и оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, общеклинические, лабораторные (общий и биохимический анализ крови, включая липидный профиль, определение уровня глюкозы крови, креатинина, K^+ , Na^+ , общего белка, ферментов щитовидной железы; общий анализ мочи) и функциональные (ЭКГ, Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, нагрузочные функциональные пробы) исследования.

При анализе сопутствующих заболеваний у больных с артериальной гипертензией, осложненной гипертоническим кризом, были получены следующие данные: у 16 человек (20,3%) сахарный диабет второго



Рисунок 1. Распространенность сопутствующей патологии у пациентов с гипертоническим кризом.

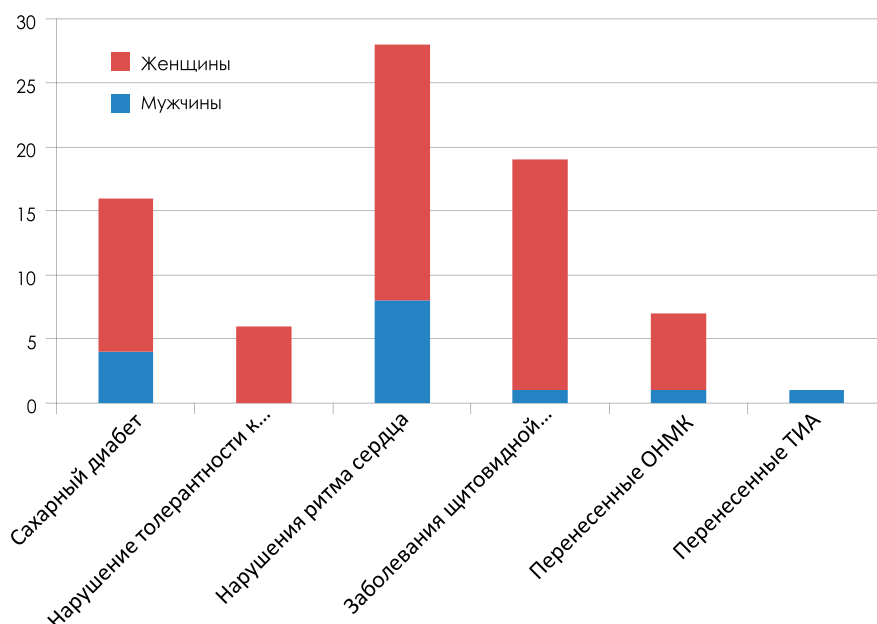


Рисунок 2. Распространенность сопутствующей патологии у больных гипертоническим кризом по гендерному признаку.

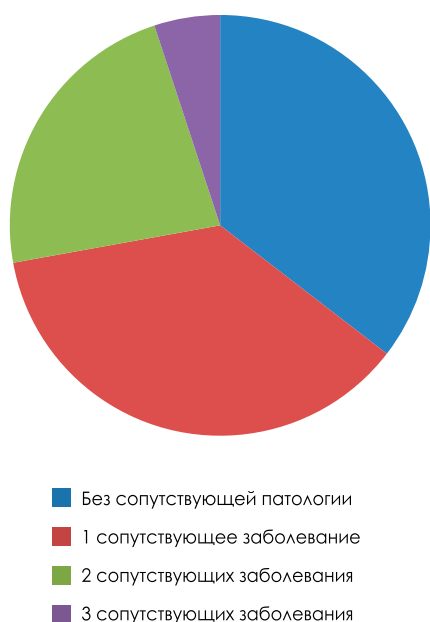


Рисунок 3. Частота распространенности коморбидной патологии у больных с гипертоническим кризом.

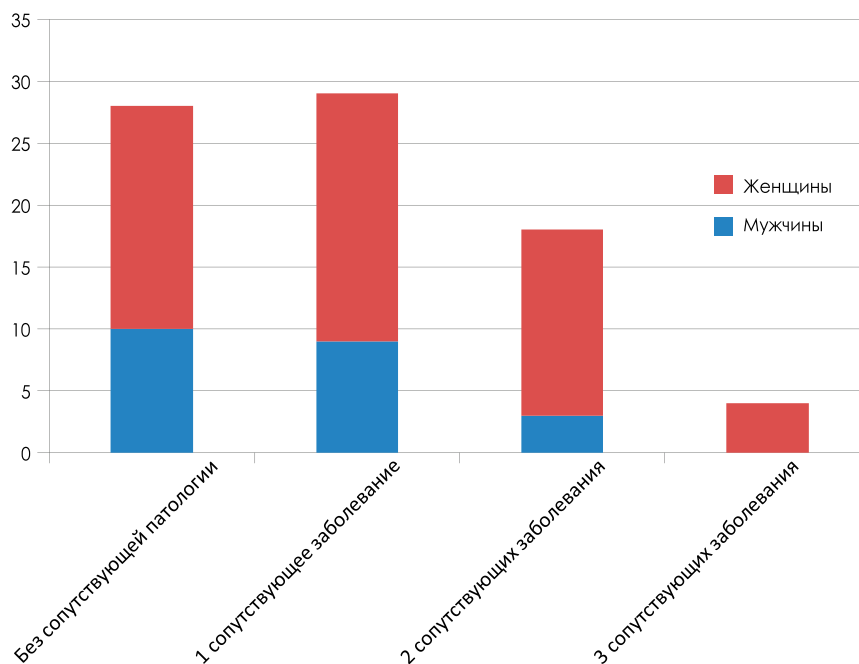


Рисунок 4. Гендерные особенности частоты распространенности коморбидной патологии у больных с гипертоническим кризом.

типа (4 мужчины; 25,0%; 12 женщин, 75,0%); у 6 человек (7,6%) нарушение толерантности к глюкозе (6 женщин, 100%); у 28 человек (35,4%) нарушения ритма сердца (8 мужчин, 28,6%; 20 женщин, 71,4%); у 19 человек (24,1%) изменения щитовидной железы (узловой зоб) (1 мужчина, 5,3%; 18 женщин, 94,7%); 7 человек (8,9%) перенесли ОНМК (1 мужчина, 14,3%; 6 женщин, 85,7%); у 1 мужчины в анамнезе была транзиторная ишемическая атака (рис. 1, 2).

Нами была проанализирована частота распространенности коморбидной патологии у больных с гипертоническим кризом. Получены следующие данные: у 28 человек (35,4%) не обнаружено сопутствующей патологии (10 мужчин, 35,7%; 18 женщин, 64,3%); у 29 человек (36,7%) имело место одно сопутствующее заболевание (9 мужчин, 31,0%; 20 женщин, 69,0%); у 18 человек — два заболевания (22,8%) (3 мужчины, 16,7%; 15 женщин, 83,3%); у 4 человек (5,1%) — три (все женщины, 100%) (рис. 3, 4).

Анализ распространенности коморбидных заболеваний у больных с гипертоническим кризом выявил, что у большинства пациентов (64,6%) имела место сопутствующая патология, чаще присутствовали заболевания эндокринной

системы (сахарный диабет и заболевания щитовидной железы), а также различные нарушения сердечного ритма. Распространенность коморбидной патологии преобладает у женщин, у них также чаще одновременно присутствуют несколько сопутствующих заболеваний, в анамнезе чаще выявляется перенесенное ОНМК.

Данные проведенного нами исследования позволяют сделать заключение, что коморбидные заболевания и женский пол потенциально являются факторами риска развития гипертонических кризов у больных артериальной гипертензией. Таким образом, вторичная профилактика у больных с артериальной гипертензией должна включать не только достижение целевых значений артериального давления, коррекцию факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, протективное действие лекарственной терапии, направленное на защиту органов-мишеней, но и профилактику и лечение коморбидной патологии.

Список литературы

1. Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16 (6): 5–56.

2. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М., Поляков В.Я. Особенности полиморбидности у больных артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019; 25 (2): 200–208.
3. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2013; 34 (28): 2159–2219.
4. Севостьянова Е.В., Николаев Ю.А., Митрофанов И.М. и др. Роль факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в развитии транснозологической полиморбидной патологии в современной терапевтической клинике. Клиническая медицина. 2017; 8: 735–741.

Для цитирования. Орлова Н.В., Чупракова А.Ю. Особенности коморбидности у больных с гипертоническим кризом // Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность». — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 41–43.



Психоэмоциональный стресс в обзоре рекомендаций ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии и результатов клинических исследований

Н. В. Орлова, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹

А. Я. Старокожева, врач-кардиолог²

А. В. Тимошенко, соискатель кафедры факультетской терапии педиатрического факультета¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²НУЗ «Научно-клинический центр ОАО „РЖД“, г. Москва

Psychoemotional stress in review of ESC/ESH recommendations for treatment of hypertension (2018) and clinical trial results

N. V. Orlova, A. Ya. Starokozheva

Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Scientific and Clinical Centre of the Russian Railways Co.; Moscow, Russia

Резюме

Психоэмоциональный стресс является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Рекомендации ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии определяют психологический стресс как фактор риска артериальной гипертензии. В основе гипертензии «белого халата» и маскированной гипертензии рассматриваются психосоциальные факторы. Стресс является причиной раннего поражения органов-мишеней и неконтролируемого артериального давления. В статье рассматриваются механизмы формирования артериальной гипертензии при воздействии стресса. На примере клинических исследований рассматривается негативная роль психоэмоционального стресса в экстремальных профессиях. Приводятся данные собственных исследований по изучению влияния стресса у машинистов локомотивов на развитие сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: рекомендации ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии, психоэмоциональный стресс, гипертензия «белого халата», экстремальные профессии, машинисты локомотивов.

Summary

Psychoemotional stress is a risk factor for cardiovascular disease. The ESC/ESH recommendations for the treatment of hypertension (2018) define psychological stress as a risk factor for hypertension. The basis of hypertension of the 'white coat' and masked hypertension are considered psychosocial factors. Stress causes early damage to target organs and uncontrolled blood pressure. The article discusses the mechanisms of formation of arterial hypertension under the influence of stress. On the example of clinical studies, the negative role of psycho-emotional stress in extreme professions is considered. The data of their own research on the effect of stress in locomotive drivers on the development of cardiovascular diseases are presented.

Key words: 2018 ESC/ESH recommendations for the treatment of arterial hypertension, psycho-emotional stress, white coat hypertension, extreme professions, locomotive drivers.

Артериальная гипертензия сохраняет свои значимые социальные позиции среди причин инвалидизации и смертности населения. Прогноз пациентов с артериальной гипертензией напрямую зависит от контроля и достижения целевых значений артериального давления, а также коррекции модифицируемых факторов риска. Несмотря на это, приверженность к терапии и выполнению рекомендаций врача по немедикаментозному лечению сохраняется неадекватной среди пациентов во всех странах. Рекомендации ESC / ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии направлены на улучшение выявления и лечения артериальной гипертен-

зии с помощью простых и эффективных терапевтических стратегий. В рекомендациях наряду с другими факторами риска ССЗ, такими как ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, курение, выделяют воздействие психоэмоционального стресса. С негативным воздействием стресса связывают такие заболевания, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма и проводимости. С середины XX века установлена связь эмоционального стресса с развитием инсульта, инфаркта миокарда и повышением смертности [1].

Международные рекомендации отдельно выделяют психосоциальные характеристики в качестве

факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск у пациентов с АГ. В рекомендациях ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии среди факторов, увеличивающих сердечно-сосудистый риск, оцениваемый по системе SCORE, выделены социальная депривация, а также психологический стресс, в том числе жизненное истощение и большие психические расстройства.

Одним из примеров реакции организма на стресс подъемом АД является гипертензия «белого халата». Диагноз «гипертензия „белого халата“» устанавливается пациенту, не получающему лечение, у которого регистрируются повышенное АД во время визита

к врачу и нормальные значения АД по данным СМАД или домашнего мониторинга АД (ДМАД) или обоих этих методов. При гипертензии «белого халата» разницу между максимальным значением офисного АД и минимальным показателем, полученным при внеофисных измерениях, называют эффектом «белого халата». Предполагают, что данный эффект обусловлен стрессорным механизмом, связанным с присутствием врача или медсестры во время измерения офисного АД. По данным различных исследований, гипертензия «белого халата» имеет распространенность 30–40 % среди пациентов с высоким офисным АД. Гипертензия «белого халата» ассоциирована с метаболическим и кардиоваскулярным риском, бессимптомным поражением органов-мишеней. Еще одним примером стрессорной артериальной гипертензии является маскированная гипертензия, которая диагностируется у пациента, не получающего лечение, у которого регистрируются нормальное офисное АД и повышенные значения по данным СМАД или ДМАД. Распространенность маскированной гипертензии составляет 15 %, связана с наличием у пациентов факторов риска, в том числе при тревоге и стрессе на работе. Маскированная гипертензия ассоциируется с дислипидемией и нарушением толерантности к углеводам, сахарным диабетом второго типа, устойчивой гипертензией и поражением органов-мишеней, часто бессимптомным. Для снятия влияния стресса на показатели АД рекомендовано внеофисное измерение показателей [2].

Физиологические реакции при стрессе носят защитные функции. Независимо от характера стрессорного воздействия механизмы стресса реализуются однотипно. Воздействие стресса на организм, как правило, сопровождается подъемом артериального давления (АД), что в свою очередь приводит к повышению поступления питательных веществ и кислорода к жизненно важным органам и конечностям. Стресс является адаптационной

реакцией организма, направленной на стимуляцию органов и систем для противостояния жизнеугрожающим воздействиям. Сформированный эволюционный защитный механизм направлен на осуществление реакции «битва — бегство». После окончания воздействия стресса включается механизм расслабления организма, регулируемый парасимпатической системой. Уровень стрессовой реакции, адекватный воздействию, получил название «эустресс» и является необходимой приспособительной реакцией, при отсутствии которой организм становится незащищенным в экстремальных ситуациях. В случае чрезмерно выраженной стрессорной реакции или при длительно продолжающемся воздействии, а также при выраженном стрессорном воздействии происходит истощение регуляторных и защитных систем организма. В этом случае говорят о воздействии дистресса на организм [3]. При длительном воздействии стресса или нарушении регуляторных механизмов возможно развитие стрессиндуцированных патологических процессов. Независимо от природы воздействующего стрессорного фактора ответная реакция организма формируется по одним и тем же механизмам. В ответе организма на гормональную регуляцию стресса задействованы большинство систем организма: нервная, эндокринная, иммунная, система гомеостаза [4].

В реализации защитных функций в ответ на воздействие стресса ключевая роль отводится гормональной регуляции. При этом организм реагирует одинаковыми биохимическими изменениями, направленными на погашение возникшего напряжения. Основными системами, участвующими в формировании ответа на стресс, являются симпатoadреналовая и гипоталамо-гипоталамо-надпочечниковая, регуляция которых осуществляется гипоталамусом. Под контролем гипоталамуса и гипофиза происходит усиление выработки гормонов стресса, каждый из которых через специфические механизмы влияет на уровень АД. В развитии гипер-

тензивной реакции в ответ на стресс выделяют механизмы, связанные с реактивностью сосудистой стенки. Катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), вырабатываемые надпочечниками, повышают тонус сосудов и оказывают вазоконстриктивный эффект, увеличивают сердечный выброс и ЧСС, увеличивают объем циркулирующей крови. Катехоламины стимулируют секрецию ренина, участвующего в регуляции АД. Норадреналин повышает систолическое и диастолическое артериальное давление, снижает диурез, обуславливает вазоконстрикцию сосудов почек, влияет на задержку натрия. Адреналин обладает антидиуретическим эффектом. В корковом слое надпочечников синтезируется еще один гормон стресса — кортизол. С действием кортизола связана также задержка жидкости и натрия, что приводит к повышению АД. Действие кортизола может быть длительным, и именно с ним связывают развитие артериальной гипертензии при воздействии хронического стресса [5]. Минералокортикоиды (альдостерон) участвуют в реабсорбции почек, усиливают задержку натрия и воды в сосудистом русле. Вазопрессин при стрессорных ситуациях может увеличиваться в 200–1 000 раз, что сопровождается задержкой жидкости в организме [6]. При наличии кровотечения вазопрессин оказывает положительный эффект, однако в то же время способствует развитию гипертензивного синдрома. Гормоны щитовидной железы, с одной стороны, увеличивают диурез, в то же время повышают активность симпатической нервной системы, вызывая тахикардию и гипертензию. Продукты распада гормонов щитовидной железы обладают свойствами катехоламинов и также способны влиять на регуляцию АД. Пролактин участвует в регуляции воды в организме.

Увеличение активности ренин-ангиотензиновой системы приводит к увеличению синтеза ренина, под действием которого увеличивается уровень ангиотензина II, обладающего значительным сосудосуживающим

эффектом и участвующего в стимуляции альдостерона. Таким образом, активность ренин-ангиотензиновой системы под воздействием стресса сопровождается вазоконстрикторным эффектом и увеличением объема кровенаполнения за счет задержки натрия и воды [7].

В настоящее время доказано участие воспалительного компонента в механизме формирования артериальной гипертензии. Стрессорные гормоны, включая кортизол, окситоцин, влияют на систему воспаления, вызывая усиления острофазовых реакций, влияют на антиоксидантную систему, на проницаемость сосудов, эндотелиальную дисфункцию. Избыточно длительная повышенная циркуляция гормонов стресса в крови может сопровождаться негативным действием на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии.

Проведенное обследование детей с АГ 13–16 лет выявило повышение уровня экскреции свободного кортизола и 6-сульфатоксимелатонина с мочой. Частота встречаемости экскреции кортизола соответствовала степени тяжести артериальной гипертензии [8].

С воздействием хронического психозмоционального стресса связывают не только развитие АГ, но также поражение органов-мишеней. В проведенном исследовании воздействия хронического физического и психического стресса на организм спортсменов была выявлена их взаимосвязь с развитием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [9].

Высокому риску негативного воздействия психологического стресса на организм подвергаются лица, профессия которых связана с экстремальными условиями [10]. У работников экстремальных профессий (машинисты железнодорожного транспорта, операторы летного труда, экипажи воздушных судов и пр.) повышен риск развития кардиомиопатий, ИБС, артериальной гипертензии [11]. Наряду с поражением органов-мишеней, в том числе ГЛЖ, хронический психологический стресс и неблагоприятные эмоциональные факторы (депрессия, агрессия) ассоциированы со степенью АГ и сердечно-сосудистым рис-

ком [12]. В основе развития гипертрофии кардиомиоцитов и нарушения их функционального состояния под воздействием стресса находится нарушение β -адренергической регуляции катехоламинами [13].

Выраженность ответа организма человека на стресс носит индивидуальный характер и зависит от стрессоустойчивости. Понятие стрессоустойчивости включает способность организма противостоять негативным эффектам стресса. Стрессоустойчивость определяется личностными качествами индивида: силой воли, эмоциональной и физической устойчивостью. Психологи выделяют у лиц с высокой стрессоустойчивостью такие характеристики, как высокую интуицию, пластичность, сильный темперамент и др. Ряд ученых считают стрессоустойчивость генетически детерминированным фактором [14]. В первую очередь и в большей мере этот параметр изучался психологами и психотерапевтами для работы с пациентами.

В связи с необходимостью в ряде профессий концентрироваться, сохранять работоспособность, быстро принимать верные решения при экстремальных ситуациях, стрессоустойчивость изучалась в большом количестве исследований в промышленных отраслях, связанных с воздействием стресса, в таких специальностях, как операторы, работники железнодорожного транспорта, военнослужащие и др.

В бытовой жизни от стрессоустойчивости зависит восприятие конфликтов в семье, на работе, в условиях катастроф (пожар, землетрясение, наводнение и др.). От стрессоустойчивости зависят не только психологические реакции, но также и физиологические. При изучении воздействия стресса во время работы операторов отмечались различия в учащении ЧСС и уровня АД у сотрудников с различной стрессоустойчивостью. При этом у стрессоустойчивых людей отмечалась разнонаправленная реакция — более активная симпатическая мобилизация соответствовала более высокому уровню стрессоустойчивости, то есть

у стрессоустойчивых операторов при стрессе ЧСС была ниже, чем у стрессонеустойчивых [15].

Исследование 120 пациентов с вегетососудистой дистонией выявило преобладание в группе больных участников с низкой стрессоустойчивостью, в то время как процент таких участников среди здоровых был ниже. Среди группы здоровых преобладали мужчины с высокой стрессоустойчивостью. Среди пациентов ВСД — мужчины с низкой стрессоустойчивостью. Психосоматические нарушения также имели большую распространенность среди мужчин с ВСД.

Крупномасштабное исследование, включившее 1 500 сотрудников промышленного предприятия с оценкой их психологического статуса (шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина и др.), выявило, что у работников с ГЛЖ чаще определяются большой уровень депрессии и стресса, низкая социальная самооценка. Стрессоустойчивость работников влияла не только на психологический статус, но и на метаболические и гормональные показатели [16].

С января по май 2019 года нами была проведена оценка уровня профессионального стресса среди машинистов локомотивных бригад. В исследовании приняли участие 59 человек в возрасте $41,8 \pm 10,1$ года со стажем работы $20,0 \pm 12,6$ года. При опросе было выяснено, что количество ночных смен колеблется в диапазоне 7 ± 3 в месяц. Средняя продолжительность сна вне рабочего времени — 7,5 часа. У машинистов определены факторы риска ССЗ: курение у 27 (45,8%), ожирение у 22 человек (37,3%) (ожирение 1-й степени у 15 [68,2%], 2-й степени у 4 [18,2%], 3-й степени у 3 человек [13,6%]), также имели место отягощенный семейный анамнез ранних ССЗ и нарушение углеводного обмена. В результате обследования у 28 машинистов (47,4%) выявлена артериальная гипертония: у 12 (20,3%) — 1-й степени, у 14 (23,7%) — 2-й степени, у 2 (3,3%) — 3-й степени, у 2 (3,4%) установлен

диагноз ИБС, у остальных 29 машинистов (51,2 %) диагностированы различные нарушения ритма (пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, пробежки наджелудочковой тахикардии, частая желудочковая экстрасистолия). Именно эти нозологии являются потенциально опасными для развития urgentных ситуаций в рабочее время.

Для оценки уровня стресса были использованы следующие тесты: «Шкала психологического стресса» (PSM-25) Л. Лемура, Р. Тесье, Л. Филлиона; опросник «Дифференцированная оценка состояния сниженной работоспособности» (ДОРС). Для определения уровня тревожности использовались тест Спилберга и тест «Внутренняя минута», собственная модификация теста «Индивидуальная минута», предложенного Ф. Халбергом, так как показатель уровня внутренней минуты напрямую связан с уровнем тревожности. Суть теста в том, что стрессоустойчивые люди в условиях больших нагрузок хорошо умеют растягивать время. А у людей с высоким уровнем тревоги «внутренняя минута» короткая, так как присутствует необходимость поскорее остановить стрессовый фактор. Норма «внутренней минуты» приравнивается к 60 секундам. При показателе 45–60 с — степень тревожности легкая, 40–44 с — степень тревожности средней тяжести, менее 40 с — тяжелая степень тревожности. В результате обработки данных у 33 (55,9 %) машинистов по шкале PSM-25 зафиксирован низкий уровень стресса, у 17 (28,8 %) выявлен средний уровень стресса. В тесте «Внутренняя минута» тяжелая степень тревожности выявлена у 14 (23,7 %) машинистов, средняя степень тревожности у 11 (18,6 %) обследуемых; легкая степень у 28 (47,4 %), из них нормальный уровень тревожности — у 3 (5 %) человек. При этом тяжелая степень тревожности в большей степени коррелировала с монотонностью и пресыщением работой.

Профессия машиниста железнодорожного транспорта считается одной из наиболее стрессовых.

Она характеризуется постоянной готовностью принимать ответственные жизненно важные решения. Несмотря на современные тенденции к оптимизации технологического процесса и улучшения условий работы, уровень стресса работников локомотивного состава не снижается, так как первопричина профессионального стресса остается неизменной: сложность поставленных задач, высокая степень ответственности за жизнь и здоровье пассажиров, а также ночные смены, вибрация, шум, переохлаждение, вероятность внештатных ситуаций. Все это приводит к таким нарушениям психофизиологического характера, как изменение режимов сна и бодрствования, питания, к появлению таких вредных привычек, как курение и переедание, что в свою очередь провоцирует развитие и (или) обострение заболеваний различных органов и систем. Как подчеркивается в рекомендациях ESC/ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии, психоэмоциональный стресс влияет на риск развития артериальной гипертензии и предрасполагает к неблагоприятному течению заболевания. Таким образом, машинисты локомотивов относятся к работникам экстремальных профессий с повышенным риском развития артериальной гипертензии и нуждаются в регулярном наблюдении.

Список литературы

- Chida Y., Steptoe A. Greater cardiovascular responses to laboratory mental stress are associated with poor subsequent cardiovascular risk status: a meta-analysis of prospective evidence. *Hypertension*. 2010; 55: 1026–1032.
- 2018 ЕОК/ЕОАГ. Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. 86 с.
- Гарганеева Н.П. Психосоциальный стресс и метаболизм липидов: концепция факторов риска и новый подход к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Неврология, Психиатрия*. — 2008 г. — том 16. — № 12. — Стр. 20–23.
- Судаков К.В. Итоги и перспективы развития теории функциональных систем / К.В. Судаков // *Вестник РАМН*. — 2009. — № 8. — Стр. 3–11.
- Ушаков А.В., Иванченко В.С., Гагарина А.А. Патогенетические механизмы формирования стойкой артериальной гипертензии при хроническом психоэмоциональном напряжении. *Артериальная гипертензия*. — 2016. — т. 22. — № 2. — Стр. 128–143.

- Антонов Е.В., Маркель А.А., Якобсон Г.С. Альдостерон и стресс зависимая артериальная гипертензия. *Бюл. эксперим. биол. и медицины*. — 2011. — т. 152. — № 8. — Стр. 148–151.
- Markel A.L., Redina E., Gilinsky M. A., Dymshits G. M., Kalashnikova E. V., Khvorostova Yu. V., Fedoseeva L. A., Jacobson G. S. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. *J. Endocrinol.* 2007; 195: 439–450.
- Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Злобин А.С. Значение мелатонина и кортизола в регуляции артериального давления у детей с первичной артериальной гипертензией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2012. — № 2. — Стр. 57–59.
- Гаврилова Е.А. Спортивное сердце. Стрессорная кардиомиопатия. М.: Советский спорт. — 2007. — 200 с.
- Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, Ogedegbe G, Schoenthaler A. Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Curr Hypertens Rep*. 2014; 16 (10): 483.
- Земцовский Э.В., Бондарев С.А., Вороненко Е.С., Ларионова В.И. Стрессорная кардиомиопатия вследствие хронического психоэмоционального перенапряжения. Самостоятельная нозологическая форма или дебют ИБС? Артериальная гипертензия. — 2008. — т. 14. — № 1. — Стр. 131–136.
- Pickering TG. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2001; 3 (3): 249–254.
- Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М. — 2003. — 160 с.
- Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск. — 2008. — 282 с.
- Кузнецова Е.П., Степанова С.И. Качество операторской деятельности и сопутствующие физиологические реакции при разном уровне стрессоустойчивости // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. — 2009. — Т. 43. — № 4. — С. 30–38.
- Бастриков О.Ю., Белов В.В. Психосоматические соотношения у лиц с гипертрофией левого желудочка без артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. — 2018. — т. 24. — № 2. — Стр. 162–173.

Для цитирования. Орлова Н.В., Старокожева А.Я., Тимошенко А.В. Психоэмоциональный стресс в обзоре рекомендаций ESC / ESH 2018 года по лечению артериальной гипертензии и результатов клинических исследований // *Медицинский алфавит. Серия «Артериальная гипертензия и коморбидность»*. — 2019. — Т. 2. — 30 (405). — С. 44–47.





Посвящается 190-летию со дня рождения Г.А. Захарьина

XIV Национальный конгресс терапевтов

20–22 ноября 2019 года

Москва

 **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте <https://congress.rnmot.ru>

Конгресс-оператор:



ООО «КСТ Интерфорум», Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
телефон: +7 (495) 419-08-68
электронная почта: therapy@kstinterforum.ru

18+ Реклама



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

**VII ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС**

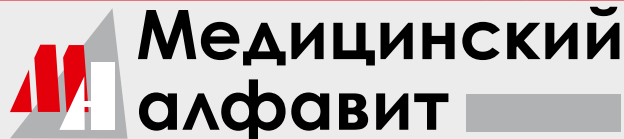
ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ 2019

Москва, Россия
11-12 декабря 2019 г.

rsh@gipertonik.ru
www.gipertonik.ru



БЛАНК-ЗАКАЗ на подписку на журнал 2020 год



Название организации (или Ф.И.О.) _____

Адрес (с почтовым индексом) _____

Телефон: _____ E-mail: _____ Контактное лицо: _____

- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Стоматология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная лаборатория**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Эпидемиология и гигиена**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Больница**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неотложная медицина**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Диагностика и онкотерапия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная поликлиника**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Кардиология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Практическая гастроэнтерология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Неврология и психиатрия**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная гинекология**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Современная функциональная диагностика**» — 4 выпуска в год (1 600 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Артериальная гипертензия**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Дерматология**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ «Медицинский алфавит». Серия «**Ревматология в общей врачебной практике**» — 2 выпуска в год (800 руб. в год)
- ☐ Спецвыпуск: «Эндокринология»

Наш индекс в каталоге
«РОСПЕЧАТЬ» 36228

Извещение	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
	(номер счета получателя платежа)
Кассир	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
	(наименование платежа)
	Дата _____ Сумма платежа _____
Квитанция	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____
	ООО «Альфмед»
	(наименование получателя платежа)
	7716213348
	(ИНН получателя платежа)
	Рс № 40702810738090108773
Кассир	(номер счета получателя платежа)
	ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА
	(наименование банка и банковские реквизиты)
	К/с 30101810400000000225 БИК 044525225
	Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит. _____» на 2020 год
	(наименование платежа)
Кассир	Дата _____ Сумма платежа _____
	Плательщик (подпись) _____ Адрес доставки: _____

Как подписаться

1. Заполнить прилагаемый бланк-заказ и квитанцию об оплате. 2. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются по указанному в квитанции или бланке адресу. 3. Отправить бланк-заказ и скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru. Оплата через банки-онлайн издательством временно не принимается и будет возвращена на Ваш счет.



РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XVI ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

2020

11–12 МАРТА 2020 ГОДА
г. ЯРОСЛАВЛЬ

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 30 ЯНВАРЯ 2020 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU





Merck

Конкор®

уменьшает тонус симпатической НС:
снижает АД и ЧСС¹:

Оригинальный
бисопролол¹

Эффективнее дженериков
в снижении АД⁶ и ЧСС⁵

272 руб в месяц
(5 мг №50)⁴

Конкор® AM

тройной механизм действия²:
↓ тонуса симпатической НС
↑ периферической вазодилатации
↓ синтеза ренина (воздействие на РААС)

Гибкая линейка²
дозировок Конкор® AM

Фиксированная комбинация²
оригинального бисопролола и амлодипина

РАЗМЕЩЕНИЕ НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

* Симпатическая НС – симпатическая нервная система

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® П N012963/01; 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® AM ЛП-001137; 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Конкор® КОР П N013955/01; 4. IMS, retail, 2017; 5. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6):29-35, 6. С.Н. Толпыгина, Е.В. Шилова, С.Ю. Марцевич. «Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1-2 степени.» Рациональная фармакотерапия в кардиологии 3.3 (2007).

Конкор® (бисопролол). Регистрационное удостоверение: П N012963/01. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** бета1-адреноблокатор селективный. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии, кардиогенный шок, атриоventрикулярная блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синусовая брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** один раз в сутки с небольшим количеством жидкости, утром до завтрака, во время или после еды. Не разжевывать, не растирать в порошок. Артериальная гипертензия и стабильная стенокардия Режим приема и дозу подбирает врач каждому пациенту индивидуально. Обычно начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг 1 раз в сутки. Максимально рекомендуемая доза составляет 20 мг 1 раз в день. Хроническая сердечная недостаточность Рекомендуемая начальная доза составляет 1,25 мг 1 раз в день. В зависимости от индивидуальной переносимости дозу следует постепенно повышать до 2,5 мг, 3,75 мг, 5 мг, 7,5 мг и 10 мг 1 раз в день. Максимально рекомендуемая доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны сердечно-сосудистой системы - очень часто: брадикардия (у пациентов с ХСН). Со стороны пищеварительной системы - часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Со стороны нервной системы - часто: тошнота, рвота, диарея, запор. Общие нарушения - часто: астения (у пациентов с ХСН), повышенная утомляемость. Центральная нервная система - часто: головокружение*, головная боль**. * У пациентов с артериальной гипертензией или стенокардией особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® резко и не меняйте рекомендуемую дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. На начальных этапах лечения препаратом Конкор® пациенты нуждаются в постоянном наблюдении. Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях: тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы; сахарный диабет со значительными колебаниями концентрации глюкозы в крови; симптомы выраженного снижения концентрации глюкозы (гипогликемии) такие как тахикардия, сердцебиение или повышенная потливость могут маскироваться, строгая диета, проведение десенсибилизирующей терапии, АВ блокада I степени, стенокардия Принцметала, нарушения периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов), псориаз (в т.ч. в анамнезе). Условия хранения: хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуевская, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по

Конкор®AM (бисопролол+амлодипин). Регистрационное удостоверение: ЛП-001137. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гипотензивное средство комбинированное (бета1-адреноблокатор селективный + блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)). **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА:** таблетки 5 мг + 5 мг, таблетки 5 мг + 10 мг, таблетки 10 мг + 5 мг, таблетки 10 мг + 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах. **Противопоказания:** по амлодипину: тяжелая артериальная гипотензия; шок (в т.ч. кардиогенный); нестабильная стенокардия (за исключением стенокардии Принцметала); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда; обструкция выходного отдела левого желудочка (например, клипирование значимой аортальной стеноза). По бисопрололу: острая сердечная недостаточность или хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, требующая проведения инотропной терапии; кардиогенный шок; атриоventрикулярная блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора; синдром слабости синусового узла (СССУ); синусовая брадикардия (ЧСС менее 60 ударов/мин); симптоматическая артериальная гипотензия; тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно; феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; По комбинации амлодипин / бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину; другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любым из вспомогательных веществ; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** внутрь. Принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Продолжительность лечения. Долгосрочная терапия. Рекомендуется постепенное снижение дозы. Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени выведение амлодипина может быть замедлено. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Нарушение функции почек. Пациентам с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Амлодипин не выводится с помощью диализа. Пациентам, подвергающимся диализу, следует назначать амлодипин с особой осторожностью. Для пациентов с выраженными нарушениями функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин) максимальная суточная доза бисопролола составляет 10 мг. Пожилые пациенты Пожилым пациентам могут назначаться обычные дозы препарата. Осторожность требуется только при увеличении дозы. Дети Препарат не рекомендован к применению у детей в возрасте до 18 лет ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности. Рекомендуемая суточная доза - 1 таблетка определенной дозировки в день. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** По амлодипину: Нарушения со стороны нервной системы - часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения); нарушения со стороны органа зрения - часто: нарушение зрения (в т.ч. диплопия); Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, боль в животе, диспепсия, изменение режима дефекации (в т.ч. запор или диарея); нарушения со стороны сердца - часто: ощущение сердцебиения; нарушения со стороны сосудов - часто: «приливы»; нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения - часто: одышка; общие расстройства и нарушения в месте введения - очень часто: периферические отеки; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани - часто: отеки лодыжек, судороги мышц. По бисопрололу: нарушения со стороны нервной системы - часто: головная боль**, головокружение**, нарушения со стороны сосудов - часто: ощущение похолодания или онемения в конечностях; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - часто: тошнота, рвота, диарея, запор; общие расстройства и нарушения в месте введения - часто: повышенная утомляемость**.

** Особенно часто данные симптомы появляются в начале курса лечения. Обычно эти явления носят легкий характер и проходят, как правило, в течение 1-2 недель после начала лечения. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Не прерывайте лечение препаратом Конкор® AM резко и не меняйте рекомендуемую дозу без предварительной консультации с врачом, так как это может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. Если прекращение лечения необходимо, то дозу следует снижать постепенно. По амлодипину: В период приема препарата необходимо контролировать массу тела и потребление натрия, назначение соответствующей диеты. У пациентов с сердечной недостаточностью III-IV стадии по классификации NYHA неинициальное состояние амлодипин повышает риск возникновения отека легких, что не связано с усугублением симптомов течения ХСН. У пациентов с сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут увеличить риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных случаев у этих пациентов. У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и показатели АУС могут быть увеличены, рекомендации по дозированию препарата не установлены. Поэтому применение амлодипина следует начинать с нижней границы диапазона терапевтических доз, и соблюдать осторожность, как в начале лечения, так и при повышении дозы. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени может возникнуть необходимость в постоянной подборе дозы и тщательном мониторинге состояния пациента. Пациентам с почечной недостаточностью амлодипин назначают в обычных дозах, так как изменения его концентрации в плазме не коррелируют со степенью почечной недостаточности, и амлодипин не диализуется. У пациентов пожилого возраста может увеличиваться Т1/2 и снижаться клиренс амлодипина. По бисопрололу: Внезапная отмена бисопролола может привести к временному ухудшению деятельности сердца. Бисопролол должен назначаться с особой осторожностью пациентам с артериальной гипертензией или стенокардией в сочетании с сердечной недостаточностью. У пациентов с феохромоцитоной бисопролол должен назначаться только после тщательной оценки ожидаемой пользы и риска. У пациентов, подвергающихся общей анестезии, блокада бета1-адренорецепторов снижает частоту возникновения аритмий и ишемии миокарда во время проведения анестезии и интубации, а также в послеоперационный период. Рекомендуют сохранять блокаду бета1-адренорецепторов ретроперационно. Перед проведением общей анестезии анестезиолог должен быть информирован о приеме пациентом бета-адреноблокаторов из-за риска взаимодействия с другими препаратами, что может привести к брадикардии, подавлению рефлекторной тахикардии и снижению рефлекса для компенсации потери крови. Если необходимо отменить бета-адреноблокатор перед хирургическим вмешательством, это должно быть выполнено постепенно и завершено примерно за 48 часов до анестезии. При бронхиальной астме или ХОБЛ показано одновременное применение бронходилатирующих средств. У пациентов с бронхиальной астмой возможно увеличение сопротивления дыхательных путей, что требует более высокой дозы бета2-адреномиметиков. У пациентов с ХОБЛ применение бисопролола следует начинать с наименьшей возможной дозы, а пациентам тщательно наблюдать на появление новых симптомов (например, одышка, непереносимость физических нагрузок, кашель). Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30°С. Хранить препарат в недоступном для детей месте. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту. **СРОК ГОДНОСТИ:** 3 года. **Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуевская, д. 35. Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru. *Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 29 декабря 2016. Соответствует CCDS Bispoprolol+AmloDipine V5.0 2015Oct12