

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№2, 2016

Том XI



АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{5,7}



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ³



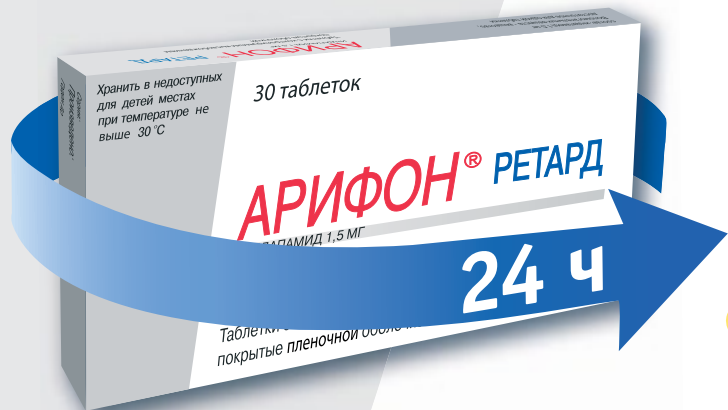
ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{5,6}



УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ⁸



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁹



**УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁴**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

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

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

(* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.)

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

Регистрационный номер П № 015249/01



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

На правах рекламы

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 2' 2016

Том XI

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Пятилетний импакт фактор
РИНЦ (2015 г.) - 0.617

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

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

Распространяется бесплатно в
медицинских учреждениях и на
образовательных мероприятиях
для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по
подписке 200 рублей.
Подписной индекс
«Пресса России»: 29573

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

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

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

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано:
«Комплект Сервис»

123557, г. Москва, Большой
Тишинский пер., д. 8, стр. 1.

Полная или частичная
публикация материалов,
размещенных в журнале или
на сайте, допускается только
с письменного разрешения
редакции

Подписано в печать 05.05.2016 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

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

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

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

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

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	3	CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC AND ACUTE HEART FAILURE	3
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ ХСН	4	CHAPTER 1. EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, PATHOLOGY AND PROGNOSIS OF CHF	4
ГЛАВА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ХСН	6	CHAPTER 2. HF CLASSIFICATION	6
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХСН	6	CHAPTER 3. CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTICS OF CHF	6
ГЛАВА 4. РОЛЬ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ИЛИ УСТАНОВЛЕННОЙ ХСН	8	CHAPTER 4. ROLE OF VISUALIZATION IN SUSPECTED AND ESTABLISHED CHF	8
ГЛАВА 5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХСН СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЖ (СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХСН)	12	CHAPTER 5. PHARMACOTHERAPY OF CHF PATIENTS WITH LOW EJECTION FRACTION (SYSTOLIC CHF)	12
ГЛАВА 6. СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	20	CHAPTER 6. CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY	20
ГЛАВА 7. ПОСТАНОВКА ИМПЛАНТИРУЕМОГО КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА (ИКД)	20	CHAPTER 7. IMPLANTABLE CARDIOVERTER DEFIBRILLATOR	20
ГЛАВА 8. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ	21	CHAPTER 8. TREATMENT OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS	21
ГЛАВА 9. ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	21	CHAPTER 9. TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION	21
ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ	21	CHAPTER 10. PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS	21
ГЛАВА 11. РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН	22	CHAPTER 11. REVASCULARIZATION IN CHF PATIENTS	22
ГЛАВА 12. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХСН И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	23	CHAPTER 12. MANAGEMENT OF CHF PATIENTS WITH COMORBIDITIES	23
ГЛАВА 13. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХСН В ОСОБЫХ ГРУППАХ	24	CHAPTER 13. MANAGEMENT OF CHF SPECIAL GROUPS	24
ГЛАВА 14. ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ	24	CHAPTER 14. ACUTE HEART FAILURE	24
ГЛАВА 15. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ	30	CHAPTER 15. ASSISTED CIRCULATION	30
ГЛАВА 16. АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ХСН	33	CHAPTER 16. OUTPATIENT FOLLOW-UP AND REHABILITATION OF CHF PATIENTS	33
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES	
<i>Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М.</i> ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	34	<i>Bairambekov E. Sh., Pevzner A.V., Litvin A. Yu., Elfimova E. M.</i> POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND THE DETECTION RATE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF ATRIAL FIBRILLATION	34
<i>Джигамбаев Э.Д., Хакимова С.И., Крошкин Ю.А.</i> СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА	42	<i>Djishambaev E.D., Khakimova S.I., Kroshkin Y.A.</i> AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM STATE IN PATIENT WITH METABOLIC SYNDROME COMPLICATED BY CARDIAC ARRHYTHMIAS	42
<i>Бойко В.В., Соболева Г.Н., Федорович А.А., Кирдяшклина Т.А.</i> АТЕРОСКЛЕРОЗ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	48	<i>Boiko V.V., Soboleva G.N., Fedorovich A.A., Kirdjaschkina T.A.</i> ATHEROSCLEROSIS AND MICROCIRCULATION. RESULTS OF THE PILOT STUDY OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE	48
<i>Дорошук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Одиноква О.А., Коновалова Г.Г., Постнов А.Ю.</i> ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И УКОРОЧЕНИЕ ТЕЛОМЕРОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	56	<i>Doroshchuk N.A., Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Odinkova O.A., Konovalova G.G., Postnov A.Yu.</i> OXIDATIVE STRESS AND TELOMERE SHORTENING IN LEUKOCYTES OF THE BLOOD OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES	56
<i>Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Тучкова О.В.</i> ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ	62	<i>Zolotovskaya I.A., Davydкин I.L., Tuchkova O.B.</i> THE POSSIBILITIES OF TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIOEMBOLIC STROKE	62
ОБЗОР		REVIEW	
<i>Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Шукевич Д.Л.</i> ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ ВЫСОКОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST	68	<i>Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Shukevich D.L.</i> EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION SUPPORT FOR COMPLEX PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITHOUT CARDIOGENIC SHOCK	68
<i>Даренский Д.И., Жарова Е.А., Матчин Ю.Г.</i> ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ КОРОНАРНЫХ СТЕНОЗОВ ПОГРАНИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ	80	<i>Darenskiy D.I., Zharova E.A., Y.G. Matchin</i> ASSESSMENT OF FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF INTERMEDIATE CORONARY STENOSES BY INVASIVE METHODS	80
<i>Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т.</i> РЕАКТИВНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5	90	<i>Gavryushina S.V., Ageev F.T.</i> REACTIVE PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE, THE POSSIBILITY OF ITS TREATMENT USING THE INHIBITORS PHOSPHODIESTERASE TYPE 5	90
<i>Абдузамалова Н.М., Кабардиева М.Р., Меркулов Е.В., Наумов В.Г.</i> МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА В СТЕНТЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	100	<i>Abduzhamalova N.M., Kabardieva M.R., Merkulov E.V., Naumov V.G.</i> MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF RESTENOSIS IN THE STENT OF THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE	100
ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ		ANNIVERSARIES	
К ЮБИЛЕЮ АКЧУРИНА Р.С.	104	ON THE ANNIVERSARY OF AKCHURIN R.S.	104
К ЮБИЛЕЮ ХУБУТИЯ М.Ш.	106	ON THE ANNIVERSARY OF KHUBUTIA M.Sh.	106
КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ	108	INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES	108
ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	110	INSTRUCTION FOR AUTHORS	110

Разработаны экспертами Общества специалистов по неотложной кардиологии
Утверждены на заседании Общества специалистов по неотложной кардиологии
и профильной комиссии по кардиологии 29 декабря 2013 года

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ И ОСТРОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Клинические рекомендации

CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC AND ACUTE HEART FAILURE

Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций:

Председатель – проф. Терещенко С.Н. (г. Москва), д.м.н. Жиров И.В. (г. Москва),
к.м.н. Нарусов О.Ю. (г. Москва), к.м.н. Мареев Ю.В. (г. Москва), проф. Затейщиков Д.А. (г. Москва),
к.м.н. Осмоловская Ю.Ф. (г. Москва), к.м.н. Овчинников А.Г. (г. Москва), проф. Самко А.Н. (г. Москва),
к.м.н. Насонова С.Н. (г. Москва), к.м.н. Стукалова О.В. (г. Москва), проф. Саидова М.А. (г. Москва),
д.м.н. Скворцов А.А. (г. Москва), д.м.н. Шария М.А. (г. Москва), д.м.н. Явелов И.С. (г. Москва)

Working group:

Chair of working group – prof. Tereschenko S.N. (Moscow), MD Zhiron I.V. (Moscow),
PhD Narusov O.Yu. (Moscow), PhD Mareev Yu.V. (Moscow), prof. Zatejshnikov D.A. (Moscow),
PhD Osmolovskaja Yu.F. (Moscow), PhD Ovchinnikov A.G. (Moscow), prof. Samko A.N. (Moscow),
PhD Nasonova S.N. (Moscow), PhD Stukalova O.V. (Moscow), prof. Saidova M.A. (Moscow),
MD Skvortsov A.A. (Moscow), MD Shariya M.A. (Moscow), MD Yavelov I.S. (Moscow)

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ ХСН

По данным Российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в общей популяции составила 7%, в том числе клинически выраженная – 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет.

Существует большое количество этиологических причин развития ХСН (см. таблицу 1). В РФ основными причинами ХСН являются артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца. Их комбинация встречается у половины пациентов. К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца (4,3%), миокардиты (3,6%).

Примерно половина больных ХСН имеют сниженную фракцию выброса левого желудочка (ХСН-СФВ), другая половина – нормальную (ХСН-НФВ). ИБС является причиной систолической ХСН в двух третях случаях, часто сочетаясь с сахарным диабетом и артериальной гипертонией. Из других причин систолической ХСН необходимо отметить вирусные инфекции, злоупотребление алкоголем, химиотерапию (доксорубицином или трастузумабом), «идиопатическую» ДКМП.

Эпидемиология и этиология ХСН-НФВ отличается от систолической ХСН. Пациенты с ХСН-НФВ старше, среди них больше женщин и лиц с ожирением. Они реже имеют ИБС, чаще – артериальную гипертонию и фибрилляцию предсердий. К более редким причинам ХСН-НФВ относятся гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, констриктивный перикардит, гидроперикард, тиреотоксикоз, инфильтративные заболевания, метастатические поражения миокарда и другие.

У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ изменения, происходящие в кардиомиоцитах и экстрацеллюлярном матриксе после миокардиального повреждения (например, инфаркта миокарда или миокардита), приводят к патологическому ремоделированию желудочка с его дилатацией, изменением геометрии (ЛЖ становится более сферичным) и нарушением контрактильности. С течением времени эти изменения прогрессируют, хотя вначале симптомы ХСН могут быть не выражены. Предполагается, что в этом процессе принимают участие двух патофизиологических механизма. Во-первых – новые события, приводящие к гибели кардиомиоцитов (например, повторный инфаркт миокарда). Однако дальнейшее ремоделирование сердца может происходить и в отсутствие явных повторных повреждений миокарда. Во-вторых – системный ответ на снижение систолической функции ЛЖ. У больных повышается уровни норадреналина, ангиотензина II, альдостерона, эндотелина, вазопрессина и цитокинов. Ключевое значение имеет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы. Эти нейрогуморальные факторы не только вызывают периферическую вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, а, следовательно, увеличение гемодинамической нагрузки на ЛЖ, но и оказывают прямое токсическое действие на миокард, стимулируя фиброз и апоптоз, что приводит к дальнейшему ремоделированию сердца и нарушению его

функции. Кроме миокардиального повреждения активация нейрогуморальных систем ответ оказывает неблагоприятное влияние и на другие органы – кровеносные сосуды, почки, мышцы, костный мозг, легкие и печень, формируя патофизиологический «порочный» круг и приводя ко многим клиническим проявлениям ХСН, в том числе электрической нестабильности миокарда. Клинически все эти изменения связаны с развитием и прогрессированием симптомов ХСН и приводят к ухудшению качества жизни, снижению физической активности пациентов, декомпенсации ХСН, требующей госпитализации, и к смерти как в результате «насосной» недостаточности, так и желудочковой аритмии. Необходимо сказать, что тяжесть симптомов ХСН далеко не всегда коррелирует с ФВЛЖ. Именно воздействие на эти два ключевых процесса (повреждение миокарда и активацию нейрогуморальных систем) лежит в основе лечения ХСН. Сердечный резерв таких пациентов также зависит от сокращения предсердий, синхронности работы ЛЖ и взаимодействия ПЖ и ЛЖ. Развитие фибрилляции предсердий, блокады левой ножки пучка Гиса или дополнительная гемодинамическая нагрузка может привести к острой декомпенсации ХСН.

Патофизиология ХСН-НФВ, как уже говорилось, изучена значительно хуже, что обусловлено как гетерогенностью этого состояния, так и сложностью его диагностики. Как правило, в основе такой ХСН лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, т.е. его неспособность к адекватному наполнению без повышения среднего легочного венозного давления. Диастолическая функция ЛЖ зависит как от расслабления миокарда, так и от его механических свойств. Расслабление миокарда ЛЖ является активным процессом, зависящим от функционирования саркоплазматического ретикулаума кардиомиоцитов. Нарушение активной релаксации является одним из самых ранних проявлений дисфункции миокарда при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний.

Механические свойства миокарда, которые характеризуются эластичностью, податливостью и жесткостью влияют на наполнение ЛЖ в фазы диастазиса и систолы предсердий. Гипертрофия, фиброз или инфильтрация миокарда увеличивают его жесткость, что приводит к резкому нарастанию давления наполнения ЛЖ. Кроме того, податливость ЛЖ зависит и от уровня преднагрузки. Податливость ЛЖ уменьшается при его дилатации. В зависимости от выраженности диастолических нарушений выделяют три типа наполнения ЛЖ – замедленное расслабление, псевдонормализация и рестрикция. Выраженность клинических проявлений диастолической ХСН и прогноз пациентов в первую очередь определяется тяжестью диастолической дисфункции. Развитие фибрилляции предсердий, тахикардии часто приводит к декомпенсации ХСН.

До 1990-х годов 60-70% пациентов с ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность. Тем не менее, в РФ

средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I-IV ФК составляет 6%, а среди больных с клинически выраженной ХСН – 12%.

Прогноз больных ХСН-НФВ зависит от этиологической причины заболевания и выраженности диастолической дисфункции, но, как правило, благоприятнее прогноза пациентов с ХСН-СФВ.

Таблица 1. Этиологические причины ХСН

Поражение миокарда:	
ИБС	
АГ	
Кардиомиопатии	<p><u>Семейные:</u> гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная кардиомиопатии, аритмогенная дисплазия ПЖ, некомпактный миокард ЛЖ</p> <p><u>Приобретенные:</u> Миокардиты (воспалительная кардиомиопатия): Инфекционные: вирусные, бактериальные, грибковые, риккетсиозные, паразитические. Иммунные: столбнячный токсин, вакцины, лекарственные препараты, сывороточная болезнь, гигантоклеточный миокардит, аутоиммунные заболевания, саркоидоз, эознофильный миокардит Токсические: химиотерапия, кокаин, алкоголь, тяжелые металлы (медь, железо, свинец) <u>Эндокринные/нарушение питания:</u> феохромочитома, дефицит витаминов (например, тиамин), дефицит селена, карнитина, гипофосфатемия, гипокалиемия, сахарный диабет, гипотиреоз <u>Перипаретальная</u> <u>Инфильтративная:</u> амилоидоз, злокачественные заболевания</p>
Клапанные пороки сердца	Митральный, аортальный, трикуспидальный, пульмональный
Болезни перикарда	Констриктивный перикардит, гидроперикард
Болезни эндокарда	Гиперэозинофильный синдром Эндомиокардиальный фиброз Эндокардиальный фиброэластоз
Врожденные пороки сердца	
Аритмии	Тахикардии (предсердные, желудочковые) Брадикардии
Нарушения проводимости	Атриовентрикулярная блокада
Высокая нагрузка	Тиреотоксикоз, анемия, сепсис, тиреотоксикоз, болезнь Педжета, артериовенозная фистула
Перегрузка объемом	Почечная недостаточность, ятрогенная

ГЛАВА 2. КЛАССИФИКАЦИЯ ХСН

В настоящее время в РФ используют как стадийную классификацию Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (таблица 2) от 1935, так и функциональную классификацию Нью-Йоркской ассоциации Сердца (таблица 3).

Таблица 2. Классификация хронической недостаточности кровообращения (Н. Д. Стражеско, В. Х. Василенко, 1935)

I стадия	Начальная, скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся только при физической нагрузке (одышка, сердцебиение, чрезмерная утомляемость). В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена
II стадия	Выраженная, длительная недостаточность кровообращения, нарушение гемодинамики (застой в малом и большом круге кровообращения), нарушения функции органов и обмена веществ выражены и в покое, трудоспособность резко ограничена.
Период А	Нарушение гемодинамики выражено умеренно, отмечается нарушение функции какого-либо отдела сердца (право- или левожелудочковая недостаточность).
Период Б	Выраженные нарушения гемодинамики, с вовлечением всей сердечно-сосудистой системы, тяжелые нарушения гемодинамики в малом и большом круге.
III стадия	Конечная, дистрофическая. Тяжелая недостаточность кровообращения, стойкие изменения обмена веществ и функций органов, необратимые изменения структуры органов и тканей, выраженные дистрофические изменения, полная утрата трудоспособности.

Таблица 3. Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской ассоциации Сердца

I ФК	Нет ограничений в физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, утомляемости или сердцебиения
II ФК	Незначительное ограничение в физической активности. Комфортное состояние в покое, но обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость или сердцебиение
III ФК	Явное ограничение физической активности. Комфортное состояние в покое, но меньшая, чем обычно физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость или сердцебиение.
IV ФК	Невозможность выполнять любую физическую нагрузку без дискомфорта. Симптомы могут присутствовать в покое. При любой физической активности дискомфорт усиливается

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ХСН

Для постановки диагноза ХСН необходимо наличие следующих критериев:

- характерные симптомы и клинические признаки,
- объективные данные обследования, свидетельствующие о дисфункции сердца (в покое), исключение других заболеваний/состояний, имеющих сходную клиническую картину,
- в сомнительных случаях положительный эффект от проводимой мочегонной терапии.

Следует отметить, что вышеперечисленные симптомы и клинические признаки встречаются и при других заболеваниях/состояниях, в связи с чем в каждом случае диагноз ХСН должен быть подтвержден данными объективного обследования.

Всем пациентам для верификации диагноза ХСН необходимо проведение следующих исследований:

- 1) 12-канальной ЭКГ с оценкой сердечного ритма, ЧСС, морфологии и продолжительности QRS, наличия нарушений АВ и желудочковой проводимости (БЛНПГ, БПНПГ), рубцового поражения миокарда, гипертрофии миокарда. Диагноз ХСН маловероятен при наличии абсолютно нормальной ЭКГ;
- 2) лабораторной диагностики, включающей общий ана-

лиз крови (исключение анемии, оценка уровня тромбоцитов, лейкоцитов), определение уровня электролитов (калий, натрий), креатинина и скорости клубочковой фильтрации (расчетный показатель), печеночных ферментов;

3) определение натрийуретических гормонов - биологических маркеров ХСН, эти показатели также используются для контроля эффективности лечения. Нормальный уровень натрийуретических гормонов у не леченных больных практически позволяет исключить поражение сердца, что делает диагноз ХСН маловероятным. Уровни NT-proBNP 300 пг/мл и 100 пг/мл для BNP являются "отрезными" для верификации диагноза ХСН у больных с острым началом или декомпенсацией недостаточности кровообращения. Значения NT-proBNP и BNP 125 пг/мл и 35 пг/мл соответственно свидетельствуют о компенсации ХСН;

4) рентгенографии органов грудной клетки для оценки кардиоторакального индекса (кардиомегалия КТИ >50%), исключения нарушений легочной гемодинамики (венозная, артериальная легочная гипертензия), выпота в синусах, отека легких, а также с целью выявления заболеваний легких; ре-

Таблица 4. Характерные клинические признаки и симптомы ХСН

Симптомы	Клинические признаки
Типичные	Наиболее специфичные
Одышка	Повышение центрального венозного давления в яремных венах
Ортопноэ	Гепатоюгулярный рефлюкс
Пароксизмальная ночная одышка	Третий тон (ритм галопа)
Снижение толерантности к нагрузкам	Смещение верхушечного толчка влево
Слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки	Шумы в сердце
Увеличение в объеме лодыжек	
Менее типичные	Менее специфичные
Ночной кашель	Периферические отеки
Влажные хрипы в легких	Крепитация при аускультации легких
Прибавка в весе >2 кг/неделю	Тахикардия
Потеря веса	Нерегулярный пульс
Снижение аппетита	Тахипноэ (ЧДД более 16 в мин)
Ощущение вздутия	Гепатомегалия
Дезориентация (особенно у пожилых)	Асцит
Депрессия	Кахексия
Сердцебиения	
Синкопальные состояния	

зультаты рентгенологического исследования органов грудной клетки требуют сопоставления с клинической картиной и данными ЭКГ;

5) эхокардиографического исследования сердца для оценки сократительной функции сердца, а так же для дифференциальной диагностики различных сердечно-сосудистых заболеваний.

В ряде случаев необходимо дополнительное обследование:

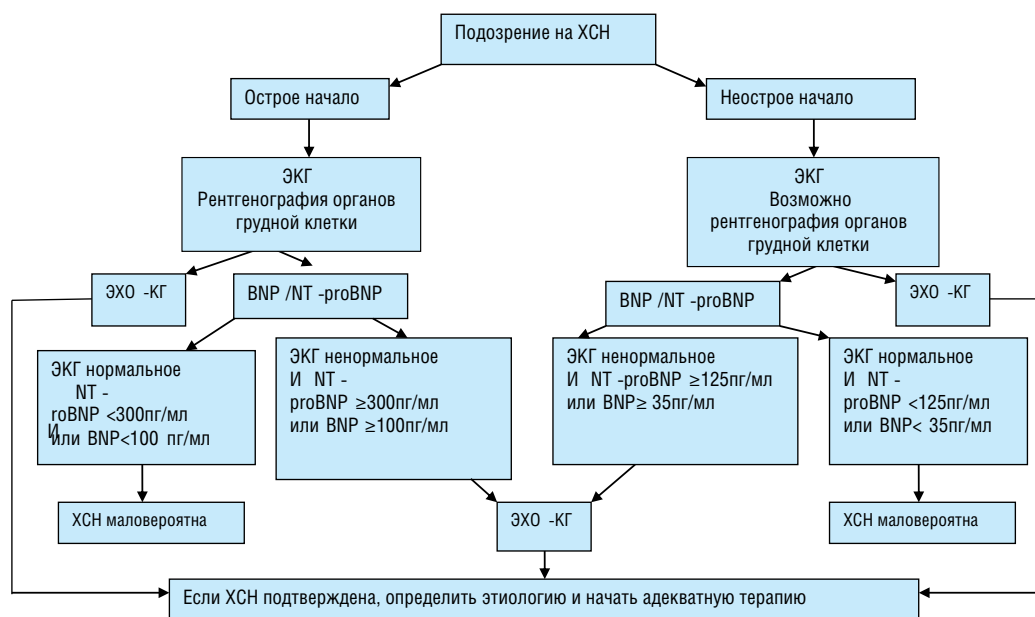
- 1) МРТ сердца;
- 2) коронарографии у пациентов с клиникой стенокар-

дии, являющихся потенциальными кандидатами для реваскуляризации миокарда);

- 3) радионуклидной диагностики;
- 4) катетеризации сердца для оценки функции правых и левых отделов сердца, давления заклинивания в легочных артериях при решении вопроса о трансплантации сердца или механической поддержке;

5) проведение нагрузочных тестов для оценки функционального статуса и эффективности лечения.

Алгоритм диагностики ХСН



ГЛАВА 4. РОЛЬ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ В ОБСЛЕДОВАНИИ БОЛЬНЫХ С ПРЕДПОЛАГАЕМОЙ ИЛИ УСТАНОВЛЕННОЙ ХСН

Визуализирующие методы исследования имеют большое значение в диагностике ХСН. В ряде случаев они, дополняя друг друга, помогают в дифференциальной диагностике различных сердечно-сосудистых заболеваний, выбор каждого из них обусловлен диагностическими возможностями и риском побочных влияний. Центральную роль в алгоритме обследования больных с ХСН занимает эхокардиография в силу своей высокой информативности, доступности (включая портативные приборы), безопасности и низкой стоимости.

4.1. Эхокардиография

Современное понятие эхокардиографии (ЭхоКГ) включает в себя ультразвуковое исследование сердца с применением комплекса традиционных и новых технологий: одномерный, двумерный и трехмерный режимы сканирования, импульсно-, непрерывно-волновая, цветовая и тканевая миокардиальная доплерография (ТМД). ЭхоКГ позволяет получить информацию об анатомии (объемы, геометрия, масса и т.д.) и функциональном состоянии сердца (глобальная и региональная сократимость ЛЖ и ПЖ, функция клапанов, легочная гипертензия и т.д.).

4.1.1. Оценка систолической дисфункции ЛЖ

Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) - индекс сократимости миокарда, который отражает не в полной мере систолическую функцию ЛЖ, так как зависит от объемов, пред-, постнагрузки, ЧСС, клапанной патологии, и не является прямым аналогом ударного объема или сердечного выброса ЛЖ. Ударный объем (УО) может быть сохранен при дилатации полости и сниженной ФВ ЛЖ, и в то же время, уменьшен у больных с концентрической гипертрофией ЛЖ и удовлетворительной ФВЛЖ. При гемодинамически значимой митральной регургитации ФВ ЛЖ может быть нормальной, а УО сниженным. Таким образом, значение ФВЛЖ должно быть интерпретировано в каждом конкретном клиническом случае.

Измерение ФВЛЖ рекомендуется проводить из апикальной позиции в четырех и двухкамерных сечениях (biplane) с использованием метода дисков (модифицированная формула Симпсона), при этом необходимо добиться хорошей визуализации эндокардиальных границ. Метод Тейхольца в одномерном М-режиме является неточным, особенно у пациентов с региональными нарушениями сократимости. Этот метод, а также измерение фракции укорочения (ФУ ЛЖ) и визуальная оценка ФВЛЖ «на глаз» не являются рекомендованными для использования при оценке систолической функции ЛЖ.

Трехмерная ЭхоКГ - наиболее точный и перспективный метод измерения объемов и ФВЛЖ при адекватном качестве визуализации. К другим индексам систолической функции ЛЖ относятся: систолическая экскурсия кольца МК, скоростные систолические показатели ТМД и параметры деформации миокарда (strain, strain rate). Оценка деформации миокарда

может быть более чувствительной к выявлению незначительных нарушений сократительной функции по сравнению с показателем ФВЛЖ, однако, невысокая воспроизводимость и отсутствие стандартизации показателей ограничивает использование этого метода в рутинной практике в настоящее время. УО и сердечный выброс могут быть также рассчитаны при измерении интеграла линейной скорости кровотока в выходном тракте ЛЖ (ВТЛЖ). Обобщенные эхокардиографические параметры и связанные с ними клинические ситуации у больных с сердечной недостаточностью (ХСН) представлены в таблице 5.

4.1.2. Оценка диастолической дисфункции ЛЖ

Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных с ХСН и сохранной систолической функцией характеризуется соответствующими патологическими значениями параметров, на которых основывается диагностика этого типа ХСН. Допплер-ЭхоКГ критерии нарушения диастолической функции ЛЖ у больных с ХСН с сохранной систолической функцией представлены в таблице 6.

Известно, что нормальные величины ЭхоКГ показателей при функциональной диастолической дисфункции ЛЖ зависят от возраста, ЧСС и площади поверхности тела. Важно отметить, что нет одного единственного высокочувствительного ЭхоКГ критерия, на котором основывается диагностика диастолической дисфункции ЛЖ. Необходимо проведение подробного ЭхоКГ протокола, включающего двумерную ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ и ТМД. Оцениваются структурные (гипертрофия ЛЖ, дилатация ЛП) и функциональные показатели. ТМД используется для измерения скорости раннего диастолического пика (e') от кольца митрального клапана, характеризующего миокардиальную релаксацию. Нормальное значение e' (> 8 см/с от септальной стенки, > 10 см/с от латеральной и > 9 см/с среднее - при измерении в реальном времени импульсного режима ТМД) крайне редко встречается у больных с ХСН. Доказано, что отношение E/e' коррелирует с давлением наполнения ЛЖ. Таким образом, к эхокардиографическим критериям диастолической дисфункции ЛЖ относятся: снижение показателя e' (e' средний < 9 см/с), увеличение соотношения E/e' (> 15), а также комбинация некоторых показателей. Наличие двух патологических критериев и/или фибрилляция предсердий повышают вероятность диагноза.

4.2. Чреспищеводная эхокардиография

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) используется в рутинной практике у больных с ХСН в случаях плохой визуализации (у больных с ожирением, хроническими заболеваниями легких, на ИВЛ) и как альтернативный метод исследования (при невозможности проведения МРТ). ЧПЭхоКГ может быть полезна также у пациентов с сочетанной клапанной патологией (особенно с протезами митрального клапана),

Таблица 5. Обобщенные эхокардиографические патологические показатели у больных с ХСН

Параметры	Патологические признаки	Клинические симптомы
Параметры систолической функции		
ФВЛЖ	Снижена (<50%)	Глобальная систолическая дисфункция ЛЖ
ФУ ЛЖ	Снижена (<25%)	Радиальная систолическая дисфункция ЛЖ
Региональная функция ЛЖ	Гипокинез, акинез, дискинез	Инфаркт миокарда/ишемия кардиомиопатия, миокардит
КДР ЛЖ	Увеличен (диаметр ≥ 60 мм, >32 мм/м ² , объем > 97 мл/м ²)	Объемная перегрузка
КСР ЛЖ	Увеличен (диаметр ≥ 45 мм, >25 мм/м ² , объем > 43 мл/м ²)	Объемная перегрузка
Интеграл линейной скорости (VTI) в ВТЛЖ	Снижен (<15 см)	Снижение УО ЛЖ
Параметры диастолической функции		
Параметры диастолической дисфункции ЛЖ	Признаки нарушения трансмитрального кровотока, параметры ТМД (e') или соотношение E/e'	Указывают на степень диастолической дисфункции и повышения давления на-полнения ЛЖ
ИО ЛП	Увеличен (объем >34 мл/м ²)	Указывает на повышение наполнения ЛЖ (в анамнезе или в настоящее время) Патологию МК
ИММЛЖ	Увеличена: >95 г/м ² у женщин и >115 г/м ² у мужчин	Артериальная гипертензия, аортальный стеноз, ГКМП
Параметры функции клапанов		
Структура и функция клапанов	Стенозы и недостаточность клапанов (особенно аортальный стеноз и митральная недостаточность)	Может быть причиной или осложняющим фактором течения ХСН (вторичная митральная регургитация) Оценка выраженности дисфункции клапанов Показания к хирургии
Другие параметры		
Функция ПЖ (TAPSE)	Снижена (TAPSE <16 мм)	ПЖ систолическая дисфункция
Пиковая скорость ТК регургитации	Повышена ($>3,4$ м/с)	Повышение систолического давления в ПЖ
СДЛА	Повышена (>50 мм рт.ст.)	Легочная гипертензия вероятна
НПВ	Расширена, коллабирова-ние на вдохе снижено	Повышение давления в ПП ПЖ дисфункция, перегрузка объемом Легочная гипертензия возможна
Перикард	Выпот, гемоперикард, кальциноз	Диф. диагностика с тампонадой, злокаче-ственным и системным заболевани-ем, острым или хроническим перикар-дитом, констриктивным перикардитом

Примечание: E/e' - отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e' (ТМД); ФУ ЛЖ – фракция укорочения левого желудочка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ПЖ – правый желудочек; МК – митральный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ВТЛЖ – выходной тракт левого желудочка; УО – ударный объем; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; ИММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия; TAPSE – показатель систолической экскурсии кольца ТК; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; НПВ – нижняя полая вена.

подозрением на эндокардиты, при отборе пациентов с застойной ХСН. Особенно ЧПЭхоКГ информативна в выявлении тромбоза ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий.

4.3. Стресс-эхокардиография

Стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ) у больных с ХСН используется с физической нагрузкой для определения наличия и выраженности ишемии миокарда, а с фармакологической пробой еще и для выявления жизнеспособности гибернирующего миокарда у больных с постинфарктным

Таблица 6. Эхокардиографические критерии диастолической дисфункции ЛЖ у больных с ХСН

Параметры	Патологические признаки	Клинические симптомы
e'	Снижен (< 8 см/с от септальной стенки, <10 см/с от латеральной и < 9 см/с среднее)	Замедленная релаксация ЛЖ
E/e'	Высокое (>15)	Высокое давление наполнения ЛЖ
	Низкое (<8)	Нормальное давление наполнения ЛЖ
	Промежуточное (8-15)	Серая зона (необходимы дополнительные параметры)
E/A трансмитрального кровотока	Рестриктивный тип (>2)	Высокое давление наполнения ЛЖ
		Объемная перегрузка
	Замедленная релаксация (<1)	Замедленная релаксация ЛЖ
		Нормальное давление наполнения ЛЖ
	Нормальный (1-2)	Неокончательно (возможна «псевдо-нормализация»)
Трансмитральный кровоток при пробе Вальсальвы	Переход псевдонормального типа в замедленную релаксацию (со снижением $E/A \geq$ чем на 0,5)	Повышенное давление наполнения ЛЖ
($A_{pulm} - A_{mitr}$) продолжительность	> 30 мс	Высокое давление наполнения

Примечание: $A_{pulm} - A_{mitr}$ = разница между длительностью пиков A в легочных венах и A – трансмитрального потока; E/e' - отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e' (ТМД); E/A – соотношение между пиками трансмитрального кровотока; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ – левый желудочек.

кардиосклерозом и нарушениями региональной сократимости. Этот метод применяется также для оценки выраженности аортального стеноза при сниженной ФВЛЖ и невысоком градиенте давления на аортальном клапане. Стресс-ЭхоКГ с оценкой диастолической функции ЛЖ рекомендована больным ХСН с сохранной систолической функцией, у которых симптомы ХСН и диастолической дисфункции ЛЖ возникают при физической нагрузке. Эти пациенты, имеющие латентную диастолическую дисфункцию ЛЖ, могут составлять около 20 % от всех больных с диастолической ХСН.

имплантов, большинства (но не всех) кардиостимуляторов. Кроме того, точность функционального анализа ограничено у пациентов с фибрилляцией предсердий. Некоторые пациенты не переносят процедуру, часто из-за клаустрофобии. Линейные хелаты гадолиния противопоказаны у лиц с СКФ менее 30 мл/мин потому что они вызывают редкое состояние, известное как нефрогенной системный фиброз. Этого можно избежать применением макроциклических хелатов гадолиния.

4.4. Методы томографии

МСКТ

МСКТ (мультиспиральная компьютерная томография): наиболее информативный неинвазивный метод оценки состояния коронарных артерий.

МРТ

МРТ (магнитно-резонансная томография) сердца неинвазивная методика, дающая возможность оценить анатомию и функцию сердца. МРТ является золотым стандартом в оценке размеров и объема камер сердца, массы миокарда, сократительной функции. МРТ лучшая альтернатива у пациентов с неинформативной ЭхоКГ. Информативность МРТ и МСКТ представлена в таблице 7. МРТ высокоинформативный метод в выявлении ишемии, воспаления, жизнеспособности. МРТ метод выбора у пациентов с пороками сердца. Информативна методика и у пациентов с кардиомиопатиями, аритмиями, опухольями. Ограничения включают наличие металлических

Таблица 7. Информативность МРТ и МСКТ

		МРТ	МСКТ
Ремоделирование/дисфункция			
ЛЖ:	КДО	+++	++
	КСО	+++	++
	ФВ	+++	++
	Масса	+++	++
ПЖ:	КДО	+++	++
	КСО	+++	++
	ФВ	+++	++
	Масса	+++	++
Диастолическая дисфункция ЛЖ		+	-
Диссинхрония		+	-
ИБС	Ишемия	+++	-
	Гибернированный миокард	+++	-
	Рубцовые изменения	+++	-
	Состояние коронарных артерий	-	+++
Оценка функции клапанов	Стеноз	+	++
	Регургитация	++	-
Миокардит		+++	-
Саркоидоз		+++	-
ГКМП	ГКМП	++	-
	Амилоидоз	+++	-
ДКМП	Миокардит	+++	-
	Эозинофильный синдром	+++	-
	Гемохроматоз	+++	-
	Талассемия	+++	-
Аритмогенная дисплазия		+++	+
Рестриктивная кардиомиопатия	Перикардит	++	++
	Амилоидоз	+++	-
	Эндомиокардиальный фиброз	+++	-
	Болезнь Андерсона-Фабри	+	-
Неклассифицированные кардиомиопатии	Кардиомиопатия Такоцубо	++	-
Основные преимущества		Хорошее качество изображений. Отсутствие ионизирующей радиации. Большой объем различной информации.	Минимально достаточный объем информации. Высокое качество изображений
Основные ограничения		Имеются противопоказания. Качество изображений и получение информации о функции снижено при аритмиях	Лучевая нагрузка. Качество изображений снижено при аритмиях

ГЛАВА 5. ФАРМАКОТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХСН СО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЖ (СИСТОЛИЧЕСКОЙ ХСН)

Основные цели лечения больного ХСН. В лечении каждого пациента ХСН важно добиваться не только устранения симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.), но и уменьшения количества госпитализаций и улучшения прогноза. Снижение смертности и числа госпитализаций являются главными критериями эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций НП.

Для любого пациента так же чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности, что, однако, не всегда сопровождается улучшением прогноза больного ХСН. Тем не менее, отличительной чертой современной эффективной фармакотерапии является достижение всех обозначенных целей лечения.

Добиться поставленных целей и изменить течение болезни возможно при использовании в лечении пациента в первую очередь таких фундаментальных средств терапии, как ингибиторы АПФ (блокаторы рецепторов к ангиотензину II), β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, реализующих свои эффекты через устранение негативного влияния чрезмерной нейрогормональной активации на уровне основных органов-мишеней у больных ХСН. Как правило, эти средства терапии используются совместно с диуретиками для устранения симптомов ХСН, связанных с задержкой жидкости.

В последующих разделах будут представлены рекомендации по применению всех групп лекарственных препаратов, которые применяются в современной клинической практике для лечения ХСН.

Медикаментозная терапия является основой в лечении пациентов с ХСН, тем не менее, следует уделять внимание и таким вопросам, как соблюдение диеты, рациональный режим труда и отдыха.

Диета больных ХСН. Основным принцип диеты больных ХСН заключается как в ограничении принимаемой жидкости, так и в ограничении поваренной соли. Объем потребляемой жидкости не должен превышать более 2 литров в сутки, в среднем 1-1,5 л/сут в случае стабильного состояния больного и не более 1,5 л/сут в случае декомпенсации явлений ХСН. Степень ограничения приема поваренной соли должна быть различной в зависимости от степени тяжести больного ХСН. Пациенты, страдающие легкой ХСН не должны употреблять соленой пищи (до 3 г NaCl); больные с умеренными симптомами ХСН – исключают соленые продукты и не досаливают пищу (до 1,5-1,8 г NaCl); в то время как пациенты с тяжелой ХСН должны соблюдать самый строгий солевой режим, употреблять продукты с уменьшенным содержанием соли и готовить пищу практически без добавления соли (<1,0 г NaCl).

Пища должна быть калорийной, легко усвояемой, с достаточным содержанием электролитов (в первую очередь калия и магния) и витаминов. Пациенту следует отказаться от ред-

ких и обильных приемов пищи, так же необходимо исключить острые и копченые блюда. Принимать пищу необходимо малыми порциями в 5-6 приемов.

Потребление алкоголя необходимо избегать, а курение строго противопоказано всем пациентам с ХСН.

Режим физической активности. Всем пациентам ХСН необходимо рекомендовать соблюдение режима дня, который должен включать в себя периоды бодрствования, отдыха, физической активности, дневного и ночного сна. Продолжительность этих периодов зависит от функционального класса (ФК) пациентов с ХСН. Физическая реабилитация больных ХСН может быть предложена всем больным, начиная с I по IV ФК ХСН, за исключением пациентов с симптомами декомпенсации ХСН, наличием стеноза клапанных отверстий, активного миокардита, цианотических врожденных пороков сердца, нарушений ритма сердца высоких градаций, а также приступов стенокардии у пациентов с низкой ФВ ЛЖ. Выбор вида физической нагрузки должен зависеть от тяжести пациента: больным тяжелой ХСН может быть рекомендована дыхательная гимнастика, а больным с умеренной и легкой ХСН – более интенсивные физические нагрузки в виде ходьбы, тредмила или велотренажера (5 раз в неделю по 20-30 минут).

Путешествия. Планируя путешествия, пациент должен быть информирован врачом о выборе климатической зоны для отдыха: необходимо избегать условий высокогорья, высоких температур и влажности. Предпочтителен отдых в привычной для пациента климатической зоне. При переездах необходимо избегать длительного статического положения тела, что увеличивает вероятность возникновения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, а так же появление и/или усиление отеков нижних конечностей.

Психологическая реабилитация и создание школ амбулаторного наблюдения для больных ХСН. Чрезвычайно важна роль диспансерного наблюдения за такой группой пациентов, а так же создание Школ для больных ХСН. Информировав пациентов и их родственников об их заболевании, навыках самоконтроля, диетических рекомендаций, физической активности, необходимости строгого соблюдения режима медикаментозной терапии и наблюдении за симптомами заболевания, можно повышать не только приверженность пациентов к лечению, но и снижать количество госпитализаций из-за декомпенсации ХСН.

Терапия, рекомендованная подавляющему большинству больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ

Ингибиторы АПФ

Два крупных рандомизированных исследования (CONSENSUS и SOLVD-Лечебная ветвь), также как мета-анализ менее крупных исследований убедительно доказали, что ингибиторы АПФ увеличивают выживаемость, снижают количество госпитализаций, улучшают ФК и качество жизни пациентов ХСН независимо от тяжести клинических проявлений

заболевания. Результаты трех других крупных рандомизированных исследований (SAVE, AIRE, TRACE) продемонстрировали дополнительную эффективность иАПФ и снижение смертности у больных с наличием систолической дисфункции ЛЖ/симптомами ХСН после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ). В свою очередь, исследование ATLAS показало, что лечение больных высокими дозами иАПФ имеет преимущество перед терапией низкими дозами и снижает риск смерти/ госпитализации при длительном применении у пациентов с ХСН. Кроме того, в клиническом испытании SOLVD-Профилактическая ветвь было показано, что ингибиторы АПФ могут отсрочить или предотвратить развитие симптомов ХСН у больных с бессимптомной дисфункцией ЛЖ.

Практические рекомендации по применению иАПФ у пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка

Показания к применению:

- всем больным ХСН;
- иАПФ являются препаратами 1-й линии лечения (наряду с β -АБ) у пациентов с ХСН II-IV ФК; рекомендовано как можно более раннее начало терапии от момента манифестации заболевания;
- показаны больным I ФК ХСН и бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ.

Противопоказания:

- ангионевротический отек в анамнезе;
- сухой кашель;
- ранее выявленный двусторонний стеноз почечных артерий;
- беременность

С осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- значимая гиперкалиемия ($K^+ > 5,0$ ммоль / л)
- значимые нарушения функции почек (уровень креатинина > 221 мкмоль/л или $> 2,5$ мг /дл)
- симптоматическая или выраженная бессимптомная артериальная гипотензия (систолическое АД < 85 мм рт.ст.)

Лекарственные взаимодействия, требующие особого внимания:

- калийсберегающие диуретики
- антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон)
- терапия БРА
- НПВС

В таблице 8 приведены дозы иАПФ, которые имеют наиболее значимую доказательную базу при ХСН.

Алгоритм назначения:

- начало терапии иАПФ рекомендовано при уровне систолического АД не менее 85 мм рт.ст.;
- начинать с низких доз, в случае склонности больного к гипотонии стартовая доза может быть уменьшена в 2 раза от приведенной выше;
- титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 недели;
- всегда стремиться к достижению целевой дозы (см. выше), или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;
- назначение даже минимальных доз ингибиторов АПФ всегда лучше, чем их отсутствие;
- контроль уровня АД и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, K^+) через 1 -2 недели после начала и через 1 - 2 недели после окончательного титрования дозы;
- при исходно сниженной СКФ менее 60 мл/час и у пожилых пациентов доза иАПФ может быть снижена относительно максимально рекомендованной;
- необходимо информировать пациентов о целях рекомендованной терапии, возможных побочных эффектах, что может повысить приверженность больного к проводимой терапии.

Вероятные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония

- Обычно не требует изменений в терапии.

Симптоматическая гипотония

- при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД следует пересмотреть необходимость в применении нитратов и других вазодилаторов; сместить прием иАПФ на вечерние часы;
- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;
- если и эти меры не решают проблемы – обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Кашель

- Кашель может быть не только побочным эффектом применения ингибиторов АПФ, но и является симптомом ХСН, может быть связан с курением, другими заболеваниями легких, в том числе раком легких;
- Кашель также является симптомом отека легких (особенно впервые возникший, усиливающийся за достаточно короткий промежуток времени);
- Если вы уверены, что кашель связан именно с назначением ингибитора АПФ (кашель прекращается при отмене иАПФ и возвращается вновь при возобновлении терапии), необходимо оценить его интенсивность. При редком кашле - терапия может быть продолжена. В остальных случаях инги-

Таблица 8. Рекомендованные препараты и дозы:

Ингибитор АПФ	Начальная доза	Целевая доза
Зофеноприл (ХСН после ОИМ)	По 7,5 мг x 2 раза в день	По 30 мг x 2 раза в день
Каптоприл	По 6,25 мг x 3 раза в день	По 50 мг x 3 раза в день
Эналаприл	По 2,5 мг x 2 раза в день	По 10-20 мг x 2 раза в день
Лизиноприл	2,5-5 мг однократно	20-35 мг однократно
Рамиприл	2,5 мг однократно	По 5 мг x 2 раза в день, либо 10 мг однократно
Периндоприл	2,5 мг однократно	10 мг однократно
Трандолаприл	0,5 мг однократно	4 мг однократно

битор АПФ должен быть заменен на БРА.

Ухудшение функции почек:

- После начала терапии ИАПФ возможно повышение уровня мочевины, креатинина и K^+ крови, однако, если эти изменения не значимые и бессимптомные - нет необходимости вносить изменения в терапию;
- После начала терапии ИАПФ допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 226 мкмоль/л (3,0 мг/дЛ).
- Так же допустимо увеличение калия до уровня $\leq 5,5$ ммоль/л.
- Если после начала терапии ИАПФ наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови - необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВС), K^+ задерживающие диуретики (триамтерен, амилорид); перевести пациента на прием ингибитора АПФ с двойным путем выведения (печень-почки) - фозиноприл, спираприл, рамиприл; уменьшить дозу ИАПФ в 2 раза; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов МКР (консультация специалиста-кардиолога);
- Повторное биохимическое исследование крови необходимо провести в течение 1-2 недель.
- При увеличении концентрации калия $> 5,5$ ммоль/л, креатинина более чем на 100 % или до уровня 310 мкмоль/л (3,5 мг/дЛ), следует прекратить прием ИАПФ и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).
- Необходим тщательный контроль биохимических показателей крови до их нормализации.

Бета-адреноблокаторы

На сегодняшний день является общепризнанным тот факт, что ИАПФ и β -АБ в силу своего механизма действия дополняют эффекты друг друга, и терапия этими группами лекарственных препаратов должна начинаться как можно раньше у больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ. Дополняя положительные эффекты ИАПФ, β -АБ оказывают гораздо более выраженное влияние на ремоделирование ЛЖ и ФВ ЛЖ. β -АБ так же обладают антиишемическим эффектом, более эффективны в снижении риска внезапной смерти (наибольшие доказательства получены для бисопролола), и их применение приводит к быстрому снижению смертности больных ХСН по любой причине.

Результаты нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований (CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, USCP) убедительно доказали, что бета-адреноблокаторы увеличивают выживаемость, снижают число госпитализаций, улучшают функциональный класс ХСН и качество жизни при добавлении к стандартной терапии (диуретики, дигоксин и ИАПФ) у пациентов со стабильной легкой и умеренной ХСН, а так же у больных тяжелой ХСН. В исследовании SENIORS, которое существенно отличалось по дизайну от вышеупомянутых исследований (пожилые пациенты, часть из них с сохраненной систолической функцией левого желудочка, более длительный период наблюдения), эффект от применения небиволола был выражен несколько в меньшей степени, по сравнению с предыдущими протоколами, однако напрямую их сопоставить невозможно. В еще одном крупном клиническом испытании, COMET, было показано значимое преимущество карведилола по сравнению с метопрололом тартратом короткого действия в отношении снижения риска смерти больных

ХСН (метопролол сукцинат длительного действия с замедленным высвобождением препарата был использован в исследовании MERIT-HF).

Практические рекомендации по применению бета-адреноблокаторов у пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией левого желудочка

Показания к применению:

- Практически всем больным со стабильной легкой и умеренной ХСН II-III ФК при отсутствии противопоказаний; пациентам с тяжелой ХСН IV ФК назначение β -АБ целесообразно проводить под контролем специалиста-кардиолога
- β -АБ являются препаратами 1-й линии лечения (наряду с ингибиторами АПФ) у пациентов со стабильной ХСН II-III ФК; рекомендовано как можно более раннее начало терапии.

Противопоказания:

- Бронхиальная астма
 - Симптомная брадикардия (<50 уд/мин)
 - Симптомная гипотония (<85 мм рт.ст.)
 - Атриовентрикулярная блокада II и более степени
 - Тяжелый облитерирующий эндартериит
- С осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:*
- Тяжелая ХСН (IV ФК)
 - Ухудшение симптомов ХСН в настоящее время, или в течение 4-х предыдущих недель (например, госпитализация по поводу нарастания симптомов ХСН)
 - Нарушение проводимости или наличие брадикардии < 60 уд/мин.

- Гипотония (бессимптомная)/низкое АД (систолическое АД < 90 мм рт.ст.)
- Наличие симптомов декомпенсации: сохранение признаков застоя жидкости, повышенного давления в яремной вене, асцита, периферических отеков – в этом случае назначение β -АБ не рекомендовано, но продолжение терапии целесообразно (если β -АБ уже были назначены ранее), при необходимости в уменьшенной дозе. При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена терапии β -АБ, с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния перед выпиской из стационара.

Комбинации с лекарственными препаратами, требующие особой осторожности:

- верапамил/дилтиазем (прием этих препаратов должен быть прекращен)
- дигоксин, амиодарон

Когда можно начинать терапию бета-адреноблокаторами:

- У всех пациентов *стабильной* ХСН (решение о возможности назначения β -АБ больному тяжелой ХСН IV ФК принимается специалистом-кардиологом);
- Назначение терапии β -АБ не рекомендуется у не стабильных пациентов с декомпенсированной ХСН.

Тактика назначения:

- Перед началом терапии бета-адреноблокатором пациент должен находиться на терапии ИАПФ (практически во всех случаях, за редким исключением) и мочегонными препаратами. Дозы ИАПФ не должны быть максимальными, что облегчит последующую титрацию β -АБ;
- начинать необходимо *всегда* с низких доз (см. выше);
- титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 недели;

Таблица 9. Препараты и дозировки

	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг один раз в день	10 мг один раз в день
Карведилол	3,125 мг дважды в день	25-50 мг дважды в день
Метопролола сукцинат	12,5-25 мг один раз в день	200 мг один раз в день
Небиволол	1,25 мг один раз в день	10 мг один раз в день

- всегда стремиться к достижению целевой дозы (см. выше), или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;

- назначение *самых малых* доз β-АБ всегда лучше, нежели чем отсутствие терапии β-АБ в принципе;

- необходимо регулярно контролировать ЧСС, АД, клиническое состояние (особенно симптомы застоя жидкости, массу тела);

- рекомендован жесткий ежедневный контроль веса пациента – в случае его внезапного увеличения необходимо незамедлительное увеличение дозы мочегонных вплоть до достижения больным исходных показателей массы тела;

- контролировать биохимический анализ крови через 1-2 недели после начала терапии и через 1-2 недели после последней титрации дозы препарата.

Меры предосторожности:

Нарастание симптомов/признаков ХСН (например, усиление одышки, усталости, отеков, увеличение веса):

- при нарастании признаков застоя жидкости необходимо увеличить дозу диуретика и/или вдвое уменьшить дозу β-АБ (при неэффективности увеличения дозы диуретика).

- при выраженной слабости вдвое уменьшить дозу бета-блокаторов (в случае крайней необходимости – требуется редко)

- при серьезном ухудшении симптомов ХСН после начала терапии необходимо вдвое уменьшить дозу β-АБ или прекратить прием (только в случае крайней необходимости); требуется консультация специалиста-кардиолога;

- при отсутствии улучшения состояния больного в течение 1-2 недель после проведенной коррекции лечения - необходима консультация специалиста-кардиолога.

Брадикардия:

- при ЧСС < 50 уд / мин и ухудшении симптомов ХСН рекомендовано вдвое сократить дозу β-АБ. При наличии выраженного ухудшения возможна полная отмена препарата (требуется редко);

- обязательна регистрация ЭКГ для исключения развития блокад и нарушений проводимости сердца;

- необходимо решить вопрос о целесообразности применения других лекарственных препаратов, способных так же влиять на ЧСС, например, дигоксина и амиодарона;

- обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Бессимптомная гипотония:

- как правило, не требует никаких изменений в терапии

Симптоматическая гипотония:

- пересмотреть необходимость приема нитратов, других сосудорасширяющих препаратов

- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков или ингибиторов АПФ

- если и эти меры не решают проблемы – обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Примечания: бета-адреноблокаторы не следует отменять внезапно без крайней необходимости (есть риск развития синдрома «рикошета», усиления ишемии/развития инфаркта миокарда, аритмии) - в этой связи консультацию специалиста желательно провести до прекращения лечения.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Исследования RALES показало, что применение спиронолактона к стандартной терапии (ИАПФ, β-АБ, диуретики, дигоксин) уменьшает число госпитализаций и улучшает клиническое состояние больных ХСН (III-IV ФК), в 2010 году результаты исследования EMPHASIS-HF убедительно показали, что добавление эплеренона к стандартной терапии пациентов с ХСН II и выше любого генеза уменьшает число госпитализаций, снижает общую смертность и смертность по причине ХСН. Ранее данные этих клинических испытаний были подтверждены результатами исследования EPHESUS (эплеренон) у больных ОИМ, осложнившимся развитием ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

Практические рекомендации по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов (МКР) у больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ

Показания, противопоказания, меры предосторожности при назначении антагонистов МКР Показания к назначению антагонистов МКР:

- рекомендованы всем больным, имеющим симптомы ХСН (II-IV ФК) и ФВ ЛЖ ≤ 35%, препарат выбора - эплеренон

Применение с осторожностью/консультация специалиста-кардиолога в следующих случаях:

- до назначения антагониста МКР концентрация К⁺ в крови > 5,0ммоль/л;

- серьезное нарушение функции почек (креатинин крови > 221мкмоль/л или 2,5мг/дЛ).

Лекарственные взаимодействия возможны в случае применения:

- препаратов, содержащих К⁺ добавки/ К⁺задерживающие диуретики (амилорид и триамптерен), ИАПФ, БРА, НПВС

- «низко солевые» заменители с высоким содержанием К⁺.

Тактика назначения антагонистов МКР

- Антагонисты МКР должны назначаться как во время стационарного лечения, так амбулаторно, если не были назначены ранее.

Рекомендованные дозы:

	Начальная доза	Целевая доза
• Спиринолактон	25мг однократно	25-50мг однократно
• Эплеренон	25мг однократно	50мг однократно

При лечении больных ХСН, находящихся в состоянии декомпенсации, максимальные дозы спиронолактона составляют 200–250 мг/сутки.

Алгоритм назначения:

- Начинать лечение необходимо с малых доз (см выше);
- Контроль K^+ и креатинина крови через 1,4,8 и 12 недель; 6,9 и 12 месяцев; далее каждые 6 месяцев лечения
- В случае, если при применении стартовых доз антагонистов МКР происходит увеличение концентрации K^+ выше 5,5 ммоль/л или креатинина выше 221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) необходимо уменьшить дозу препарата до 25 мг/через день и тщательно мониторировать K^+ и креатинин крови
- В случае увеличения концентрации $K^+ \geq 6,0$ ммоль/л или креатинина выше 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) необходимо немедленно прекратить лечение спиронолактоном или эплереноном и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог)

Возможные варианты решения проблем, связанных с развитием выраженной гиперкалиемии/ухудшением функции почек:

- Наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии $\geq 6,0$ ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, нежели чем в проведенных исследованиях.

Предрасполагающими факторами являются:

- высокая «нормальная» концентрация K^+ особенно в сочетании с приемом дигоксина, наличие сопутствующего сахарного диабета, пожилой возраст пациента
- важно исключить все препараты, способные задерживать K^+ (см выше) или же оказывать нефротоксическое действие (НПВС)
- риск развития тяжелой гиперкалиемии при назначении антагониста МКР значительно выше, если пациент исходно принимает комбинацию ИАПФ и БРА: одновременное применение трех препаратов, блокирующих РААС не рекомендуется больным ХСН! Если такая комбинация по какой-либо причине назначена - требуется тщательное мониторирование функции почек/концентрации K^+ !

У мужчин, длительно принимающих спиронолактон, симптомов возможно развитие симптомов гинекомастии/дискомфорта в области грудных желез, дис и аменорея у женщин. В этом случае рекомендована отмена данного препарата и его замена на селективный антагонист МКР эплеренон.

Диуретики

В отличие от остальных средств терапии эффект диуретиков на заболеваемость и смертность больных ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов убирает симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у больных ХСН независимо от ФВ ЛЖ.

Основные положения:

- Диуретики вызывают быстрое улучшение симптомов ХСН в отличие от других средств терапии ХСН;
- Только диуретики способны адекватно контролировать водный статус у больных ХСН. Адекватность контроля (оптимальный «сухой» вес больного – эуволемическое состояние) во многом обеспечивает успех/не успех терапии β -АБ, ИАПФ/БРА и антагонистами МКР. В случае относительной

гиповолемии значительно увеличивается риск развития снижения сердечного выброса, гипотонии, ухудшения функции почек;

- Оптимальной дозой диуретика считается та низшая доза, которая обеспечивает поддержание больного в состоянии эуволемии, т.е. когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела;
- У больных ХСН диуретики должны применяться только в комбинации с β -АБ, ИАПФ/БРА, антагонистами МКР.

Практические рекомендации по применению диуретиков у больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ

Принципы терапии:

- Диуретики необходимо назначать всем пациентам ХСН II-IV ФК, которые имеют задержку жидкости в настоящее время, и большинству больных, которые имели подобные симптомы в прошлом;
- Петлевые диуретики фуросемид и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН. В отличие от фуросемида, торасемид обладает антиальдостероновым эффектом и в меньшей степени активирует РААС. Торасемид замедленного высвобождения в большей степени улучшает качество жизни пациентов с ХСН;
- Терапию диуретиками у больных с симптомами задержки жидкости необходимо начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса больного не составит 0,5–1,0 кг ежедневно;
- Цель терапии – полностью устранить симптомы и признаки задержки жидкости у больного ХСН (повышенное давление в яремной вене, периферические отеки, застой в легких);
- При достижении компенсации рекомендован прием фиксированной дозы диуретиков. Тем не менее, доза может быть изменена в любое время на основании результатов изменения массы тела при регулярном взвешивании больного;
- При появлении симптомов декомпенсации всегда требуется увеличение дозы диуретика в связи с развитием гипоперфузии и отека кишечника с нарушением всасываемости препарата;
- Снижение ответа на диуретическую терапию также может быть обусловлено нарушением солевой диеты и приемом НПВС;
- Рефрактерность к мочегонной терапии может быть преодолена при переводе больного на в/венное введение препарата (болюс однократно или двукратно, либо капельное введение), присоединение дополнительных диуретиков (комбинация фуросемид + этакриновая к-та или метолазон), добавлении к терапии диуретиками на 3 дня ацетазоламида, одновременном применении препаратов, способных улучшить почечную перфузию (инотропные средства – допамин) и антагонистов МКР.

Возможные проблемы, связанные с терапией диуретиками:

- Электролитные нарушения, гиповолемия, гипотензия, азотемия – типичные проблемы, связанные с терапией мочегонными препаратами, особенно при комбинированном применении и в высоких дозах;
- Потеря электролитов (калий и магний) приводит к избыточной доставке ионов натрия в дистальные отделы по-

чечных канальцев, что вызывает активацию РААС;

- Электролитные нарушения провоцируют появление желудочковых НРС, особенно при совместном применении сердечных гликозидов;

- При развитии электролитных нарушений (снижении концентрации калия и магния в крови) рекомендована быстрая агрессивная коррекция электролитных нарушений для безопасного дальнейшего продолжения эффективной диуретической терапии;

- Одновременное применение с диуретиками ИАПФ и особенно антагонистов МКР предотвращает развитие электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев;

- В случае развития гипотонии и/или нарушения функции почек до достижения большим звулемического состояния, необходимо уменьшить интенсивность дегидратации, но поддерживая при этом ее эффективность. При сохранении симптомов гипотонии - провести коррекцию сопутствующей терапии (дозы ИАПФ/БРА, β -АБ). При лечении больного ХСН необходимо стремиться достичь состояния звулемии, даже если при этом будет наблюдаться умеренное бессимптомное снижение функции почек;

- Появление выраженной гипотонии и азотемии всегда опасно из-за риска развития рефрактерности к проводимой диуретической терапии;

- Необходимо дифференцировать развитие гипотонии и нарушения функции почек при чрезмерном использовании диуретиков и вследствие нарастания симптомов ХСН. Отличие заключается в *отсутствии симптомов задержки жидкости* при чрезмерном применении диуретиков. В этом случае гипотензия и развитие азотемии обусловлено *гиповолемией*, что потенцируется сопутствующей терапией ИАПФ и β -АБ. Регресс симптомов происходит после временной отмены и последующего уменьшения поддерживающей дозы диуретиков.

Ниже приведена таблица, в которой представлены наиболее часто используемые диуретики для лечения ХСН.

Терапия, рекомендованная к применению у отдельных групп больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ

Блокаторы рецепторов к ангиотензину II

На сегодняшний день применение БРА остается рекомендованным пациентам ХСН и сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ *только в случае непереносимости ИАПФ* (CHARM-Alternative, VAL-HeFT и VALIANT). БРА более не являются препаратами выбора у больных, имеющих симптомы ХСН (II-IV ФК), несмотря на лечение ИАПФ и β -АБ. В этом случае дополнительно к ИАПФ и β -АБ рекомендовано присоединение антагониста МКР эплеренона или спиронолактона.

Практические рекомендации по применению блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) у больных ХСН и сниженной систолической функцией ЛЖ

Показания, противопоказания, меры предосторожности при назначении БРА

Показания:

- Всем пациентам ХСН при непереносимости ИАПФ. Под «непереносимостью» ИАПФ следует понимать: наличие индивидуальной непереносимости (аллергии), развитие ангионевротического отека, кашля. Нарушение функции почек, развитие гиперкалиемии и гипотонии при лечении ИАПФ в понятие «непереносимость» *не входит* и может наблюдаться у больных ХСН с одинаковой частотой как при применении ИАПФ, так и БРА.

Противопоказания:

- Двухсторонний стеноз почечных артерий.
- Известная непереносимость БРА

Применение с осторожностью/консультация специалиста-кардиолога в следующих случаях:

- Наклонность к развитию гиперкалиемии ($K^+ > 5,0$ ммоль/л)
- Выраженное нарушение функции почек (креатинин >

Таблица 10. Дозы диуретиков, наиболее часто используемых в лечении больных ХСН

Диуретик	Начальная доза		Обычная дневная доза	
Петлевые диуретики				
Фуросемид	20-40 мг		40-240 мг	
Торасемид	5-10 мг		10-20 мг	
Буметанид	0,5-1 мг		1-5 мг	
Этакриновая кислота	25-50 мг		50-250 мг	
Тиазидные диуретики				
Бендрофлюметиазид	2,5 мг		2,5-10 мг	
Гидрохлоротиазид	12,5-25 мг		12,5-100 мг	
Метолазон	2,5 мг		2,5-10 мг	
Индапамид	2,5 мг		2,5-5 мг	
Калий-задерживающие диуретики				
	+ иАПФ/БРА	- иАПФ/БРА	+ иАПФ/БРА	- иАПФ/БРА
Амилорид	2,5 мг	5 мг	5-10 мг	10-20 мг
Триамтерен	25 мг	50 мг	100 мг	200 мг

221 мкмоль/л или > 2.5 мг/дл)

- Симптоматическая или тяжелая бессимптомная гипотония (систолическое АД < 85 мм рт.ст.)

Лекарственные взаимодействия возможны в случае применения:

- K⁺ добавки/K⁺ - сберегающие диуретики (амилорид, триамтерен), антагонисты МКР (спиронолактон, эпреленон), ИАПФ, НПВС.

Таблица 11. Препараты и дозы:

	Начальная доза:	Целевая доза:
• Кандесартан	4 мг однократно	32 мг однократно
• Валсартан	40 мг два раза в день	160 мг два раза в день
• Лозартан	50мг однократно	150мг однократно

Алгоритм назначения:

- Начинать терапию с низких доз (см выше);
- Увеличивать дозу вдвое не более чем 1 раз в 2 недели;
- Титровать до целевой дозы или максимально переносимой;
- Всегда старайтесь назначить хотя бы небольшие дозы БРА, нежели чем не назначить в принципе;
- Необходимо проводить мониторинг уровня АД и биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, K⁺);
- Биохимическое исследование крови необходимо проводить через 1-2 недели после начала подбора дозы БРА и спустя 1-2 недели после завершения титрования дозы
- Препарат лозартан не сравнивался с плацебо при ХСН и, таким образом, имеет меньшую доказательную базу по сравнению с валсартаном и кандесартаном.

Возможные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония

- Обычно не требует изменений в терапии.

Симптоматическая гипотония

- при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД следует пересмотреть необходимость применения нитратов и других вазодилататоров;
- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;
- если и эти меры не решают проблемы – обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Ухудшение функции почек:

- После начала терапии БРА возможно повышение уровня мочевины, креатинина и K⁺ крови, однако если эти изменения не значимые и бессимптомные - нет необходимости вносить изменения в терапию;
- После начала терапии БРА допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 226 мкмоль/л (3,0мг/дл).
- Так же допустимо увеличение калия ≤ 5,5 ммоль/л.
- Если после начала терапии БРА наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови - необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВС), K⁺ задерживающих диуретиков (триамтерен, амилорид); уменьшить дозу БРА в 2 раза; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов МКР

(консультация специалиста-кардиолога);

- Повторное биохимическое исследование крови необходимо провести в течение 1-2 недель.

- При увеличении концентрации калия > 5.5 ммоль/л, креатинина более чем на 100 % или до уровня 310 мкмоль/л (3,5мг/дл), следует прекратить прием БРА и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

- Необходим тщательный контроль биохимических показателей крови до их нормализации.

Важно помнить, что в случае отмены БРА у больного ХСН (в том случае, если препарат принимается вместо ИАПФ при непереносимости) возможно ухудшение клинического состояния пациента. В этой связи всегда перед принятием решения об отмене лечения БРА необходимо провести консультацию специалиста-кардиолога.

Важно: «Тройная» блокада РААС (комбинация ИАПФ + антагонист МКР + БРА) не рекомендована к применению у больных ХСН ввиду высокого риска развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и гипотонии.

Ивабрадин

Механизм действия ивабрадина заключается в снижении ЧСС за счет селективного ингибирования ионного тока в f-каналах синусового узла без какого-либо влияния на инотропную функцию сердца. Препарат действует только у больных с синусовым ритмом. Показано, что у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ≤ 35%, симптомами ХСН II-IV ФК и уровнем ЧСС ≥ 70 в 1 мин., несмотря на терапию рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами β-АБ, иАПФ/БРА и антагонистами МКР, присоединение к лечению ивабрадина снижает количество госпитализаций и смертность из-за ХСН. Кроме этого, в случае непереносимости β-АБ, у этой же категории пациентов применение ивабрадина к стандартной терапии уменьшает риск госпитализаций по причине ХСН.

- В этой связи, применение ивабрадина может быть рекомендовано пациентам с синусовым ритмом, ФВ ≤ 35%, симптомами ХСН II-IV ФК и уровнем ЧСС ≥ 70 в 1 мин., находящихся на подобранной терапии рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами β-АБ, ИАПФ/БРА и антагонистами МКР.

- Так же ивабрадин может быть назначен данной категории пациентов ХСН в случае непереносимости β-АБ.

- Начальная доза ивабрадина составляет 5мг x 2 раза в сутки, с последующим увеличением через 2 недели до 7,5мг x 2 раза в сутки. У пожилых пациентов возможна коррекция дозы ивабрадина в сторону ее уменьшения.

Сердечные гликозиды

На сегодняшний день применение сердечных гликозидов (СГ) у больных ХСН ограничено. Из существующих препаратов рекомендован дигоксин, эффективность и безопасность других СГ (например, дигитоксин) при ХСН изучена недостаточно. Назначение дигоксина больным ХСН не улучшает их прогноз, но снижает количество госпитализаций из-за ХСН, улучшает симптомы ХСН и качество жизни.

- Применение дигоксина в ряде случаев может только дополнять терапию β-АБ, ИАПФ/БРА, антагонистами МКР и диуретиками.

- У пациентов с симптомами ХСН II-IV ФК и наличием фибрилляции предсердий (ФП), дигоксин рекомендован для контроля ЧСС в качестве препарата 2-й линии после β-АБ, при

невозможности адекватно контролировать частоту сокращений желудочков сердца. В случае непереносимости β -АБ – как препарат 1-й линии.

- Так же дигоксин может быть использован для лечения больных ХСН II-IV ФК и сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (исследование DIG, данные мета-анализа). У таких пациентов необходимо взвешенно подходить к его назначению, и предпочтительно применять при наличии у больного низкой ФВ ЛЖ ($<25\%$) в сочетании с наклонностью к гипотонии.

- Оптимальной дозой дигоксина для лечения больных ХСН считается 0,125-0,25 мг/сутки. При длительном лечении необходимо ориентироваться на концентрацию дигоксина в крови, которая должна находиться в безопасных пределах.

- Оптимальной концентрацией у больных ХСН является интервал от 0,8 нг/мл до 1,2 нг/мл. Доза дигоксина должна быть уменьшена (*контроль концентрации*) при снижении СКФ, у пожилых больных и женщин.

- Из-за вероятности развития желудочковых аритмий, особенно у больных с гипокалиемией, необходим жесткий контроль электролитов крови, функции почек, ЭКГ.

Эфиры омега-3 полиненасыщенных жирных кислот

Доказательная база при ХСН не значительна. Небольшой дополнительный эффект препаратов омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) был показан в отношении снижения риска смерти и госпитализации по сердечно-сосудистой (СС) причине больных ХСН II-IV ФК, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, находящихся на стандартной терапии β -АБ, ИАПФ/БРА, антагонистами МКР и диуретиками в исследовании GISSI-HF. Влияния на госпитализации из-за ХСН выявлено не было. Эффект был подтвержден результатами протокола GISSI-Prevenzione у больных после перенесенного инфаркта миокарда, но не данными клинического испытания OMEGA.

Периферические вазодилататоры

В связи с отсутствием доказательной базы периферические вазодилататоры в настоящее время не показаны для лечения больных ХСН. Исключение составляет комбинация нитрата и гидралазина, которая может улучшать прогноз, но только при применении у афро-американцев (исследования V-HeFT-I, V-HeFT-II и A-HeFT).

Терапия, не рекомендованная при ХСН

Статины

Польза от применения статинов у пациентов с ХСН не доказана. Исследования CORONA и GISSI-HF, в которых наблюдались больные ХСН II-IV ФК, ишемической и не ишемической этиологии, с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, находящиеся на стандартной терапии β -АБ, ИАПФ/БРА и антагонистами МКР не выявили дополнительного влияния розувастатина на прогноз. В этой связи, назначение терапии статинами не может быть рекомендовано большинству больных ХСН. В то же время, лечение розувастатином больных ХСН было относительно безопасно. В том случае, если лечение статином было назначено пациенту с ИБС до развития симптомов ХСН, терапия статином может быть продолжена.

Оральные непрямые антикоагулянты

Согласно результатам исследования WARCEF применение непрямых антикоагулянтов *не влияет* на прогноз и заболеваемость больных ХСН с синусовым ритмом в сравнение с плацебо и аспирином, в отличие от пациентов с ФП.

Прямые ингибиторы ренина

Результаты завершившихся исследований с алискиреном (ASTRONAUT – больные после декомпенсации ХСН, высокого риска; ALTITUDE – больные с сахарным диабетом, остановлено досрочно) свидетельствуют об отсутствии дополнительного положительного влияния прямых ингибиторов ренина на прогноз и госпитализации больных ХСН, а так же об увеличении риска развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушения функции почек особенно у больных с сахарным диабетом. В этой связи, на сегодняшний день прямые ингибиторы ренина (как дополнительное средство терапии к ИАПФ/БРА, β -АБ и антагонистам МКР) не могут быть рекомендованы для лечения ни одной из групп больных ХСН.

Терапия, применение которой может быть опасно, и не рекомендовано для больных ХСН II-IV ФК и сниженной систолической функцией ЛЖ.

- *Тиазолидиндионы (глитазоны)* – вызывают задержку жидкости, в связи с чем повышают риск развития декомпенсации у больных ХСН.

- Большинство БМКК (дилитиазем, верапамил, коротко действующие дигидропиридины) оказывают отрицательное инотропное действие, что способствует развитию декомпенсации у больных ХСН. Исключение составляют фелодипин и амлодипин, которые не влияют на прогноз пациентов с ХСН (исследования PRAISE I и II; V-HeFT III).

- Применение НПВС и ингибиторов ЦОГ-2 провоцирует задержку натрия и жидкости, что повышает риск развития декомпенсации у больных ХСН.

- «Тройная» блокада РААС в любой комбинации: ИАПФ+антагонист МКР+БРА (или прямой ингибитор ренина) противопоказана при лечении больных ХСН из-за высокого риска развития гиперкалиемии, ухудшения функции почек и гипотонии.

- *Антиаритмики I класса* повышают риск внезапной смерти у пациентов с дисфункцией ЛЖ, поэтому их применение опасно, и не рекомендовано больным ХСН.

ГЛАВА 6. СЕРДЕЧНАЯ РЕСИНХРОНИЗИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) – эффективный метод лечения пациентов с систолической ХСН и расширенным комплексом QRS. Эффективность СРТ доказана у пациентов с тяжелой (III-IV ФК) и умеренной (II ФК), систолической ХСН (ФВЛЖ < 35%) и расширенным комплексом QRS (>120-150 мс), находящихся на оптимальной медикаментозной терапии. Максимальный эффект на прогноз пациентов СРТ оказывает при наличии БЛНПГ и QRS >150 мс, меньший, но статистически достоверный эффект при БЛНПГ и QRS 120-150 мс, и не оказывает эффекта при морфологии QRS отличной от БЛНПГ. Тот факт, что в основных исследованиях изучавших эффекты применения СРТ у пациентов II фк по NYHA включались пациенты с ФВЛЖ < 30% послужило поводом к тому, что при II ФК в показанием к СРТ является ФВ 30%. В крупные РКИ, изучавшие эффекты СРТ, не включались пациенты с постоянной формой фибрилляции предсердий (ФП), но данные ряда регистров и небольших РКИ показывают, что СРТ эффективна при ФП, хотя метод контроля ЧСС остается открытым. Известно также, что СРТ эффективный метод лечения у пациентов с брадикардией ФП и показаниями к СРТ и у пациентов с показаниями к РЧА АВ узла. Учитывая данные ряда исследовательских работ, можно предполагать, что СРТ оказывает эффект при постоянной форме ФП без РЧА АВ узла, но строгом контроле ЧСС, при котором достигается более 90-95% навязанных комплексов по данным ХМЭКГ.

1. СРТ-Р/СРТ-Д показана пациентам с синусовым ритмом ХСН III/IV ФК по NYHA при наличии ФВЛЖ < 35%, длительности QRS > 120 мс при наличии БЛНПГ.

2. Применение СРТ-Р/СРТ-Д может быть рассмотрено у пациентов с синусовым ритмом ХСН III/IV ФК по NYHA при наличии ФВЛЖ < 35%, длительности QRS > 150 мс при морфологии QRS отличной от блокады левой ножки пучка Гиса.

3. СРТ-Р/СРТ-Д показана пациентам с синусовым ритмом ХСН II ФК по NYHA при наличии ФВЛЖ < 30%, длительности QRS > 120ms при наличии БЛНПГ.

4. Применение СРТ-Р/СРТ-Д может быть рассмотрено пациентам с синусовым ритмом ХСН II ФК по NYHA при наличии ФВЛЖ < 30%, длительности QRS > 150 мс при морфологии QRS отличной от блокады левой ножки пучка Гиса.

5. Применение СРТ-Р/СРТ-Д должно быть рассмотрено у пациентов с фибрилляцией предсердий ХСН II-IV ФК по NYHA при наличии ФВЛЖ < 35%, длительности QRS > 120 мс при наличии блокады левой ножки пучка Гиса.

а) при брадикардии ФП требующей имплантации стимулятора и у пациентов после РЧА АВ узла.

б) при фармакологическом контроле ЧСС позволяющим добиться более 90-95% навязанных комплексов по данным ХМЭКГ.

6. Применение СРТ-Р/СРТ-Д может быть рассмотрено пациентам с ФП ХСН II-IV ФК по NYHA при наличии ФВЛЖ < 35%, длительности QRS > 150ms при морфологии QRS отличной от БЛНПГ.

а) При брадикардии ФП требующей имплантации стимулятора и у пациентов после РЧА АВ узла.

б) При фармакологическом контроле ЧСС позволяющим добиться более 90-95% навязанных комплексов по данным ХМЭКГ.

7. Имплантацию СРТ-Р/СРТ-Д следует проводить только пациентам находящимся на фоне оптимальной медикаментозной терапии в течение не менее 3 месяцев при условии, что на фоне терапии сохраняются показания к имплантации.

8. Использование СРТ-Р/СРТ-Д является обоснованным у больных с ХСН I-IV ФК по классификации NYHA, ФВЛЖ < 35%, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, при наличии сопутствующих показаний для проведения постоянной кардиостимуляции и ожидаемым проценте стимуляции >40.

Примечание: СРТ-Р – аппарат для проведения СРТ без функции дефибриллятора. СРТ-Д аппарат для проведения СРТ с функцией дефибриллятора.

ГЛАВА 7. ПОСТАНОВКА ИМПЛАНТИРУЕМОГО КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА (ИКД)

Имплантация ИКД показана для улучшения прогноза всем больным, имевшим эпизод остановки сердца или желудочковой тахикардии (вторичная профилактика внезапной сердечной смерти – ВСС) не зависимо от значения ФВЛЖ.

Имплантация ИКД может быть рассмотрена у больных с пароксизмальной стабильной ЖТ, с удовлетворительной насосной функцией ЛЖ, на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

Имплантация ИКД показана больным с целью первичной профилактики ВСС при ишемической систолической дисфункции ЛЖ, после перенесенного не менее 40 дней назад инфаркта миокарда, ФВЛЖ < 35, ФК II или III, а также неишемической систолической дисфункцией ЛЖ и ФВЛЖ < 35, ФК II или III.

Имплантация ИКД может быть рассмотрена у больных с ишемической дисфункцией ЛЖ (не менее чем через 40 дней после перенесенного ИМ), с ФВЛЖ < 35%, находящимся в I ФК.

Имплантация ИКД не показана пациентам с рефрактерной ХСН, у которых невозможно предполагать достижение компенсации и благоприятного прогноза и ожидаемая продолжительность жизни составляет менее 1 года.

Имплантация ИКД должна проводиться у пациентов находящихся на оптимальной медикаментозной терапии не менее, чем три месяца.

ГЛАВА 8. ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ

1. Необходима коррекция факторов провоцирующих желудочковые аритмии (коррекция нарушений электролитов, отмена лекарств, провоцирующих желудочковые аритмии, реваскуляризация при желудочковых тахикардиях вызванных ишемией)

2. Оптимизация доз иАПФ (или АРА), бета-блокаторов и антагонистов альдостероновых рецепторов.

3. Имплантация ИКД показана у пациентов с устойчивой или симптоматичной желудочковой тахикардией. (подробней см секция имплантация ИКД)

4. Назначение амиодарона показано у пациентов с повторяющимися симптоматичными приступами желудочковой тахикардии после имплантации ИКД.

5. Катетерная абляция очага ЖТ может быть рассмотрена у пациентов с повторяющимися эпизодами ЖТ на фоне ИКД.

6. Амиодарон может быть рассмотрен для профилактики повторных эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов находящихся на оптимальной медикаментозной терапии у которых применение ИКД не возможно.

7. Рутинное применение амиодарона не показано у пациентов с неустойчивыми пробежками ЖТ.

8. Применение антиаритмических препаратов IA, IC классов и дронедрона запрещено у пациентов с систолической ХСН для профилактики пароксизмов желудочковой тахикардии.

ГЛАВА 9. ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

1. Тактика контроля ЧСС рекомендована у пациентов с систолической ХСН и ФП.

2. Тактика удержания синусового ритма может быть рассмотрена у пациентов с систолической ХСН и ФП.

3. Для контроля ЧСС у пациентов с ФП необходимо применять бета-блокаторы и малые дозы дигоксина.

4. При применении дигоксина желателно контролировать его концентрацию в крови. Особенно важно делать это у женщин, пациентов с почечной недостаточностью и пожилых пациентов. При этом концентрация дигоксина должна быть менее 1.1. нг/мл.

5. При выборе тактики контроля ритма для профилактики пароксизмов ФП следует использовать амиодарон.

6. При не эффективности применения амиодарона мож-

но рассматривать возможность катетерной абляции устьев легочных вен и левого предсердия.

7. При не эффективности, как тактики удержания ритма, так и тактики контроля ЧСС (ЧСС покоя > 110 уд в минуту или симптоматичная ФП при ЧСС покоя >80 < 110 в мин, ЧСС во время 6 минутного теста ходьбы > 120 в минуту) может быть рассмотрена РЧА АВ узла и имплантация ЭКС.

8. При выборе тактики РЧА АВ узла у пациентов с ФВЛЖ 50-36% имплантация СРТ-Р предпочтительней имплантации ЭКС.

9. При выборе тактики РЧА АВ узла у пациентов с ФВЛЖ < 35% показана имплантация СРТ-Р/СРТ-Д.

10. Применение антиаритмических препаратов IA, IC классов и дронедрона запрещено у пациентов с систолической ХСН для профилактики пароксизмов ФП.

ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Обследование больного с ХСН должно включать мероприятия по выявлению возможных источников и факторов риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Обязательна также оценка функции почек (клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации), нарушение которой является дополнительным фактором риска ТЭО и требует коррекции доз ряда антитромботических препаратов.

10.1. Профилактика венозных ТЭО

Профилактика венозных ТЭО показана больным, госпитализированным с ОСН или выраженной ХСН (III или IV ФК по NYHA), а также если ХСН сочетается с дополнительными факторами риска (см. таблицу 12), которые не получают антикоагулянты по другим показаниям. При отсутствии противопоказаний к средствам выбора относится подкожное введение антикоагулянтов: нефракционированного гепарина (5000 ЕД 2-3 раза/сут; контроль АЧТВ не требуется), эноксапарина (40 мг 1 раз/сут).

Длительность медикаментозной профилактики венозных ТЭО должна составлять от 6 до 21 суток (до восстановления полной двигательной активности или до выписки – в зависимости от того, что наступит ранее). У больных с кровотечением, высоким риском кровотечения или другими противопоказаниями к использованию антикоагулянтов следует использовать механические способы профилактики венозных ТЭО (компрессионный трикотаж или перемежающуюся пневматическую компрессию нижних конечностей).

Широкое использование объективных методов диагностики тромбоза глубоких вен (компрессионная ультрасонография вен нижних конечностей и другие) у больных, не имеющих симптомов венозных ТЭО, не рекомендуется.

10.2 Профилактика артериальных ТЭО

Протезы клапанов сердца. При наличии механического протеза клапана сердца у больного с ХСН следует неопределенно долго (пожизненно) использовать антагонист витамина

Таблица 12. Оценка риска и определение показаний к профилактике венозных ТЭО у госпитализированных нехирургических больных: профилактика целесообразна при сумме баллов ≥ 4

Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад)	3
Венозные ТЭО в анамнезе (за исключение тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥ 3 дней) из-за ограничений, имеющих у больного, или по предписанию врача	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, мутация протромбина G20210A, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤ 1 месяца назад	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

К под контролем МНО, в виде монотерапии или в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сут). Целевое МНО зависит от типа протеза, его позиции, наличия дополнительных факторов риска ТЭО и одновременного применения ацетилсалициловой кислоты. Неопределенно долгое (пожизненное) использование антагониста витамина К под контролем МНО показано также при наличии биологического протеза клапанов сердца у больных со сниженной ФВ ЛЖ (<35%).

Пороки сердца. Больные с гемодинамически значимым пороком митрального клапана и наличием тромба в левом предсердии, предшествующими артериальными ТЭО или фибрилляцией предсердий должны неопределенно долго (пожизненно) получать антагонист витамина К с целевым МНО 2-3. Аналогичный подход может использоваться при выраженном увеличении диаметра левого предсердия (>55 мм).

Фибрилляция предсердий. Больные с фибрилляцией предсердий, имеющие ревматическое поражение клапанного аппарата сердца (прежде всего митральный стеноз), должны неопределенно долго (пожизненно) получать антагонист витамина К с целевым МНО 2-3. Необходимость профилактики инсульта и артериальных ТЭО при неклапанной фибрилляции предсердий определяется суммой баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Наличие ХСН свидетельствует о наличии как минимум

1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc и, соответственно, является показанием к неопределенно долгому (пожизненному) использованию пероральных антикоагулянтов. При этом в зависимости от особенностей конкретного больного, доступности могут быть выбраны антагонисты витамина К с целевым МНО, а при неклапанной фибрилляции предсердий, отсутствии тяжелой почечной недостаточности и других противопоказаний – пероральные антикоагулянты: *апиксабан* в дозе 5 мг 2 раз/сут (при наличии как минимум двух факторов из трех: возраст $80 \geq$ лет, масса тела ≤ 60 кг, креатинин ≥ 133 мкмоль/л, клиренс креатинина 15-29 мл/мин – доза должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раз/сут); *дабигатрана этексилат* в дозе 110 или 150 мг 2 раз/сут (с осторожностью при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин, противопоказан при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин), возраст ≥ 80 лет, умеренное снижение функции почек (КК 30-50 мл/мин), одновременное применение ингибиторов Р-гликопротеина, или указание на желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе могут повышать риск кровотечения, потому у пациентов с одним или более указанных факторов риска, по усмотрению врача, возможно снижение суточной дозы до 110 мг 2 раз/сут; *ривароксабан* в дозе 20 мг 1 раз/сут (при клиренсе креатинина < 50-30 мл/мин доза должна быть уменьшена до 15 мг 1 раз/сут).

ГЛАВА 11. РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХСН

Коронарный атеросклероз и ИБС – наиболее частая причина ХСН. Риск неблагоприятных событий (летальность), связанный с ХСН наблюдается от 5 до 30%. Диагностическое обследование больных с ишемической ХСН должно включать оценку жизнеспособности миокарда, поскольку ряд исследований показал, что улучшение сократимости ЛЖ и выживаемости возможно у больных с ишемизированным и жизнеспособным миокардом, когда им была выполнена реваскуляризация, тогда как отсутствие жизнеспособного миокарда не улучшало прогноз. В исследовании STICH были включены пациенты с ФВЛЖ менее 35% и с оценкой или без нее жизнеспособности миокарда, операция КШ и оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) приводили к одинаковой

частоте выживаемости в течении 5 лет наблюдения; хотя, для ряда вторичных исходов (смерть от любой причины, госпитализация из-за ХСН, реваскуляризация посредством ЧКВ или КШ) КШ имело превосходство перед ОМТ. Сравнение ЧКВ и ОМТ у лиц с ХСН имеют пока еще ограниченный объем данных. Некоторые исследования по сравнительной оценке КШ и ЧКВ продемонстрировали сходные данные по выживаемости, тогда как другие показывали, что исходы незначительно лучше у больных ХСН, подвергавшихся КШ. Выбор между КШ или ЧКВ должен основываться на тщательной оценке анатомического поражения коронарных артерий, ожидаемой полноты реваскуляризации, сопутствующих заболеваний (СД, ХПН), выраженности ХСН и систолической дисфункции ЛЖ,

предпочтениях пациента, клинических данных и совместных консультациях кардиолога, интервенционного кардиолога и кардиохирурга.

При наличии ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ менее 35%) с преобладанием симптомов стенокардии – КШ рекомендуется при выраженном стенозе ствола ЛКА или эквиваленте его поражения (проксимальный стеноз ПНА и ОА одновременно), при проксимальном стенозе ПНА и двух- или трехсосудистом поражении; ЧКВ возможно при подходящей

коронарной анатомии и наличии жизнеспособного миокарда, у лиц с преобладанием симптомов ХСН и отсутствием или стенокардией I-II ФК – КШ и аневризмэктомия при большой аневризме ЛЖ, КШ возможно при наличии жизнеспособного миокарда независимо от величины КДО ЛЖ, выполнение ЧКВ возможно при подходящей коронарной анатомии и наличии жизнеспособного миокарда; при отсутствии доказанного жизнеспособного миокарда реваскуляризация не показана.

ГЛАВА 12. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХСН И СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Наличие у пациента с ХСН сочетанной патологии может влиять на особенности его ведения. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, наличие у пациента с ХСН поражения других органов может являться значимым неблагоприятным прогностическим фактором. Во-вторых, требующаяся при этом лекарственная терапия может неблагоприятно влиять либо на течение ХСН, либо на сопутствующие заболевания. Наконец, при сочетанном приеме нескольких групп лекарственных препаратов могут выявляться серьезные лекарственные взаимодействия между препаратами. Серьезным аргументом является также тот факт, что очень часто в рандомизированных клинических исследованиях специально не изучалось сочетание ХСН и заболеваний других органов и систем. Это ведет к недостатку доказательной информации по ведению таких пациентов и очень часто алгоритмы лечения основаны лишь на мнения экспертов по данной проблеме. Следует отметить, что для ведения таких групп пациентов применяются все общие подходы к диагностике и лечению, за исключением особых ситуаций, описанных ниже.

Артериальная гипертония

Артериальная гипертония в настоящий момент является одним из основных этиологических факторов ХСН. Доказано, что антигипертензивная терапия значимо улучшает исходы и симптоматику ХСН. Диуретики, ингибиторы АПФ (при непереносимости – блокаторы рецепторов ангиотензина) и диуретики являются наиболее предпочтительными у пациентов с ХСН. При ХСН с систолической дисфункцией следует избегать приема блокаторов кальциевых каналов.

Дислипидемии

По результатам крупных рандомизированных клинических исследований у пациентов с ХСН применение статинов (в частности, розувастатина) не ведёт к улучшению прогноза. Пациентам с тяжелой ХСН (III-IV функционального класса) гиполипидемическая терапия данными лекарственными препаратами не показана.

Стенокардия напряжения

Преимущество среди антиангинальных препаратов у пациентов с ХСН следует отдавать бета-адреноблокаторам и нитратам. Блокаторы кальциевых каналов противопоказаны у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка. Амлодипин и фелодипин можно использовать как препараты второй линии у лиц с ХСН и нормальной ФВЛЖ. При неэффективности бета-блокаторов и нитратов к терапии следует добавить ивабрадин. Наличие у пациента с ХСН стенокардией напряжения следует рассматривать как показание к прове-

дению коронарной ангиографии с возможной последующей реваскуляризацией.

Сахарный диабет

Для лечения пациентов этой категории применяются те же лекарственные препараты, включая бета-адреноблокаторы. Риск развития гипогликемий и других побочных эффектов на фоне их приема резко преувеличен. Для коррекции гипергликемии противопоказаны тиазолидиндионы, вызывающие задержку жидкости увеличивающие риск обострений ХСН у пациентов III-IV функционального класса.

Хронические обструктивные заболевания легких

У пациентов с выраженными обструктивными изменениями бронхиального дерева может быть затруднительным применение бета-адреноблокаторов в целевых дозировках. Таким пациентам следует добавить к терапии ивабрадин. Появление кашля требует исключения как обострения ХОБЛ, так и непереносимости ингибиторов АПФ.

Почечная недостаточность

Значимое снижение скорости клубочковой фильтрации является не только независимым неблагоприятным прогностическим признаком, но и противопоказанием к приему определенных лекарственных средств (например, использование дабигатрана или ривароксабана для профилактики тромбоэмболических осложнений). При почечной недостаточности следует избегать назначения препаратов с преимущественно почечным путем выведения (например, ингибитора АПФ лизиноприла), а также с осторожностью использовать средства, аккумулирующиеся в организме при почечной дисфункции (дигоксин, низкомолекулярные гепарины).

Анемия

Для диагностики железодефицитной анемии необходимо ориентироваться не на содержание гемоглобина, а на концентрации ферритина и трансферрина. Применение у пациентов с ХСН эритропоэтина не рекомендовано, а пероральные препараты железа неэффективны. Определенное улучшение симптоматики отмечается при использовании внутривенных форм, в частности карбоксимальтозы железа.

Заболевания печени

Рекомендовано применение ингибиторов АПФ с почечным путем выведения (лизиноприла). Терапия вирусных гепатитов препаратами интерферона может вызвать обратимое снижение фракции выброса ЛЖ.

Заболевания щитовидной железы

Как гипо, так и гипертиреозидизм ухудшают течение ХСН. У пациентов с патологией щитовидной железы особое внимание

следует уделить терапии амиодароном. Появление или усугубление нарушений сердечного ритма у больного ХСН требует обследования функции щитовидной железы.

Злокачественные новообразования

Специфическая химиотерапия, в частности с применением антрациклинов, высоких доз циклофосфамида, а также лучевая терапия способны вызвать поражение миокарда с формированием признаков ХСН. В лечении таких пациентов особая роль отводится бета-адреноблокаторам, в частности, карведилолу.

ГЛАВА 13. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ХСН В ОСОБЫХ ГРУППАХ

За последние годы получены многочисленные доказательства определенных различий в патогенезе, механизмах развития, клинической симптоматики и ответе на лечение ХСН в зависимости от пола, возраста, национальных особенностей. Следует учитывать также тот факт, что в рандомизированных клинических исследованиях многие представители особых групп не составляли репрезентативную выборку и имеются лишь результаты анализа подгрупп. Вместе с тем, если нет других сведений, женщины, пожилые пациенты и представители национальных меньшинств должны лечиться по общим стандартам ведения пациентов с ХСН

Женщины

До настоящего времени нет убедительных доказательств гендерных преимуществ или недостатков тех или иных классов лекарственных препаратов по влиянию на прогноз и выживаемость, применяемых в лечении ХСН. Учитывая тот факт, что у женщин ведущей причиной ХСН является артериальная гипертензия, следует более тщательно подходить к коррекции повышенного артериального давления в этой группе. Известно также, что у женщин более часто развивается кашель на

Депрессия

Является независимым неблагоприятным прогностическим признаком при ХСН. Для лечения депрессивных эпизодов не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов из-за их высокой кардиотоксичности.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Может являться причиной почечной дисфункции у мужчин с ХСН, а также значительно снижает качество жизни больных. Не следует применять альфа-адреноблокаторы, поскольку может ухудшиться течение основного заболевания.

фоне приема ингибиторов АПФ, что ведёт к более частому использованию блокаторов рецепторов ангиотензина II.

Пожилые пациенты

ХСН в пожилом возрасте, с одной стороны, является более тяжелым заболеванием, а с другой – очень часто выявляется на поздних стадиях. Необходимо учитывать возможность поражения других органов и систем, требующее коррекции доз определенных лекарственных препаратов и учёт возможных лекарственных взаимодействий. У пожилых пациентов более часто развиваются побочные эффекты, в частности при приеме нестероидных противовоспалительных средств. Бета-адреноблокатор небиволол показал свою высокую эффективность у пациентов с ХСН и пожилым возрастом

Этнические группы

Лишь для пациентов негроидной расы есть определенные особенности фармакотерапии ХСН (меньшая эффективность ингибиторов АПФ, возможность комбинированного приема гидралазина и изосорбида динитрата). Представители других этнических групп должны получать терапию по общим стандартам лечения ХСН.

ГЛАВА 14. ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Острая сердечная недостаточность (ОСН) – клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением симптомов, характерных для нарушенной функции сердца. ОСН – угрожающее жизни состояние, требующее неотложного лечения, госпитализации в блок (отделение) интенсивной терапии и предпочтительно в стационар, располагающий необходимыми диагностическими и лечебными возможностями.

Цели лечения ОСН:

(1) В блоке интенсивной терапии – устранение или уменьшение симптомов, адекватная оксигенация, улучшение показателей гемодинамики и перфузии органов, ограничение повреждения сердца и почек, предотвращение тромбоэмболических осложнений, минимизация срока пребывания в блоке интенсивной терапии;

(2) В стационаре – стабилизация состояния и оптимизация лечения больного, выявление основного заболевания и значимой сопутствующей патологии, начало лечения с положительным влиянием на течение и прогноз заболевания, титрование доз лекарственных средств до оптимальных, определение целесообразности и способов немедикаментозного лечения;

(3) После выписки – планирование подходов к долговременному лечению (включая образование и изменение образа жизни), планирование дальнейшего титрования (оптимизации) доз лекарственных средств с положительным влиянием на течение и прогноз заболевания, обеспечение доступности надлежащего немедикаментозного лечения, предотвращение повторных госпитализаций, уменьшение симптомов, улучшение качества жизни и выживаемости.

Наряду с неотложным устранением проявлений ОСН необходимо предпринять все усилия, чтобы как можно быстрее выявить и по возможности устранить причины, приведшие к возникновению декомпенсации (табл. 13).

Для успешного лечения ОСН следует определить ее клинический вариант (табл.14) и особенности патогенеза. Последние включают преобладающую систолическую дисфункцию миокарда (со сниженной до <40% ФВ ЛЖ), преимущественно диастолическую дисфункцию миокарда (с сохраненной ФВ ЛЖ), остро возникшие нарушения ритма и/или проводимости, острое нарушение внутрисердечной гемодинамики, тампонаду сердца, а также случаи несоответствующей пред- или постнагрузки для камер сердца (артериальная гипертензия,

Таблица 13. Основные причины и факторы, приводящие к возникновению ОСН

Обычно способствующие быстрому клиническому ухудшению

Тахикардия с высокой ЧСС или выраженная брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости
Острый коронарный синдром
Остро возникшие нарушения внутрисердечной гемодинамики (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв хорд митрального клапана и другие)
Тромбоэмболия легочной артерии
Гипертензивный криз
Тампонада сердца
Расслоение аорты
Осложнение кардиохирургических операций
Кардиомиопатия при беременности

Обычно приводящие к не столь быстрому клиническому ухудшению

Инфекция (включая инфекционный эндокардит)
Обострение ХОБЛ/бронхиальной астмы
Анемия
Нарушение функции почек
Плохая приверженность к диете/медикаментозному лечению
Ятрогения (прием НПВС или кортикостероидов, введение избыточного количества жидкости, лекарственные взаимодействия)
Тахикардия, брадикардия/брадиаритмия/нарушение проводимости, не приводящие к внезапному, выраженному изменению ЧСС
Неконтролируемая артериальная гипертензия
Гипо- или гипертиреоз
Злоупотребление алкоголем или наркотиками

избыточное поступление или пониженное выделение жидкости, выраженная тахикардия с высокой ФВ ЛЖ при анемии, инфекции, тиреотоксикозе).

Минимальный объем обследования при ОСН должен включать физикальное обследование, ЭКГ в 12-ти отведениях, ультразвуковое исследование сердца, рентгенографию грудной клетки, определение насыщения артериальной крови кислородом, общий анализ крови и мочи, определение калия, натрия, глюкозы, мочевины, креатинина с обязательным вычислением клиренса креатинина или скорости клубочковой фильтрации, билирубина, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, МВ КФК, сердечного тропонина, BNP или NT-proBNP; у тяжелых больных может потребоваться определение газов артериальной крови и кислотно-основного состояния. При физикальном обследовании необходимо обратить особое внимание на наличие признаков, свидетельствующих о заболевании сердца и задержку жидкости в организме (длительная, постепенно нарастающая декомпенсация, растяжение вен шеи, гепатомегалия, отеки нижних конечностей, жидкость в плевральных полостях). Следует учитывать, что похожие клинические проявления ОСН (в т. ч. задержка жидкости, признаки низкого сердечного выброса) могут возникать как у больных с низкой, так и с сохранной ФВ ЛЖ.

До клинической стабилизации и окончания подбора медикаментозного лечения следует как можно чаще оценивать ЧСС, характер сердечного ритма, выраженность одышки, ЧДД, насыщение артериальной крови кислородом, соотношение введенной и выделенной жидкости (с катетеризацией мочевого пузыря, если необходимо). В первые 24

часа после госпитализации следует мониторировать ЧСС, характер сердечного ритма и насыщение артериальной крови кислородом. Тяжесть симптомов сердечной недостаточности (в частности, одышки), соотношение введенной и выделенной жидкости, массу тела, давление в яремных венах, выраженность застоя в легких и периферических отеков, а также уровень мочевины, креатинина, калия и натрия в крови следует оценивать, как минимум, ежедневно.

Катетеризация легочной артерии может рассматриваться при ОСН (1) устойчивой к медикаментозному лечению; (2) со стойкой артериальной гипотензией; (3) с неясным давлением заполнения ЛЖ; (4) при планируемом кардиохирургическом лечении. Основная цель катетеризации легочной артерии – оценка адекватности давления заполнения левого желудочка (выявление гиповолемии для коррекции дозы мочегонных и вазодилататоров; оценка необходимости использования и подбор дозы кардиотонических препаратов). Установка внутриартериального катетера может рассматриваться при рефрактерной ОСН с выраженной артериальной гипотензией, а также при необходимости частого определения газов крови.

В большинстве случаев оправдана катетеризация центральной вены, позволяющая в том числе регулярно оценивать ЦВД.

Основные способы медикаментозного лечения ОСН представлены в таблице 15.

В настоящее время опубликованы результаты двойного-слепого, рандомизированного, плацебо - контролируемого исследования с препаратом серелаксина у пациентов с ОСН. Серелаксин назначался в дозе 30 мкг/кг/д в виде непрерывной

в/в инфузии до 48 часов в дополнение к стандартной терапии ОСН. Назначение серелаксина к стандартной терапии ОСН привело к достоверному снижению симптомов сердечной недостаточности через 6 часов от начала лечения и уменьшению дозировки в/в диуретиков, что в свою очередь привело к достоверному снижению риска прогрессирования сердечной недостаточности в течение 14 дней. Добавление серелаксина к стандартной терапии ОСН сопровождалось достоверным снижением относительного риска сердечно-сосудистой и общей смертности на 37% ($p=0.028$).

Основные способы немедикаментозного лечения ОСН включают следующие:

(1) Различные способы поддержки дыхания: оксигенотерапия через маску или носовые катетеры показана только при наличии артериальной гипоксемии (насыщение артериальной крови кислородом $<90\%$); не инвазивная вспомогательная искусственная вентиляция легких через маску – создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), вентиляция с перемежающимся положительным давлением (NIPPV) или двухуровневая дыхательная поддержка (BiPAP) – может применяться при выраженном застое/отеке легких у больных с тяжелой одышкой, находящихся в сознании и не отвечающих на медикаментозное лечение; интубация трахеи и механическая искусственная вентиляция легких показана при выраженной или не корригируемой другими методами гипоксемии, гиперкапнии, ацидозе, а также в случаях, когда необходимо снизить работу дыхания, при выраженном угнетении сознания, угрозе аспирации, необходимости частой санации трахеобронхиального дерева. Цель поддержки дыхания – поддерживать насыщение артериальной крови кислородом $>95\%$ (при ХОБЛ $>90\%$). При искусственной вентиляции легких возможно снижение АД, поэтому при систолическом АД <85 мм рт. ст. не инвазивную вспомогательную вентиляцию легких в большинстве случаев использовать не следует.

(2) При соответствующих показаниях могут применяться механические способы поддержки кровообращения: внутриортальная баллонная контрпульсация, миниинвазивные насосы, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), а также различные механические средства обхода левого желудочка. Как правило, их краткосрочное использование оправдано при сохраняющейся гипоперфузии на фоне инотропной поддержки у больных с потенциально обратимой причиной

ОСН или ожидающих хирургических вмешательств, способных скорректировать причину возникновения ОСН, а также при быстром утяжелении ОСН в ожидании принятия решения о дальнейшей тактике ведения, когда еще не выполнены необходимые диагностические процедуры и не закончена оценка клинического состояния. Выбор конкретной методики должен определяться ее доступностью и особенностями конкретного больного.

(3) При наличии острого коронарного синдрома (неустойчивая стенокардия, инфаркт миокарда) необходима скорейшая коронарная ангиография с выбором способа реваскуляризации миокарда – чрескожное коронарное вмешательство или операция коронарного шунтирования. ОСН (в особенности кардиогенный шок) – показание к наиболее полной реваскуляризации миокарда у больных с многососудистым поражением коронарных артерий.

(4) Если причиной или существенным отягчающим фактором возникновения ОСН являются потенциально устранимые аритмии, способом выбора является электроимпульсная терапия или электрическая кардиостимуляция (в зависимости от типа имеющихся нарушений).

(5) В зависимости от нарушений, лежащих в основе ОСН, в ряде случаев может потребоваться хирургическая коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики, катетерная абляция рецидивирующих клинически значимых аритмий, имплантация постоянного кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, ультрафильтрация (при задержке жидкости, не отвечающей на мочегонные), диализ (при тяжелой почечной недостаточности), а также трансплантация сердца (при его тяжелой некорригируемой патологии). Принятие решения о применении этих методик и срочности вмешательства должно осуществляться совместно с специалистом соответствующего профиля.

Выписка больных с ОСН возможна не ранее, чем будет устранен эпизод ОСН, исчезнут признаки задержки жидкости и будет подобрана доза мочегонных (стабильная на протяжении как минимум 48 часов). Дальнейшее лечение ХСН и других предрасполагающих заболеваний должно осуществляться в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.

Таблица 14. Наиболее распространенные клинические варианты ОСН и принципы их лечения

Клинический вариант	Особенности патогенеза	Основные принципы лечения
Впервые возникшая ОСН	Обычно имеется явный провоцирующий фактор и нет существенной задержки жидкости	Основная цель: устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора; осторожное применение мочегонных, чтобы не вызвать гиповолемию
Декомпенсация ХСН	Во многих случаях сопровождается выраженной задержкой жидкости или имеется явный провоцирующий фактор; ФВ ЛЖ может быть снижена или сохранена	Основная цель: устранение или уменьшение воздействия провоцирующего фактора (мочегонные при задержке жидкости, вазодилататоры при высоком АД и др.); оптимизация лечения ХСН (с учетом ФВ ЛЖ)
Повышенное систолическое АД (>160 мм рт. ст.)	В основном застой в легких с признаками задержки жидкости или без них; у многих больных сохраненная ФВ ЛЖ	Основная цель: снижение АД и устранение задержки жидкости Основные способы: вазодилататоры; внутривенно фуросемид

Таблица 14. Наиболее распространенные клинические варианты ОСН и принципы их лечения

Клинический вариант	Особенности патогенеза	Основные принципы лечения
Выраженный застой/отек легких	Тяжелый респираторный дистресс с влажными хрипами над легкими и насыщением крови кислородом <90% при дыхании комнатным воздухом до начала лечения; ФВ ЛЖ может быть сниженной или сохранной	Основная цель: снижение давления в капиллярах легких Основные способы: положение сидя (если нет артериальной гипотонии); поддержка дыхания (обычно не инвазивная, с созданием сопротивления выдоху); внутривенно морфин (особенно при удушье, возбуждении); вазодилататоры (если АД нормальное или высокое); внутривенно фуросемид при признаках задержки жидкости; негликозидные кардиотонические средства при гипотонии и гипоперфузии у больных с низкой ФВ ЛЖ.
Гипертензивная ОСН	Острый застой в легких/отек легких на фоне необычно высокого АД у больных с относительно сохранной сократительной функцией ЛЖ; выраженной задержки жидкости обычно нет	Основная цель: скорейшее снижение АД Основные способы: преимущественно вазодилататоры; осторожность при выборе дозы фуросемида
Молниеносный отек легких	Внезапное начало; часто осложняет гипертензивный криз; хорошо отвечает на вазодилататоры и диуретики	Основная цель: скорейшее снижение АД и устранение задержки жидкости Основные способы: внутривенно вазодилататоры; внутривенно фуросемид; поддержка дыхания (обычно не инвазивная, с созданием сопротивления выдоху); внутривенно морфин
Нормальное или умеренно повышенное АД	Симптомы обычно нарастают постепенно, параллельно с задержкой жидкости; преобладает застой в большом круге кровообращения; возможна дисфункция органов, характерная для ХСН	Основная цель: устранение задержки жидкости Основные способы: внутривенно фуросемид; при необходимости вазодилататоры
Низкое систолическое АД (<90 мм рт. ст.)	В большинстве случаев низкий сердечный выброс и сниженная функция почек	Основная цель: поддержание достаточного сердечного выброса Основные способы: внутривенное введение жидкости (при отсутствии застоя в легких); устранение выраженных аритмий; негликозидные кардиотонические средства у больных с низкой ФВ ЛЖ; при невозможности повысить систолическое АД >100 мм рт. ст. и сохранении гипоперфузии рассмотреть целесообразность введение вазопрессорных средств, механические способы поддержки кровообращения; поддержка дыхания
Кардиогенный шок	Низкое АД с гипоперфузией тканей, сохраняющиеся после коррекции преднагрузки (ликвидации гиповолемии) и серьезных аритмий; может протекать с застоем в легких и без него	

Таблица 14. Наиболее распространенные клинические варианты ОСН и принципы их лечения

Клинический вариант	Особенности патогенеза	Основные принципы лечения
Изолированная правожелудочковая	Признаки застоя в большом круге кровообращения в сочетании с отсутствием застоя в легких; может сопровождаться синдромом низкого сердечного выброса	Основная цель: коррекция причины правожелудочковой недостаточности Основные способы: реперфузионная терапия при остром коронарном синдроме, тромболитическая терапия при ТЭЛА с шоком; избегать снижения преднагрузки для правого желудочка (вазодилататоры, диуретики в избыточных дозах); избегать внутривенного введения жидкости (кроме случаев инфаркта миокарда правого желудочка); поддерживать синхронное сокращение предсердий и желудочков; при необходимости негликозидные кардиотонические и/или вазопрессорные средства; поддержка дыхания.
ОСН при остром коронарном синдроме	Любые формы ОСН у больного с острым коронарным синдромом	Основная цель: скорейшее восстановление адекватного коронарного кровотока, устранение ишемии миокарда Основные способы: реваскуляризация миокарда, тромболитическая терапия (при показаниях); внутривенно нитраты; бета-адреноблокаторы (если нет противопоказаний); внутривенно морфин (при болевом синдроме); коррекция проявлений ОСН
ОСН с высоким сердечным выбросом	Обычно застой в легких у больных с выраженной тахикардией	Устранение тахикардии (включая воздействие на ее причину, если это возможно)

Таблица 15. Медикаментозное лечение ОСН

Препарат	Особенности применения
Наркотические анальгетики	Показаны при болевом синдроме, удушье, возбуждении. Доза подбирается индивидуально; должны вводиться малыми болюсами в достаточно большом разведении; возможны угнетение дыхания, рвота, артериальная гипотония (обычно у больных с гиповолемией).
Морфин	Внутривенно 2,5-5 мг, при необходимости повторно каждые 5-25 мин до достижения эффекта или появлении неприятных побочных реакций; обладает венодилатирующим и антиадренергическим действием.
Вазодилататоры	Используются для снижения АД, уменьшения давления в капиллярах легких, уменьшения выраженности клапанной регургитации. Доза подбирается индивидуально с учетом реакции симптомов и степени снижения среднего или систолического АД; противопоказаны при выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД <110 мм рт. ст.), должны использоваться с осторожностью при выраженном митральном, аортальном или субаортальном стенозе.
Нитроглицерин	Внутривенная инфузия; начало с 10-20 мкг/мин, при необходимости удвоение дозы каждые 10 мин вплоть до 200 мкг/мин. В ожидании возможности начала внутривенной инфузии возможен прием быстродействующих таблеток внутрь (или в виде спрея) каждые 5-15 мин.
Изосорбида динитрат	Внутривенная инфузия; начало с 1 мг/ч, при необходимости постепенное увеличение дозы вплоть до 10 мг/ч
Нитропруссид натрия	Внутривенная инфузия; начало с 0,3 мкг/кг/мин, при необходимости постепенное увеличение дозы вплоть до 5 мкг/кг/мин; при остром инфаркте миокарда должен применяться с осторожностью.
Мочегонные	Показаны при признаках задержки жидкости; при выраженном отёчном синдроме, а также недостаточном ответе на первую дозу (выделение менее 100 мл мочи в ближайшие 1-2 часа) может потребоваться использование более высокой дозы диуретика, а также сочетание петлевого и тиазидного диуретиков (по крайней мере в течение нескольких дней); необходим контроль уровня калия, функции почек и наличия гиповолемии.

Таблица 15. Медикаментозное лечение ОСН.

Препарат	Особенности применения
Фуросемид	В ранние сроки ОКС вводится внутривенно болюсами; обычная начальная доза – 20-40 мг (при задержке жидкости начальная доза может быть выше), необходимость повторного введения и доза определяется ответом на уже введенный препарат; при необходимости вводить высокие дозы может быть предпочтительна внутривенная инфузия 5-40 мг/ч; в дозе >1 мг/кг есть риск рефлекторной вазоконстрикции; при декомпенсации de novo следует использовать низкие начальные дозы; ответ ниже при артериальной гипотензии, выраженной гипонатриемии и ацидозе; комбинация с нитратами, добутамином или допамином эффективнее и безопаснее, чем увеличение дозы мочегонного. Увеличение дозы в 2,5 раза при декомпенсации ХСН у больных с выраженной задержкой жидкости позволяет несколько быстрее добиться уменьшения симптомов ценой временного ухудшения функции почек.
Другие мочегонные	Особенности применения описаны в разделе по лечению ХСН
Бета-адреноблокаторы	ОСН – относительное противопоказание к использованию бета-адреноблокаторов. Они могут понадобиться для контроля ишемии миокарда, снижения АД, уменьшения тахикардии, при наджелудочковых и желудочковых тахикардиях. Доза должна подбираться индивидуально и с крайней осторожностью. Одно из условий безопасного применения бета-адреноблокаторов при ОСН – сохраненная ФВ ЛЖ. При декомпенсации ХСН у больных со сниженной ФВ ЛЖ, регулярно получавших бета-адреноблокатор, желателно не отменять это лекарственное средство, если нет признаков низкого сердечного выброса; в отдельных случаях возможно временное снижение или пропуск доз. В случаях, когда имеется ХСН со сниженной ФВ ЛЖ или инфаркт миокарда со сниженной ФВ ЛЖ и больной ранее не получал бета-адреноблокаторов или они были отменены во время лечения ОСН, после стабилизации и при отсутствии ограничений со стороны АД и ЧСС следует как можно быстрее начать титрование дозы так, как это описано при лечении ХСН.
Метопролол	Внутривенно медленно 2,5-5 мг с контролем ЭКГ, АД и аускультативной картины в легких; при необходимости и хорошей переносимости возможно повторное введение.
Эсмолол	0,5 мг/кг в течение 1 мин, затем 0,05 мг/кг/мин; при недостаточном эффекте увеличение скорости инфузии на 0,05 мг/кг/мин каждые 4 мин вплоть до 0,3 мг/кг/мин; если необходим более быстрый эффект, перед 2-м и 3-м увеличением дозы можно ввести дополнительные болюсы по 0,5 мг/кг.
Ингибиторы АПФ	Из-за недостаточной изученности рекомендации по применению ингибиторов АПФ в ранние сроки лечения ОСН отсутствуют; у регулярно получавших до госпитализации желателно продолжить лечение. В случаях, когда имеется ХСН со сниженной ФВ ЛЖ или инфаркт миокарда со сниженной ФВ ЛЖ и больной ранее не получал ингибиторов АПФ или они были отменены во время лечения ОСН, после стабилизации и отсутствии ограничений со стороны АД и функции почек следует как можно быстрее начать титрование дозы так, как это описано при лечении ХСН.
Блокаторы рецепторов альдостерона	Из-за недостаточной изученности рекомендации по применению в ранние сроки лечения ОСН отсутствуют. После стабилизации и отсутствии ограничений со стороны функции почек и уровня калия в крови показаны в добавление к бета-адреноблокаторам и ингибиторам АПФ у больных с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (спиронолактон, эплеренон) или инфарктом миокарда со сниженной ФВ ЛЖ (эплеренон).
Негликозидные кардиотонические и вазопрессорные лекарственные средства	Негликозидные кардиотонические лекарственные средства могут использоваться для поддержания сердечного выброса у больных с низкой ФВ ЛЖ и артериальной гипотонией (систолическое АД <85 мм рт. ст.) и/или гипоперфузией, не связанной с гиповолемией. Инфузия левосимендана возможна при недостаточной эффективности стандартного лечения больных с выраженным застоем/отеком легких. Вазопрессорные лекарственные средства применяют, когда у больных с адекватным наполнением камер сердца не удается добиться достаточной перфузии тканей (при угрожающей жизни артериальной гипотонии), а также в составе реанимационных мероприятий (эпинефрин). При применении этих лекарственных средств необходимо мониторирование ЭКГ для своевременного выявления аритмий и ишемии миокарда.
Добутамин	Кардиотоническое лекарственное средство; внутривенная инфузия 2-20 мкг/кг/мин
Допамин	Кардиотоническое и вазопрессорное лекарственное средство; эффект зависит от дозы – внутривенная инфузия в дозе <3 мкг/кг/мин (расширение сосудов почек), 3-5 мкг/кг/мин (кардиотоническое действие), 5-20 мкг/кг/мин (кардиотоническое и вазопрессорное действие). Из-за возможности артериальной гипоксемии, необходимо мониторировать насыщение артериальной крови кислородом и при необходимости использовать оксигенотерапию.

Таблица 15. Медикаментозное лечение ОСН

Препарат	Особенности применения
Левосимендан	Кардиотоническое лекарственное средство со свойствами венозного дилататора; возможен внутривенный болюс 12 мкг/кг в течение 10 мин (если нет артериальной гипотензии), внутривенная инфузия в начальной дозе 0,1 мкг/кг/мин, при необходимости уменьшение до 0,05 мкг/кг/мин или увеличение до 0,2 мкг/кг/мин
Норэпинефрин	Вазопрессорное лекарственное средство; внутривенная инфузия 0,2-1,0 мкг/кг/мин
Эпинефрин	Вазопрессорное лекарственное средство; внутривенная инфузия 0,05-0,5 мкг/кг/мин; при сердечно-легочной реанимации внутривенные болюсы по 1 мг каждые 3-5 мин
Антиаритмические лекарственные средства	Среди антиаритмических лекарственных средств при ОСН может использоваться только амиодарон (в том числе в качестве средства уменьшения ЧСС при сохраняющихся суправентрикулярных тахикардиях); для уменьшения ЧСС при фибрилляции/трепетании предсердий (особенно у больных с низкой ФВ ЛЖ, при артериальной гипотонии, когда нет возможности использовать достаточные дозы бета-адреноблокаторов) могут применяться невысокие дозы дигоксина (внутривенно по 0,125-0,25 до 2 раз/сут).

ГЛАВА 15. ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Вспомогательное кровообращение необходимо при тяжелом нарушении гемодинамики, когда прогноз без трансплантации сердца крайне неблагоприятный. Вспомогательное кровообращение позволяет поддержать жизнь больного в ожидании трансплантации сердца.

К вспомогательному кровообращению относят внутриаортальную баллонную контрпульсацию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, желудочковые и двухжелудочковые постоянные или пульсирующие насосы (искусственные желудочки), искусственное сердце.

Выбор того или иного метода определяется предполагаемой продолжительностью использования, обратимостью причины кардиогенного шока, необходимостью поддержания функции одного левого или обоих желудочков, а также телосложением больного.

К вспомогательному кровообращению обычно прибегают, когда, несмотря на интенсивное медикаментозное лечение, гемодинамика остается нестабильной. Чаще всего это больные, которым нужна трансплантация сердца. К показаниям относятся:

- Систолическое АД менее 75—80 мм. рт. ст.
- Сердечный индекс менее 1,5—1,8 л/мин/м².
- Насыщение крови кислородом в смешанной венозной крови (SvO₂) менее 50%.

Вспомогательное кровообращение может использоваться краткосрочно при кардиогенном шоке в следующих ситуациях.

- После операций на сердце
- При инфаркте миокарда
- При фульминантном миокардите
- При остановке кровообращения во время кардиохирургических вмешательств (выживаемость в этом случае мала)

Если ожидается, что насосная функция сердца вскоре восстановится, лучше всего выбрать наименее сложный и травматичный метод вспомогательного кровообращения. Для маленьких больных (с поверхностью тела менее 1,3 м²) годятся только внешние устройства с центробежными насосами. Если восстановления насосной функции сердца не ожидается, при-

ходится использовать имплантируемые длительно работающие устройства.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

Экстракорпоральная мембранная оксигенация - метод экстракорпорального кровообращения, при котором кровь отсасывается центробежным насосом и поступает в мембранный оксигенатор, где происходит обмен углекислого газа на кислород.

Кровь забирают из бедренной вены, а возвращают ее в бедренную артерию.

При экстракорпоральной мембранной оксигенации необходима системная антикоагулянтная терапия, кроме того, могут значительно повреждаться компоненты крови.

Этот метод позволяет насыщать кровь кислородом при выраженной дыхательной недостаточности. Кроме того, происходит разгрузка правого желудочка.

Катетерный насос Неторипр

Катетерный насос Неторипр можно использовать лишь в течение нескольких дней. Его, как и баллон для внутриаортальной баллонной контрпульсации, вводят через катетер в бедренную артерию. Однако в отличие от внутриаортальной баллонной контрпульсации, которая лишь частично облегчает работу левого желудочка, катетерный насос полностью берет ее на себя.

Катетер проводят через аортальный клапан в левый желудочек. В катетере диаметром 14, 21 или 24 F содержится постоянный насос, производительность которого достигает 3,5—5,7 л/мин.

Необходимы антикоагулянтная терапия, постоянное наблюдение и постельный режим. Кроме того, катетерный насос не разгружает правый желудочек, его нельзя использовать при поражении аорты и аортального клапана.

Самые частые осложнения — гемолиз и желудочковые аритмии, вызванные контактом катетера с миокардом.

Центробежные насосы

Центробежные насосы используются экстракорпорально. Их обычно применяют для поддержки обоих желудочков у больных с площадью поверхности тела менее 1,3 м². Обычно центробежные насосы сочетают с экстракорпоральной мембранной оксигенацией.

Поток в этих насосах неппульсирующий, он образуется за счет вращения рабочих колес в виде крыльчатки или воронки.

Кровь забирают из правого предсердия, возвращают — в аорту. Катетеры вводятся через стернотомический доступ, обычно зашивается лишь кожа. За работой устройства необходимо постоянное наблюдение, долгосрочное его использование невозможно.

Необходима гепаринотерапия.

Пульсирующие насосы

Пульсирующие насосы — это экстракорпоральные асинхронные насосы, которые обычно используют в качестве искусственного правого, левого или обоих желудочков.

Насос соединяется с кровеносной системой двумя катетерами — предсердным и артериальным. Предсердный катетер помещают в правое или левое предсердие, артериальный — в аорту. Преимущество этих насосов перед центробежными состоит в том, что катетеры можно проводить под ребрами, закрыв стернотомическое отверстие.

Насос состоит из верхней и нижней камер. Верхняя камера наполняется пассивно — непрерывным потоком крови из предсердия. Нижняя камера имеет два трехстворчатых полиуретановых клапана (входной и выходной). Ударный объем насоса — 70–89 мл.

Насос работает на пневматическом приводе с использованием атмосферного воздуха и обеспечивает пульсирующий поток до 4–5 л/мин. Для профилактики тромбоэмболии рекомендуется использовать гепарин (активированное время свертывания должно составлять 180 с), варфарин.

К недостаткам пульсирующих насосов относятся невозможность их амбулаторного использования и низкая скорость потока по сравнению с имплантируемыми устройствами. После 5–7 сут, если уйти от вспомогательного кровообращения невозможно, пульсирующий насос отключают и имплантируют одно из устройств для длительного вспомогательного кровообращения.

К **имплантируемым насосам** для длительного применения относятся Новакор (Novacor) и Хартмейт (HeartMate).

Новакор имплантируется в брюшную стенку. Кровь забирают катетером через верхушку левого желудочка, возвращают ее в восходящую аорту. С помощью магнитов камера насоса сдавливается между двумя пластинами и выбрасывает кровь в аорту. Систола насоса совпадает с концом систолы желудочков. Максимальный ударный объем — 70 мл, производительность — 10 л/мин. Блок питания и блок управления подключаются отдельно через кабель, выходящий через правую брюшную стенку. У 10% больных происходят тромбоэмболии, после имплантации устройства необходима терапия гепарином или варфарином.

Хартмейт — тоже имплантируемый насос, работающий на электрическом или пневматическом приводе. Забор и возврат крови осуществляют примерно так же, как у Новакора. Ударный объем может достигать 85 мл, а производительность — 11 л/мин. Внутренние поверхности этого насоса устроены так, что они могут выстилаться неоинтимой, это снижает риск

тромбоэмболии. Теоретически насосы Хартмейт позволяют обходиться без антитромботической терапии, однако в большинстве случаев назначают антиагреганты.

К **осевым насосам** относится Джарвик 2000 (Jarvik 2000). Осевые насосы дают непрерывный неппульсирующий поток. Джарвик 2000 — это небольшой насос с лопастным рабочим колесом, совершающим 10 000–20 000 оборотов в минуту. Кровь вступает в непосредственный контакт с подшипниками рабочего колеса. Эти насосы очень малы, Джарвик 2000 помещается в желудочек, что позволяет обойтись без венозной канюли. Внутривентрикулярное расположение насоса позволяет избежать таких осложнений, как перекручивание и тромбоз канюли, зарастание ее соединительной тканью, а также обструкция стенкой левого желудочка или межжелудочковой перегородкой. Возврат крови осуществляется через нисходящую аорту. Небольшие размеры насоса позволяют имплантировать его через левый торакотомический доступ без искусственного кровообращения. Осевой насос действительно можно назвать искусственным левым желудочком, поскольку он берет на себя часть его функции. Оптимальная скорость работы насоса — 9 000–10 000 оборотов в минуту. При этом левый желудочек продолжает выбрасывать кровь в аорту через аортальный клапан, что придает системному кровотоку пульсирующий характер. Производительность насоса может достигать 6 л/мин. Главный недостаток — слабый кровоток в восходящей аорте, что может приводить к тромбозам и тромбоэмболиям. О первом опыте применения насоса Джарвик 2000 сообщили Frazier с соавт.: сердечный индекс возрастал на 43%, ДЗЛА снижалось на 52%, 80% больных переходили из IV функционального класса в I. О тромбозах насоса не сообщалось.

Относительные противопоказания

1. Не поддающийся лечению сепсис.
2. Аортальная недостаточность может привести к попаданию крови из артериальной канюли обратно в левый желудочек.
3. Механические протезы клапанов иногда приходится заменять на биопротезы, поскольку это позволяет избежать антикоагулянтной терапии перед имплантацией устройства.
4. При повышенной свертываемости крови могут возникнуть сложности с имплантацией устройств, не требующих постоянной антикоагулянтной терапии.
5. Аневризма и расслаивание аорты затрудняют помещение канюли в восходящей аорте.
6. Геморрагические диатезы.
7. Открытое овальное окно и дефекты межпредсердной перегородки перед имплантацией насосов закрывают для профилактики сброса крови справа налево и парадоксальной эмболии, поскольку давление в левых отделах сердца после имплантации снижается.

На неблагоприятный прогноз после имплантации искусственного левого желудочка указывают следующие факторы:

1. Диурез менее 30 мл/ч
2. ЦВД более 16 мм рт. ст
3. Необходимость в ИВЛ
4. Протромбиновое время более 16 с;
5. Необходимость повторной имплантации.

Осложнения

Периоперационная кровопотеря возрастает при длительном искусственном кровообращении, при этом усиливается фибринолиз и развивается тромбоцитопения потребления. Кровопотеря способствует правожелудочковой недостаточности и повышает риск того, что потребуются имплантация искусственного правого желудочка. При длительных вмешательствах для уменьшения кровопотери используют аprotинин. Это бычий ингибитор протеаз, действующий на плазмин, калликреин и другие протеазы свертывающей системы, он подавляет фибринолиз и уменьшает кровотечение. Показано, что аprotинин уменьшает потребность в послеоперационном дренировании торакотомической раны, переливании крови и имплантации искусственного правого желудочка. Переливание крови может стать причиной инфекции и аллоиммунизации к антигенам HLA. Последняя повышает риск сверхострого отторжения после трансплантации сердца. Имплантация искусственного левого желудочка из-за частой необходимости в переливании крови повышает риск сверхострого отторжения с 4 до 25%. Чтобы свести вероятность отторжения к минимуму, следует использовать препараты крови с малым содержанием лейкоцитов.

Аритмии. После имплантации устройств для вспомогательного кровообращения часто отмечаются тяжелые аритмии. Это обусловлено ишемией, дилатацией камер сердца, использованием инотропных средств и повреждением левого желудочка в месте имплантации.

Инфекции. Необходима антимикробная профилактика. Обычно в течение 3 сут после операции дают ванкомицин, азтреонам и флуконазол. Если грибковая инфекция доказана, необходим полный, 10-дневный, курс флуконазола. В поздние сроки инфекция развивается у 25—45% больных, из-за этого у 20% больных трансплантация сердца на время становится

невозможной. Самая тяжелая инфекция — это инфекционный эндокардит искусственного желудочка смертность при нем достигает 50%, а искусственный желудочек приходится удалять или заменять.

Тромбоземболии. Даже на фоне полноценной антикоагулянтной терапии тромбоземболии происходят часто. Риск эмболического инсульта при имплантации устройства Торатек (Thoratec) составляет 22% в год, Новакор — 10%, а Хартмейт — 3—5%.

В исследовании REMATCH клапанный искусственный желудочек сердца с электрическим приводом сравнивали с медикаментозным лечением. Общая смертность после имплантации искусственного желудочка снижалась на 48%. За 2 года неполадки в работе искусственного желудочка возникли у 35% больных, у 15% устройство пришлось заменять. Значимых различий в качестве жизни между двумя группами не отмечалось, а выживаемость после имплантации постоянно искусственного желудочка все равно оставалась намного ниже, чем после трансплантации сердца.

Кратковременное вспомогательное кровообращение дает время, необходимое для оценки обратимости органной недостаточности и для полного обследования с целью определить, показана ли трансплантация сердца. Если больной отвечает критериям, перечисленным в таблице, его переводят на искусственный левый желудочек и, если органная недостаточность разрешается, ожидают трансплантации сердца. До трансплантации сердца доживают примерно 70—80% больных после имплантации искусственного левого желудочка, тогда как при инфузии инотропных средств с внутриаортальной баллонной контрпульсацией или без нее — лишь 36%. Из этих больных примерно 80% после трансплантации сердца выписываются домой.

Таблица 16. Показания для имплантации искусственного ЛЖ

Показания к имплантации искусственного левого желудочка
Возраст, позволяющий надеяться на удачную трансплантацию сердца (обычно до 70 лет)
Размеры больного (площадь поверхности тела), позволяющие имплантировать искусственный желудочек
Возможность трансплантации сердца
Неминуемая смерть без искусственного желудочка (нестабильная гемодинамика несмотря на инфузию инотропных средств с внутриаортальной баллонной контрпульсацией или без нее) в ожидании донорского сердца
Гемодинамические показатели <ul style="list-style-type: none"> • Сердечный индекс < 1,8 л/мин/м² • Систolicеское АД < 90 мм рт. ст. • ДЗЛА > 20 мм рт. ст. несмотря на медикаментозное лечение
Психическая адекватность больного и наличие психологической и социальной поддержки, необходимой для трансплантации сердца и длительной имплантации искусственного левого желудочка
Информированное согласие больного или членов его семьи
Отсутствие необратимой легочной гипертензии (легочное сосудистое сопротивление > 6 ед Вуда)
Отсутствие необратимой почечной и печеночной недостаточности (вспомогательное кровообращение не позволяет их устранить)

ГЛАВА 16. АМБУЛАТОРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ХСН

После выписки больного с ХСН следует наладить регулярный контакт с ним и обеспечить беспрепятственный доступ к учреждениям здравоохранения и оказания медицинской помощи. Показано, что наблюдение за больными даже с помощью простых телефонных контактов способствует своевременному выявлению начинающейся декомпенсации, что позволяет производить коррекцию лечения до того, как возникнет необходимость в госпитализации. Этому же способствует и организация ухода за больным под контролем медицинской сестры. Большие перспективы связываются с мониторингом состояния больных на расстоянии (телемониторингом), позволяющим следить за физиологическими показателями (ЧСС, ритмом сердца, АД, содержанием воды в организме и др.) не выходя из дома.

У больных с ХСН необходимо тщательно следить за симптомами и массой тела, особенно при тяжёлых формах заболевания, для которых характерны частые госпитализации. Важно помнить, что многие больные не замечают незначительных изменений в своём состоянии, и их можно выявить лишь посредством расспроса родственников больного. Большое значение имеет ознакомление больных и их родственников с основными аспектами течения ХСН и способами её лечения, разработка поведенческих стратегий с учётом тяжести заболевания, обучение больных навыкам слежения за симптомами заболевания и своевременного распознавания начинающейся декомпенсации. Следует объяснить необходимость в ежедневном взвешивании, что позволяет больным самостоятельно корректировать дозу диуретиков. Необходимо прилагать все усилия для преодоления барьеров на пути к повышению приверженности больного к лечению. Для этого он должен чётко понимать основные показания к терапии, принципы дозирования и ожидаемые эффекты от лекарственных средств. Большое значение в успешном лечении ХСН имеет осознание больным важности модификации факторов риска (отказ от курения, контроль артериального давления при артериальной гипертензии, контроль уровня сахара крови при сахарным диабетом, поддержание нормальной массы тела), соблюдения рекомендаций по питанию (ограничение потребления поваренной соли, умеренное употребление жидкости) и физической активности (поддержание умеренной физической активности, регулярное выполнение физических упражнений).

Для оптимальной организации медицинской помощи к ведению больных с ХСН необходимо привлекать специалистов из других областей медицины. Считается, что в большинстве случаев неосложнённой ХСН вполне достаточно наблюдения под контролем врачей общей практики при условии, что последние обладают соответствующими знаниями и опытом в ведении таких больных. Однако если у больного, несмотря на приём стандартной терапии по поводу ХСН, сохраняются те или иные симптомы, к его ведению следует подключать врача-кардиолога. В любом случае на сегодняшний день наиболее эффективной представляется схема ведения больного с ХСН, основанная на тесном взаимодействии врача общей практики и врача-кардиолога.

Паллиативное ведение больных с ХСН

Паллиативную помощь следует оказывать больным с терминальной стадией ХСН, то есть тем больным с выраженной ХСН, которые, несмотря на оптимальную терапию, продолжают испытывать симптомы. Это связано с тем, что краткосрочный прогноз у таких больных крайне неутешителен. Зачастую бывает сложно спрогнозировать течение заболевания у конкретного больного, что затрудняет выбор оптимального срока для инициации паллиативной помощи. Поскольку для оказания паллиативного ухода требуются достаточно специфические навыки, обычно к лечению терминальных больных привлекают специалистов по оказанию паллиативной помощи.

Паллиативные меры должны быть направлены на улучшение качества жизни, уменьшение симптомов, раннее выявление и лечение эпизодов декомпенсации и создание условий по поддержанию должного физического, психологического, социального и духовного состояния больного. Однако в первую очередь этот вид помощи должен быть направлен на уменьшение психологических симптомов с помощью опиатов и бензодиазепинов. Считается, что у больных с терминальной ХСН опиаты не препятствуют назначению инотропных препаратов и диуретиков. На этом этапе болезни целесообразно обсудить возможность отказа больного от традиционного лечения, а также деактивацию кардиовертера-дефибриллятора, что позволяет избежать нежелательных и неприятных электрических разрядов, если пациент и другие лица, занимающиеся уходом за больным, согласны, что в данном случае наиболее уместна симптоматическая терапия. Некоторые больные на этом этапе могут предпочесть пребывание в хосписе. Вопросы, связанные с прогрессированием заболевания обычно болезненно воспринимаются больным и его родственниками, поэтому их следует обсуждать крайне деликатно.

Коды по МКБ

Сердечная недостаточность (I50)

I50.0 Застойная сердечная недостаточность

Болезнь сердца застойного характера Правожелудочковая недостаточность (вторичная по отношению к левожелудочковой сердечной недостаточности)

I50.1 Левожелудочковая недостаточность

Острый отек легкого с упоминанием о болезни сердца
 Острый легочный отек БДУ или сердечной недостаточности
 Сердечная астма Левосторонняя сердечная недостаточность

I50.9 Сердечная недостаточность неуточненная

Недостаточность обоих желудочков Сердечная (сердца) или миокардиальная недостаточность БДУ

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО ВРЕМЯ СНА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Елфимова Е.М.

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

POSSIBILITIES OF DIAGNOSTICS AND THE DETECTION RATE OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF ATRIAL FIBRILLATION

Bairambekov E.Sh., Pevzner A.V., Litvin A.Yu., Elfimova E.M.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить распространенность и выраженность нарушений дыхания во время сна у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы: обследовано 110 больных, средний возраст 63 ± 10 лет, из них 51 (46%) мужчин, страдающих ФП. Пароксизмальная форма ФП определена у 73 (67%), персистирующая – у 18 (16%) и постоянная – у 19 (17%) больных. Для выявления синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) все больные заполнили модифицированную анкету «для клинического опроса больного с подозрением на сонное апноэ». Всем больным выполнено кардиореспираторное мониторирование (КРМ). С целью определения возможных методических ограничений при диагностике СОАС, связанных с нарушениями сердечного ритма, у 14 больных с персистирующей формой ФП проведена компьютерная пульсоксиметрия с последующим сопоставлением её результатов с данными КРМ.

Результаты: при проведении КРМ СОАС диагностирован у 96 (87%) больных с ФП, причем в 2/3 всех случаев выявлены среднетяжелые и тяжелые дыхательные нарушения. В сравнении с КРМ, данные модифицированной анкеты правильно диагностировали апноэ в 91 случае из 96 (чувствительность 94%), а его отсутствие – в 6 случаях из 14 (специфичность 43%). На фоне текущей ФП показатели индекса апноэ/гипопноэ по данным КРМ в 10 случаях из 14 (71%) существенно превышали значения индекса десатурации, определенного при компьютерной пульсоксиметрии. У больных с затяжным течением мерцательной аритмии в сравнении с пациентами, у которых ФП носила пароксизмальный характер, СОАС выявлялся чаще (в 95% случаев против 84%) и характеризовался более тяжелым течением (в 81% случаев была диагностирована среднетяжелая и тяжелая форма дыхательных нарушений против 62%).

SUMMARY

Aim: to investigate the prevalence and severity of respiratory disturbances during sleep in patients with paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation (AF).

Patients and methods: we studied 110 pts (51 men (46%); mean age 63 ± 10 years) with AF. 73 (67%) pts had paroxysmal AF, 18 (16%) - persistent form and 19 (17%) - permanent AF. For the detection of obstructive sleep apnea (OSA) all pts were asked to complete a modified questionnaire for pts with suspected sleep apnea. Cardiorespiratory monitoring (KRM) was performed for all pts. With the aim of identifying possible methodological limitations in the diagnosis of OSA associated with heart rhythm disorders, nocturnal pulse oximetry was held for 14 pts with persistent AF followed by comparing its results with KRM's data.

Results: while conducting KRM OSA was diagnosed in 96 (87%) of AF pts, in 2/3 of all cases moderate and severe respiratory disorders were revealed. Comparing with KRM's results, this modified questionnaire was able to detect the presence of apnea in 91 cases out of 96 (sensitivity 94%) and its absence - in 6 cases out of 14 (specificity 43%). For pts with current AF, the index of apnea/hypopnea according to the KRM in 10 cases out of 14 (71%) significantly exceeded the value of the index of desaturation, defined by nocturnal pulse oximetry. Pts with permanent and persistent AF in comparison with pts with paroxysmal AF were characterized by more frequent (95% vs. 84%) and also more severe OSA (in 81% of cases moderate and severe respiratory disorders vs. 62% were diagnosed).

Conclusion: patients with paroxysmal, persistent and permanent AF are marked with high prevalence of OSA. There is a trend of increasing severity of respiratory disturbances during sleep as you gain prolonged course of atrial fibrillation. A modified questionnaire for the patient's clinical survey is highly sensitive for identifying respiratory disturbances during sleep that allows it to be recommended as screening diagnostics of obstructive sleep

Заключение: у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП отмечается высокая распространенность СОАС. Отмечается тенденция к утяжелению дыхательных нарушений во время сна по мере приобретения фибрилляцией предсердий затяжного течения. Модифицированная анкета для клинического опроса больного обладает высокой чувствительностью при выявлении СОАС, что позволяет рекомендовать ее применение в качестве диагностического скрининга. Необходимо учитывать, что при анализе результатов компьютерной пульсоксиметрии, проведенной у больных с текущей ФП, возможна недооценка степени тяжести дыхательных нарушений во время сна.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром обструктивного апноэ сна, кардиореспираторное мониторирование, компьютерная пульсоксиметрия, модифицированная анкета

apnea. We must take into consideration that while analyzing the results of pulse oximetry carried out for patients with current AF we could probably underestimate the severity of OSA.

Keywords: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, cardiorespiratory monitoring, nocturnal pulse oximetry, a modified questionnaire.

Сведения об авторах

Певзнер Александр Викторович	д.м.н., руководитель лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: avpevzner@rambler.ru
Литвин Александр Юрьевич	д.м.н., руководитель лаборатории апноэ сна отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: alelitvin@yandex.ru
Елфимова Евгения Михайловна	лаборант-исследователь лаборатории апноэ сна отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ; 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: eelfimova@gmail.com
Ответственный за связь с редакцией: Байрамбеков Эльдар Шамильевич	аспирант отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ; 140104, Московская область, г.Раменское, ул. Десантная, д. 14 кв. 58, тел. раб. 8 (495) 414-66-19, e-mail: elbairambekov@gmail.com

Синдром обструктивного апноэ во время сна (СОАС) характеризуется периодическим прекращением дыхания вследствие спадания дыхательных путей на уровне глотки, что приводит к гипоксемии, нарушению структуры сна, выраженному дисбалансу вегетативной нервной системы [1]. Симптомами СОАС являются храп, указания на остановки дыхания во время сна (со стороны окружающих), частые пробуждения ночью, усталость и сонливость в дневное время, склонность к засыпанию в монотонных условиях (в дороге, перед телевизором, при чтении), повышение артериального давления (особенно в ночные и утренние часы).

Распространенность СОАС, согласно данным 11-ти эпидемиологических исследований, опубликованных в период между 1993 и 2013 гг., составила в среднем 22% (9-37%) среди мужчин и 17% (4-50%) среди женщин [2]. У лиц старше 60 лет частота заболевания значительно возрастает и может достигать 60% [3, 4].

Фибрилляция предсердий (ФП) – является распространенным нарушением сердечного ритма. Распространенность ФП составляет 1-2 % в общей популяции [5]. В развитых странах в связи с тенденцией к увеличению общей продолжительности жизни возможен дальнейший рост числа больных с ФП. Рас-

пространенность фибрилляции предсердий в общей популяции России составляет 3,2 на 1 000 человек [6].

Более 30 лет назад С. Guilleminault с коллегами [7], обследуя 400 пациентов с СОАС, обнаружили у 48% из них различные нарушения проводимости и ритма сердца, среди аритмий встречалась и ФП. В ряде последующих работ [8, 9, 10] было показано, что риск развития ФП выше у больных, страдающих СОАС. Кроме того, СОАС существенно ухудшал результаты антиаритмического лечения ФП [11, 12].

Однако работы по изучению взаимосвязи СОАС и ФП немногочисленны, в них не делался акцент на различные формы ФП, не сравнивалась точность клинических (анкеты для опроса больных) и инструментальных (компьютерная пульсоксиметрия, кардиореспираторное мониторирование) методов выявления СОАС у такой категории больных.

Цель нашего исследования – изучение распространенности и выраженности нарушений дыхания во время сна с помощью вышеперечисленных методов клинико-инструментального обследования у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП.

Материал и методы

В исследование включены 110 больных, из них 51 (46%) мужчин. Средний возраст составил 63 ± 10 лет, с колебаниями от 33 до 85 лет. У всех включенных в исследование больных на ЭКГ была документирована ФП, при этом пароксизмальная форма определена у 73 (67%), персистирующая – у 18 (16%) и постоянная – у 19 (17%) больных. Давность анамнеза ФП среди всех 110 больных колебалась от 1 года до 10 лет, медиана составила 4 года.

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое обследование, включавшее в себя клинический опрос и осмотр, ЭКГ в 12 отведениях, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, клиническое и биохимическое исследование крови и мочи, определение уровня гормонов щитовидной железы в плазме крови, эхокардиографию, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ.

При обследовании артериальная гипертензия диагностирована у 92 (84%) больных, ИБС – у 19 (17%), в том числе постинфарктный кардиосклероз – у 8 (7%), сахарный диабет – у 22 (20%), бронхо-легочные заболевания – у 15 (14%), аутоиммунное поражение щитовидной железы без нарушения тиреоидной функции – у 19 (17%). Признаки недостаточности кровообращения II функционального класса по Нью-Йоркской классификации определены у 9 (8%) больных.

При эхокардиографии определяли переднезадний размер левого предсердия, его объем, площадь правого предсердия, размеры левого и правого желудочков, состояние их сократительной функции, значения систолического давления в легочной артерии.

При суточном холтеровском мониторировании ЭКГ регистрировали сердечный ритм, частоту сердечных сокращений в течение суток как на фоне синусового ритма, так и во время ФП, если таковая имела место, а так же другие нарушения ритма и проводимости сердца.

«Сопутствующие» нарушения ритма были представлены одиночной желудочковой экстрасистолией, которая выявлена в 69 (63%) случаев, пароксизмами типичного трепетания предсердий – в 9 (8%), атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией – в 1 (1%), ортодромной реципрокной тахикардией при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта – в 1 (1%). Ранее 13 (12%) больным по поводу устойчивых пароксизмов тахикардий, исключая вышеуказанные, была выполнена радиочастотная катетерная абляция.

Нарушения проводимости сердца регистрировались исключительно во время сна и были представлены «синусовыми» паузами – в 7 (6%) случаев, предсердно-желудочковыми блокадами во время сна – в 8 (7%), включая блокады проведения импульса через атриовентрикулярное соединение во время фибрилляции предсердий. Длительность зарегистрированных пауз колебалась от 3 до 8,7 секунд, медиана составила 4,5 секунды. Ранее 14 (13%) больным по поводу сердечных блокад, исключая вышеперечисленные, был имплантирован искусственный водитель ритма сердца.

С целью выявления СОАС первоначально всем больным было предложено заполнить анкету «для клинического опроса больного с подозрением на синдром сонного апноэ», разработанную J.R. Stradling и модифицированную А.Ю. Литвиным в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова [13]. Затем было проведено кардиореспираторное мониторирование (КРМ) с использованием аппарата «SOMTE PSG»

(COMPUMEDICS, Австралия). Во время КРМ проводилась регистрация ЭКГ, храпа, дыхательного воздушного потока, дыхательных экскурсий брюшной стенки и грудной клетки, уровня сатурации крови, положения тела больного. Для определения точности измерения уровня сатурации крови на фоне имеющейся мерцательной аритмии в ряде случаев была выполнена компьютерная пульсоксиметрия с применением прибора «PULSEOX 7500» (SPO Medical, Израиль). В последующем выполнялось сопоставление данных, полученных при пульсоксиметрии, с результатами КРМ, которое проводилось при соблюдении тех же самых условий, т.е. в момент текущей аритмии.

При проведении КРМ степень тяжести СОАС оценивали по количеству эпизодов полного (апноэ) и частичного (гипопноэ) прекращения дыхания, выявленных за 1 час сна, – так называемый индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). Наличие 5-ти – 15-ти эпизодов за 1 час сна свидетельствовало о легкой степени, 16-ти – 30-ти – о среднетяжелой степени, а более 30-ти – о тяжелой степени синдрома.

Определяли также индекс десатурации (ИД) – количество эпизодов снижения сатурации кислорода более чем на 3% за 1 час сна. Он использовался в качестве основного показателя выявления СОАС при компьютерной пульсоксиметрии.

Кроме того, при определении степени тяжести СОАС учитывали выраженность снижения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом. СОАС считали тяжелым при уровне сатурации крови менее 80%.

Результаты модифицированной анкеты оценивали по методике, описанной нами ранее [13].

Больным с выявленной среднетяжелой и тяжелой формами СОАС было рекомендовано проведение неинвазивной вспомогательной вентиляции легких постоянным положительным давлением во время ночного сна с использованием СИПАП аппаратов. Пациентам, у которых ночные нарушения проводимости сердца сохранялись вопреки проведению СИПАП – терапии, была рекомендована имплантация искусственного водителя ритма сердца. Все больные получали медикаментозную терапию, направленную как на коррекцию основного заболевания, так и на устранение имеющихся нарушений ритма сердца, включая ФП. Антиаритмические лекарственные препараты назначались только после устранения нарушений проводимости сердца.

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистической программы StatSoft «STATISTICA 8.0», применяли непараметрические методы статистики.

Результаты исследования

По данным модифицированной анкеты СОАС определен у 95 (86%) больных.

По результатам кардиореспираторного мониторирования СОАС диагностирован у 96 (87%) больных.

Данные клинического опроса пациентов совпали с результатами КРМ в 81 (74%) случаев. В 5-ти случаях данные модифицированной анкеты не смогли определить СОАС, в то время как при КРМ было диагностировано апноэ. В 9-ти случаях баллы, набранные при клиническом опросе больного с учетом антропометрических показателей, указывали на апноэ, но результаты КРМ были отрицательные.

Таким образом, чувствительность клинического метода

(анкетного опроса) в выявлении СОАС у больных с различными формами ФП составила 94% (91 случай правильной диагностики наличия СОАС из 96), а специфичность 43% (6 случаев правильной диагностики отсутствия апноэ из 14).

По результатам кардиореспираторного мониторирования легкая степень СОАС констатирована у 21 (19%) больных, средняя степень – у 29 (26%) и тяжелая степень – у 46 (42%). Показатели индекса апноэ/гипопноэ и сатурации у больных ФП приведены в табл. 1.

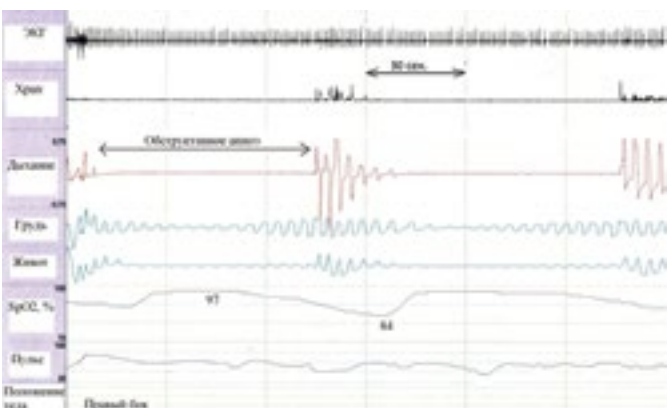
Таблица 1 Результаты кардиореспираторного мониторирования у больных ФП (n=110)

	ИАГ, события в час	Мин. SpO ₂ %
Отсутствие СОАС (n=14)	4,9 (4,5-5,0)	88 (87-90)
Легкая степень СОАС (n=21)	10 (8-12)	85 (82-88)
Среднетяжелая степень СОАС (n=29)	23 (8-26)	82 (80-85)
Тяжелая степень СОАС (n=46)	41 (33-54)	74 (70-79)

Примечание. Данные представлены в виде М (25-75%). СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ, мин. SpO₂ – минимальные значения насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом

Фрагмент кардиореспираторного мониторирования у больного с пароксизмальной формой ФП и тяжелой степенью СОАС представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Фрагмент кардиореспираторного мониторирования у больного с пароксизмальной формой ФП и тяжелой степенью СОАС



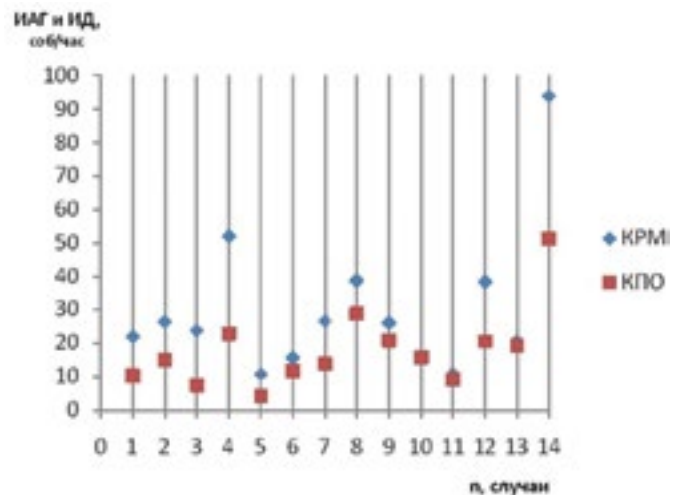
На фоне текущего пароксизма ФП (видно на канале ЭКГ), регистрируются повторные эпизоды обструктивного апноэ, на что указывают отсутствие ротоносового потока воздуха (на канале «дыхание») при сохраненных, но уменьшенных по амплитуде экскурсиях грудной клетки и брюшной стенки. Первый эпизод апноэ сопровождается десатурацией (канал SpO₂).

Для определения возможных методических ограничений при диагностике СОАС, связанных с нарушениями сердечного ритма, у 14 больных было выполнено сопоставление ре-

зультатов 2-х методов обследования – компьютерной пульсоксиметрии и кардиореспираторного мониторирования. Оба исследования были проведены у больных на фоне персистирующего течения ФП.

По данным КРМ показатели ИАГ в 10-ти случаях (71%) существенно превышали значения ИД, определенного при компьютерной пульсоксиметрии (рис. 2). В 4-х случаях значения данных показателей были близкими.

Рисунок 2. Сравнение результатов кардиореспираторного мониторирования (КРМ) и компьютерной пульсоксиметрии (КПО) при выявлении СОАС у больных на фоне текущей фибрилляции предсердий



С целью выявления возможных различий между больными с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами ФП, в том числе в частоте выявления СОАС и степени его выраженности, был выполнен сравнительный статистический анализ клинично-инструментальных данных (табл. 2).

В круг сравниваемых показателей были включены характеристики больных по полу и возрасту, наличие артериальной гипертензии, ИБС, сахарного диабета, бронхолегочной патологии, давность анамнеза ФП, эхокардиографические параметры, характеризующие степень увеличения левого и правого предсердий, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка и состояние его сократительной функции, данные о «сопутствующих» нарушениях ритма и проводимости сердца, полученные с помощью суточной холтеровской записи ЭКГ, результаты кардиореспираторного мониторирования.

Результаты анализа показали, что больные с постоянной формой ФП в отличие от пациентов, у которых мерцательная аритмия характеризовалась приступообразным течением, были старше, имели больший индекс массы тела, у них чаще наблюдались артериальная гипертензия и признаки недостаточности кровообращения. По данным эхокардиографии у них существенно были увеличены переднезадний размер и объем левого предсердия, площадь правого предсердия, отмечались повышенные цифры систолического давления в легочной артерии и были толще стенки миокарда левого желудочка (см. табл. 2).

Таблица Результаты сравнительного анализа клинико-инструментальных показателей у больных с различными формами фибрилляции предсердий

Форма ФП	Пароксизмальная (n=73)	Персистирующая (n=18)	Постоянная (n=19)
Клинические данные:			
Возраст, лет	63 (58-73)	62,5 (53-66)*	69 (59-72)*
Пол муж., n (%)	30 (41)	12 (67)	9 (47)
Индекс массы тела, кг/м ²	33 (30-35)*	33,5 (28-39)	36 (33-38)*
Артериальная гипертензия, n (%)	62 (85)	12 (67)*	18 (95)*
ИБС, n (%)	12 (16)	2 (11)	5 (26)
Недостаточность кровообращения, n (%)	1 (1,4)*	1 (5,5)*	7 (37)*
Бронхолегочные заболевания, n (%)	10 (14)	0	5 (26)
Сахарный диабет, n (%)	11 (15)	5 (28)	6 (32)
Аутоиммунный тиреоидит, n (%)	16 (22)*	0*	3 (16)
Давность анамнеза ФП, лет	4,5 (1-9)*	1,5 (0,4-5)*	5 (3-10)
Данные эхокардиографии:			
Переднезадний размер ЛП, см	4,1 (3,9-4,4)*	4,4 (4,1-4,6)*	4,8 (4,3-5,1)*
Объем ЛП, мл	66 (57-76)*	81 (65-95)*	95 (80-100)*
Площадь ПП, см ²	17 (15-19)*	21 (18-25)*	23 (20-25)*
Толщина МЖП, см	1,0 (1,1-1,1)*	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,1-1,2)*
Толщина ЗСЛЖ, см	1,0 (0,9-1,1)*	1,0 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,1)*
СДЛА, мм рт. ст.	28 (25-32)*	31 (27-32)*	37 (33-42)*
ФВ ЛЖ, %	60 (58-62)*	59 (55-60)*	60 (59-61)
Данные ХМЭКГ:			
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	40 (55%)	14 (78%)	15 (79%)
Брадиаритмии во время сна, n (%)	10 (14%)	2 (11%)	3 (16%)
Данные КРМ:			
СОАС (0), n (%)	12 (16)	0	2 (11)
СОАС (1), n (%)	16 (22)	4 (22)	1 (5)
СОАС (2), n (%)	16 (22)	6 (33)	7 (37)
СОАС (3), n (%)	29 (40)	8 (45)	9 (47)
СОАС (0+1), n (%)	28 (38)	4 (22)	3 (16)
СОАС (2+3), n (%)	45 (62)	14 (78)	16 (84)
ИАГ, событий/час	20,5 (8,1-38,6)	23,7 (16,2-41,1)	28 (18-39)
Минимальная сатурация, %	81 (74-86)	79 (73-86)	82 (78-85)

*Примечание. Данные представлены в виде М (25-75%) и в виде n,%. * - достоверные различия между группами. ФП - фибрилляция предсердий, ЛП - левое предсердие, ПП - правое предсердие, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка, СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка, ХМЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ, КРМ - кардиореспираторное мониторирование, СОАС - синдром обструктивного апноэ сна: 0 - его отсутствие, 1 - легкая степень, 2 - средняя степень тяжести, 3 - тяжелая степень; ИАГ - индекс апноэ/гипопноэ сна.*

По данным КРМ во всех трех группах больных во время сна преобладали среднетяжелые и тяжелые дыхательные нарушения. У больных с склонностью к затяжному течению ФП (персистирующая и постоянная формы) наблюдалась тенденция к утяжелению степени дыхательных нарушений, что проявлялось увеличением ИАГ, а также доли больных, имеющих среднетяжелую и тяжелую степень СОАС, по сравнению с пациентами, имевшими пароксизмальную форму, однако данные различия были статистически не достоверны.

Обсуждение

По данным проведенного нами исследования, отмечается высокая распространенность СОАС среди пациентов, страдающих ФП. Она составила 87%. Преобладали среднетяжелые и тяжелые формы нарушений дыхания во время сна.

Частота выявления СОАС среди больных ФП, документированная в нашей работе, оказалась даже выше тех данных,

которые были опубликованы в исследованиях со схожим дизайном группой авторов во главе с A.S. Gami (49%) [14], U. Mungan (58%) [15], B. Braga (81,6%) [16].

Анализируя основные факторы риска возникновения СОАС, следует отметить, что в вышеуказанных исследованиях средний возраст больных превышал 60 лет, что близко к данным нашей работы (см. табл. 2). Однако в настоящем исследовании, в отличие от вышеперечисленных работ, средний индекс массы тела пациентов был существенно выше (33-36 кг/м² против 29-30 кг/м²), что может увеличивать риск развития СОАС.

В сравнении с пароксизмальной ФП [14, 15] СОАС чаще выявлялся у больных с постоянной и персистирующей формами ФП [16]. В нашей работе преобладали больные с пароксизмальной ФП, но всё же доля пациентов с персистирующей и постоянной формами данной аритмии была существенна (33%). У больных с затяжным течением мерцательной аритмии в сравнении с пациентами, у которых ФП носила парок-



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, 28
Небилет®

Высокоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами^{1,2}



Эффективное снижение АД³



Хорошая переносимость³



Способность улучшать метаболические показатели⁴



**Один раз в сутки¹
Два механизма действия²
Три показания: АГ, ИБС, ХСН¹.**



Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: небиволол 5 мг;

небиволол Фармакотерапевтическая группа: селективный блокатор β_1 -адренорецепторов.

Показания к применению: артериальная гипертензия; ИБС; профилактика приступов

стенокардии напряжения; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной

терапии). **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желателно в одно и то же время,

независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством воды. Средняя суточная, доза

для лечения АГ и ИБС – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат

Небилет может применяться как в монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными

средствами. Лечение ХСН необходимо начинать с медленного увеличения дозы до достижения

индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут.

Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная

доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому компоненту препарата; острая сердечная недостаточность;

хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным

действием); выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт ст); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная

блокада 2 и 3 степ. (без наличия искусственного водителя ритма); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин); кардиогенный шок; феохромоцитомы (без одновременного

применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; тяжелые нарушения функции печени; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые

облитерирующие заболевания периферических сосудов («перемежающая хромота», синдром Рейно); миастения; депрессия; непереносимость лактозы;

дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:**

почечная недостаточность; сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе; псориаз; ХОБЛ; АВ-блокада 1 степ.;

стенокардия Принцметала (вазоспастическая); возраст старше 75 лет. **Побочные эффекты:** (частые; более подробную информацию см. в инструкции

препарата): со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость, парестезии. **Со стороны ЖКТ:** тошнота,

запор, диарея. **Со стороны ССС:** частых нет (нечасто: брадикардия, острая сердечная недостаточность, АВ-блокада, ортостатическая гипотензия, синдром Рейно).

Список литературы:

1. Инструкция по применению от 03.04.2011 с внесенными изменениями от 04.06.2012

2. Brixius K. et al./ Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34:327-31

3. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44

4. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 121317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная информация о препарате содержится в инструкциях по применению от 03.04.2011 с внесенными изменениями от 04.06.2012

Одобрено 12.2015 RU_Neb_9_2015

сизмальный характер (см. табл. 2), СОАС выявлялся чаще (в 95% случаев против 84%) и характеризовался более тяжелым течением (в 81% случаев была диагностирована среднетяжелая и тяжелая форма дыхательных нарушений против 62%). Хотя по этим показателям статистически значимых отличий между указанными группами больных обнаружено не было, тем не менее, этот фактор, частично может объяснять столь высокие цифры распространенности синдрома апноэ, полученные в нашей работе.

Диагноз СОАС можно предположить уже по данным клинического опроса больного или его близких. С этой целью разработаны специальные анкеты и бальная система их оценки [17, 18]. В настоящем исследовании для выявления СОАС была использована анкета J.R. Stradling [19], модифицированная А.Ю. Литвиным [13]. Её применение у больных с ФП в сравнении с кардиореспираторным мониторингом, показало высокую чувствительность (94%) при диагностике дыхательных нарушений во время сна, что позволяет рекомендовать её широкое использование у данной категории больных в качестве предварительного скрининга.

Сравнение результатов КРМ и компьютерной пульсоксиметрии при выявлении СОАС у больных с текущей ФП показало существенную недооценку степени тяжести дыхательных нарушений во время сна при использовании второго метода обследования, достигавшей 71% (см. рис. 2).

В компьютерных пульсоксиметрах, применявшихся в настоящем исследовании, используется рефракционная (отражающая) технология регистрации сигнала, которая позволяет минимизировать артефакты, связанные с движением больного во время сна и особенностями ногтевой пластинки [20]. Следовательно, наиболее вероятной причиной выявленных различий является сама аритмия (ФП), которая может нарушать восприятие прибором пульсового сигнала. Полученные данные необходимо учитывать при применении компьютерной пульсоксиметрической системы в качестве скрининга СОАС у больных с ФП, особенно на фоне имеющейся аритмии.

Эпизод апноэ во время сна приводит к перегрузке артериальных сосудов малого круга кровообращения, правых отделов сердца и периферической венозной системы, наблюдается гипоксемия, за счет активации блуждающего нерва прогрессирует брадикардия. Дефицит притока крови, плохо обогащенной кислородом, по легочным венам в левые отделы сердца вызывает активацию симпатической нервной системы, что приводит к пробуждению, повышению цифр артериального давления. Пройдясь дыхательных путей временно восстанавливается, наблюдается компенсаторное тахипноэ. Частота сердечного ритма восстанавливается с переходом в тахикардию. Если остановки дыхания длительные и повторяются часто, то неизбежным следствием является развитие стойкой артериальной гипертензии, подчас рефрактерной к лекарственной терапии. На фоне артериальной гипертензии постепенно развиваются диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка, относительная митральная недостаточность, перегрузка левого предсердия объемом и давлением, что ведет к изменению его структуры и электрофизиологических свойств. Данный процесс называется ремоделированием, при этом возникшие изменения предрасполагают к ФП. Повторно возникающие приступы мерцательной аритмии сами по себе усугубляют ремоделирование предсердий, их морфологические изменения нарастают, приводя ФП к затяжному течению и к ещё большему прогрессированию

поражения сердца. Указанный каскад развития патофизиологических событий у больных, страдающих СОАС, наблюдается практически во всех случаях [21].

Из-за многогранности и взаимосвязанности патологических процессов, происходящих при СОАС, трудно вычлнить влияние на возникновение ФП какого-либо отдельного фактора (артериальной гипертензии, ожирения, самого апноэ), хотя такие попытки в ряде работ [9, 10, 22] предпринимались.

Как было представлено выше, в нашей работе выявлена тенденция к утяжелению дыхательных нарушений во время сна по мере приобретения мерцательной аритмией затажного течения (см. табл. 2). Больные с постоянной формой данной аритмии характеризовались как большими структурными изменениями сердца по данным эхокардиографии (увеличение размеров предсердий, развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, легочной гипертензией), так и имели более тяжелые клинические проявления болезни сердца (в 37% случаев наблюдались признаки застойной сердечной недостаточности).

В совокупности, полученные нами результаты согласуются с вышеуказанной патогенетической схемой развития поражения сердечно-сосудистой системы при СОАС.

Выводы

1. У больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формами фибрилляции предсердий отмечается высокая (87%) распространенность синдрома обструктивного апноэ во время сна. Преобладают среднетяжелые и тяжелые дыхательные нарушения, которые выявляются в 2/3 всех случаев.

2. В качестве скрининга диагностики синдрома обструктивного апноэ во время сна целесообразно использовать анкету J.R. Stradling, модифицированную А. Ю. Литвиным. Ее чувствительность в выявлении сонного апноэ у больных с фибрилляцией предсердий составляет 94%, специфичность 43%.

3. При проведении компьютерной пульсоксиметрии больным с текущей фибрилляцией предсердий в 71% случаев возможна недооценка степени тяжести синдрома апноэ, что необходимо учитывать при назначении этого метода у данной категории больных.

4. Больные с постоянной формой фибрилляции предсердий в отличие от пациентов с приступообразным течением аритмии характеризуются большими структурными изменениями сердца по данным эхокардиографии (увеличение размеров предсердий, развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, легочной гипертензией) и в 37% случаев имеют признаки застойной сердечной недостаточности. При этом выявляется тенденция к утяжелению дыхательных нарушений во время сна по мере приобретения мерцательной аритмией затажного течения. Полученные результаты могут отражать прогрессивное течение патофизиологического процесса, приводящего к поражению сердечно-сосудистой системы при синдроме обструктивного апноэ во время сна.

Список литературы

1. Quan SF, Howard BV, Iber C et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep*. 1997. Vol. 20, no. 12. P. 1077–1085.
2. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015 Aug. Vol. 7(8). P. 1311–1322.
3. Lindberg E. Epidemiology of OSA. *Eur Respir Mon*. 2010. Vol. 50. P. 51–68.
4. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991. Vol. 14(6). P. 486–495.
5. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001. 285:2370–2375.
6. Сердечная Е.В., Татарский Б.А., Казакевич Е.В. Частота и распространенность фибрилляции предсердий. – *Врач*, №7. С. 78–79, 2008. / Serdechnaja E.V., Tatarskij B.A., Kazakevich E.V. Chastota i rasprostranennost' fibrilljacji predserdij. – *Врач*, №7. С. 78–79, 2008.
7. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 1983. Vol. 52, no. 5. P. 490–494.
8. Mooe T, Gullsbj S, Rabben T, Eriksson P. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coronary Artery Disease*. 1996. Vol. 7, no. 6. P. 475–478.
9. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. Vol. 173, no. 8. P. 910–916.
10. Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart*. 2006. Vol. 92, no. 12. P. 1854–1855.
11. Patel D, Mohanty P, di Biase L et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2010. Vol. 122, no. 5. P. 445–451.
12. Monahan K, Brewster J, Wang L. et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *The American Journal of Cardiology*. 2012. Vol. 110, no. 3. P. 369–372.
13. RU 2412644 С1 МПК А61В 5/00 (2006.01). Способ определения показаний к проведению полисомнографического исследования у больных с синдромом обструктивного апноэ сна. Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Данилов Н.М., Елфимова Е.М. / Патентообладатель: ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи». – № 2009136052/14; заявл. 29.09.2009; опубл. 27.02.2011, бюл. № 6.
14. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004. Vol.110, no. 4. P. 364–367.
15. Mungan U, Ozeke O, Mavioglu L et al. The role of the preoperative screening of sleep apnoea by Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for postoperative atrial fibrillation. *Heart Lung Circ*. 2013 Jan. Vol. 22(1):38–42.
16. Braga B, Poyares D, Cintra F et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Medicine*. 2009. Vol. 10, no. 2. P. 212–216.
17. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM. et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999. Vol. 131. P. 485–491.
18. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991. Vol. 14 (6). P. 540–545.
19. Stradling JR. Handbook of sleep-related breathing disorders. Published Oxford. New York: Oxford University Press, 1993.
20. Бузунов Р.В., Иванова И.Л., Кононов Ю.Л. и др. Компьютерная пульсоксиметрия в диагностике нарушений дыхания во сне. Учебное пособие. Ижевск: ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, 2013. / Buzunov R.V., Ivanova I.L., Kononov Ju.L. i dr. Komp'yuternaja pul'soksimetrija v diagnostike narushenij dyhanija vo sne. Uchebnoe posobie. Izhevsk: GBOU VPO Izhevskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija, 2013.
21. Latina JM, Estes NA, Garlitski AC. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med*. 2013. Vol. 2013. Article ID 621736, 11 pages. doi: 10.1155/2013/621736.
22. Gami AS, Hodge DO, Herges RM et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 49, no. 5. P. 565–571.

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, ОСЛОЖНЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА

Джишамбаев Э.Д., Хакимова С.И., Крошкин Ю.А.

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM STATE IN PATIENT WITH METABOLIC SYNDROME COMPLICATED BY CARDIAC ARRHYTHMIAS

Djishambaev E.D., Khakimova S.I., Kroshkin Y.A.

National Center of Cardiology and Internal Medicine named after Mirrakhimov

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение состояния variability сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом, осложненным аритмиями сердца.

Материал и методы: обследовано 196 мужчин в возрасте 35-55 лет. Диагноз устанавливался на основании клинико-инструментальных критериев по АТР III (2001 г). Контрольную группу составили 24 сопоставимых по возрасту (в среднем 44,3±1,5 лет) здоровых мужчин без сердечно-сосудистой патологии.

Всем больным определялся сахар крови натощак и через 2ч после еды, липиды крови, электролиты. По данным суточного ЭКГ мониторинга изучалась variability сердечного ритма.

Результаты исследования: в группах больных с наджелудочковыми и желудочковыми нарушениями ритма выявлено уменьшение временных показателей variability сердечного ритма, увеличение симпатического тонуса и симпато-вагального баланса. Данные изменения особенно выражены у больных с мерцательной аритмией. При этом отношении LF/HF более 4,5 ассоциировалось с увеличением риска развития пароксизмальной мерцательной аритмии в 5,2 раза

Выводы: нарушения ритма сердца могут встречаться при метаболическом синдроме, при этом наджелудочковые аритмии выявляются в 18,3% случаев, желудочковые – в 11,2% и сочетанные – у 7,6% больных. При метаболическом синдроме имеется дисбаланс вегетативной регуляции, характеризующийся относительной гиперсимпатикотонией. Степень указанных нарушений наиболее выражена при наличии пароксизмов мерцания предсердий.

Ключевые слова: метаболический синдром, аритмии сердца, variability сердечного ритма.

SUMMARY

Objective: to study the heart rate variability in patients with metabolic syndrome, complicated by cardiac arrhythmias.

Material and Methods: the study involved 196 male patients aged from 35 to 55 years. Diagnosis was based on clinical and instrumental criteria of ATP III Panel. Control group consisted of 24 age-matched (average 44,3 ± 1,5 years) healthy men without cardiovascular disorder. Serum fasting glucose and 2 hours after meal, lipids profile and electrolytes were determined in all patients. Holter ECG data were used to study heart rate variability.

Results: patients with supraventricular and ventricular arrhythmias showed a decrease of temporal parameters of heart rate variability and increase of sympathetic tone and sympathovagal balance. These changes were particularly pronounced in patients with atrial fibrillation. The LF/HF ratio more than 4.5 was associated with 5.2 times increased risk for paroxysmal atrial fibrillation.

Conclusions: cardiac arrhythmias may occur with metabolic syndrome. Supraventricular arrhythmia were detected in 18.3% of cases and ventricular arrhythmia – in 11.2% and combined ones – in 7.6% of patients. There is an imbalance of the autonomic regulation at metabolic syndrome, characterized by relative hypersympathicotonia. The extent of these violations is most pronounced in the presence of paroxysmal atrial fibrillation.

Key words: metabolic syndrome, heart arrhythmias, heart rate variability.

Сведения об авторах

Джишамбаев

Эрнест Джумакадырович

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, зам. директора по научной работе, заведующий отделением нарушений ритма сердца, д.м.н.; e-mail: nrs2009@mail.ru

Крошкин

Юрий Александрович

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, отделение нарушений ритма сердца, старший научный сотрудник, к.м.н.

Ответственный за связь с редакцией:

Хакимова

Саодат Ильёсжановна

Национальный центр кардиологии и терапии им. академика Мирсаида Миррахимова при МЗ КР, отделение нарушений ритма сердца, научный сотрудник, к.м.н.; тел. 996 770 272272, e-mail: saodat.f.2011@mail.ru.

Введение

Метаболический синдром (МС), распространенность которого по данным разных авторов колеблется от 18 до 45%, вносит существенный вклад в проблему сердечно-сосудистой заболеваемости [1,2]. Как сам МС [3], так и любой из его компонентов (артериальная гипертония, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, ожирение) может сопровождаться возникновением нарушений ритма сердца [4].

В последние годы начато изучение влияния модулирующего воздействия вегетативной нервной системы на возникновение нарушений сердечного ритма. Ряд авторов считают, что в отсутствие структурных изменений и геометрии сердца, снижение показателей variability сердечного ритма (BCP) может явиться независимым предиктором возникновения фибрилляции предсердий [5-8].

Исследования, посвященные оценке влияния BCP на возникновение аритмий сердца при отдельных компонентах МС в настоящее время единичны. Миррахимовым М.М. и соавт. [9] установлено, что при наличии желудочковых аритмий или мерцания предсердий у больных артериальной гипертонией (АГ) отмечается достоверное снижение всех временных показателей по сравнению с больными без аритмий сердца. При частотном анализе отношение LF/HF у пациентов с аритмиями сердца оказалось выше, что свидетельствовало о факте преобладания тонуса симпатической нервной системы (СНС) в этой группе больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей variability сердечного ритма у больных метаболическим синдромом в зависимости от характера имеющихся аритмий сердца.

Материал и методы

В исследование включено 196 мужчин с метаболическим синдромом в возрасте 35-55 лет (средний возраст-48,1±0,45 лет). Диагноз устанавливался на основании данных объективного осмотра и клинико-инструментальных критериев по АТФ III (2001г). Контрольную группу составили 24 сопоставимых по возрасту (в среднем 44,3±1,5 лет) здоровых мужчин без сердечно-сосудистой патологии.

Биохимическое исследование. Содержание сахара, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности определяли на биохимическом автоанализаторе Sinhron CX4-DELTA фирмы «Beckman», США.

ЭКГ в 12 стандартных отведениях регистрировалась с помощью многоканального самописца «Mingograph-7» фирмы «Siemens-Elema». Variability сердечного ритма изучалась с помощью системы для холтеровского ЭКГ-мониторирования «Метопорт-2000» (фирма «Hellige», Германия). Запись ЭКГ в соответствии с рекомендациями Рабочей группы Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского Общества Стимуляции и Электрофизиологии производилась в течение 24 часов при помощи портативного трехканального записывающего устройства. Последующая обработка осуществлялась автоматически с использованием компьютерной системы той же фирмы, с пакетом программ «Метопорт 2000». Градация желудочковых аритмий оценивалась согласно классификации Lown и Wolf (1971).

Из временных показателей определялись:

- SDNN (мс) – стандартное отклонение R-R - интервалов от их среднего арифметического значения.
- SDNNi (мс) – средняя стандартных отклонений R-R - интервалов за 5 минутные интервалы.
- RMSSD (мс) – среднеквадратическое различие между продолжительностью соседних интервалов R-R.
- pNN50% - доля соседних синусовых интервалов, которые различаются более чем на 50 мсек в общем количестве R-R - интервалов записи.

Из частотных показателей оценивались рассчитанные при помощи быстрого преобразования Фурье мощность очень низких частот - VLF (0, 0033 - 0,04 Гц), низких частот LF (0,04 - 0,15 Гц), высоких частот HF (0,15 - 0,4 Гц), соотношение мощностей низких и высоких частот (LF/HF).

Велоэргометрическая проба проводилась на велоэргометре фирмы «Siemens-Elema» (Швеция) по методике непрерывной, ступенчато возрастающей нагрузки до достижения субмаксимальной для данного возраста ЧСС или возникновения других общепринятых критериев прекращения нагрузки (Аронов Д.М., 1976). Исследование проводилось с целью исключения КБС и провокации аритмий сердца.

Эхокардиографическое исследование проводилось с помощью аппарата «SEQUOIA 256», фирма «Acuson» (США) по стандартной методике (Фейгенбаум Х., 1999).

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программ STATISTICA 7. Результаты описания количественных признаков, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, представлены в виде ($M \pm \delta$); при отличии выборочного распределения от нормального - в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$). Для сравнения трех и более групп переменных с параметрическим распределением проводился дисперсионный анализ ANOVA с последующим post-hoc анализом с помощью LSD-теста. Для переменных с непараметрическим распределением использовался дисперсионный анализ ANOVA по Крускалу-Уоллису с последующим post-hoc анализом по Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди 196 обследованных нами больных с МС нарушения сердечного ритма выявлены в 73 случаях (37,2%). Наджелудочковые аритмии отмечались у 36 больных (18,3%), в том числе у 14 (7,1 %) - спонтанные пароксизмы мерцательной аритмии, у 22 (11,2%) - наджелудочковая экстрасистолия.

Желудочковая экстрасистолия зарегистрирована у 22 пациентов (11,2%). В 10 случаях ЖЭС оказались монотопными (градация I по Lown и Wolf), в 9 случаях - частыми, монотопными (градация II), у 3 больных найдены парные и групповые (градация IV А и IV В) желудочковые экстрасистолы.

Нами также выделена отдельная группа из 15 больных (7,6%) с сочетанной аритмией, т.е. наличием одновременно как желудочковых, так и наджелудочковых нарушений ритма сердца.

При сопоставлении клинических характеристик пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от наличия и вида выявленных нарушений сердечного ритма получены следующие данные. Как видно из таблицы 1, в подгруппе больных с сочетанной аритмией выявлены достоверно более высокие цифры систолического АД (162,7±27,9 мм рт.ст.) как в срав-

Таблица 1. Характеристика больных с метаболическим синдромом с различными аритмиями сердца

Показатели	Без АС n=123	ПМА n=14	ЖЭС n=22	НЖЭС n=22	Сочет. АС n=15	panova
Возраст (лет)	47,2±5,5	52,0±5,5**	49,1±5,5	47,5±5,8	49,1±5,5	0,01
Вес (кг)	94,6±12,0	96,5±10,7	96,8±13,0	94,4±16,8	100,3±8,8	нд
ОТ (см)	111,1±8,2	110,3±7,8	109,6±11,9	109,6±11,9	112,6±11,1	нд
САД (мм рт.ст.)	148,5±17,6*	144,4±21,5#	155,1±14,9*	144,9±12,8	162,7±27,9	0,01
ДАД (мм рт.ст.)	99,7±11,5	94,6±8,8	101,4±8,3	94,7±7,7	101,0±18,1	нд
ОХ (ммоль/л)	5,3±0,9	5,1±1,0	5,1±0,8	5,4±1,2	5,3±0,6	нд
ТГ (ммоль/л)	2,9±1,5	2,3±1,3	2,6±1,9	3,1±2,2	2,7±1,6	нд
ЛПВП (ммоль/л)	0,9±0,2	0,8±0,2	0,8±0,2	0,9±0,2	0,8±0,2	нд
ЛПНП (ммоль/л)	3,0±0,9	3,2±0,8	3,1±0,9	3,1±0,9	3,2±0,9	нд
Сахар 7.00 (ммоль/л)	5,4±1,4	5,5±2,0	5,3±1,1	5,9±2,3	5,5±0,8	нд
Сахар 10.00 (ммоль/л)	7,0±2,9	6,8±3,8	6,6±2,3	8,3±4,1	7,4±2,5	нд
Калий (ммоль/л)	4,7±0,5	4,4±0,5	4,7±0,5	4,6±0,4	4,8±0,5	нд

Примечание: * - $p=0,005$ и # - $p=0,007$ в сравнении с группой с сочетанной аритмией; ** - $p<0,05$ в сравнении с группой с пароксизмальной мерцательной аритмией; АС – аритмии сердца, ПМА – пароксизмальная мерцательная аритмия, НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭС – желудочковая экстрасистолия, Сочет.АС – сочетанные аритмии сердца, ОТ – окружность талии, САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ОХ – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

нении с группой без нарушений ритма (148,5±17,6 мм рт.ст., $p=0,005$), так и в сравнении с группой с желудочковой экстрасистолией (155,1±14,9 мм рт.ст., $p=0,005$) и пароксизмальной мерцательной аритмией (144,4±21,5 мм рт.ст., $p=0,007$). Также группа больных с мерцательной аритмией (52,0±5,5 лет) была достоверно старше по возрасту лиц без сердечных аритмий или с наличием наджелудочковой экстрасистолии (47,2±5,5 лет, $p=0,01$ и 47,5±5,8 лет, $p=0,04$, соответственно).

По другим сравниваемым показателям подгруппы пациентов с метаболическим синдромом с различными нарушениями ритма сердца достоверно не различались.

При проведении регрессионного анализа с пошаговым включением в модель когда за зависимую переменную взяты те или иные нарушения ритма наличие аритмий, а в качестве независимых переменных взяты возраст, уровень артериаль-

ного давления, уровень триглицеридов, окружность талии, уровень сахара крови, нами была выявлена взаимосвязь возраста с наличием мерцания предсердий ($\beta=0,24$, $p=0,0009$), а уровень систолического давления оказывал влияние на частоту возникновения желудочковой экстрасистолии и сочетанных аритмий и ($\beta=0,20$, $p=0,007$).

При метаболическом синдроме по сравнению со здоровыми лицами отмечалось снижение временных показателей ВСР, таких как SDNN и $rNN50\%$, причем степень изменений была более выраженной при наличии сердечных аритмий (табл.2). Так, если в группе контроля SDNN равнялся 162,3±13,9 мсек, то при метаболическом синдроме, осложненном аритмиями, он достоверно уменьшался до 122,2±29,7 мсек ($p<0,001$), а при отсутствии последних был несколько больше и составлял 130,5±32,1 мсек, что также было больше

Таблица 2. Вариабельность сердечного ритма при метаболическом синдроме в зависимости от наличия аритмий сердца

Показатели	Группы			pANOVA ^c
	1.КГ (n=24)	2.МС без АС (n=123)	3.МС с АС (n=73)	
SDNN, мсек	162,3±13,9	130,5±32,1**	122,2±29,7***	0,005
RMSSD, мсек	41,1 [30,9; 51,3]	27,7 [20,0; 39,4]	32,8 [23,6; 44,1]	нд
$rNN50\%$	14,6 [10,9; 18,2]	6,1 [2,5; 10,4]* *	4,6 [2,3; 7,4]** *	0,005
VLF, мсек ²	2961,4 [2221,0; 3701,7]	1749,3 [1056,8; 2626,4]* *	1089,1 [1465,0; 2543,1]** *	0,005
LF, мсек ²	1076,6 [807,4; 1614,8]	490,0 [336,5; 814,8]* *	605,4 [341,7; 993,8]*	0,02
HF, мсек ²	454,0 [340,5; 567,5]	214,9 [115,4; 310,1]* **	257,9 [121,4; 291,5]* **	0,005
LF/HF	2,7±0,1	3,1±1,6	3,5±1,6*	0,02

Примечание: * - $p<0,05$, ** - $p<0,01$ и *** - $p<0,001$ в сравнении с контрольной группой; SDNN – стандартное отклонение NN интервалов от среднего арифметического, RMSSD – среднеквадратическое различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR, $rNN50\%$ – доля соседних синусовых интервалов, которые различаются более, чем на 50 мсек, HF – высокочастотные мощности, LF – низкочастотные мощности, VLF – очень низкочастотная мощность. КГ – контрольная группа, МС без АС – метаболический синдром без аритмий сердца, МС с АС – метаболический синдром с аритмиями сердца, p – достоверность различий между группами.

Таблица 3. Показатели вариабельности синусового ритма у больных с желудочковыми аритмиями

Показатели	Группы			pANOVA ^c
	1.КГ (n=24)	2.МС без АС (n=123)	3.МС + ЖЭС (n=22)	
SDNN, мсек	162,3±13,9	130,5±32,1	127,5±34,0* *	0,05
RMSSD, мсек	41,1 [30,9; 51,3]	27,7 [20,0; 39,4]	28,8 [25,1; 37,5]	нд
pNN50 %	14,6 [10,9; 18,2]	6,1 [2,5; 10,4]	5,8 [2,7; 7,2] * **	0,005
VLF, мсек ²	2961,4 [2221,0; 3701,7]	1749,3 [1056,8; 2626,4]	2273,6 [1107,8; 4149,9]	нд
LF, мсек ²	1076,6 [807,4; 1614,8]	490,0 [336,5; 814,8]	838,9 [275,6; 1293,1] *	0,05
HF, мсек ²	454,0 [340,5; 567,5]	214,9 [115,4; 310,1]	144,3 [104,5; 461,9] *	0,05
LF/HF	2,7±0,1	3,1±1,6	3,5±1,6	0,05

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ и *** - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой; SDNN- стандартное отклонение NN интервалов от среднего арифметического, RMSSD- среднеквадратическое различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR, pNN50%-доля соседних синусовых интервалов, которые различаются более, чем на 50 мсек, HF-высокочастотные мощности, LF-низкочастотные мощности, VLF-очень низкочастотная мощность, КГ-контрольная группа, МС без АС- метаболический синдром без аритмий сердца, МС+ЖЭС-метаболический синдром с желудочковой экстрасистолией; p- достоверность различий между группами.

относительно КГ ($p < 0,01$). Аналогичная ситуация складывалась и относительно показателя pNN50% - 14,6% [10,9; 18,2], 6,1% [2,5; 10,4] и 4,6% [2,3; 7,4], соответственно (табл.2).

При проведении регрессионного анализа с пошаговым включением в модель, когда за зависимую переменную взято наличие аритмий, а в качестве независимых переменных выступали показатели вариабельности сердечного ритма, нами выявлена обратная связь показателя SDNN и возникновением аритмий сердца ($\beta = -0,25$, $p = 0,048$).

Что касается мощности высоких частот (HF), отражающей тонус парасимпатической нервной системы, нами выявлено достоверное снижение этого показателя у больных с метаболическим синдромом, как при наличии аритмий (257,9 мсек² [121,4; 291,5], $p < 0,001$) так и в отсутствие последних (214,9 мсек² [115,4; 310,1], $p < 0,001$) относительно контрольной группы (454,0 мсек² [340,5; 567,5]).

В группе пациентов с МС и желудочковой экстрасистолией временные показатели ВСР (SDNN, $p < 0,01$ и pNN50%, $p < 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами были достоверно ниже-

ны, однако в сравнении с группой больных с метаболическим синдромом без аритмий существенно не различались (табл. 3).

При проведении регрессионного анализа с пошаговым включением в модель когда за зависимую переменную взято наличие желудочковой экстрасистолии, а в качестве независимых переменных взяты показатели вариабельности сердечного ритма, выявлена достоверная связь показателя SDNN и ЖЭС ($\beta = -0,36$, $p = 0,01$).

Мощность спектра высоких (HF, $p < 0,05$) и низких (LF, $p < 0,05$) частот у больных с желудочковой экстрасистолией так же была достоверно ниже относительно КГ. Вместе с тем, отношение LF/HF при МС, осложненным желудочковой экстрасистолией, было выше (3,5±1,6 против 2,7±0,1 в КГ, $p < 0,05$), что свидетельствовало о преобладании тонуса симпатической нервной системы в этой группе больных.

При анализе показателей ВСР у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией выявлено, что мощность LF, характеризующего симпатический отдел вегетативной нервной системы, у пациентов с мерцательной аритмией была

Таблица 4. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом с наджелудочковыми аритмиями сердца

Показатели	Группы			pANOVA ^c
	1.МС без АС (n=123)	2.МС с НЖЭС (n=22)	3.МС с ПМА (n=14)	
SDNN, мсек	130,5±32,1	127,1±32,5	117,8±14,3	нд
RMSSD, мсек	27,7 [20,0; 39,4]	45,0 [26,6; 55,3] * *	20,0 [15,3; 30,2]	0,05
pNN 50%	6,1 [2,5; 10,4] *	4,8 [3,5; 7,1]	2,5 [1,3; 3,9]	0,05
VLF, мсек ²	1749,3 [1056,8; 2626,4]	2284,0 [1969,4; 3006,9]	1589,7 [994,1; 1715,3]	нд
LF, мсек ²	490,0 [336,5; 814,8]	759,0 [584,1; 991,8]	476,5 [338,7; 556,9]	нд
HF, мсек ²	214,9 [115,4; 310,1]	231,2 [137,1; 402,2]	174,4 [153,9; 215,8]	нд
LF/HF	3,1±1,6**	3,2±1,1**	4,4±2,0	0,005

Примечание: * - $p < 0,05$ и ** - $p < 0,01$ в сравнении с группой с пароксизмальной мерцательной аритмией; SDNN- стандартное отклонение NN интервалов от среднего арифметического, RMSSD - среднеквадратическое различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR, pNN50%-доля соседних синусовых интервалов, которые различаются более, чем на 50 мсек, HF-высокочастотные мощности, LF-низкочастотные мощности, VLF-очень низкочастотная мощность, АС-аритмии сердца; НЖЭС-наджелудочковая экстрасистолия; ПМА- пароксизмальная мерцательная аритмия; p- достоверность различий между группами.

Таблица 5. Показатели вариабельности сердечного ритма при метаболическом синдроме с сочетанными нарушениями ритма сердца

Показатели	Группы			ANOVA ^c
	1.КГ (n=24)	2.МС без АС (n=123)	3.МС с сочет.АС (n=15)	
SDNN, мсек	162,3±13,9	130,5±32,1	113,8±25,1]***	0,005
RMSSD, мсек	41,1 [30,9; 51,3]	27,7 [20,0; 39,4]	34,8 [32,8; 37,6]	нд
pNN50 %	14,6[10,9;18,2]	6,1 [2,5; 10,4]	5,9 [3,1; 10,0]	0,005
VLF, мсек ²	2961,4[2221,0; 3701,7]	1749,3[1056,8; 2626,4]	1934,9[1461,4; 2443,0] **	0,01
LF, мсек ²	1076,6 [807,4; 1614,8]	490,0 [336,5; 814,8]	593,2 [296,9; 684,9] ***	0,005
HF, мсек ²	454,0 [340,5; 567,5]	214,9 [115,4; 310,1]	212,1 [113,1; 259,5] ***	0,01
LF/HF	2,7±0,1	3,1±1,6	3,6±1,9*	0,01

Примечание: * - $p < 0,005$, ** - $p < 0,002$ и *** - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой; SDNN- стандартное отклонение NN интервалов от среднего арифметического, RMSSD – среднеквадратическое различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR, pNN50% – доля соседних синусовых интервалов, которые различаются более, чем на 50 мсек, HF – высокочастотные мощности, LF – низкочастотные мощности, VLF – очень низкочастотная мощность, КГ- контрольная группа, АС- аритмии сердца, Сочет.АС- сочетанные аритмии сердца; p- достоверность различий между группами.

наименьшей (476,5 [338,7; 556,9] мсек²) относительно всех остальных сравниваемых групп (табл.4).

Одновременно с этим отмечалось снижение парасимпатического компонента регуляции, выразившееся в изменении таких временных параметров, как pNN50% и RMSSD. Они оказались ниже соответствующих показателей как больных без аритмий сердца, так и пациентов МС с НЖЭС.

Снижение парасимпатической активности подтверждалось и изменениями высокочастотного компонента ВСП. Мощность высоких частот (HF) имела тенденцию к снижению (174,4 [153,9; 215,8] мсек²) по сравнению с контрольной группой.

Симпато-вагальный баланс (LF/HF) при этом был наибольшим относительно других групп обследованных (4,4±2,0).

При проведении анализа с использованием отношения шансов с вычислением 95% доверительного интервала оказалось, что показатель симпато-вагального индекса (отношение LF/HF) более 4,5 ассоциируется с увеличением риска развития пароксизмальной мерцательной аритмии в 5,2 раза (ОШ-5,21; 95% ДИ-1,16-23,35, $p=0,01$).

При изучении параметров ВСП у 15 больных с МС с сочетанными аритмиями выявлено значимое снижение величин SDNN ($p < 0,001$) и pNN50% ($p < 0,001$) в группе больных с сочетанными аритмиями в сравнении с контрольной группой (табл.5). Отмечалось также достоверное снижение всех частотных показателей ВСП в сравнении с КГ: HF ($p < 0,001$), LF ($p < 0,001$). Все это в конечном итоге сопровождалось достоверным увеличением симпато-вагального баланса (3,6±1,9 против 2,7±0,1 в КГ, $p < 0,005$).

При проведении регрессионного анализа с пошаговым включением в модель когда за зависимую переменную взято наличие сочетанных нарушений ритма, а в качестве независимых переменных взяты показатели вариабельности сердечного ритма, обнаружена зависимость сочетанных аритмий сердца от показателя RMSSD ($\beta=0,31$, $p=0,07$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что симпатическая нервная система играет важную роль в генезе нарушений ритма сердца, как наджелудочковых, так и желудочковых. [10,11]. Leenhardt A. и соавт. [12]

убеждены в детерминированности начала фибрилляции предсердий изменениями вегетативных влияний на сердце. Л.М. Макаров [13] связывает возникновение трепетания предсердий с нарушением концентрации ритма в синусовом узле, выявляемое при временном анализе ВСП изменениями RMSSD. Исследованиями А.Л. Аксельрод и соавт. [14] при использовании функциональных рефлекторных проб у больных с пароксизмальной мерцательной аритмией выявлена выраженная симпатикотония со значительными изменениями частотного спектра VLF, LF, HF, LF/HF, коррелировавшая с частотой поздних предсердных потенциалов. Полученные нами данные свидетельствуют, что у больных МС с желудочковыми экстрасистолами изменения ВСП носят более выраженный характер по сравнению с пациентами без аритмий сердца, свидетельствуя о некотором преобладании тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. В литературе есть указания на то, что у больных с провоцируемой нагрузкой желудочковой тахикардией, отмечается дисбаланс вегетативной регуляции, выражающийся в повышении тонуса симпатической и понижении тонуса парасимпатической нервной системы [15]. Shusterman V. и соавт. [16] полагают, что возникновению пароксизмов желудочковой тахикардии способствует скорее не абсолютная степень изменений параметров ВСП, а их соотношение, с преобладанием тонуса симпатической нервной системы.

Обнаруженное нами отсутствие существенного преобладания симпатической нервной системы, возможно, связано с тем, что имевшиеся желудочковые нарушения ритма сердца были представлены практически только экстрасистолией. Вероятно, данный вид аритмий сердца не сопровождается столь существенными изменениями ВСП, которые наблюдаются у пациентов с желудочковой тахикардией.

В нашем исследовании больные с метаболическим синдромом, осложненным мерцательной аритмией, характеризовались наибольшей степенью изменений параметров, характеризующих как симпатический, так и парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. Отмечалось достоверное снижение всех временных показателей в группе больных с мерцательной аритмией не только относительно больных метаболическим синдромом без аритмий сердца, но и паци-

ентов с желудочковой экстрасистолией. Такие же изменения выявлены относительно частотных показателей.

Нам не удалось выявить явного повышения тонуса симпатической нервной системы. Вместе с тем, более выраженное снижение параметров ВСР, характеризующих парасимпатический отдел, приводило к относительной гиперсимпатикотонии, что в итоге находило отражение в увеличении отношения LF/HF – известного маркера симпато-вагального баланса. Таким образом, при метаболическом синдроме, осложненном мерцательной аритмией, отмечается выраженный дисбаланс вегетативной регуляции с относительной гиперсимпатикотонией.

В целом, изменения показателей ВСР у больных с МС имеют место быть при любых видах аритмий сердца. Наименее выражены они у пациентов с метаболическим синдромом с желудочковыми нарушениями сердечного ритма. Наибольшие отклонения от данных контрольной группы наблюдаются среди пациентов с МС, осложненным мерцанием предсердий, где изменения как временных, так и частотных параметров четко свидетельствуют об относительной гиперсимпатикотонии, являющейся, на наш взгляд, одной из важных причин возникновения данного вида нарушения ритма сердца.

Список литературы

1. Andreadis E.A., Tsourous G.I., Tzavara C.K. et al. Metabolic syndrome and incident cardiovascular morbidity and mortality in a Mediterranean hypertensive population. *Amer. J. Hypertens* 2007; 20(5): 558-564.
2. Thomas G.N., Schooling C.M., McGhee S.M. et al. Metabolic syndrome increased all-cause and vascular mortality: the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Study. *Clin. Endocrinol (Oxf)* 2000; 66(5): 666-671.
3. Watanabe H., Tanabe N., Watanabe T. et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008; 117(10):1255-1260.
4. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105: 315-318.
5. Шейх-Заде Ю.П., Скибицкий В.В. Электрофизиологические механизмы пароксизмальной фибрилляции предсердий // *Prog. Biomed Res.*—1999. — 4-14. / Shejh-Zade Ju.P., Skibickij V.V. Jelektrofiziologicheskie mehanizmy paroksizmal'noj fibrilljacji predserdij // *Prog. Biomed Res.*—1999. — 4-14.
6. Шаболин А.В., Шапошникова Ю.С., Гусева И.А. Влияние амиодарона на вегетативный статус и его эффективность в лечении разных вариантов пароксизмальной фибрилляции предсердий // *Кардиология.* — 2002. — Т. 42. - №8. — С. 25 — 29. / Shabolin A.V., Shaposhnikova Ju.S., Guseva I.A. Vlijanie amiodarona na vegetativnyj status i ego jeffektivnost' v lechenii raznyh variantov paroksizmal'noj fibrilljacji predserdij // *Kardiologija.* — 2002. — Т. 42. - №8. — С. 25 — 29.
7. Van den Berg M.P., Hassink B.I., Tuinenburg A.E. et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors. Importance of the autonomic nervous system. *Eur. Heart J.* 2001; 22:247 - 53.
8. Waktare J.E., Hnatkova K., Sopher S.M. et al. The role of atrial ectopics in initial paroxysmal atrial fibrillation. *Eur.Heart. J.* 2001; 22(4): 333-339.
9. Миррахимов М.М., Крошкин Ю.А., Джишамбаев Э.Д. и соавт. Вегетативная нервная система и аритмии при эссенциальной гипертонии. *Кардиология СНГ.* 2004; 2:146-149. / Mirrahimov M.M., Kroshkin Ju.A., Dzhishambaev Je.D. i soavt. Vegetativnaja nervnaja sistema i aritmii pri jessencial'noj gipertonii. *Kardiologija SNG.* 2004; 2:146-149.
10. Osaka M., Saitoh H., Sasabe N. et al. Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 1996; 1(1):3-11.
11. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105(23):2753-2769.
12. Leenhardt A., Thomas O., Coumel P. Traitement pharmacologique de la fibrillation auriculaire. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 1997; 90: 41 - 46.
13. Макаров Л.М. Метод оценки структуры циркадного ритма сердца при холтеровском мониторировании. Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. Международный симпозиум. - М. - 1999. - С. 77 - 78. / Makarov L.M. Metod ocenki struktury cirkadnogo ritma serdca pri holterovskom monitorirovanii. *Komp'juternaja jelektrokardiografija na rubezhe stoletij. Mezhdunarodnyj simpozium.* - М. - 1999. - С. 77 - 78.
14. Аксельрод А.С., Колюцкий А.К., Трегубов Б.А. Использование функциональных проб при анализе поздних потенциалов предсердий и вариабельности сердечного ритма у больных пароксизмальной формой мерцательной аритмии. Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий. Международный симпозиум. Тезисы докладов. - М. - 1999. - 320 с. / Aksel'rod A.S., Koljuckij A.K., Tregubov B.A. Ispol'zovanie funkcional'nyh prob pri analize pozdnyh potencialov predserdij i variabel'nosti serdechnogo ritma u bol'nyh paroksizmal'noj formoj mercatel'noj aritmii. *Komp'juternaja jelektrokardiografija na rubezhe stoletij. Mezhdunarodnyj simpozium. Tezisy докладov.* - М. - 1999. - 320 с.
15. Zimmermann M. Sympathovagal balance prior to onset of repetitive monomorphic idiopathic ventricular tachycardia. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005; 1:163-167.
16. Shusterman V., Aysin B., Weiss R. et al. Dynamics of low-frequency R-R interval oscillations preceding spontaneous ventricular tachycardia. *Amer. Heart J.* 2000; 139 (1):126-133.

АТЕРОСКЛЕРОЗ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Бойко В.В., Соболева Г.Н., Федорович А.А., Кирдяшкина Т.А.

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

ATHEROSCLEROSIS AND MICROCIRCULATION. RESULTS OF THE PILOT STUDY OF MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Boiko V.V., Soboleva G.N., Fedorovich A.A., Kirdjaschkina T.A.

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

РЕЗЮМЕ

Введение: в настоящей статье с учетом базовых теорий патогенеза атеросклероза и структурно-функциональных особенностей коронарного микроциркуляторного русла обсуждается влияние атеросклероза на показатели микроциркуляции. Обосновано изучение микроваскулярной дисфункции в клинической кардиологии. Приводится подробное описание методики неинвазивной оценки сосудов микроциркуляторного русла кожи – лазерной доплеровской флоуметрии. Представлены результаты собственного пилотного исследования микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Цель исследования: изучить показатели микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с практически здоровыми добровольцами.

Материал и методы: в исследование было включено 26 пациентов с ИБС и 21 практически здоровый доброволец. Всем пациентам была выполнена оценка сосудов микроциркуляторного русла кожи с использованием лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты: значимых различий между группами в базальной перфузии кожи выявлено не было. Однако в группе с ИБС наблюдался значимо более высокий вазоконстрикторный ответ при холодной пробе ($p < 0,05$). Также у пациентов с ИБС отмечалось значимое снижение дилататорного ответа при тепловой пробе ($p < 0,05$) и снижение прироста перфузии при пробе с артериальной окклюзией ($p < 0,05$). В то же время при проведении электростимуляционной пробы различий между группами не обнаружено. Полученные результаты обсуждаются в свете данных, представленных в литературе. Рассмотрены пути коррекции микроваскулярной дисфункции, включающие медикаментозное и немедикаментозное воздействие.

Заключение: у пациентов с ИБС и атеросклерозом коронарных артерий выявлены изменения по данным лазерной доплеровской флоуметрии сосудов кожи в сочетании с функциональными пробами, что может указывать на нарушения в системе микроциркуляции под влиянием атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, микроциркуляция, коронарная микроваскулярная дисфункция, лазерная доплеровская флоуметрия, статины, тикагрелор

SUMMARY

This article discusses the effects of atherosclerosis on microcirculatory parameters with regard to basic theories of the pathogenesis of atherosclerosis and structural and functional characteristics of coronary microcirculation. The need of microvascular dysfunction studies in clinical cardiology is explained. We provide a detailed description of non-invasive technique for assessing of cutaneous microvascular function, laser Doppler flowmetry. We also show the results of our pilot microcirculation study in patients with coronary artery disease (CAD) and coronary artery atherosclerosis.

Aim: to investigate the microcirculation parameters in patients with CAD and coronary artery atherosclerosis compared to healthy volunteers.

Material and methods: a total of 26 patients with CAD and 21 healthy subjects were included in this study. All patients underwent the assessment of cutaneous microcirculation using laser Doppler flowmetry.

Results: No significant differences were observed between two groups in basal skin perfusion. However, patients with CAD showed significantly increased vasoconstrictor response in cold test ($p < 0.05$). Additionally, vasodilator response to local heating and arterial occlusion were significantly reduced in patients with CAD compared with healthy subjects (both $p < 0.05$). Vasodilator response to electrostimulation was similar between two groups. The results are discussed in the light of data available in literature. We consider possible ways for correction of microvascular disturbances, including pharmacological and non-pharmacological modalities.

Conclusion: cutaneous laser Doppler flowmetry with functional tests revealed abnormalities in patients with CAD and coronary artery atherosclerosis, possibly indicative of impaired microcirculation system.

Key words: atherosclerosis, microcirculation, coronary microvascular dysfunction, laser Doppler flowmetry, statins, ticagrelor

Сведения об авторах

Соболева Галина Николаевна	д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отдела ангиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: soboleva_galina@inbox.ru. Тел. 8-495-414-68-55
Федорович Андрей Александрович	канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: faa-micro@yandex.ru. Тел. 8-495-414-61-17
Кирдяшкина Татьяна Александровна	клинический ординатор отдела ангиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: nikishova_20@mail.ru. Тел. 8-495-414-69-64
Ответственный за связь с редакцией: Бойко Виталина Валерьевна	аспирант отдела ангиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, E-mail: vitalinaboiko@gmail.com. Тел. 8-495-414-61-17

Введение

Атеросклеротические изменения стенок артериальных сосудов лежат в основе сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих лидирующие позиции в структуре причин смертности во всем мире. В настоящее время нет единой теории патогенеза атеросклероза, объединяющей все механизмы его развития. Однако, согласно доминирующим теориям атерогенеза — липидно-инфильтрационной теории и теории «ответа на повреждение» — основные морфо-функциональные изменения происходят на уровне интимы сосудов. В соответствии с липидно-инфильтрационной теорией (Аничков Н.Н.) основным патогенетическим звеном служит инфильтрация сосудистой стенки липидами и липопротеинами. Согласно теории «ответа на повреждение» (Росс Р.) атеросклероз развивается вследствие повреждения эндотелия под влиянием различных факторов. Это приводит к эндотелиальной дисфункции, проявляющейся снижением продукции вазодилатирующих факторов (простациклин, NO) и увеличением образования вазоконстрикторных веществ (эндотелины, Ang II, тромбоксан A2). Повреждение эндотелия инициирует образование хемотаксических цитокинов (хемокинов), по концентрационному градиенту которых в очаг повреждения мигрируют нейтрофилы, моноциты и лимфоциты. Проникая в интиму, моноциты превращаются в макрофаги, которые фагоцитируют липиды и превращаются в пенные клетки, составляющие ядро атеросклеротической бляшки. Макрофаги, являясь главным источником клеточных медиаторов воспаления, вырабатывают вазоактивные и хемотаксические вещества, цитокины и гидролитические ферменты. При формировании выраженных атеросклеротических изменений происходит внеклеточное накопление липидов в субэндотелиальном слое. Под действием факторов роста и цитокинов гладкомышечные клетки мигрируют в поврежденную интиму с последующей пролиферацией и синтезом компонентов внеклеточного матрикса. Вышеописанные процессы атерогенеза приводят к значительным изменениям морфо-функциональных свойств сосудистой стенки: нарушению тонус-формирующих механизмов, повышению жесткости, утолщению комплекса «интима-медиа», формированию атеросклеротических бляшек (АСБ).

Для визуализации атеросклеротических изменений на уровне артерий эластического и мышечно-эластического типа в настоящее время широко используются такие методы диагностики, как ультразвуковое дуплексное сканирование периферических артерий, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) коронарных артерий, ангиография.

Очевидно противоречие между теоретически установленным понятием атеросклероза как системного заболевания с вовлечением эндотелия как макро-, так и микрососудов и отсутствием исследований о наличии морфо-функциональных изменений на уровне микроциркуляции, обусловленных атеросклерозом, звена кровообращения, где происходит тканевой обмен кислородом.

Сегодня уже считается хорошо установленным фактом, что при дислипидемии имеет место вазомоторная дисфункция эндотелия в магистральных артериальных сосудах, которая предшествует клиническим проявлениям патологии [1] и крайне мало информации о состоянии эндотелия на уровне микроциркуляции, где важна не только вазомоторная, но и обменная функция.

Актуальность изучения влияния атеросклероза на показатели микроциркуляции также обусловлена наличием клинических состояний у больных атеросклерозом, которые трудно-объяснимы в отсутствие гемодинамически значимых стенозов в магистральных артериях. Например, феномен *no-reflow* после успешной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) или сохранение приступов стенокардии у больных после успешной реваскуляризации миокарда (операция аорто-коронарного шунтирования, ТБКА).

Структурно-функциональные особенности коронарного кровообращения и микроциркуляторного русла

Коронарное кровообращение, ответственное за доставку кислорода в миокард, является сложной системой, включающей эпикардальные сосуды (макроциркуляция) и сосуды микроциркуляторного русла. К сосудам микроциркуляторного русла относят резистивные коронарные сосуды (артериолы), капилляры, венулы и артериоло-венулярные анастомозы.

Эпикардальные артерии (> 500 мкм в диаметре) выполняют функцию коммуникантных сосудов, при этом их диаметр в значительной мере регулируется напряжением сдвига (2). Именно в этих артериях формируются АСБ. Атеросклеротическое сужение эпикардальных коронарных артерий, приводящее к возникновению ишемии/некроза миокарда, является хорошо изученным и доступным к визуализации (коронароангиографией, МСКТ, ВСУЗИ) феноменом.

Резистивные коронарные сосуды можно разделить на преартериолы (варьирующие в диаметре от 100 до 500 мкм) и микроартериолы (<100 мкм). Преартериолы регулируют свой тонус в зависимости от локального напряжения сдвига и изменения давления в их просвете (миогенная реакция) [2]. Как и эпикардальные сосуды, преартериолы находятся под эндотелиальным контролем вазомоторной функции [3, 4], и

вследствие экстрамиокардиальной локализации они не регулируются местными метаболитами. Коронарные преартериолы в норме вносят вклад в сосудистое сопротивление и поэтому изменения в их калибре в некоторой степени участвуют в регуляции миокардиального кровотока. Микроартериолы в норме обеспечивают основную часть сосудистого сопротивления и, таким образом, играют основную роль в изменении коронарного кровотока. По-видимому, тонус микроартериол не регулируется напряжением сдвига, но реагирует на изменения локального тканевого метаболизма [5] и непосредственно контролирует перфузию в коронарном капиллярном русле.

Капилляры – звено кровообращения, где непосредственно выполняется обменная функция. Плотность капилляров в различных органах неодинакова (в 1 мм² кожи располагается в среднем 40 капилляров, а плотность капилляров в миокарде составляет до 3000-3500/мм²). Капилляры и посткапиллярные венулы состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, снаружи от которых располагаются перicyты, функциональная роль которых до конца не изучена. Гладкомышечные клетки начинают вновь появляться в микроциркуляторном русле в венулах диаметром более 50 мкм.

Ключевая роль в регуляции коронарного кровообращения принадлежит эндотелиальным клеткам. Эндотелий не только регулирует сосудистый тонус посредством высвобождения различных молекул, известных как эндотелий-зависимые факторы, но также определяет такие ключевые звенья атерогенеза, как адгезия и миграция лейкоцитов, окисление липидов и агрегация тромбоцитов [6]. Значение дисфункции эндотелия коронарных артерий в развитии ишемии миокарда у больных с неизмененными коронарными артериями было продемонстрировано ранее в нашей работе [7].

Нейрогенный контроль эпикардиальных и резистивных коронарных сосудов включает симпатическую и парасимпатическую регуляцию. Симпатическая адренергическая регуляция тонуса резистивных артерий зависит от сочетанного действия α 1-управляемой вазоконстрикции и β 2- опосредованной коронарной вазодилатации. В эпикардиальных артериях симпатическая стимуляция приводит к дилатации коронарных артерий за счет преобладания β 2-опосредованной вазодилатации над α 1- управляемой вазоконстрикцией. При

нарушении NO-зависимой вазодилатации (гиперхолестеринемия, артериальная гипертония, курение) α 1- опосредованная вазоконстрикция может стать преобладающим механизмом регуляции [8]. Холинергическая регуляция в резистивных сосудах и эпикардиальных артериях направлена на расширение артерий за счет активации мускариновых рецепторов эндотелия [9, 10].

Коронарная микроваскулярная дисфункция

В дополнение к классическим механизмам, приводящим к ишемии миокарда (атеросклероз и вазоспазм), в последнее время стали выделять третий механизм ишемии миокарда – коронарную микроваскулярную дисфункцию (КМД). Как и в случае двух других механизмов, КМД (в качестве единственного фактора или в сочетании с двумя другими) может приводить к преходящей ишемии миокарда (ИБС или кардиомиопатия) или к тяжелой острой ишемии (кардиомиопатия Такоцубо). В 2007г. Crea F. с соавт. [11] предложили клиническую и патогенетическую классификацию КМД на основе клинических подгрупп, в которых она возникает: (Тип I) КМД в отсутствие заболеваний миокарда и обструктивной ИБС, (Тип II) КМД при заболеваниях миокарда, (Тип III) КМД при обструктивной ИБС и (Тип IV) ятрогенная КМД. Кроме того, они предложили некоторые патогенетические механизмы, которые вносят вклад в развитие КМД и их роль варьирует в зависимости от клинической подгруппы (см. табл. 1).

В ответ на возникновение стеноза в эпикардиальной коронарной артерии происходят изменения в нижележащих сосудах микроциркуляторного русла. Это влияет не только на регуляцию сосудистого тонуса, но и приводит к структурному ремоделированию [12, 13]. Такое ремоделирование (сужение артериол, внутреннее ремоделирование) снижает дилататорную способность, регуляторную способность и увеличивает микроваскулярную резистентность, что может быть субстратом для микроваскулярной «транспортной» дисфункции.

Данные о специфических морфо-функциональных изменениях всего коронарного микрососудистого русла при хронической ИБС отсутствуют. Крайне интересным представляется изучение микроваскулярной дисфункции на клинической модели пациентов с ИБС в отсутствие артериальной гипертонии и сахарного диабета, хорошо известных факторов риска ИБС, которые сами по себе оказывают значимое влияние на

Таблица 1. Классификация коронарной микроваскулярной дисфункции [11]

	Клиническая подгруппа	Основные патогенетические механизмы
Тип 1: в отсутствие заболеваний миокарда и обструктивной ИБС	Факторы риска Микроваскулярная стенокардия	Эндотелиальная дисфункция Дисфункция ГМК Ремоделирование сосудов
Тип 2: при заболеваниях миокарда	Гипертрофическая кардиомиопатия Дилатационная кардиомиопатия Болезнь Андерсона-Фабри Амилоидоз Миокардит Аортальный стеноз	Ремоделирование сосудов Дисфункция ГМК Экстрамуральная компрессия Обструкция просвета
Тип 3: при обструктивной ИБС	Стабильная стенокардия Острый коронарный синдром	Эндотелиальная дисфункция Дисфункция ГМК Обструкция просвета
Тип 4: ятрогенная	Чрескожное коронарное вмешательство Аорто-коронарное шунтирование	Обструкция просвета Автономная дисфункция

Сокращения: ГМК – гладкомышечная клетка

микроциркуляторное русло. Учитывая отсутствие прямых методов визуализации микроциркуляторного русла миокарда в клинической практике, мы обратились к исследованию микроциркуляции сосудов кожи у больных ИБС с атеросклерозом коронарных артерий методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Лазерная доплеровская флоуметрия

Одним из современных неинвазивных методов исследования микроциркуляторного кровотока у человека является метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов кожи. Накопленные данные позволяют говорить о том, что микроциркуляция кожи может отражать состояние микроциркуляторных процессов в других органах, в том числе и в сердечной мышце [14; 15; 16]. Доказана корреляция показателей периферической микроциркуляции в коже с коронарным резервом у здоровых добровольцев [17]. В 2011 году рабочей группой по периферической циркуляции Европейского общества кардиологов лазерная доплеровская флоуметрия была включена в список рекомендованных методов исследования для оценки функции эндотелия [18].

Исходя из ангиоархитектоники микроциркуляции кожи и длины волны лазера (800 нм), которая позволяет проникать в кожу на глубину не более 1 мм, следует, что в зондируемый объем ткани ($\approx 1 \text{ мм}^3$) попадают микрососуды диаметром 10–35 мкм, включающие терминальные и прекапиллярные артериолы, капилляры, безмышечные посткапиллярные и собирательные вены из поверхностных венозных сплетений, артериоло-венозные анастомозы [19]. Из всех микрососудов данной области в своей структуре гладкомышечный компонент имеют терминальные и прекапиллярные артериолы, а также артериоло-венозные анастомозы, где доминирует нейрогенный (симпатический) механизм регуляции тонуса.

Принципиальное отличие ЛДФ от ультразвуковой доплерографии заключается в том, что характер кровотока оценивается не в единичном сосуде, а в определенном объеме ткани и амплитуда сигнала формируется в результате отражения лазерного излучения от ансамбля эритроцитов, движущихся с разными скоростями и по-разному количественно распределенных в артериолах, капиллярах, венах и артериоло-венозных анастомозах кожи. Поэтому в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, который позволяет получить средний доплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, попадающих в зондируемую область, которая составляет не более $1,0\text{--}1,5 \text{ мм}^3$.

Расстройства в системе микроциркуляции не всегда проявляются в условиях покоя. Для определения состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы микроциркуляции необходимо выполнять функциональные пробы, которые подразделяются на констрикторные и дилаторные.

К констрикторным тестам относятся дыхательная проба (ДП), холодовая проба (ХП) и проба с венозной окклюзией (ВО), а к дилаторным – тепловая проба (ТП), электростимуляционная проба (ЭП) и проба с артериальной окклюзией (АО) [20].

Нами было проведено пилотное исследование микроциркуляции сосудов кожи у пациентов с ИБС без признаков АГ и сахарного диабета в анамнезе.

Целью исследования было изучение показателей микроциркуляции у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) с атеросклерозом коронарных артерий по сравнению с практически здоровыми добровольцами.

Материал и методы.

В исследование было включено 26 пациентов с ИБС ($55,8 \pm 5,3$ года; 24 мужчины) и 21 практически здоровый доброволец ($49,1 \pm 5,6$ года; 15 мужчин). В группе ИБС по сравнению с практически здоровыми добровольцами средний уровень общего холестерина составил $5,1 \pm 1,07$ ммоль/л относительно $4,21 \pm 0,45$ ммоль/л, ЛПНП ХС — $3,55 \pm 1,09$ ммоль/л относительно $2,5 \pm 0,06$ ммоль/л и АД — $115,2 \pm 10,12$ мм рт.ст. относительно $121,8 \pm 15,6$ мм рт.ст. В группу пациентов с ИБС были включены лица, у которых по данным коронароангиографии было верифицировано значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий (стенозы более 75%, состояние после АКШ, ТБКА со стентированием), не принимающие гипоподемическую терапию. Из исследования исключались пациенты с артериальной гипертонией и сахарным диабетом. Также критериями исключения были: хроническая сердечная недостаточность II–IV ФК NYHA; мерцательная аритмия; онкологические заболевания; неконтролируемая инфекция; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; дыхательная недостаточность II–III ст.; печеночная недостаточность; хронический активный гепатит; аутоиммунные заболевания, возраст старше 60 лет.

Всем пациентам была выполнена оценка сосудов микроциркуляторного русла кожи с использованием лазерной доплеровской флоуметрии с функциональными пробами спустя 2 суток после отмены антиангинальной терапии (β -блокаторов, нитратов, антагонистов кальция).

Статистика

Для оценки достоверности различия величин между группами использовали t -критерий Стьюдента. Различия между группами считали достоверными при значениях $p < 0,05$. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы «StatSoft Statistica v7.0» (StatSoft Inc, USA).

Результаты

Основные результаты лазерной доплеровской флоуметрии у пациентов с ИБС и практически здоровых добровольцев представлены в табл. 2.

Обсуждение

Результаты нашего пилотного исследования продемонстрировали отсутствие значимых различий между группами в базальной перфузии кожи. Однако в группе с ИБС наблюдался значимо более высокий вазоконстрикторный ответ при холодовой пробе ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышенной констрикторной активности в ответ на симпатическую (норадренергическую) стимуляцию. Также у пациентов с ИБС и коронарным атеросклерозом отмечалось значимое снижение дилаторного ответа при тепловой пробе ($p < 0,05$), что косвенно указывает на вазомоторную дисфункцию микрососудистого эндотелия. В группе пациентов с ИБС по сравнению с практически здоровыми добровольцами наблюдалось также снижение прироста перфузии в пробе с артериальной окклюзией ($p < 0,05$), что указывает на снижение чувствительности микрососудов к продуктам ишемического метаболизма и,

Таблица 2. Основные показатели лазерной доплеровской флоуметрии сосудов кожи у больных ИБС и здоровых добровольцев

Параметр	Пациенты с ИБС (n = 26)	Здоровые добровольцы (n = 21)	p
М баз. (пф)	6,4	5,7	0,217
↓ ΔМ ДП (%)	47,5	40,2	0,2
↓ ΔМ ХП (%)	57,7	42,8	0,034
↓ ΔМ ВО (%)	56,2	52,9	0,559
↑ ΔМ ТП (%)	339,9	468,7	0,007
↑ ΔМ ЭП (%)	447,3	458,6	0,848
↑ ΔМ АО (%)	247,8	304,3	0,029

Сокращения: М баз. — средний уровень базальной перфузии; ДП — дыхательная констрикторная проба; ХП — холодовая констрикторная проба; ВО — вено-артериолярная констрикторная проба; ТП — тепловая дилататорная проба; ЭП — электростимуляционная дилататорная проба; АО — дилататорная проба с артериальной окклюзией.

возможно, к регуляторному влиянию метаболитов простаногидного ряда. В то же время при проведении электростимуляционной пробы различий между группами не обнаружено. Это говорит о том, что чувствительность к нейропептидам системы ноцицепции (субстанция Р, кальцитонин-ген-родственный пептид) у пациентов с ИБС сохранена.

Обнаруженные нами данные соответствуют предположению о нарушении вазодилатирующих свойств эндотелия периферических микрососудов у больных ИБС и атеросклерозом коронарных артерий. Учитывая вышеизложенные исследования [14-17], мы вправе не только экстраполировать выявленные нарушения регуляции сосудистого тонуса периферических микрососудов на миокардиальные микрососуды, но и констатировать факт системного воздействия атеросклероза на показатели микроциркуляции, в т.ч. в бассейнах, лишенных формирования атеросклеротических бляшек. Результаты нашего исследования подтверждаются данными Tibirica E и соавт. [21], которые также обнаружили снижение вазодилатации микрососудов кожи у больных с ранним началом ИБС.

Лечение микроваскулярной дисфункции

Важнейшими факторами, модифицирующими микроваскулярную и эндотелиальную дисфункцию, являются аэробная физическая нагрузка (см. ниже) в сочетании с другими изменениями образа жизни (отмена курения). Тем не менее, в настоящее время проводится поиск эффективных медикаментозных методов лечения вышеописанных нарушений.

Физическая активность

Физическая активность является наиболее физиологичным подходом для включения адаптивных способностей сердечно-сосудистой системы и стимуляции ряда функциональных и структурных изменений [22, 23] (рис.1). Физическая активность у здоровых людей приводит к ряду функциональных адаптаций, из которых наиболее значимыми является улучшение эндотелиальной функции и снижение частоты сердечных сокращений для снижения внешней компрессии. Кроме того, физическая активность приводит к ряду структурных адаптаций (плотность и диаметр артериол) для поддержания максимального миокардиального кровотока [24].

Физическая активность является важным мероприятием по первичной и вторичной профилактике ИБС. Она увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает симптомы заболевания, увеличивает перфузию миокарда и, что наиболее значимо, уменьшает частоту осложнений и смертность. Положительное влияние физической активности, по-видимому, опосредовано следующими механизмами [25]:

1. Улучшение эндотелиальной функции
 2. Уменьшение сопротивления резистивных сосудов за счет увеличения чувствительности к аденозину
 3. Формирование новых сосудов посредством ангиогенеза
- Возможности медикаментозной коррекции микроваскулярной дисфункции

Статины

Статины, снижая продукцию ЛПНП и чувствительность липидов к окислению, препятствуют нарушениям синтеза оксида NO, основного эндотелиального вазодилатора. К тому же окисленные ЛПНП увеличивают экспрессию и освобождение из эндотелия и воспалительных клеток эндотелина, обладающего выраженным вазоконстрикторным действием.

Возможное воздействие статинов на показатели микроциркуляции лежит за гранью липидснижающего действия. Хорошо известны такие плейотропные эффекты статинов, как снижение провоспалительных маркеров, уменьшение агрегации тромбоцитов, активация фибринолиза и антипролиферативный эффект (в отношении гладкомышечных клеток).

В доступной литературе результаты исследований динамики микроциркуляторных процессов на фоне гиполипидемической терапии единичны. E.Naak с соавторами отмечают достоверное укорочение времени развития постокклюзионной реактивной гиперемии как в артериолярно-веноулярном звене МЦР кожи (ЛДФ), так и в капиллярах ногтевого ложа (капилляроскопия) на фоне терапии флувастатином [26]. F.Khan с соавторами отмечают, что 12-недельный курс терапии флувастатином приводит к увеличению как эндотелий-зависимой, так и эндотелий-независимой дилатации микрососудов кожи, однако достоверных значений достигает только эндотелий-независимая реакция [27]. В другой работе T.Stulc с соавторами не получили положительной динамики у больных с гиперхолестеринемией ни при тепловой пробе, ни при пробе с артериальной окклюзией, что, возможно, связано с коротким курсом терапии аторвастатином (4 недели) у пациентов со средней длительностью заболевания около 18 лет [28].

Тикагрелор

В последнее время получены данные о нетромбоцитарных эффектах тикагрелора, ингибитора P2Y12-рецепторов. Так, в серии исследований было показано, что тикагрелор повышает концентрацию аденозина в крови [29, 30, 31]. Следует отметить, что на фоне терапии тикагрелором чаще отмечалось возникновение одышки и брадикардии, которые являются известными эффектами аденозина. Аденозин является мощным эндогенным вазодилатором, концентрация которого резко

Рисунок 1. Структурная и функциональная адаптация коронарной микроциркуляции при постоянной физической активности у здоровых лиц [24]



возрастает в крови в условиях ишемии. Аденозин приводит к выраженному расширению как эпикардиальных коронарных артерий, так и коронарных сосудов микроциркуляторного русла, что вызывает особый интерес для дальнейшего изучения эффектов данного препарата.

Wittfeld A. et al. продемонстрировали, что тикагрелор увеличивает коронарный резерв у здоровых добровольцев по данным трансторакальной доплеровской эхокардиографии [32]. Torngren et al. показали, что тикагрелор улучшает функцию периферического эндотелия, измеренную с использованием периферической артериальной тонометрии, по сравнению с клопидогрелом, прасугрелом или отсутствием терапии с блокаторами P2Y₁₂-рецепторов у больных, перенесших ОКС [33].

Заключение

Общеизвестно, что атеросклеротическое поражение эпикардиальных коронарных артерий с формированием АСБ является ведущей причиной хронической ИБС, в то время как острая тромботическая окклюзия эпикардиальной коронарной артерии в месте разрыва АСБ – основная причина острого инфаркта миокарда. Однако в последнее время было продемонстрировано, что структурные и функциональные сосудистые изменения могут вносить вклад в развитие ишемии миокарда в отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий. Более того, эпикардиальные артерии не являются единственным «уязвимым» сегментом коронарного кровообращения. В нашем пилотном исследовании была продемонстрирована возможность выявления повышенной вазоконстрикторной и снижения вазодилаторной регуляции микрососудов у пациентов с ИБС по данным лазерной доплеровской флоуметрии сосудов кожи в сочетании с функциональными пробами. Для выявления взаимосвязи этих изменений с коронарной микрососудистой дисфункцией и более точного понимания механизмов атеросклеротического поражения на уровне микроциркуляции и путей коррекции выявленных нарушений требуются дальнейшие исследования.

Список литературы

- 1) Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med.* 1999 Nov; 107(5):479-87.
- 2) Е. Браунвальд. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине /Под ред. П. Либби; пер. с англ., под общ. ред. Р.Г.Оганова. В 4 т. Том 3: глава 48. М.: Логосфера, 2013. С. 1317-1318.
- 3) Amezcua JL, Palmer RMJ, de Souza BM, Moncada S. Nitric oxide synthesized from L-arginine regulates vascular tone in the coronary circulation of the rabbit. *Br J Pharmacol* 1989; 97:1119-1124.
- 4) Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP et al. Nitric oxide in the human coronary circulation. Impact of risk factors for atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995;95:1747-1755.
- 5) Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990;66:860-866.
- 6) Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
- 7) Першуков И.В., Самко А. Н., Павлов Н. А. и соавт. Состояние эндотелий-зависимой и эндотелий-независимой функций неизмененных и малоизмененных коронарных артерий у больных с болевым синдромом в грудной клетке. *Кардиология* 2000;1:13-19.
- 8) Heusch G, Baumgart D, Camici P et al. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation* 2000;101:689-694.
- 9) Duncker DJ, Koller A, Merkus D et al. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2015 Mar-Apr;57(5):409-22.
- 10) Kovach JA, Gottdiener JS, Verrier RL. Vagal modulation of epicardial coronary artery size in dogs. A two-dimensional intravascular ultrasound study. *Circulation* 92:2291-2298,

- 1995
- 11) Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356: 830–840.
- 12) Hong H, Aksenov S, Guan X et al. Remodeling of small intramyocardial coronary arteries distal to a severe epicardial coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:2059–2065.
- 13) Sorop O, Merkus D, de Beer VJ et al. Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis. *Circ Res* 2008;102:795–803.
- 14) Jung F, Mrowietz C, Labarrere C et al. Primary cutaneous microangiopathy in heart recipients. *Microvasc Res*. 2001 Sep;62(2):154-63.
- 15) Shamim-Uzzaman QA, Pfenninger D, Kehrer C et al. Altered cutaneous microvascular responses to reactive hyperaemia in coronary artery disease: a comparative study with conduit vessel responses. *Clin Sci (Lond)*. 2002 Sep;103(3):267-73.
- 16) Lacy A, Holowatz, Caitlin S. Thompson-Torgerson, W. Larry Kenney. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Jul;105(1):370-2.
- 17) Khan F, Patterson D, Belch JJ et al. Relationship between peripheral and coronary function using laser Doppler imaging and transthoracic echocardiography. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Nov;115(9):295-300.
- 18) Lekakis J, Abraham P, Balbarini A et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Dec;18(6):775-89.
- 19) Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation*. 1997 Sep;4(3):329-40.
- 20) А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М: Либроком, 2013
- 21) Tibirica E, Souza EG, De Lorenzo A, Oliveira GM. Reduced systemic microvascular density and reactivity in individuals with early onset coronary artery disease. *Microvasc Res*. 2015 Jan;97:105-8.
- 22) Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008;88:1009–1086.
- 23) Sun D, Huang A, Koller A, Kaley G. Adaptation of flow-induced dilation of arterioles to daily exercise. *Microvasc Res* 1998;56:54–61.
- 24) Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012;302:H10–H23.
- 25) Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation—alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:270–284.
- 26) Haak E, Abletshauser C, Weber S et al. Fluvastatin therapy improves microcirculation in patients with hyperlipidaemia. *Atherosclerosis*. 2001 Apr;155(2):395-401.
- 27) Khan F, Litchfield SJ, Stonebridge PA, Belch JJ. Lipid-lowering and skin vascular responses in patients with hypercholesterolaemia and peripheral arterial obstructive disease. *Vasc Med*. 1999;4(4):233-8.
- 28) Stulc T, Kasalová Z, Prázný M et al. Microvascular reactivity in patients with hypercholesterolemia: effect of lipid lowering treatment. *Physiol Res*. 2003;52(4):439-45.
- 29) Van Giezen JJ, Sidaway J, Glaves P et al. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2012; 17: 164-72.
- 30) Armstrong A, Summers C, Ewart L et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19: 209-19.
- 31) Bonello L, Laine M, Kipson N et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:872-7.
- 32) Wittfeldt A, Emanuelsson H, Brandrup-Wognsen G et al. Ticagrelor enhances adenosine-induced coronary vasodilatory responses in humans. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:723-727.
- 33) Torngren K, Ohman J, Salmi H et al. Ticagrelor improves peripheral arterial function in patients with a previous coronary syndrome. *Cardiology* 2013; 124:252-258.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И УКОРОЧЕНИЕ ТЕЛОМЕРОВ В ЛЕЙКОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Дорощук Н.А., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Одиноква О.А., Коновалова Г.Г., Постнов А.Ю.

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

OXIDATIVE STRESS AND TELOMERE SHORTENING IN LEUKOCYTES OF THE BLOOD OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES

Doroshchuk N.A., Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Odinkova O.A., Konvalova G.G., Postnov A.Yu.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить последствия окислительной модификации биополимеров у больных сахарным диабетом 2 типа с выраженными нарушениями углеводного обмена.

Материалы и методы: у больных сахарным диабетом 2 типа (16 человек) и практически здоровых людей (67 человек) проводили спектрофотометрическое определение содержания вторичного продукта свободнорадикального окисления – малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, иммунохимическое исследование уровня окислительно модифицированных ЛНП и измерение активности эритроцитарных антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза - СОД, глутатионпероксидаза - GSH-Px и каталаза). Одновременно изучали длину теломеров в лейкоцитах крови при помощи полимеразно-цепной реакции.

Результаты: у больных сахарным диабетом 2 типа с выраженными нарушениями углеводного обмена одновременно с развитием проявлений окислительного стресса (увеличение содержания МДА в плазме крови, снижение активности эритроцитарных ферментов СОД и GSH-Px) наблюдается укорочение длины теломеров в лейкоцитах крови.

Выводы: обнаруженные изменения указывают на то, что уменьшение длины теломерных повторов при диабете могут быть связаны с окислительной деструкцией молекул ДНК.

Ключевые слова: окислительный стресс, карбонильный стресс, укорочение теломеров, малоновый диальдегид, антиоксидантные ферменты.

SUMMARY

Aim: to study the effects of oxidative modification of biopolymers in patients with type 2 diabetes with disorders of carbohydrate metabolism.

Material and methods: in patients with type 2 diabetes (16 people) and healthy people (67 people) was carried out spectrophotometric determination of the content of secondary products of free radical oxidation - malondialdehyde (MDA) in the blood plasma, immunochemical study of the level of oxidatively modified LDL and measuring the activity of erythrocyte antioxidant enzymes (superoxide dismutase - SOD, glutathione - GSH-Px and catalase). Simultaneously we studied telomere length of blood leukocytes using the polymerase chain reaction.

Results: in patients with type 2 diabetes with disorders of carbohydrate metabolism at the same time with the development of the manifestations of oxidative stress (increased content of MDA in blood plasma, decreased activity of erythrocyte enzymes SOD and GSH-Px) observed shortening of telomere length in leukocytes of blood.

Conclusions: detected changes indicate that the reduction in length of telomere repeats in diabetes may be associated with oxidative degradation of the DNA molecules.

Key words: oxidative stress, carbonyl stress, telomere shortening, malondialdehyde, antioxidant enzymes.

Сведения об авторах

Дорожук Наталья Александровна	ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики, (495)414-65-13; Москва 121552, 3-я Черепковская, 15А, natador28@mail.ru
Тихазе Алла Карловна	доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов, (495)414-65-11; Москва 121552, 3-я Черепковская, 15А, tikhaze@cardio.ru
Одиноква Ольга Александровна	аспирант кафедры эндокринологии 1-го МГМУ им.И.М.Сеченова Минздрава РФ, odinokvaoa@yandex.ru
Коновалова Галина Георгиевна	кандидат биологических наук, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, старший научный сотрудник лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов, (495)414-65-17; Москва 121552, 3-я Черепковская, 15А, gavakon5050@mail.ru
Постнов Антон Ювенальевич	доктор медицинских наук, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, руководитель лаборатории медицинской генетики, (495)414-65-13; Москва 121552, 3-я Черепковская, 15А, anton-5@mail.ru
Ответственный за связь с редакцией: Ланкин Вадим Зиновьевич	доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, руководитель лаборатории биохимии свободнорадикальных процессов, (495)414-65-11; Москва 121552, 3-я Черепковская, 15А, lankin@cardio.ru

Диабетическая гипергликемия сопровождается развитием окислительного карбонильного стресса, при которых происходит накопление активных форм кислорода (reactive oxygen species) и, в качестве вторичных продуктов-активных форм карбониллов (reactive carbonyl species), которые представляют собой химически агрессивные α -оксоальдегиды, подобные малоновому диальдегиду (МДА), глиоксалу, метилглиоксалу и 3-дезоксиглюкозону [5-7,11]. МДА образуется, преимущественно, при свободнорадикальном окислении полиеновых липидов, тогда как гликсаль и 3-дезоксиглюкозон- при автоокислении глюкозы или ее соокислении в присутствии липидных алкоксильных/пероксильных свободных радикалов, амелглиоксаль, в основном, синтезируется при окислительном метаболизме триозофосфатов в процессе гликолиза [5-7,11]. Накапливающиеся при диабете низкомолекулярные дикарбонилы легко диффундируют через клеточные мембраны [6] и вызывают модификацию белков, зачастую сопровождающуюся утратой их нормальной функции [13,14]. Теломеры представляют собой специфичные ДНК-белковые структуры в терминальной части хромосом, которые являются маркерами биологического старения и продолжительности жизни клеток [13,14]. При сахарном диабете 2 типа укорочение длины теломеров наблюдали неоднократно [3,13-15], в том числе, в популяционных исследованиях [2,9,12]. Одним из факторов, вызывающих укорочение теломеров может быть окислительный стресс, сопровождающийся накоплением активных форм кислорода [5-7], которые способны провоцировать окислительную деструкцию ДНК, приводящую, в конечном итоге, к образованию 8-гидроксигуанозина [10]. При этом показательно, что теломерная ДНК подвержена окислительной деструкции в большей степени, чем геномная ДНК [13]. Исходя из вышесказанного, целью настоящей работы было исследование взаимосвязи между показателями, характери-

зующими выраженность окислительного стресса и длиной теломерных повторов молекул ДНК при сахарном диабете (патологии, сопровождающейся развитием окислительного и карбонильного стресса [5-7]).

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 16 пациентов (9 мужчин/7 женщин; $55,4 \pm 1,4$ лет) с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа (СД-2), не получавших ранее сахароснижающую терапию и имеющих высокий уровень гликированного гемоглобина $HbA1c = 10,7 \pm 0,3\%$. Контрольную группу составили 67 практически здоровых людей (30 мужчин/ 37 женщин; $53,8 \pm 3,7$ лет) без признаков ишемической болезни сердца и гиперхолестеринемии, а также без каких-либо клинических проявлений СД-2 (уровень $HbA1c = 5,5 \pm 0,1\%$; $p > 0,0001$). Уровень $HbA1c$ измеряли на анализаторе Bayer DCA-2000 (Германия) методом латексного ингибирования иммуоагглютинации с помощью Hemoglobin A1c Reagent Kit фирмы Bayer. Уровень окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) в плазме крови определяли иммуохимически при помощи тест-наборов Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция), используя планшетный спектрофотометр BioTek EL 808 (США) [8]. Содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (2-thiobarbituric acid reacting substances) в плазме крови, уровень которых отражает преимущественно концентрацию вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов -малонового диальдегида (МДА) анализировали по количеству образовавшегося триметинового комплекса на спектрофотометре Hitachi 220A при 532 нм [6]. Активность эритроцитарной Cu, Zn-супероксиддисмутазы (СОД) определяли по ингибированию восстановления синего нитротетразолия супероксидным радикалом, генерируемым в

системексантин-ксантинооксидаза, исследуя кинетику образования формазана при 560 нм [6]. Активность Se-содержащей глутатион пероксидазы в эритроцитах (GSH-Px) измеряли в сопряженной глутатион редуказной системе по скорости окисления NADPH при 340 нм с гидропероксидомтрет-бутила в качестве субстрата [6], активность эритроцитарной каталазы – по утилизации пероксида водорода при 240 нм [6]. При анализе активности антиоксидантных ферментов использовали регистрирующий спектрофотометр Hitachi-557 (Япония). Для определения относительной длины теломерных повторов в молекулах ДНК лейкоцитов использовали метод количественной полимеразно-цепной реакции в реальном времени [1]. В качестве калибратора использовали ДНК, выделенную из клеточной линии HeLa. Измерения повторяли не менее 3-х раз, все химические реагенты для определения активности ферментов были получены от Sigma, гидропероксидтрет-бутила – от Merck.

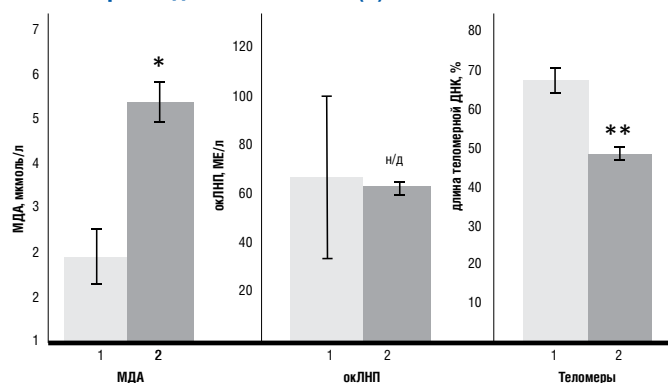
При статистической обработке результатов использован пакет программ Excel 2013 AtteStat. Значения показателей выражены как $M \pm m$. Различия между группами оценивали по t-критерию Стьюдента. Сравнение значений с распределением признаков отличным от нормального распределения проводили с помощью критерия Манна-Уитни. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рис.1 представлены результаты исследования содержания МДА и уровня окЛНП в плазме крови, а также результаты определения длины теломерных повторов в молекулах ДНК лейкоцитов крови у практически здоровых людей и у больных СД-2 того же возраста с выраженными нарушениями углеводного обмена. Видно, что содержание основного вторичного продукта свободнорадикального окисления полиеновых липидов – маркера окислительного стресса – МДА в плазме крови больных СД-2 возрастает почти в 3 раза ($p > 0,0001$). Тем не менее, содержание окислительно модифицированного апопротеина В-100 в ЛНП (уровень окЛНП) достоверно не изменялось (рис.1), что может быть связано с быстрым клиренсом окЛНП [2]. Одновременно наблюдали существенное уменьшение относительной длины теломеров (почти на 30%; $p > 0,001$) в лейкоцитах больных СД-2 (рис.1), что может отражать окислительные повреждения молекул ДНК и, в целом, соответствует литературным данным [2,9,12]. В эритроцитах этих же больных наблюдали снижение активности ключевых антиоксидантных ферментов-СОД (более чем в 4 раза; $p > 0,0001$) и GSH-Px (почти в 2 раза; $p > 0,001$), что также свидетельствует о наличии окислительного стресса [5-7] и о повреждении этих белков продуктами свободнорадикального окисления [6] (рис.2). В то же время, активность каталазы у больных СД-2 достоверно не изменялась, что соответствует ранее полученным нами данным, о сравнительной резистентности этого фермента к повреждающему действию продуктов окисления [4] (рис.2). Таким образом, укорочение теломеров в лейкоцитах сопровождается отчетливыми проявлениями окислительного стресса в плазме и других клетках крови (эритроцитах). Тем не менее, при исследовании коррелятивных связей между длиной теломерных повторов и параметрами, характеризующими окислительный стресс у больных СД-2 с нарушениями углеводного обмена, была выявлена слабая положительная корреляция только между относительной дли-

ной теломеров и концентрацией МДА ($r=0,426$; $p>0,1$), а также между относительной длиной теломеров и содержанием HbA1c ($r=0,411$; $p>0,1$). Какой-либо достоверной взаимосвязи между относительной длиной теломеров и уровнем других параметров окислительного стресса выявлено не было (данные не приводятся). В работе [3] было постулировано, что окислительный стресс может провоцировать укорочение теломеров и ускоряет проявления старения в культивируемых эндотелиоцитах человека, причем эти эффекты авторы связывают с нарушением редокс-циклов глутатиона. Исходя из представленных данных можно полагать, что окислительный стресс является одним из важных механизмов окислительно-повреждения молекул белков и ДНК, напрямую связанных с механизмами клеточного старения и развития патологических состояний, однако поиск наиболее информативных параметров, определяющих этот процесс должен быть продолжен. Вполне вероятно, что более информативными биомаркерами окислительного стресса могут быть такие продукты окислительных превращений в клетках и тканях как 8-гидроксигуанозин, 8-изопростан и продукты окисления тирозина [9]. Не исключено также, что определение содержания метилглиоксаля и глиоксаля, несмотря на технические трудности такого анализа, будет значительно более информативным, чем определение содержания МДА [5-7].

Рис.1. Продукты свободнорадикального окисления (МДА) и показатели окислительной модификации белков (апоВ-100 ЛНП) и ДНК в крови практически здоровых людей (1) и больных сахарным диабетом 2 типа (2).

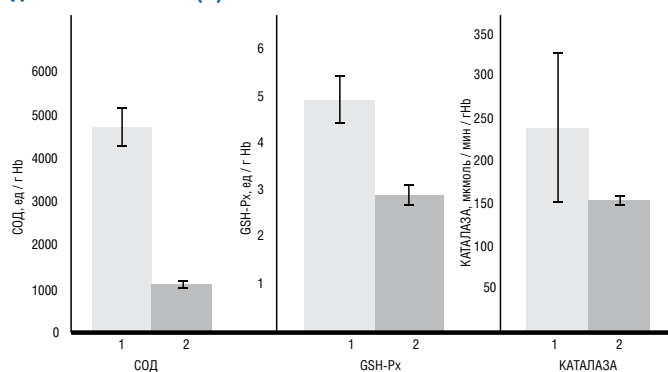


МДА: * - $p < 0,0001$ ($n_1=20$; $n_2=16$);

окЛНП: н/д - $p > 0,05$ ($n_1=67$; $n_2=16$);

Относит. длина теломеров: ** - $p < 0,001$ ($n_1=67$; $n_2=16$).

Рис.2. Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах практически здоровых людей (1) и больных сахарным диабетом 2 типа (2).



СОД: * - $p < 0,0001$ ($n_1=20$; $n_2=16$);

GSH-Px: ** - $p < 0,001$ ($n_1=20$; $n_2=16$);

Каталаза: н/д - $p < 0,1$ ($n_1=20$; $n_2=16$).



Профилактика ИМ, инсульта, коронарной смерти у пациентов с высоким СС риском¹

1. Инструкция по применению
препарата Хартил

ХАРТИЛ®

рамиприл таб 5; 10 мг N28



РЕКЛАМА

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ХАРТИЛ®

Торговое название: ХАРТИЛ®. Международное непатентованное название: рамиприл. Лекарственная форма: таблетки (5 и 10 мг), каждая таблетка содержит 5 или 10 мг рамиприла, 28 таблеток в упаковке.

Фармакопереводческая группа: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда у больных со стабильной гемодинамикой, диабетическая нефропатия и хронические диффузные заболевания почек (недиабетическая нефропатия). Снижение риска развития инфаркта миокарда, инсульта или коронарной смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца, венозной патологией, перенесшим инфаркт миокарда, хроническую транскатетеральную коронарную ангиопластику, аorto-коронарное шунтирование. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Таблетки не разжевывать, запивать большим количеством жидкости (примерно 1 стакан), независимо от приема пищи, можно разделить пополам, по реке. Артериальная гипертензия: начальная доза - 2,5 мг 1 раз в день, поддерживающая доза составляет 2,5-5 мг в день, 10 мг максимально в сутки. Хроническая сердечная недостаточность: начальная доза - 1,25 мг 1 раз в день, дозу можно повысить, удалив ежедневную дозу каждые 2-3 недели, 10 мг максимально в сутки. Лечение после инфаркта миокарда: на 1 - 10 день после острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза по 2,5 мг 2 раза в сутки с удвоением до 5 мг 2 раза в сутки. Неридиетическая или диабетическая нефропатия: начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки, дозу можно повысить, удалив ежедневную дозу каждые 2-3 недели. Максимальная суточная доза - 5 мг. Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний: начальная доза - 2,5 мг один раз в день, через 1 неделю приема дозу следует повысить вдвое, потом вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг 1 раз в день. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предыдущей терапией ингибиторами АПФ. Тендионально значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Беременность и период лактации. Первичный гиперальдостеронизм. Почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия. Со стороны мочеполовой системы: усиление почечной недостаточности, протеинурия. Со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, слабость, сонливость, парестезии. Со стороны органов чувств: вестибулярные нарушения, нарушения вкуса, обоняния, слуха и зрения, шум в ушах. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея или запор, боль в эпигастриальной области, сухость во рту, жажда, снижение аппетита, панкреатит. Со стороны дыхательной системы: "сухой" кашель, бронхиты, одышка, ринит. Аллергические реакции: зуд, крапивница, кожные сыпи, фотосенсибилизация; редко - ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, глотки или гортани, ангионевротический отек, мультиформная экссудативная эритема, синдром Лайелла, пурпура (пурпура Шейнфелда), сыпь, васкулит, миалгия, артралгия, артрит, эозинофилия. Со стороны органов кровообращения: анемия, снижение концентрации гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, панцитопения, гемолитическая анемия. Лабораторные показатели: гиперкалиемия, повышение уровня креатинина, повышение активности "печеночных" трансаминаз, гипербилирубинемия, гипонатриемия, гипокальциемия. Код АТС: C09AA05. Срок годности: 2 года. РУ РК: 000046. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС». Представительство в России.
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8. Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Заключение

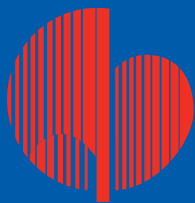
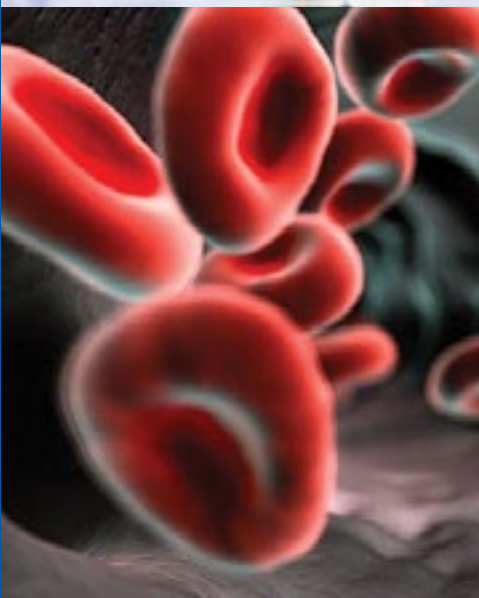
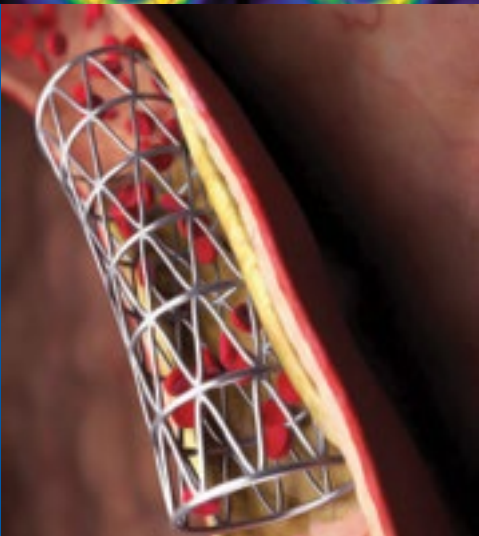
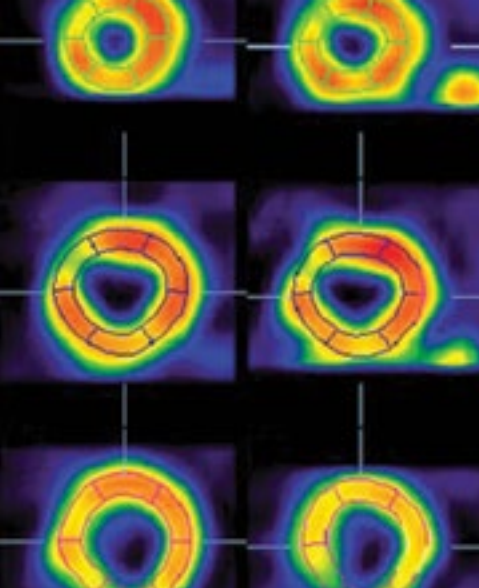
Таким образом, приведенные в настоящей работе результаты, свидетельствуют о возможной связи между развитием окислительного стресса у больных сахарным диабетом 2 типа (судя по накоплению вторичного продукта свободнорадикального окисления - МДА в плазме крови и по снижению активности ключевых антиоксидантных ферментов в эритроцитах) и уменьшением длины теломерных повторов в ДНК лейкоцитов тех же пациентов. Полученные данные подтверждают возможность того, что в механизм уменьшения теломеров вовлечены процессы свободнорадикального повреждения молекул ДНК при окислительном стрессе.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда №14-15-00245.

11. Thornalley P.J., Langborg A., Minhas H.S. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose, *Biochem J.*, 1999, 344 (Pt1):109-116.
12. Zee R.Y., Castonguay A.J., Barton N.S., et al. Mean leukocyte telomere length shortening and type 2 diabetes mellitus: a case-control study, *Transl. Res.*, 2010, 155(4):166-169.
13. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres, *Trends Biochem. Sci.*, 2002, 27(7):339-344.
14. Zhao J., Miao K., Wang H. et al. Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis, *PLoS One*, 2013, 8(11):e79993. doi: 10.1371/journal.pone.0079993.
15. Zhou M.C., Min R., Ji J.J. et al. Analysis of association among clinical features and shorter leukocyte telomere length in mitochondrial diabetes with m.3243A>G mitochondrial DNA mutation, *BMC Med. Genet.*, 2015, 16(1):92 doi: 10.1186/s12881-015-0238-2.

Список литературы

1. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method, *Nucleic Acids Res.*, 2009, 37(3): e21. doi: 10.1093/nar/gkn1027.
2. Harte A.L., da Silva N.F., Miller M.A. et al. Telomere length attrition, a marker of biological senescence, is inversely correlated with triglycerides and cholesterol in South Asian males with type 2 diabetes mellitus, *Exp. Diabetes Res.*, 2012, 2012:895185. doi: 10.1155/2012/895185.
3. Kurz D.J., Decary S., Hong Y. et al. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells, *J. Cell. Sci.*, 2004, 117(Pt 11):2417-2426.
4. Lankin V. Z., Konovalova G. G., Tikhaze A. K., Nedosugova L.V. The influence of natural dicarbonils on the antioxidant enzymes activity in vitro and in vivo, *Biomed Khim.* 2012 Nov-Dec;58(6):727-736.
5. Lankin V., Konovalova G., Tikhaze A. et al. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes, *Mol. Cell. Biochem.*, 2014, 395(1-2):241-252.
6. Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tikhaze A.K. et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in the blood of diabetic patients, *J. Diabetes.* 2016 May;8(3):398-404.
7. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Kumskova E.M., Shumaev K.B. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins In: *Handbook of Lipoprotein Research*, N.Y.: NOVA Sci. Publish., 2010, pp. 85-107.
8. Lankin V., Viigimaa M., Tikhaze A. et al. Cholesterol-rich low density lipoproteins are also more oxidized, *Mol. Cell. Biochem.*, 2011, 355(1-2): 187-191.
9. Salpea K.D., Talmud P.J., Cooper J.A., Maubaret C.G., et al. Association of telomere length with type 2 diabetes, oxidative stress and UCP2 gene variation, *Atherosclerosis*, 2010, 209(1):42-50.
10. Syslová K., Böhmová A., Mikoška M. et al. Multimarker screening of oxidative stress in aging, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2014, 2014:ID562860. doi: 10.1155/2014/562860.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

23 - 25 ноября 2016 г.

г. Москва

Приём тезисов до 1 октября 2016 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ

Золотовская И.А.^{1,2}, Давыдкин И.Л.¹, Тучкова О.В.²

¹ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, Самара, Россия

²ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №9», Самара, Россия

THE POSSIBILITIES OF TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER CARDIOEMBOLIC STROKE

Zolotovskaia I.A.^{1,2}, Davydkin I.L.¹, Tuchkova O.V.²

¹Samara State Medical University, Samara, Russia

²City Polyclinic Samara № 9, Samara, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможности азилсартана медоксомила в лечении АГ у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт.

Материал и методы: в течение 12 недель проведено проспективное наблюдательное исследование двух групп больных, с нестабильным уровнем АД по данным офисного измерения. Для оценки суточного профиля АД использован метод домашнего мониторинга. Для объективизации динамики функциональных нарушений, связанных с неврологическим дефицитом использован индекс Бартела. Когнитивные функции оценивались по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE). Оценивали лабораторные показатели: креатинин (с расчетом скорости клубочковой фильтрации), мочевины, гликированный гемоглобин, фибриноген, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, D-димер.

Результаты: по итогам 12 недельного периода наблюдения, в основной группе уровень САД составил 130,0 [125,0;135,5] мм рт. ст., ДАД - 79,5 [72,0;85,0] мм рт.ст., ($p=0,005$; $p=0,013$). Через 12 недель уровень функциональной активности, оцениваемый по индексу Бартела, в обеих группах достоверно статистически значимо увеличился ($p<0,05$), так же имело место достоверное ($p=0,003$) улучшение когнитивных функций у пациентов основной группы. Выявлена достоверная корреляционная связь между снижением уровня САД и ДАД и улучшением некоторых показателей гемостаза: ПВ ($R= -0,73$; $p=0,002$), протромбина ($R= 0,61$; $p=0,0016$), фибриногена ($R= 0,58$; $p=0,005$).

Заключение: терапия азилсартаном медоксомилом была более эффективна для снижения АД у пациентов с АГ в сочетании с ФП и инсультом в анамнезе на фоне плохого гипотензивного контроля другими гипотензивными препаратами. Так же снижение АД на фоне лечения азилсартаном медоксо-

SUMMARY

Aim: to study possible azilsartanamedoxomil in the treatment of hypertension in patients with atrial fibrillation who underwent stroke .

Material and methods: in accordance with the protocol for 12 weeks in a prospective observational study of two groups of patients who had unstable blood pressure according to office BP measurement. To assess the daily blood pressure profile used method of home blood pressure monitoring. For objectification of the dynamics of functional disorders associated with neurological deficits used Barthel index. Cognitive function was assessed on a scale Mini-MentalStateExamination (MMSE). Laboratory parameters were assessed: creatinine (the calculation of glomerular filtration rate), urea, glycosylated hemoglobin, fibrinogen, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, D-dimer.

Results: the results of the 12 week period of observation, the main group level of the amounted to SBP 130,0[125,0;135,5] mmHg. art., DBP - 79,5 [72,0;85,0] mmHg., ($p=0.005$; $p=0,013$). After 12 weeks, the level of functional activity, as measured by the Barthel index in both groups significantly statistically significantly increased ($p<0.05$), also there was significant ($p=0.003$) improvement of cognitive functions in patients of the main group. Tracked significant correlation between the decrease in the level of SBP and DBP and improved some indices of hemostasis: PV ($R=-0,73$; $p=0.002$), prothrombin ($R=0,61$; $p= 0.0016$), fibrinogen ($R=0,58$; $p=0.005$).

Conclusion: therapy with medoxomilazilsartan was more effective in reducing BP in patients with hypertension in combination with AF and stroke in anamnesis amid poor antihypertensive control other antihypertensive drugs. The same BP reduction on the background of treatment with azilsartan by medoxomil can have a positive systemic effect on renal function, hemostasis and to reduce the severity of cognitive deficit. Should

милом может иметь положительное системное действие на функцию почек, систему гемостаза и уменьшать степень выраженности когнитивного дефицита. Следует продолжать исследования для определения достоверных предикторов предупреждения развития повторных инсультов у больных с ФП.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, домашнее мониторирование артериального давления, фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, азилсартан медоксомил.

continue research to identify reliable predictors for prevention of recurrent stroke in patients with AF.

Key words: arterial hypertension, home blood pressure monitoring, atrial fibrillation, cardioembolic stroke, azilsartan medoxomil

Сведения об авторах

Давыдкин Игорь Леонидович	проректор по научной и инновационной работе, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, директор НИИ гематологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет», главный внештатный гематолог Министерства здравоохранения Самарской области. E-mail: dagi2006@rambler.ru
Тучкова Ольга Вячеславовна	врач-кардиолог ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №9». Тел.: +79179502123, E-mail: olvich@inbox.ru
Ответственный за связь с редакцией: Золотовская Ирина Александровна	к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара; заведующая взрослым поликлиническим отделением ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №9». E-mail: zolotovskay@list.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых значимых факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), особенно у коморбидных пациентов. На сегодняшний день корректный терапевтический контроль профиля артериального давления (АД) у больных, перенесших мозговой инсульт (МИ) является актуальной проблемой в реальной клинической практике. Пациенты, перенесшие ОНМК – это лица с одной стороны, имеющие ту или иную степень выраженности неврологического дефицита и нуждающиеся в активных реабилитационных мероприятиях, а с другой целый спектр соматических заболеваний, являющихся прямой угрозой развития повторного инсульта. В структуре ишемических инсультов, на долю которых приходится более 80% от всех ОНМК, в 25% регистрируется кардиоэмболический инсульт (КЭИ) на фоне фибрилляции предсердий (ФП). У этой группы больных АГ имеет самостоятельное значение в развитии как первичного, так и повторного тромбоэмболического события [1]. АГ является наиболее распространенным, независимым, и потенциально изменяемым фактором риска самой ФП [2]. Высокая популяционная распространенность ФП и возрастной аспект этого заболевания, обуславливают, тот факт, что среди лиц с АГ число пациентов с ФП очень велико и существенно выше, чем при ассоциации с другими факторами риска [3]. Эти обстоятельства делают необходимым поиск оптимальных медицинских подходов для лечения пациента с ФП, в том числе, уже имеющих в анамнезе инсульт.

Адекватный уровень контроля АД является необходимым механизмом стабилизации церебральной гемодинамики, особенно в период ранней реабилитации на фоне возможности достижения компенсации неврологического дефицита. При этом необходимо отметить, что влияние на уровень АД — это задача не только по снижению одного из «мощных» факторов риска развития инсульта, но и одна из возможностей снижения смертности в связи с высоким риском развития по-

вторного ОНМК у пациентов с ФП и АГ.

В Рекомендациях Европейского общества по лечению АГ и Европейского общества кардиологов (2013 г.) тактика ведения пациентов после перенесенного инсульта определена не четко. Приведены доказательства возможного использования во вторичной профилактике диуретика или диуретика в комбинации с ингибитором ангиотензин превращающего фермента (иАПФ), также говорится об эффективности антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). На наш взгляд данные рекомендации не содержат детализации по лекарственной терапии в зависимости от той соматической патологии, на фоне которой у пациента произошло ОНМК. При этом абсолютно очевидно, что пациенты, перенесшие инсульт – это гетерогенная группа больных по наличию соматической патологии и по уровню коморбидности, когда у одного больного имеет место сочетание ряда заболеваний и состояний, являющихся самостоятельными значимыми факторами риска в развитии острой цереброваскулярной патологии. На сегодняшний день четких рекомендаций по ведению пациентов с АГ и ФП, перенесших КЭИ, нет.

Цель исследования – изучить возможности азилсартана медоксомила в лечении АГ у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших КЭИ.

Материал и методы

В соответствии с протоколом в исследование включено 40 больных с ФП неклапанного генеза, перенесших КЭИ в каротидном бассейне. Критерии включения: наличие АГ без адекватного уровня контроля АД (офисное АД $\geq 140/90$); верифицированный диагноз ОНМК по кардиоэмболическому типу в каротидном бассейне давностью не более чем 12 недель (по эпикризам медицинской карты стационарного больного); индекс Бартела не менее 30 и не более 55 баллов; ИМТ ≤ 30 .

Критерии исключения: возраст больных до 55 лет, ФП клапанного генеза, онкологические заболевания, ревматические пороки сердца, наличие тяжелой сопутствующей патологии — хроническая дыхательная недостаточность 2—3 степени, хроническая болезнь почек (ХБП) 4—5 стадии, хроническая сердечная недостаточность III—IV класса (по NYHA), заболевания щитовидной железы. Пациенты включались в исследование после получения письменного согласия на участие в исследовании, использование и раскрытие данных.

Дизайн исследования: в открытое проспективное наблюдательное исследование в соответствии с критериями включения и исключения отобраны больные по результатам осмотра у врача терапевта/кардиолога, обратившиеся на прием к врачу по поводу нестабильного АД амбулаторно. На этапе первого визита (V1) основной задачей было сформировать максимально однородные группы в первую очередь по выраженности неврологической симптоматики, по степени резистентности АД на фоне гипотензивных лекарственных средств. Так же учитывались антропометрические данные (рост, вес), чтобы в дальнейшем минимизировать влияние метаболических особенностей на фармакокинетические характеристики гипотензивного препарата исследования. Методом простой рандомизации пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по основным показателям.

Контроль за уровнем АД проводили по показателям домашнего мониторинга АД (ДМАД), так как для пациентов с ФП измерение офисного давления в виду высокой степени вариабельности суточного профиля АД может иметь малоинформативный характер. По сравнению с офисным АД, ДМАД дает возможность оценить АД в более продолжительном интервале времени в привычной для больного обстановке и позволяет оценить вариабельность АД в разные часы. Это достаточно информативный и экономичный метод мониторинга АД [4]. Безусловно данный метод имеет ряд ограничений, в первую очередь касающихся возможностей количественной оценки вариабельности АД за короткие промежутки времени [5]. В виду наличия у пациентов в исследовании двигательного дефицита в виде парезов различной степени выраженности, некоторой степенью ограничения передвижения, мы сочли возможным для получения более достоверных результатов по суточному профилю АД использовать метод ДМАД.

В соответствии с рекомендациями по мониторингу АД, отраженными в Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013 на первом визите все пациенты проходили обучение методологии ДМАД. Далее после предварительного обучения сам больной или лицо, за ним ухаживающее, проводили ДМАД. Измерения проводились в течение 72 часов двукратно: в интервале между 8.00 и 9.00 и между 20.00 и 21.00, с внесением результатов в стандартный дневник. И далее ежедневно в течение всего периода наблюдения. Больным основной группы был назначен азилсартана медоксомила (Эдарби®) в стартовой дозе 80 мг в комбинации с диуретиком (гидрохлортиазид 12,5мг/сут). Пациентам группы сравнения была проведена корректировка доз принимаемых гипотензивных препаратов. В случае стабилизации уровня АД по результатам ДМАД в течение 2х недель на уровне 140 и 90 мм рт.ст. (средний показатель) и ниже, дозу препарата титровали до 40 мг, что предусмотрено условиями протокола. Всем больным проводили комплексное клиничко-инструментальное обследование на втором визите (V2) и через 12 недель наблюдения (V3). Для объективизации динамики функцио-

нальных нарушений, связанных с неврологическим дефицитом использован индекс Бартела. Когнитивные функции оценивались по шкале Mini-MentalState Examination (MMSE). Биохимическое исследование крови включало определение следующих параметров: креатинин, мочевины, гликированный гемоглобин, фибриноген. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) проводилось с расчетом по формулам Кокрофта-Голта и MDRD для всех пациентов. Параметры системы коагуляционного гемостаза оценивали на автоматическом коагулометре AUTOCLOT, RAL (Испания). Определение концентрации фибриногена в плазме крови проводили хронометрическим методом по Clauss. Для определения протромбинового времени (ПВ) в плазме крови использовался набор реагентов «Техпластин-тест» ООО «Технология-Стандарт» (Россия). Определение активированного частичного тромбопластинового времени в плазме крови (АЧТВ) проводили с использованием набора реагентов «HEMOS PTT». Определение тромбинового времени (ТВ) в плазме крови проводили с использованием набор реагентов «Thrombin Time», «HELENA BioSciences Europe», (Великобритания). Определение Д-димеров в плазме крови - количественно с использованием анализатора-рефлектометра NycocardReader II, используемый тест-набор «Nycocard D-Dimer», «Nycocard II», (Норвегия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартной программы Microsoft Excel и пакета статистических программ Statistica 6.0 for Windows. Данные с нормальным распределением признака представлены в виде средне-арифметических значений с показателем стандартного отклонения от средней - $M \pm m$. Данные с распределением признака отличным от нормального представлены в виде с указанием медианы, верхнего и нижнего квартиля - $Me [Q25; Q75]$. Достоверность различий рассчитывали с помощью t-критерия Стьюдента, коэффициенты корреляции - по методу Спирмена. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по основным клиничко-демографическим характеристикам, представлены в таблице 1.

Обращает внимание, что средний показатель АД по результатам 72 часового ДМАД так же достоверно не отличался в группах. Показатель офисного АД и показатель ДМАД в обеих группах превысил 140 и 90 мм рт.ст., что позволило всех больных отнести к группе non-responder в отношении той гипотензивной терапии, которую они принимали в соответствии с рекомендациями в течение всего периода после перенесенного ОНМК. Так как общее число пациентов группы сравнения, которые получали другие группы гипотензивных препаратов (ингибиторы АПФ, диуретик, антагонисты кальциевых каналов) было небольшим, то мы сочли возможным проанализировать их как единую группу. В таблице 2 представлены группы пациентов в зависимости от принимаемых гипотензивных препаратов.

Снижение артериального давления было достигнуто в обеих группах больных со статистически значимой разницей ($p < 0,05$). Данный результат был прогнозируемым и ожидаемым с учетом гипотензивного эффекта препарата Эдарби®, обладающим класс-эффектом АРА II. На сегодняшний день

Таблица 1. Основные параметры пациентов на момент включения в исследование

	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)	p
Возраст, лет	71,5 [62,5; 75,0]	65,5 [62,0; 73,0]	p>0,05
Рост, см	169,0[165,0; 175,0]	171,0 [164,0; 178,0]	p>0,05
Вес, кг	81,0 [72,0; 85,0]	85,0 [75,5; 90,5]	p>0,05
ИМТ	27,84 [25,7; 29,9]	28,6 [26,8; 29,7]	p>0,05
Показатели ДМАД:			
САД, мм рт. ст.	159,7 [155,0;161,7]	158,8[152,7;165,0]	p>0,05
ДАД, мм рт. ст.	94,8[88,8;98,5]	89,3[88,1;92,1]	p>0,05
Индекс Бартела исходно, балл	42,5 [35,0;52,5]	40,0[35,0;52,5]	p>0,05

Примечание: * — статистически достоверные различия при p<0,05

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от класса принимаемых лекарственных средств

Препарат	Вся группа до включения в исследование (n=40)	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=20)
Диуретик, n/%	31	20/100%	11
Ингибитор АПФ, n/%	40	-	20
БРА до зачисления, n/%	-	20/100%	
Антагонисты кальциевых каналов, n/%	9	-	9

накоплен широкий и экспериментальный и клинический опыт использования АРА II. Этот класс гипотензивных лекарственных средств, характеризуется хорошей переносимостью и эффективностью в отношении возможностей предотвращения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. Препарат Эдарби® был выбран с целью оценки динамики АД у пациентов с резистентным уровнем АД. Мы ориентировались на доказанный класс-эффект АРА II по результатам мета-анализов, демонстрирующих их опосредованное влияние на микроциркуляцию на уровне сосудов головного мозга с повышением нейронального сопротивления в условия пре- и гипоксии, опосредованное влиянии на атеросклеротические процессы путем улучшения эндотелиальной дисфункции [6]. В сравнительных исследованиях JIKEI, MOSES, LIFE, TRANSCEND в которых изучались препараты валсартан, эпросартан, лозартан и телмисартан соответственно, одной из конечных точек было число первичных и повторных острых цереброваскулярных событий. В данных исследованиях мы не нашли информации по применению АРА II именно у пациентов с АГ в сочетании с ФП и перенесших инсульт. Поэтому считаем, что наш опыт будет полезен при дальнейшем изучении возможностей снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ в сочетании ФП.

Наше исследование продемонстрировало, что у пациентов обеих групп имеет место статистически значимое снижение (p<0,05) как систолического, так и диастолического АД. Вопрос заключался в оптимальном снижении с достижением

показателя цели по уровню АД менее 140/90 мм рт.ст. В таблице 3 и на рис. 1 показано, что, по итогам 12 недельного периода наблюдения, в основной группе уровень САД составил 130,0[125,0;135,5] мм.рт. ст., ДАД - 79,5 [72,0;85,0] мм рт.ст., что позволяет говорить о достижении целевых уровней АД в среднем у этой группы. В группе сравнения на фоне достоверного снижения АД показатель САД составил 147,5 [141,5;151,0] мм рт. ст., ДАД - 87,0 [83,5;90,5] мм рт. ст., т.е. целевой уровень АД в среднем достигнут не был.

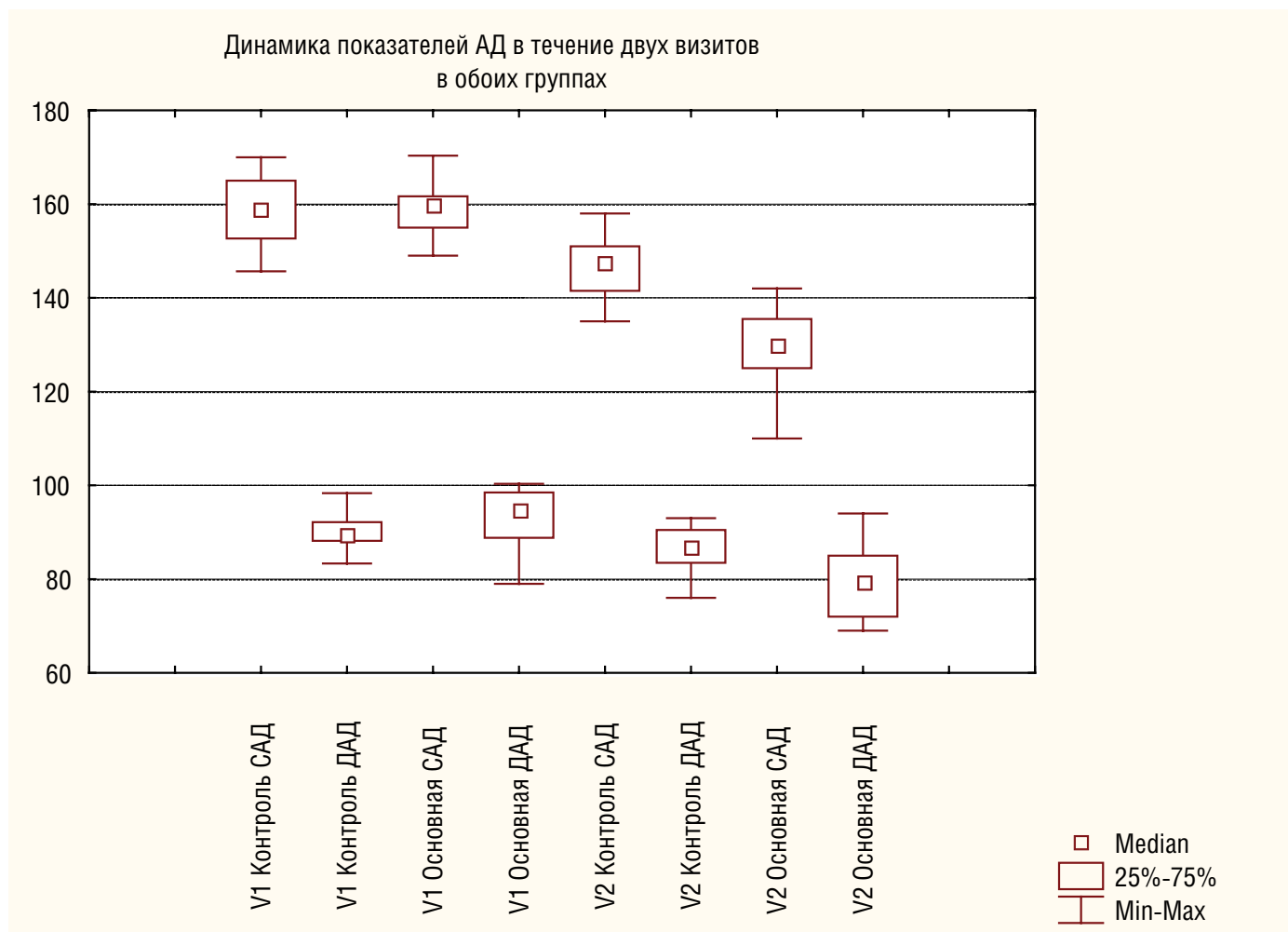
Наше исследование показывает, что помимо антигипертензивного эффекта, азилсартана медоксомил обладает некоторыми положительными системными эффектами. В период наблюдения пациенты проходили реабилитационные мероприятия под наблюдением невролога, направленные на коррекцию неврологического дефицита. Через 12 недель уровень функциональной активности, оцениваемый по индексу Бартела, в обеих группах статистически значимо увеличился (p<0,05) и составил у пациентов основной группы 52,5 [45,5; 65,5] балла в группе сравнения - 52,5 [40,0; 65,5] балла. Между группами достоверной разницы по восстановлению уровня жизнедеятельности не было, что еще раз подтверждает однородность выборки больных по тяжести неврологического дефицита.

В обеих группах показатель когнитивных функций по шкале MMSE на начало исследования был сопоставим, и составил 18,0[16,5; 21,0] баллов в основной группе и 18,0[16,0; 21,0] баллов в группе контроля. Через 12 недель улучшение когни-

Таблица 3. Динамика среднего значения АД по результатам ДМАД

Показатель (по результатам ДМАД)	Основная группа (n=20)		Группа сравнения(n=20)	
	V2	V3	V2	V3
САД	159,7[155,0;161,67]	130,0[125,0;135,5]	158,8[152,7;165,0]	147,5[141,5;151,0]
ДАД	94,8[88,8;98,5]	79,5[72,0;85,0]	89,3[88,2;92,3]	87,0[83,5;90,5]

Рисунок 1.



тивных функций отмечено у пациентов основной группы до 22,0 [20,0; 23,5] баллов и до 19,0 [18,5; 22,0] баллов у пациентов – группы сравнения. Следует отметить, что в основной группе имел место статистически значимый ($p=0,002$) регресс когнитивного дефицита, что является важным моментом в оценке качества лечения больных с АГ и ФП, так как оба этих заболевания являются независимыми предикторами развития когнитивных расстройств у данного контингента больных. На сегодняшний день крайне актуальным остается вопрос по изучению и пониманию механизмов взаимосвязи ФП и деменцией о чем напрямую заявлено в рекомендациях Американской ассоциации сердца, Американской коллегии кардиологов и общества сердечного ритма 2014 года в разделе «недостающие доказательные данные и направления будущих исследований». Полученные результаты в нашем исследовании могут свидетельствовать о тенденции улучшения когнитивных функций у больных с АГ и ФП на фоне стабилизации АД, достигнутой гипотензивной коррекцией азилсартана медоксомилом. Дальнейшая наша работа в этом направлении предполагает длительное амбулаторное мониторирование АД с возможностью выявления корреляционных связей между суточным профилем АД, его влияния на степень развития когнитивных/дементных расстройств у больных с ФП и АГ.

Результаты проведенного анализа показателей биохимии крови и плазменного звена гемостаза представлены в таблице 4.

И в основной группе и в группе сравнения наблюдалась положительная динамика показателей гликированного гемоглобина, фибриногена и креатинина. Следует отметить, что

в основной группе были получены статистически значимые результаты улучшения показателя СКФ ($p<0,05$). Результаты последних исследований, касающихся мета-анализа о прогностическом значении СКФ, подтверждают роль данного показателя для применения при расчетах риска развития сердечно-сосудистых событий [7]. В нашем исследовании на фоне адекватного контроля АД в основной группе мы наблюдали улучшение показателя СКФ, рассчитанного и по формуле Кокрофта-Голта: 47,0 [37,0; 64,5]; 55,5 [45,5; 68,5], ($p=0,0019$) и по формуле MDRD: 47,0 [37,0; 64,5]; 55,5 [45,5; 68,5] ($p=0,0013$). Полученные данные свидетельствуют о влиянии профиля АД на почечную функцию. Прогрессирование заболеваний почек с функциональными и морфологическими нарушениями процесс сочетающейся с патологией сосудов, развитием атеросклероза, метаболическими нарушениями, развитием анемии и нарушениями в системе гемостаза. Это мощный фактор риска развития ИИ [8]. Но, на сегодняшний день нет единого концептуального представления о взаимоотношении и степени взаимного риска ФП и ХБП. Крайне мало известно о дополнительном эффекте ХБП и ее тяжести на риск развития инсульта при ФП. В исследовании, проведенном Go AS et. al. (2009г) показано, что наличие ФП в сочетании со сниженной функцией почек сопряжено с высоким популяционным риском смертности [9]. Мы считаем, что стабилизация АД с достижением оптимального суточного профиля АД и увеличением СКФ являются благоприятными маркерами снижения степени риска развития инсульта у пациентов с ФП. По результатам нашего исследования отмечено влияние стабилизации АД на

Таблица 4. Сравнительный анализ показателей биохимии крови и плазменного звена гемостаза

Показатель	Основная группа (n=20)		Группа сравнения(n=20)	
	V2	V3	V2	V3
Мочевина	7,00[5,65; 7,50]	6,70[6,10; 7,40]	5,00[4,25; 6,35]	5,00[4,00; 6,00]
Гликированный гемоглобин	6,54[6,03; 7,29]	5,30[4,55;5,94]	6,49[6,06;7,15]	6,36[6,00;7,21]
Креатинин	95,25[85,05;105,2]	85,15[70,45; 98,05]*	78,35[70,8; 96,5]	80,75[71,35; 96,1]
Фибриноген г/л	4,05[3,9; 4,3]	3,7[3,5; 4,0]	4,25[3,45; 4,85]	4,2[3,6; 4,85]
СКФ (формула Кокрофта-Голта)	47,0[37,0; 64,5]	55,5[45,5; 68,5]*	50,5[34,0; 62,0]	52,0[37,0; 63,0]
СКФ (формула MDRD)	61,0[56,0; 64,5]	72,5[65,0; 78,5]*	79,5[57,0; 89,5]	78,0[55,5; 87,0]
Д-димергруппмг/л	0,25[0,15; 0,3]	0,2[0,2; 0,3]	0,2[0,15; 0,3]	0,2[0,1; 0,3]
Тромбиновое время,с	16,2[14,45; 17,0]	16,9[16,0; 17,3]	15,9[15,3;16,65]	15,8[15,3;16,85]
АЧТВ,с	33,45[30,75;37,15]	35,45[32,55;38,35]	31,6[30,15;35,45]	31,64[29,45;33,7]
Протромбин	92,0[88,5; 100,0]	88,5[84,5;92,6]	96,0[87,0; 101,5]	96,0[89,0; 103,5]
ПВ,с	15,0[14,1;15,75]	14,8[14,6; 15,85]	15,0[14,15;15,65]	15,05[14,25;15,6]

Примечание: * — статистически достоверные различия при $p < 0,05$ при сравнении показателей V2 и V3.

систему гемостаза у пациентов основной группы. Прослежена достоверная корреляционная связь между снижением уровня САД и ДАД и улучшением некоторых показателей гемостаза: ПВ ($R = -0,73$; $p = 0,002$), протромбина ($R = 0,61$; $p = 0,0016$), фибриногена ($R = 0,58$; $p = 0,005$). Полученные результаты можно интерпретировать с точки зрения снижения риска тромбообразования и опосредованного риска развития острых церебро и кардиоваскулярных событий.

Выводы

Мы признаем, что наше исследование имело некоторые ограничения. Небольшая выборка, открытый дизайн, отсутствие плацебо-контроля не позволяет полностью исключить влияние сопутствующих факторов. Тем не менее, наблюдаемые положительные изменения мы связываем с влиянием азилсартана медоксомила. Для оценки эффективности терапии мы использовали показатели ДМАД – считаем, что они отражают объективную ситуацию для оценки влияния лекарственной терапии на показатели АД. При этом длительное амбулаторное мониторирование АД возможно, позволило бы, в том числе, прогнозировать острые сердечно-сосудистые события.

Нами было продемонстрировано, что терапия азилсартаном медоксомилом была более эффективна для снижения АД у пациентов с АГ в сочетании с ФП и инсультом в анамнезе на фоне плохого гипотензивного контроля другими гипотензивными препаратами. Наши результаты показывают, что снижение АД на фоне лечения азилсартаном медоксомилом может оказывать положительное системное действие на функцию почек, систему гемостаза и уменьшать степень выраженности когнитивного дефицита. Следует продолжать работы, направленные на выявление предикторов предупреждения развития повторных инсультов у больных с ФП.

Список литературы

1. Vinereanu D. Risk factors for atherosclerotic disease: present and future. *Herz*. 2006;31(3):5—24.
2. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertension, inflammation and atrial fibrillation. *Journal of Hypertension*. 2014; 3(32):480—483.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society Of Hypertension (ESH) and of the European Society Of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31:1281—1357.
4. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008; 52:1045—1050.
5. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens*. 2011; 24:123—134.
6. Boutitie F, Oprisiu R, Achard JM et al. Fournier A. Does a change in angiotensin II formation caused by antihypertensive drugs affect the risk of stroke? A meta-analysis of trials according to treatment with potentially different effects on angiotensin II. *J Hypertens*. 2007; 25: 1543—1553.
7. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(7):514—525.
8. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296—1305.
9. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119:1363—1369.

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ МЕМБРАННАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ ВЫСОКОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Ганюков В.И., Тарасов Р.С., Шукевич Д.Л.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Россия, Кемерово

EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION SUPPORT FOR COMPLEX PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

Ganyukov V.I., Tarasov R.S., Shukevich D.L.

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

АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре обосновывается применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в качестве метода кардиопульмональной поддержки чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) высокого риска у гемодинамически стабильных пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Доказательства рациональности применения ЭКМО продемонстрированы на основании теоретических рассуждений, данных одноцентровых наблюдательных исследований и клинических примеров.

Ключевые слова: Острый коронарный синдром, экстракорпоральная мембранная оксигенация, реканализация трех хронических окклюзий, ЧКВ крайне высокого риска.

ABSTRACT

It has been shown that extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may provide cardiopulmonary support during percutaneous coronary interventions (PCI) in patients with refractory cardiogenic shock. Current guidelines consider ECMO and implantable left ventricular assist devices in selected non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS) patients. High-risk PCI remains a viable revascularization strategy for those patients, who are not suitable for surgery, or those refusing it. However, such a subset of patients is considered to be at an extremely high risk of PCI complications as there is a risk of hemodynamic collapse during balloon inflations or complex procedures, particularly, if coronary dissection with vessel closure or no reflow occurs. This chapter is devoted to the use of ECMO support for high-risk complex PCI in NSTEMI-ACS patients without cardiogenic shock based on the theoretical rationale, observational retrospective single-center studies and clinical case examples.

Key words: ECMO, High-risk PCI, Non-ST-elevation acute coronary syndrome, Stable hemodynamics patients, Multivessel disease.

Сведения об авторах

Тарасов Роман Сергеевич	д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; roman.tarasov@mail.ru
Шукевич Дмитрий Леонидович	д.м.н., заведующий лабораторией критических состояний ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 746701@mail.ru
Ответственный за связь с редакцией: Ганюков Владимир Иванович	д.м.н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; Россия, Кемерово, 650002, Сосновый бульвар, 6, ganyukov@mail.ru

Введение

Кардиогенный шок осложняет течение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в 8% случаев и до 3% у больных с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. При неэффективности фармакологического лечения у больных кардиогенным шоком устройства механической циркуляторной поддержки используются для поддержания миокардиальной производительности и системной перфузии. В литературе имеют место сообщения о положительном влиянии ЭКМО в качестве устройства, обеспечивающего кардиопульмональную поддержку при ЧКВ у пациентов с рефрактерным кардиогенным шоком [1-6]. В обзоре Nichol с соавт. [3], выполненном на основе анализа 84 исследований, включивших 1494 пациента с кардиогенным шоком, которым выполнялось ЧКВ на фоне ЭКМО, показана выживаемость 50%. Аналогичный более современный анализ продемонстрировал выживаемость 49% при использовании механических устройств вспомогательного кровообращения или ЭКМО [4]. Авторы пришли к выводу, что в современной клинической практике примерно половина пациентов с рефрактерным кардиогенным шоком, которым применялись механические устройства вспомогательного кровообращения, выживают. В последующем, половина из выживших нуждаются в имплантируемых системах искусственного кровообращения для обеспечения периода ожидания трансплантации сердца. С учетом того, что в настоящее время нет крупных рандомизированных исследований применения ЭКМО у пациентов с кардиогенным шоком, европейские рекомендации по использованию данного устройства в обсуждаемой клинической ситуации носят неконкретный характер: «У молодых пациентов с отсутствием противопоказаний для трансплантации сердца, устройства механической поддержки левого желудочка могут применяться в качестве стратегии «ожидания трансплантации (bridge to transplantation)» сердца. У пациентов с противопоказаниями к трансплантации сердца, устройства механической поддержки левого желудочка могут применяться в качестве стратегии «ожидания выздоровления (bridge to recovery)» [2]. Сообщений относительно применения, эффективности, безопасности использования ЭКМО при ЧКВ высокого риска у пациентов с ОКСбпST, особенно при отсутствии признаков кардиогенного шока, нет. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2015 года по лечению ОКСбпST рассматривают применение ЭКМО и имплантируемых механических устройств поддержки левого желудочка крайне не конкретно - «по индивидуальным показаниям» [7].

На основании регистровых данных в США в 2010 году зарегистрировано приблизительно 400 тысяч выписанных пациентов с диагнозом ОКСбпST (~1250 на 1 миллион жителей в год) [8]. В дополнение к этим социально значимым цифрам о заболеваемости хорошо известно, что прогноз ОКСбпST неблагоприятный. Не смотря на тот факт, что госпитальная смертность при ОКСбпST меньше, чем при ИМпST, смертность к 6 месяцу наблюдения в этих двух группах становится сопоставимой, и более того через 4 года в группе ОКСбпST она превышает в два раза таковую в группе ИМпST [9-11]. Опыт Кузбасского кардиологического центра также показывает экстремально неблагоприятный прогноз у пациентов с ОКСбпST при многососудистом поражении коронарного русла [12].

Что мы знаем о ОКСбпST в сочетании с многососудистым стенозированием венечных артерий? Во-первых, эта группа

больных достигает 50% от общего числа всех пациентов с ОКСбпST [13]. Во-вторых, нет общепринятых подходов к стратегии реваскуляризации у этих больных, так как отсутствуют рандомизированные исследования посвященные данному вопросу. Именно поэтому выбор оптимальной стратегии при ОКСбпST у больных с многососудистым поражением коронарного русла является дискуссионной и противоречивой темой современной неотложной кардиологии. Какую стратегию реваскуляризации выбрать, если при ОКСбпST на коронарографии диагностируется поражение нескольких коронарных сосудов? Мы должны выполнять ЧКВ или коронарное шунтирование (КШ)? Реваскуляризация должна быть полной или направленной только на симптом-зависимый стеноз? Мы должны отдать предпочтение одному из этапов реваскуляризации? Как правильно оценить соотношение риск ишемии/риск геморрагических осложнений открытой операции на развернутой дозе дезагрегантов для выбора оптимального времени коронарного шунтирования? Какое место поэтапной ЧКВ-КШ стратегии? В настоящее время большинство из поставленных вопросов не имеют ответа за исключением точки зрения на необходимость полной реваскуляризации: реваскуляризация всех значимых стенозов должна быть выполнена при ОКСбпST у больных с многососудистым поражением [7]. Это заключение базируется на основании результатов нескольких исследований, которые демонстрируют, с одной стороны, пользу ранней полной реваскуляризации независимо от определения симптом-зависимого поражения, и, с другой стороны, на данных неблагоприятного отдаленного (1 год) прогноза больных ОКСбпST с многососудистым поражением, при остаточном SYNTAX > 8 [14-17].

Как КШ, так и ЧКВ имеют свои ограничения в использовании. Хирурги отказываются в операции КШ на основании высокого риска оперативного лечения, отражаемого высокими показателями индексов STS Score и EuroScore II [18-21]. Факторами, ассоциированными с хирургической смертностью после КШ, являются острый коронарный синдром, низкая глобальная функция левого желудочка, ожирение, КШ в анамнезе и коморбидные состояния (сахарный диабет, мультифокальный атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь легких, почечная недостаточность) [22]. Отказ в операции может быть также обоснован чрезмерно высоким риском геморрагических осложнений в результате рутинно назначаемой в данной группе больных двойной антиагрегантной терапии [23, 24].

Резоном в отказе проведения ЧКВ может быть крайне высокий риск осложнений вмешательства. Критерии ЧКВ высокого риска определены в современном консенсусе экспертов (2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement [1]) и могут быть классифицированы в три основные группы: 1) факторы риска, связанные с индивидуальностью пациента (возраст, фракция выброса левого желудочка, наличие сахарного диабета, наличие почечной недостаточности, мультифокальный атеросклероз, инфаркт миокарда в анамнезе); 2) факторы риска, связанные с анатомией поражения коронарных артерий (многососудистое поражение, стеноз ствола левой коронарной артерии, стеноз, локализующийся в венозном шунте, технически сложные поражения); и 3) факторы риска, обусловленные течением заболевания (острый коронарный синдром, кардиогенный шок). ЧКВ тем более опасно, чем больше факторов риска неблагоприятного исхода имеет

конкретный пациент. ЧКВ у больного с сочетанием большого объема миокарда в зоне целевого для ЧКВ вмешательства, технически сложного ЧКВ, низкой фракции выброса, тяжелого коморбидного статуса и острого коронарного синдрома является экстремально опасной процедурой в плане развития осложнений и неблагоприятного исхода. Например, если при ЧКВ вмешательство проводится на единственном кровоснабжающем миокард сосуде у пациента с фракцией выброса менее 40%, это может привести к резкой гипотонии и острой сердечной недостаточности, что в свою очередь влечет за собой высокий риск смерти. Чтобы уменьшить вероятность гемодинамических нарушений и неблагоприятного исхода у больных с ЧКВ высокого риска предлагается использовать чрескожные механические устройства вспомогательного кровообращения на период вмешательства и в послеоперационном периоде [1]. Но, к сожалению, на сегодняшний день нет четких показаний для использования устройств поддержки при эндоваскулярных коронарных процедурах, также как не существует специфического калькулятора, рассчитывающего риск ЧКВ.

Таким образом, в реальной клинической практике мы встречаемся со значительным числом гемодинамически стабильных больных с ОКСбпСТ, у которых диагностируется многососудистое поражение коронарного русла. Высокий хирургический риск нередко является причиной отказа в проведении КШ данной группе пациентов. Эндоваскулярное вмешательство остается единственной доступной опцией в такой ситуации, но также часто сопряжено с высоким риском осложнений, обусловленных высокой вероятностью гемодинамического коллапса в течение интراكоронарных манипуляций при технически сложных многососудистых поражениях, особенно при развитии острой диссекции венечной артерии или состояния по reflow. В настоящее время безопасность выполнения ЧКВ высокого риска может быть обеспечена одновременным использованием чрескожных механических устройств вспомогательного кровообращения, которые являются коммерчески доступными и могут использоваться подготовленным штатом рентгеноперационной без привлечения дополнительных специалистов.

Следующая часть обзора представляет госпитальные результаты одноцентрового регистра лечения больных с ОКСбпСТ у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Этот анализ подчеркивает актуальность применения ЭКМО поддержки при ЧКВ в анализируемой группе гемодинамически стабильных пациентов.

Результаты одноцентрового регистра по лечению пациентов с ОКСбпСТ при многососудистом поражении коронарного русла

В исследование включались пациенты с ОКСбпСТ, госпитализированные в кардиоцентр в 2012 году. Все больные имели множественное поражение коронарного русла (стенозы двух и более крупных эпикардиальных артерий и/или их ветвей диаметром $\geq 2,5$ мм и степень стеноза $\geq 70\%$ и/или стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$). Общая выборка пациентов с ОКСбпСТ (n=150) имела высокий риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий (среднее значение шкалы GRACE - $135 \pm 47,6$, у 40% больных имел место GRACE ≥ 140 баллов). Пациенты также характеризовались высоким риском хирургии – среднее значение шкалы EuroScore II составило $5,7 \pm 6,4$.

Значимое поражение ствола левой коронарной артерии отмечено в 16% случаев, при этом выраженность коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX соответствовала $21,3 \pm 9,9$ баллам. Сахарный диабет был представлен у каждого четвертого пациента, 45% больных имели инфаркт миокарда в анамнезе, мультифокальный атеросклероз диагностирован в 42% случаев (таб. 1).

Таблица 1. Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов

ОКСбпСТ	n=150
Средний возраст	61,6 \pm 9,8 (35-82)
Мужской пол	89 (58,9%)
Среднее значение фракции выброса левого желудочка	55,9 \pm 11,2 (21-73)
Среднее значение по шкале GRACE, баллы	135 \pm 47,6 (63-328)
Значение по шкале GRACE ≥ 140 баллов	60 (40%)
Стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$	24 (16%)
Хроническая болезнь почек	14 (9,3%)
Сахарный диабет	36 (24%)
Постинфарктный кардиосклероз	68 (45,3%)
Артериальная гипертензия	134 (89,3%)
Мультифокальный атеросклероз	64 (42,6%)
Резидуальные явления ОНМК	9 (6%)
Среднее значение по шкале EuroScore II, баллы	5,7 \pm 6,4
Среднее значение по шкале SYNTAX Score, баллы	21,3 \pm 9,9

После выполнения коронарографии тактика лечения пациентов определялась мультидисциплинарной командой (интервенционный кардиолог, кардиохирург, кардиолог). В зависимости от выбранной стратегии пациенты были распределены в три группы: (1) ЧКВ (n = 91, 60,6%); (2) КШ (n = 40, 26,6%); и (3) Медикаментозное лечение (МЛ) (n = 18, 9,6%). При этом, у десяти пациентов группы коронарного шунтирования произошла конверсия стратегии реваскуляризации на ЧКВ. Средняя продолжительность госпитального периода составила $15,3 \pm 4,2$ дней (10 - 32 дня). Вследствие конверсии стратегий реваскуляризации окончательное соотношение групп по фактически реализованным стратегиям выглядело следующим образом: ЧКВ / КШ / МЛ: 107 (71,3%) / 25 (16,6%) / 18 (12%), соответственно. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов представлена в таб. 2.

Наибольшее количество случаев (n=15) с конверсией стратегии лечения отмечено среди пациентов, исходно определенных к КШ. Семь из них подверглись ЧКВ, восемь – МЛ. Основными причинами пересмотра стратегии лечения были следующие: чрезвычайно высокий риск хирургии, ассоциированный с пожилым возрастом, женским полом, тяжелой сопутствующей патологией, ожирением, снижением сократительной способности левого желудочка, клапанной патологией и неудовлетворительным состоянием дистального коронарного русла. Важно отметить, что госпитальная летальность

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика групп пациентов

Показатели	ЧКВ* (n=107)	КШ (n=25)	МЛ (n=18)	P ≤0.05 (ЧКВ против КШ)	P ≤0.05 (ЧКВ против МЛ)	P ≤0.05 (КШ vs. МЛ)
Средний возраст	60,5±9,9	62,1±7,9	67,4±10,2		0,05	
Мужской пол	66 (61,7%)	17 (68%)	6 (33%)		0,04	0,05
Средняя фракция выброса левого желудочка	56,4±10,8	56,3±10,8	51,9±14,1			
Среднее значение шкалы GRACE, баллы	130,4±41,7	133,7±49,3	180,5±72,9		0,004	0,02
Стеноз ствола левой коронарной артерии ≥50%	9 (8,4%)	9 (36%)	6 (33%)	0,0005	0,009	
Хроническая болезнь почек	10 (9,3%)	2 (8%)	2 (11,1%)			
Сахарный диабет	25 (23,4%)	5 (20%)	6 (33%)			
Постинфарктный кардиосклероз	44 (41,1%)	12 (48%)	12 (67%)			
Артериальная гипертензия	94 (87,9%)	23 (92%)	17 (94,4%)			
Мультифокальный атеросклероз	40 (37,4%)	15 (60%)	9 (50%)	0,06		
Резидуальные явления ОНМК	4 (3,7%)	2 (8%)	3 (16,6%)			
Среднее значение по шкале EuroScore II, баллы	5,2±6,0	5,0±5,4	9,8±8,4		0,03	0,03
Среднее значение по шкале SYNTAX, баллы	18,7±8,8	26±10,8	29,5±7,6	0,001	0,001	

среди пациентов, исходно планируемых на КШ, но в конечном итоге попавших в группу МЛ была чрезвычайно высокой (20%). В целом, если стратегия ЧКВ или КШ пересматривалась на МЛ, каждый третий случай заканчивался смертельным исходом в госпитальном периоде наблюдения.

При сравнении исследуемых групп были отмечены значимые различия между группами КШ и ЧКВ по встречаемости поражения ствола левой коронарной артерии (36% против 8,4%, соответственно, $p = 0,009$) и по наличию мультифокального атеросклероза (60% против 37%, соответственно, $p = 0,06$). Пациенты группы МЛ в сравнении с больными групп ЧКВ и КШ характеризовались более старшим возрастом (67,4±10,2 лет), преобладанием пациентов женского пола (67%), экстремально высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий (среднее значение GRACE составило 180,5±72,9 баллов) и значительно более высокой выраженностью коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX (29,5±7,6 баллов), а также риском хирургии по шкале EuroScore II (9,8±8,4), что отражает крайне высокий риск любой стратегии лечения.

В первые сутки после поступления в клинику 62,6% (n=94) пациентов получили тот или иной вид реваскуляризации миокарда (93 ЧКВ и 1 КШ). Таким образом, в первые сутки реваскуляризацию посредством ЧКВ получили 86,9% пациентов группы ЧКВ (93 из 107), тогда как только одному больному из группы КШ была выполнена операция (1 из 25). В группе ЧКВ оставшиеся без реваскуляризации в первые сутки пациенты получили ее в течение недели, при этом КШ было выполнено в течение 2-3 недель после поступления.

Конечными точками исследования были такие неблагоприятные кардиоваскулярные события как смерть, инфаркт миокарда, инсульт и незапланированная реваскуляризация

миокарда на протяжении госпитального периода (15,3±4,2 дней и 27,6±3,5 мес.). Сравнительный анализ госпитальных исходов продемонстрировал худшие результаты лечения в группе МЛ в сравнении с группами ЧКВ и КШ. Так, госпитальная летальность среди пациентов, не получивших реваскуляризацию составила 27,7% (n=5), в сравнении с 5,6% и 8%, соответственно.

Отдаленные исходы (27,6±3,5 мес.) исследования представлены в таб. 3. В общей популяции пациентов смертность составила 12%. Группа МЛ сохранила свои «лидирующие» позиции по количеству случаев, закончившихся летальным исходом. Важно отметить, что треть пациентов группы МЛ в отдаленном периоде наблюдения получили реваскуляризацию, что, вероятно, предотвратило катастрофический рост смертности в данной группе в отдаленном периоде наблюдения.

Инфаркт миокарда в значительной степени был характерен для госпитального периода наблюдения, в основном, данное осложнение наблюдалось в группе МЛ, а также в группе ЧКВ, как осложнение ЧКВ. В отдаленном периоде наблюдения общая частота повторной реваскуляризации составила 28%, при этом 78,6% случаев носили плановый характер, как часть поэтапной реваскуляризации миокарда.

Следует особо подчеркнуть, что госпитальная летальность в группе МЛ составила 27,7% и 30% среди пациентов, получивших конверсию любой стратегии реваскуляризации на МЛ. Исходы лечения в группе МЛ могли бы быть улучшены посредством увеличения доступности ранней реваскуляризации для данных пациентов. Существует две наиболее важных стратегии реваскуляризации для этих пациентов: раннее КШ или ЧКВ при механической поддержке левого желудочка, что крайне важно учитывая тяжесть состояния пациентов и

Таблица 3. Отдаленные исходы различных стратегий лечения в отдаленном периоде наблюдения

Показатели	ЧКВ* (n=107)	КШ (n=25)	МЛ (n=18)	P ≤ 0.05 (ЧКВ против КШ)	P ≤ 0.05 (ЧКВ против МЛ)	P ≤ 0.05 (КШ vs. МЛ)	Показатели
Смерть	10 (9,3%)	2 (8%)	6 (33,3%)	18 (12%)	-	0,015	-
Инфаркт миокарда	16 (15%)	1 (4%)	5 (27,7%)	22 (14,7%)	-	-	-
ОНМК	3 (2,8%)	0	1 (5,5%)	4 (2,7%)	-	-	-
Реваскуляризация (вся)	35 (32,7%)	1 (4%)	6 (33,3%)	42 (28%)	0,008	-	-
Реваскуляризация (плановая)	27 (25,2%)	1 (4%)	5 (27,8%)	33 (22%)	0,04	-	-
Комбинированная конечная точка (смерть + нефатальный инфаркт миокарда)	18 (16,8%)	2 (8%)	6 (33,3%)	26 (17,3%)	-	-	-

крайне высокий риск хирургического лечения. Таким образом, результаты представленного исследования продемонстрировали, что большинство пациентов с ОКСбпСТ с многососудистым поражением могут получить реваскуляризацию посредством ЧКВ. Тем не менее, КШ является оптимальной стратегией лечения для значительного числа больных данной выборки. Большое количество таких больных не получает КШ в качестве стратегии реваскуляризации в ранний госпитальный период вследствие высокого хирургического риска, что приводит к ухудшению госпитальных исходов среди больных ОКСбпСТ. Больные группы МЛ имеют наибольший риск госпитальной летальности. Этот факт подтверждает необходимость увеличения доступности ранней реваскуляризации в виде КШ или ЧКВ при механической поддержке левого желудочка при ЧКВ высокого риска. Обоснование выбора ЭКМО в качестве механической поддержки ЧКВ высокого риска будет представлено в следующем разделе данной статьи.

Почему именно ЭКМО?

Чтобы исключить гемодинамические нарушения в течение и после ЧКВ высокого риска мы можем использовать устройства механической циркуляторной поддержки. Применение таких аппаратов значительно увеличилось за последние годы. Так в США число процедур ЧКВ с поддержкой от всех случаев ЧКВ возросло с 1,3% в 2004 году до 3,4% в 2012 ($p < 0.001$) [26]. Исторически, внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) является устройством, которое наиболее длительно применяется в качестве механизма чрескожной гемодинамической поддержки [27, 28]. В настоящее время несколько новых чрескожных устройств доступны и применяются в клинической практике. К ним можно отнести аппараты, обеспечивающие шунт крови из полости левого желудочка в восходящую аорту (такие как Impella), устройства, обеспечивающие шунтирование крови из полости левого предсердия в илеофemorальную артериальную систему (такие как TandemHeart) и механизмы, обеспечивающие шунт крови из венозной системы в артериальную, такие как ЭКМО.

ВАБК не значительно влияет на вентрикулярную разгрузку и увеличение сердечного выброса, но увеличивает среднее артериальное давление и коронарную перфузию. Триггер по ЭКГ или артериальному давлению обеспечивает работу системы. На основании рандомизированного исследования BSIC-I Ререга с соавт. [29] заключили, что рутинное плановое применение ВАБК при ЧКВ высокого риска не снижает число се-

рьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Не выявлена разница между двумя исследуемыми группами к 6 месяцу наблюдения по данному комбинированному показателю (4,6% для группы рутинного ВАБК против 7,4% для группы ВАБК по требованию, $p=0.32$). Эти результаты не поддержали стратегию рутинного применения ВАБК у пациентов с тяжелой дисфункцией левого желудочка и выраженным поражением коронарного русла.

Impella перемещает кровь из левого желудочка в аорту, тем самым разгружая левые отделы сердца и увеличивая сердечный выброс. Хорошая производительность правого желудочка или дополнительное устройство, обеспечивающее правожелудочковую ассистенцию, необходимо в течение работы Impella для поддержания достаточной преднагрузки левого желудочка и общей гемодинамики [1]. Стандартами Европейского союза (CE mark) разрешенной продолжительностью применения Impella является срок 6 суток. Только артериальные канюли 14F (Impella CP) или 21F (Impella 5.0 или Impella LD) могут обеспечить шунт крови со скоростью 5 л/мин, достаточный для любого индивидуума. Но наибольший опыт работы имеет место с устройством Impella 2.5, которое может выдать только производительность до 2,5 л/мин. Исследование PROTECT II является самым большим проспективным рандомизированным анализом сравнения Impella 2.5 ($n=226$) и ВАБК ($n=226$) при ЧКВ высокого риска у больных с многососудистым поражением коронарного русла и/или стенозом ствола левой коронарной артерии в сочетании с тяжёлым нарушением глобальной функции левого желудочка [30]. Хотя Impella 2.5 обеспечивала значимо лучшие гемодинамические показатели работы сердца и требовала меньшей продолжительности применения, исследование не выявило преимуществ через 30 дней наблюдения по числу случаев серьезных сердечно-сосудистых исходов в группах наблюдения (35,1% для группы Impella 2.5 против 40,1% для группы ВАБК, $p=0.227$). Тем не менее, через 90 дней отмечен устойчивый тренд к меньшему числу случаев неблагоприятных исходов в группе Impella 2.5 (40,6% против 49,3% соответственно, $p=0.066$). Cohen с соавторами опубликовали статью, где анализируется применение разгрузки левого желудочка при помощи Impella 2.5 для обеспечения ЧКВ высокого риска [31]. Авторы выполнили ретроспективный наблюдательный анализ 339 пациентов, включенных в регистр USpella, которым выполнена поддержка ЧКВ высокого риска при помощи миниатюрного транскатетерного аксиального насоса (Impella 2.5). Представленная группа больных имела клинические характеристики аналогичные пациентам группы Impella 2.5 ис-

следования PROTECT II. Госпитальные результаты регистра USpella и группы Impella 2.5 рандомизированного исследования PROTECT II были сопоставимы. Авторы заключили, что, не смотря на более высокий риск неблагоприятных исходов, рассчитанный для пациентов регистра – это не худший результат, в сравнении с данными рандомизированного исследования, что может говорить о накоплении дополнительного опыта выполнения сложных процедур ЧКВ с гемодинамической поддержкой в реальной клинической практике.

TandemHeart перемещает кровь из левого предсердия в илео-фemorальную артериальную систему в обход левого желудочка. Устройство снижает преднагрузку на левый желудочек, рабочую нагрузку левого желудочка, давление наполнения и потребность миокарда в кислороде [1]. TandemHeart может включать в контур оксигенатор. Стандартами Европейского союза (CE mark) разрешенной продолжительностью применения TandemHeart является срок 30 суток. Нет крупных рандомизированных исследований применения TandemHeart для обеспечения ЧКВ высокого риска. Несколько наблюдательных исследований сообщают о локальном опыте планового подключения больных к TandemHeart перед процедурой ЧКВ высокого риска [32-34]. Не смотря на то, что в этих анализах сообщается о возможности обеспечения превосходной гемодинамической поддержки системой Tandem Heart, применение устройства ассоциируется со значимыми осложнениями, такими как инсульт, острая ишемия нижних конечностей и риск геморрагических осложнений места чрескожного введения канюль. Alli с соавторами [35] представили более современные данные применения TandemHeart в группе пациентов, подвергшихся ЧКВ высокого риска. Авторы сообщили об 97% успехе ЧКВ и о 13% серьезных сосудистых осложнениях. К 30 дням и 6 месяцам наблюдения выживаемость в группе наблюдения составила 90% и 87% соответственно. Наконец, мы имеем также результаты небольшого исследования, сравнивающего Impella 2.5 и Tandem Heart при выполнении ЧКВ высокого риска [36]. При оценке через 30 дней частота комбинированного показателя неблагоприятных исходов (смерть, инфаркт миокарда, повторная реваскуляризация целевого сосуда) была 5,8% при успехе ЧКВ 99% в обеих группах.

При ЭКМО венозная кровь с помощью центрифужного насоса поступает из канюли, установленной в бедренной вене, в мембранный оксигенатор, где насыщается кислородом, а затем ретроградно возвращается в бедренную артерию. Дополнительно к оксигенации крови вено-артериальное ЭКМО может обеспечить поддержку кровообращения (циркуляторную поддержку), увеличить сердечный выброс и способствовать разгрузке, как правого, так и левого желудочков сердца. Одним из преимуществ ЭКМО является возможность канюляции у постели больного или в «полевых» условиях. В настоящее время в литературе имеется минимальное число публикаций о применении ЭКМО для поддержки ЧКВ высокого риска у больных без кардиогенного шока. Сообщения ограничиваются представлением клинического случая в работе Galassi с соавторами [37], в котором описывается успешное применение ЭКМО для поддержки ЧКВ реканализации трех окклюзированных коронарных артерий у больного с ОКСбпСТ с фракцией выброса левого желудочка менее 20%. Дополнительно Tomasello с соавторами [38] продемонстрировали одноцентровый опыт ЧКВ высокого риска при поддержке ЭКМО. Двенадцать пациентов прооперированы эндоваскулярно при плановых показаниях для гемодинамической поддержки. Через

6 месяцев не зарегистрировано случаев смерти и инфаркта миокарда. Двум пациентам (17%) выполнен дополнительный этап запланированной реваскуляризации, один больной требовал проведения хронического гемодиализа. Заключение авторов: плановое ЧКВ высокого риска с поддержкой ЭКМО — жизнеспособная альтернативная лечебная стратегия для пациентов с тяжелым поражением коронарного русла и дисфункцией левого желудочка, у которых выполнение операции КШ сопровождается крайне высоким риском неблагоприятного исхода, способная обеспечить хороший ближайший и среднесрочный результат.

Данные нашего одноцентрового регистра демонстрируют экстремально неблагоприятный прогноз для пациентов с ОКСбпСТ высокого риска при многососудистом поражении коронарных артерий, если таким больным отказывается в реваскуляризации [10]. Как показано в последнем разделе настоящего обзора, летальность достигает 28%, если методом лечения данной группы выбирается только фармакологическая терапия, в сравнении с 5,5% для группы ЧКВ и 8% для группы КШ. Группе больных с консервативным ведением было отказано в любом виде реваскуляризации, и, соответственно, эта группа пациентов имела крайне высокий риск ЧКВ (средний SYNTAX - 32, средний GRACE – 180, стеноз незащищенного ствола левой коронарной артерии у 33% больных, все пациенты имели признаки ОКСбпСТ высокого риска). Получив данные регистра с таким неблагоприятным прогнозом для группы консервативного лечения, мы задали себе вопрос, как мы можем помочь этим больным? Что мы можем сделать в случае ОКСбпСТ высокого риска при многососудистом поражении, если кардиокоманда отказывается этим пациентам в любом виде реваскуляризации? Может ли многососудистое стентирование с поддержкой ЭКМО быть подходящей стратегией в такой ситуации?

Почему мы выбираем именно ЭКМО в качестве поддержки для ЧКВ высокого риска у больных без кардиогенного шока? ВАБК обеспечивает относительно скромное увеличение сердечного выброса (0,3-0,5 л/мин). И наоборот, TandemHeart и ЕСМО может обеспечить скорость циркуляции до 3,5 л/мин и 7 л/мин, соответственно, в то время как катетер Impella может увеличить сердечный выброс до 2,5, 3,8 или 5 л/мин, в зависимости от выбранного размера. Для ЭКМО, TandemHeart и Impella 5.0 часто необходима хирургическая канюляция сосудов, тогда как для ЭКМО, ВАБК, Impella 2.5 и Impella 3.8 может быть использована исключительно чрескожная техника. По сравнению с другими устройствами ЭКМО может обеспечить более полную циркуляторную поддержку кровообращения, поскольку может замещать как насосную функцию сердца, так и газообмен в легких. Например, если пациент находится на поддержке ЭКМО, даже в случае остановки сердца он остается жив, и мы можем продолжать нашу процедуру ЧКВ высокого риска. TandemHeart также обеспечивает возможность проведения оксигенации, также как ЭКМО. Тем не менее, высокая стоимость TandemHeart и Impella представляет собой серьезную проблему для расширения их использования. Одним из главных ограничений ЭКМО является то, что в условиях крайне низкой сократительной способности и/или выраженных нарушений ритма левый желудочек не разгружается, и это ведет к его перегрузке и растяжению, что оказывает повреждающее воздействие на миокард. Теоретически, это имеет негативные последствия для защиты миокарда, но данный эффект может быть уменьшен посредством комбинации

ЭКМО с Impella или атриосептостомическим дренированием левого желудочка [1, 39].

Считается, что применение ЭКМО в рентгеноперационной ограничено необходимостью привлечения дополнительного квалифицированного персонала, имеющего опыт работы по обеспечению искусственного кровообращения. Эти ограничения не являются существенными для российских врачебных бригад рентгеноперационных, поскольку они имеют достаточный опыт использования ушивающих устройств Prostar XL (для ушивания мест имплантации сосудистых канюль) и также имеют в своем составе анестезиолога. С другой стороны, пациенты с ОКСбпСТ без кардиогенного шока, как правило, не нуждаются в немедленной реваскуляризации, что означает, что опытный персонал для проведения искусственного кровообращения может пребывать в клинику в срочном или плановом порядке.

Таким образом, наши регистровые данные показали, что до 12% гемодинамически стабильных больных с ОКСбпСТ при многососудистом поражении являются плохими кандидатами для любого вида реваскуляризации и в случае консервативного лечения летальность в этой группе достигает 28% [10]. Выполнение ЧКВ при таких клинических характеристиках сопровождается высоким риском циркуляторного коллапса и требует гемодинамической поддержки. ЭКМО обеспечивает относительно недорогой способ полной циркуляторной поддержки (кровообращение+оксигенация) при выполнении ЧКВ высокого риска. С 2012 года мы выполняем ЧКВ в условиях ЭКМО для пациентов экстремально высокого риска ОКСбпСТ при многососудистом поражении коронарного русла, которым кардиокомандой было отказано в любом виде реваскуляризации. Следующая часть обзора демонстрирует результаты такой стратегии.

ЭКМО в качестве сопровождения ЧКВ высокого риска у пациентов ОКСбпСТ без кардиогенного шока: результаты одноцентрового регистра

В данном разделе представлены результаты одноцентрового регистра, в котором проведено сравнение 30-дневных исходов ЧКВ высокого риска в условиях ЭКМО и КШ высокого риска у пациентов с ОКСбпСТ.

Высокий риск КШ в настоящем исследовании был связан с высоким логистическим показателем EuroSCORE II (>5), что было связано с наличием таких факторов риска у пациентов как ожирение (индекс массы тела >30), тяжелая сопутствующая патология (сахарный диабет, цереброваскулярная патология, мультифокальный атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь легких и почечная дисфункция), а также двойная антитромбоцитарная терапия на протяжении последних 24 часов.

Дефиниция высокого риска ЧКВ в данном исследовании включала следующее: сниженная глобальная сократительная способность левого желудочка (фракция выброса левого желудочка $<30\%$), большой объем миокарда ($>40\%$), находящегося в зоне ишемии целевых сосудов (Jeopardy Score ≥ 8), что соответствовало поражению ствола левой коронарной артерии или сосудов, осуществляющих коллатеральный кровоток в зону окклюзированных артерий, а также высокая техническая сложность ЧКВ (бифуркационные поражения, стеноз ствола левой коронарной артерии, реканализация хронических окклюзий коронарных артерий).

В исследование были включены 75 пациентов (ЧКВ + ЭКМО, $n=22$, и КШ, $n=53$). Все больные имели многососудистое поражение коронарного русла со значением Syntax Score >25 . Группа пациентов ЧКВ + ЭКМО в сравнении с пациентами из группы КШ характеризовалась значительной долей пациентов с ожирением, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, сниженной фракцией выброса левого желудочка, незащищенным стволом левой коронарной артерии. Помимо этого, пациенты группы ЧКВ + ЭКМО имели более высокий риск по шкалам GRACE, EuroScore II, SYNTAX SCORE и Jeopardy Score. Таким образом, пациенты группы ЧКВ + ЭКМО характеризовались худшим прогнозом в сравнении с группой КШ (таб. 4).

Для обеспечения ЭКМО использовались венозные канюли 21-23 Fr и артериальные канюли 17-18 Fr, устанавливаемые открытым хирургическим способом в правое предсердие и подвздошную артерию, соответственно. Средняя производительность аппарата составила 2,2-2,7 л/мин/м². Средняя продолжительность ЭКМО была 95,4 \pm 25,2 мин. Медикаментозное сопровождение ЧКВ в условиях ЭКМО включало нефракционированный гепарин и ацетилсалициловую кислоту. Перед ЧКВ нагрузочную дозу клопидогреля получили 42% пациентов, оставшимся больным клопидогрель был назначен сразу же после окончания ЧКВ и ушивания сосудистого доступа.

ЭКМО начинали непосредственно перед ЧКВ, применяли аппарат «RotaFlow System», производства MAQUET Getinge Group, Hirrlingen, Германия. Конечными точками исследования были успех вмешательства, смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация.

Средний срок ожидания реваскуляризации в госпитальном периоде составил около двух недель в обеих группах. Успех реваскуляризации был достигнут во всех случаях. Полная реваскуляризация миокарда в группе КШ была достигнута в 94,3% случаев, тогда как в группе ЧКВ + ЭКМО лишь у 54,5% пациентов ($p=0,0001$). Средняя длина и диаметр имплантированных стентов в группе ЧКВ + ЭКМО составили 49 \pm 16,7 мм и 3,5 \pm 0,5 мм, соответственно.

На протяжении 30 дней наблюдения в группе ЧКВ + ЭКМО отмечено два смертельных исхода (9,1%), тогда как в группе КШ случаев, закончившихся смертельным исходом было 4 (7,5%) ($p=0,2$). Два пациента из группы КШ перенесли интраоперационный инфаркт миокарда (3,8%), один из этих случаев закончился смертью. Значимые кровотечения отмечены у 7 пациентов (13,2%) в группе КШ в сравнении с 2 пациентами (9,1%) в группе ЧКВ + ЭКМО ($p=0,3$) (таб. 5).

Основной гипотезой настоящего исследования стала теория о том, что такая стратегия лечения как ЧКВ + ЭКМО может быть альтернативой КШ стратегией реваскуляризации для пациентов с ОКСбпСТ высокого хирургического риска. Несмотря на то, что КШ остается предпочтительным методом реваскуляризации для пациентов со сложным многососудистым поражением коронарного русла, ЧКВ в сопровождении ЭКМО является методом, позволяющим выполнить успешную реваскуляризацию у пациентов с ОКСбпСТ высокого риска. Данная технология способна увеличить доступность реваскуляризации для тяжелой группы пациентов с очень высоким риском неблагоприятного 30-дневного исхода в ее отсутствии (примерно 27%).

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹
УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ОТЁЧНЫМ
СИНДРОМОМ²



Приём 1 раз в сутки*
Единственный торасемид
замедленного высвобождения

- **Высокая степень эффективности за счёт снижения риска «эффекта рикошета»^{1, 4}**
- **Надёжный контроль АД в течение суток при однократном приёме⁵**
- **Высокая степень безопасности для почек^{1, 4}**

Торговое название: Бритомар. **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отёчный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. Артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды может отмечаться перекрёстная аллергия на торасемид; анурия; печёночная кома и прекома; рефрактерная гипокалиемия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения опока мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый пиелонефрит; синоатриальная и АВ блокада II–III степени; возраст до 18 лет; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, сонливость; диарея; увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **С осторожностью:** артериальная гипотензия; гиповалемия; нарушения опока мочи; желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, амногликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона; гипокалиемия; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приёма внутрь, независимо от приёма пищи, не разжёвывая. Отёчный синдром при хронической сердечной недостаточности: начальная доза составляет 10–20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Отёчный синдром при заболевании почек: начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. Отёчный синдром при заболевании печени: начальная доза составляет 5–10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами – антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4–6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Бритомар.

1. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (4): 222–227.
2. Жиров И.В. и соавт. РМЖ Фармакотерапия 2014; 6: 436–9.
3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОГ по диагностике и лечению ХСН (четвёртый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).
4. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5: 8–12.
5. Roca-Cusachs A., Aradl-Vilar J., Catvo-Gomez C., et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91–100. Март 2016 г.

Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. уд. № ЛП-000318.



000 «Такэда Фармасьютикалс»:
119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625,
www.takeda.ru

Таблица 4. Исходные клинические характеристики исследуемых групп

Показатели	ЧКВ + ЭКМО (n=22)	КШ (n=53)	P
Демографические			
Возраст	64,2±9,7	63,5±7,5	0,4
Мужской пол	68,2% (15)	66% (35)	0,4
Индекс массы тела	31,9±6	27,1±4,7	0,0002
Клинические			
Сахарный диабет	31,8% (7)	15% (8)	0,05
Артериальная гипертензия	100% (22)	90,5% (48)	0,07
Гиперхолестеринемия	81,8% (18)	39,6% (21)	0,0007
Постинфарктный кардиосклероз	40,9% (9)	50,9% (27)	0,2
Резидуальные явления ОНМК	9,1% (2)	7,5% (4)	0,4
Предшествующее КШ	0	1,9% (1)	0,3
Хроническая обструктивная болезнь легких	9,1% (2)	1,9% (1)	0,08
Мультифокальный атеросклероз	63,6% (14)	30,2% (16)	0,004
Скорость клубочковой фильтрации	91,5±31,7	75,2±28,4	0,05
Фракция выброса левого желудочка, %	38,8±12,7	53,6±10	0,0001
GRACE	148±22,9	95,6±16,4	0,0001
EuroScore II, %	4,7±3,7	3,61±1,9	0,05
Ангиографические			
Многососудистое поражение	100% (22)	100% (53)	0,5
Незащищенный ствол левой коронарной артерии	81,8% (18)	39,6% (21)	0,0007
Среднее значение стеноза ствола левой коронарной артерии, %	78,1±21,5	69,7±18,1	0,1
Правый тип коронарного кровотока	68,2% (15)	92,4% (49)	0,02
SYNTAX Score, баллы	34±9,7	30±8,2	0,04
Jeopardy Score, баллы	11,2±1,7	8,4±1,9	0,0001

Таблица 5. Тридцатидневные исходы реваскуляризации в группах

Показатели	ЧКВ + ЭКМО (n=22)	КШ (n=53)	P
Успешная реваскуляризация	100% (22)	100% (53)	0,5
MACE (неблагоприятные кардиоваскулярные события)	9,1% (2)	9,4% (5)	0,15
Смерть	9,1% (2)	7,5% (4)	0,2
Инфаркт миокарда	0	3,8% (2)	0,2
Повторная реваскуляризация	0	0	0,5
ОНМК	0	0	0,5
Значимое кровотечение (по шкале TIMI)	9,1% (2)	13,2% (7)	0,3

Клинический случай применения ЭКМО для сопровождения ЧКВ высокого риска у пациента ОКСбпСТ

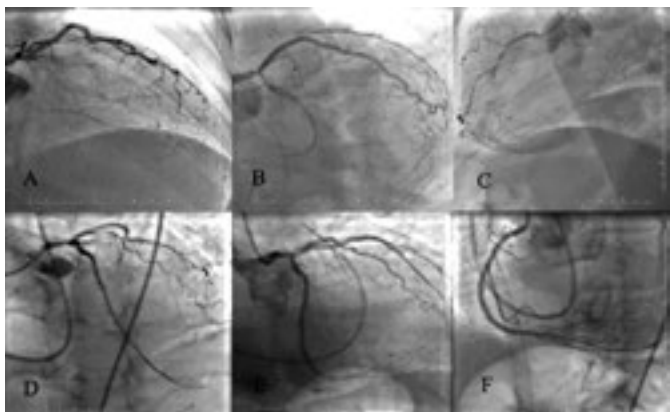
В данном примере представлен случай успешной антеградной реканализации трех окклюзированных коронарных артерий высокого риска при поддержке ЭКМО у 67-летнего пациента с ОКСбпСТ. После поступления в приемное отделение у больного произошла остановка сердечной деятельности через фибрилляцию желудочков. Спустя 25 минут реанимационных мероприятий сердечная деятельность была восстановлена, симптомов неврологического дефицита отмечено не было. По результатам коронарографии, выполненной в экстренном порядке, было диагностировано наличие трех хронических окклюзий с выраженным коронарным кальцинозом (Рис. 1, А, В, С). Учитывая крайне высокий хирургический риск (снижение фракции выброса левого желудочка <20%, течение острого инфаркта миокарда давностью около 48 часов, неудовлетворительная визуализация дистального русла ок-

клюзированных коронарных артерий), КШ не являлась приемлемой опцией реваскуляризации миокарда для данного пациента. Было принято решение о применении ЭКМО для поддержки кровообращения и выполнения ЧКВ высокого риска с целью полной реваскуляризации миокарда. Для установки канюль через бедренные артерию и вену применялась эпидуральная анестезия и хирургический доступ. Минимальный вклад ЭКМО в кровообращение составил 2,0 л/мин/м². При реканализации окклюзий трех коронарных артерий применялись коронарные проводники Fielder XTR (Asahi Intecc Co, Japan). Проведена имплантация 9 стентов с лекарственным покрытием второй генерации (3 стента в переднюю нисходящую, 2 стента в огибающую и 4 стента в правую коронарную артерию), был получен удовлетворительный ангиографический результат (Рис. 1, D, E, F).

Данное клиническое наблюдение является уникальным и демонстрирует возможности ЧКВ в условиях ЭКМО для выполнения полной реваскуляризации миокарда с реканализа-

цией трех хронических окклюзий коронарных артерий у пациента с ОКСбпСТ, находящегося в критическом состоянии. ЧКВ в условиях ЭКМО в данной ситуации являлось единственным способом выполнения экстренной реваскуляризации у пациента, находящегося в тяжелом состоянии при критически сниженной сократительной способности миокарда левого желудочка. ЭКМО у данного пациента позволила снизить риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий, связанных как с ОКСбпСТ, так и с технически сложным вмешательством – реканализацией трех хронических окклюзий коронарных артерий. ЧКВ было выполнено без осложнений, спустя неделю фракция выброса левого желудочка в послеоперационном периоде возросла до 32%. Спустя 9 суток пациент был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии без значимых проявлений коронарной и сердечной недостаточности.

Рисунок 1. Успешная антеградная реканализация трех хронических окклюзий коронарных артерий у пациента с ОКСбпСТ в условиях ЭКМО



Заключение

В настоящее время увеличивается число пациентов с ишемической болезнью сердца старшей возрастной группы, которые характеризуются тяжелым поражением коронарного русла, наличием ЧКВ и КШ в анамнезе, сниженной глобальной функцией левого желудочка, выраженной сопутствующей патологией, что делает выбор открытой формы реваскуляризации в качестве метода лечения этих больных малопривлекательным. ЧКВ в таком случае может быть альтернативным подходом и, зачастую, носит характер ЧКВ высокого риска. Тем не менее, с учетом продолжающегося технического совершенства эндоваскулярных методов лечения, количество тяжелых пациентов, которым может быть предложен чрескожный метод реваскуляризации, неуклонно растет.

Пациенты с ОКСбпСТ с многососудистым поражением являются одной из групп больных, которым необходимо выполнение ЧКВ высокого риска с учетом наличия у них тяжелого, распространенного поражения коронарного русла, нередко большого объема миокарда подвергающегося риску ишемии, низкой фракции выброса левого желудочка, коморбидности и высокого показателя GRACE. Распространенность многососудистого стенозирования коронарных артерий при ОКСбпСТ (до 50% от общего числа ОКСбпСТ [39]) и крайне неблагоприятный прогноз в этой группе при консервативном лечении (госпитальная смертность до 28% [10]) делают проблему лечения таких пациентов очень важной социальной задачей. ЧКВ при поддержке ЭКМО не тестировались в качестве лечебного

подхода в этой клинической ситуации. Выполнение эндоваскулярного вмешательства при гемодинамической поддержке ЭКМО предлагается только для пациентов с кардиогенным шоком или после остановки сердца [1, 2]. В литературных источниках имеются единичные сообщения о ЧКВ высокого риска при поддержке ЭКМО, выполненном для больных с ОКСбпСТ при многососудистом поражении коронарного русла в отсутствие кардиогенного шока [36, 37]. Тем не менее, запланированное сопровождение ЧКВ высокого риска ЭКМО поддержкой имеет под собой теоретическую целесообразность, поддерживается результатами одноцентрового ретроспективного наблюдательного анализа и клиническими примерами, продемонстрированными в настоящем обзоре.

В настоящее время существуют два основных нерешенных вопроса, связанных с использованием чрескожных механических устройств вспомогательного кровообращения для планового ЧКВ высокого риска. Когда (в каких случаях) мы должны их использовать? Какое устройство является лучшим? В современном консенсусе экспертов (2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement [1]) предлагается простой алгоритм применения вспомогательного кровообращения при ЧКВ высокого риска. На основании этого алгоритма, механические устройства поддержки показаны при ЧКВ только при сочетании двух факторов: тяжелой дисфункции левого желудочка и высоким риске технически-сложного ЧКВ. При наличии одного из перечисленных факторов риска предлагается применение ВАБК или Impella в режиме «наготове» для случаев гемодинамических нарушений в течение ЧКВ, что может привести к осложнениям при необходимости полной циркуляторной поддержки (кровообращение+оксигенация). С другой стороны, основным недостатком предложенного алгоритма является то, что он не учитывает один из важнейших критериев определяющих ЧКВ как ЧКВ высокого риска – острый коронарный синдром. Последнее обстоятельство делает актуальным продолжение исследований разработки калькулятора риска ЧКВ, способного провести оперативную on-line оценку необходимости применения механических устройств вспомогательного кровообращения. Наконец, решение вопроса о выборе устройства поддержки является, с одной стороны, вопросом персонализированного подхода, а с другой – должен быть основан на результатах последующих крупных рандомизированных сравнительных исследований.

Таким образом, в настоящем обзоре мы попытались обосновать гипотезу о том, что ЧКВ высокого риска в сопровождении ЭКМО может обеспечить успешную реваскуляризацию миокарда у пациентов, не подходящих для выполнения КШ. ЧКВ с поддержкой ЭКМО является возможным подходом для эндоваскулярных вмешательств высокого риска у гемодинамически стабильных пациентов с ОКСбпСТ при многососудистом поражении коронарного русла, при предварительном отказе в реваскуляризации любого вида. Необходим дальнейший научный поиск для определения точных показаний к использованию ЭКМО и обоснования его приоритетной роли в поддержке процедур ЧКВ высокого риска.

Список литературы

1. Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS clinical expert consensus statement on the use of percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiovascular care (endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista; affirmation of value by the Canadian Association of Interventional Cardiology — Association Canadienne de Cardiologie d'intervention). *J Am Coll Cardiol*. 2015. Vol. 65 (19), P. 2140–2141.
2. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. Task Force Members, 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014; Vol. 35 (37), P. 2541–2619.
3. Nichol G, Karmy-Jones R, Salerno C, et al. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation*. 2006. Vol. 70, P. 381–394.
4. Takayama H, Truby L, Koekort M, et al. Clinical outcome of mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock in the current era. *J Heart Lung Transplant*. 2013. Vol. 32, P. 106–111.
5. Tsao NW, Shih CM, Yeh JS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-assisted primary percutaneous coronary intervention may improve survival of patients with acute myocardial infarction complicated by profound cardiogenic shock. *J Crit Care*. 2012. Vol. 27 (5). P. 530.e1–11.
6. Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, et al. Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2010. Vol. 38 (9). P. 1810–1817.
7. Patrono C, Collet J-Ph, Mueller Ch, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2016. Jan 14;37(3):267–315.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2015. Vol. 131, P. 229–322.
9. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005. Vol. 26(1), P. 18–26.
10. Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, et al. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment-elevation myocardial infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002. Vol. 359, P. 373–377.
11. Steg PG, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol*. 2002. Vol. 90, P. 358–363.
12. Barbarash LS, Ganyukov VI, Popov VA, et al. Hospital results of treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in multivessel coronary artery disease, depending on the method and strategies of revascularization. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2013. Vol. 8 (2), P. 17–23.
13. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364, P. 226–235.
14. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Randomized Intervention Trial of unstable Angina I. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized intervention trial of unstable angina. *Lancet*. 2002. Vol. 360, P. 743–751.
15. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000. Vol. 356, P. 9–16.
16. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the SYnergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. *Circulation*. 2013. Vol. 128, P. 141–151.
17. Genereux P, Palmerini T, Caixeta A, et al. Quantification and impact of untreated coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: the residual SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXus and cardiac surgery) score. *J Am Coll Cardiol*. 2012. Vol. 59, P. 2165–2174.
18. Chalmers J, Pullan M, Fabri B, et al. Validation of EuroSCORE II in a modern cohort of patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013. Vol. 43 (4), P. 688–694.
19. Grant SW, Hickey GL, Dimarakis I, et al. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart*. 2012. Vol. 98 (21), P. 1568–1572.
20. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 3: valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009. Vol. 88 (1 Suppl), P. 43–62.
21. Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al. Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task F. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1: coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009. Vol. 88 (1 Suppl), P. 2–22.
22. Fukui T, Tabata M, Morita S, Takahashi S. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013. Vol. 145, P. 1577–1583.
23. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, et al. Does clopidogrel

- increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg*. 2004. Vol. 78, P. 1536–1541.
24. Solodky A, Behar S, Boyko V, et al. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology*. 2005. Vol. 103, P. 44–47.
 25. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic Value of a Coronary Artery Jeopardy Score. *J. Am Coll Cardiol*. 1985. Vol. 5, P. 1055-1063.
 26. Khera R, Cram P, Vaughan-Sarrazin M, et al. Use of Mechanical Circulatory Support in Percutaneous Coronary Intervention in the United States. *Am J Cardiol*. 2016. Vol. 117, P. 10-16.
 27. Lapid JD, Madras PN, Jones RT, et al. Theoretical and experimental analysis of the intra-aortic balloon pump. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1968. Vol. 14, P. 338-343.
 28. Voudris V, Marco J, Morice MC, et al. “High-risk” PTCA with preventive intra-aortic balloon counterpulsation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990. Vol. 19 (3), P. 160-164.
 29. Perera D, Stables R, Thomas M, et al. BCIS-1 Investigators. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial, *JAMA*. 2010. Vol. 304 (8), P. 867–874.
 30. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation*. 2012. Vol. 126, P. 1717-1727.
 31. Cohen MG, Matthews R, Maini B, et al. Percutaneous Left Ventricular Assist Device for High Risk Percutaneous Coronary Interventions. Real World versus Clinical Trial Experience. *Am Heart J*. 2015. Vol. 170, P. 872–879.
 32. Vranckx P, Meliga E, De Jaegere PP, et al. The TandemHeart, percutaneous transseptal left ventricular assist device: a safeguard in high-risk percutaneous coronary interventions. The six-year Rotterdam experience, *EuroIntervention*. 2008. Vol. 4, P. 331–337.
 33. Aragon J, Lee MS, Kar S, et al. Percutaneous left ventricular assist device: “TandemHeart” for high-risk coronary intervention, *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005. Vol. 65, P. 346–352.
 34. Vranckx P, Schultz CJ, Valgimigli M, et al., Assisted circulation using the TandemHeart during very high-risk PCI of the unprotected left main coronary artery in patients declined for CABG, *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009. Vol. 74, P. 302–310.
 35. Alli OO, Singh IM, Holmes DR, et al. Percutaneous left ventricular assist device with TandemHeart for high-risk percutaneous coronary intervention: the Mayo Clinic experience, *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012. Vol. 80 (5), P. 728–734.
 36. Kovacic JC, Nguyen HT, Karajgikar R, et al. The Impella Recover 2.5 and TandemHeart ventricular assist device are safe and associated with equivalent clinical outcomes in patients undergoing high-risk PCI. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013. Vol. 82(1), P. 28-37.
 37. Galassi AG, Ganyukov V, Tomasello SD, et al. Successful antegrade revascularization by the innovation of composite core dual coil in a three-vessel total occlusive disease for cardiac arrest patient using extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J*. 2014. Vol. 35 (30), P. 2009.
 38. Tomasello SD, Boukhris M, Ganyukov V., et al. Outcome of extracorporeal membrane oxygenation support for complex high-risk elective percutaneous coronary interventions: A single-center experience. *Heart Lung*. 2015. Vol. 44 (4), P. 309-313.
 39. Pozzi M, Quessard A, Nguyen A, et al. Using the Impella 5.0 with a right axillary artery approach as bridge to long-term mechanical circulatory assistance. *Int J Artif Organs*. 2013. Vol. 36 (9), P. 605-611.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ КОРОНАРНЫХ СТЕНОЗОВ ПОГРАНИЧНОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ

Даренский Д.И., Жарова Е.А., Матчин Ю.Г.

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

ASSESSMENT OF FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF INTERMEDIATE CORONARY STENOSES BY INVASIVE METHODS

Darenskiy D.I., Zharova E.A., Matchin Yu.G.

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

АННОТАЦИЯ

Рассмотрены основные принципы использования инвазивных методов оценки функциональной значимости (коронарный резерв кровотока, фракционный резерв кровотока и моментальный резерв кровотока) «пограничных» коронарных стенозов (50-70% по диаметру просвета сосуда).

Ключевые слова: стенозы коронарных артерий, инвазивные методы, КРК, ФРК, МРК.

ABSTRACT

Key points of the use of invasive methods for evaluating the functional significance (coronary flow reserve, fractional flow reserve and instantaneous wave-free ratio) of intermediate severity coronary stenoses (50-70% of the vascular lumen) are discussed in the review.

Key words: coronary artery stenosis, invasive methods, CFR, FFR, iFR.

Сведения об авторах

Жарова Екатерина Александровна

д.м.н., профессор, заведующая отделением хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.
Тел.: 8-495-414-64-55. E-mail: ekazharova@yandex.ru

Матчин Юрий Георгиевич

д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-53. E-mail: yumatchin@gmail.com

Ответственный за связь с редакцией: Даренский Дмитрий Иванович

аспирант отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-02. E-mail: darenskiy.dmitrij@yandex.ru
Адрес: Москва, Измайловский б-р, д.56, кв.23. 105077

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из ведущей причин смертности и инвалидизации населения в Российской Федерации (РФ) и в мире [1]. Согласно современным рекомендациям рентгенэндоваскулярная и хирургическая реваскуляризация являются основными методами лечения больных с ИБС со стенозирующим поражением коронарных артерий [2-7]. Однако, определение функциональной значимости стенозов, основанное лишь на данных коронароангиографии (КАГ), обладает рядом существенных ограничений [8-11]. Наличие таких анатомических особенностей коронарного русла, как извитой ход артерии, «наслоение» артерий, сложная геометрическая форма просвета артерии, бифуркационные стенозы и др., значительно усложняет интерпретацию коро-

нограмм [9, 11]. Кроме этого, визуальная оценка степени выраженности коронарных стенозов по данным КАГ имеет относительно невысокую точность и воспроизводимость, особенно при стенозах пограничной степени тяжести (сужение от 50% до 70% по диаметру просвета сосуда) [2-7, 9, 12].

Для определения функциональной значимости стеноза коронарных артерий в настоящее время применяются как неинвазивные (стресс-тест с ЭКГ, стресс-эхокардиография и др.), так и инвазивные методики [3-6]. Метод оценки коронарного резерва кровотока (КРК) является одним из первых инвазивных методик, предложенных для широкой клинической практики. Однако, в настоящее время определение фракционного резерва кровотока (ФРК) рассматривается как инвазивный метод с наибольшей доказательной базой и наивысшим классом рекомендации. Среди недавно предложенных мето-

дов стоит отметить метод моментального резерва кровотока (МРК). В течение последних лет изучается возможность использования методов внутрисосудистого ультразвука и оптической когерентной томографии для оценки тяжести стенозов, однако они не рекомендованы для клинической практики в виду отсутствия достаточного количества информации об их диагностической точности в данной области [3-6, 12].

Метод КРК

В норме миокардиальный кровоток может увеличиваться на 300-400% от величины покоя в соответствии с потребностями миокарда при таких условиях как физическая нагрузка, психический стресс и др. Это достигается за счет расширения микроциркуляторного русла (артериол), снижения периферического сопротивления и, как следствие, увеличения скорости кровотока на уровне эпикардиальных артерий. За счет данного механизма при сужении просвета коронарной артерии дефицит кровотока в соответствующем бассейне длительное время компенсируется и выраженные клинические симптомы возникают, когда диаметр просвета артерии уменьшается более чем на 70-80% [13, 14].

Индекс КРК (англ.: coronary flow reserve - CFR) представляет собой отношение скорости коронарного кровотока во время максимальной коронарной вазодилатации скорости коронарного кровотока в покое [13]. Метод основан на представлении о том, что при искусственной гиперемии, вызывающей выраженное снижение микрососудистого сопротивления, происходит увеличение коронарного кровотока. В качестве препаратов, вызывающих гиперемию, используются, как правило, аденозин или дилтиазем. В тоже время при наличии значимого сужения просвета артерии после индукции гиперемии выраженного повышения скорости кровотока не происходит, так как кровоток уже компенсаторно увеличен и возможности для его большей интенсификации нет. Измерение кровотока традиционно выполняется инвазивно с помощью интракоронарного доплеровского датчика или оценивается косвенно по результатам эхокардиографии или позитронно-эмиссионной томографии [13, 14].

Нормальным считается значение индекса КРК > 2,5-3,0, означающее, что после введения препарата, индуцирующего гиперемию, произошло увеличение коронарного кровотока в 2,5-3 раза по сравнению с исходным. Значение индекса КРК < 2,0 указывает на функциональную значимость исследуемого стеноза [14, 15].

Использование скоростных характеристик потока для оценки значимости стеноза обладает рядом ограничений. Прежде всего, данный гемодинамический параметр является весьма переменным и непостоянным. Во-вторых, скорость кровотока имеет сильную зависимость от величины системного артериального давления. И наконец, значение КРК зависит от состояния микроциркуляторного русла и не отражает состояние кровотока в магистральных эпикардиальных артериях. Из этого следует, что значимое снижение КРК может свидетельствовать патологии как эпикардиальных коронарных артерий, так и микроциркуляторного русла [16]. Из-за вышеуказанных ограничений данный метод не получил широкого распространения в клинической практике [16, 17].

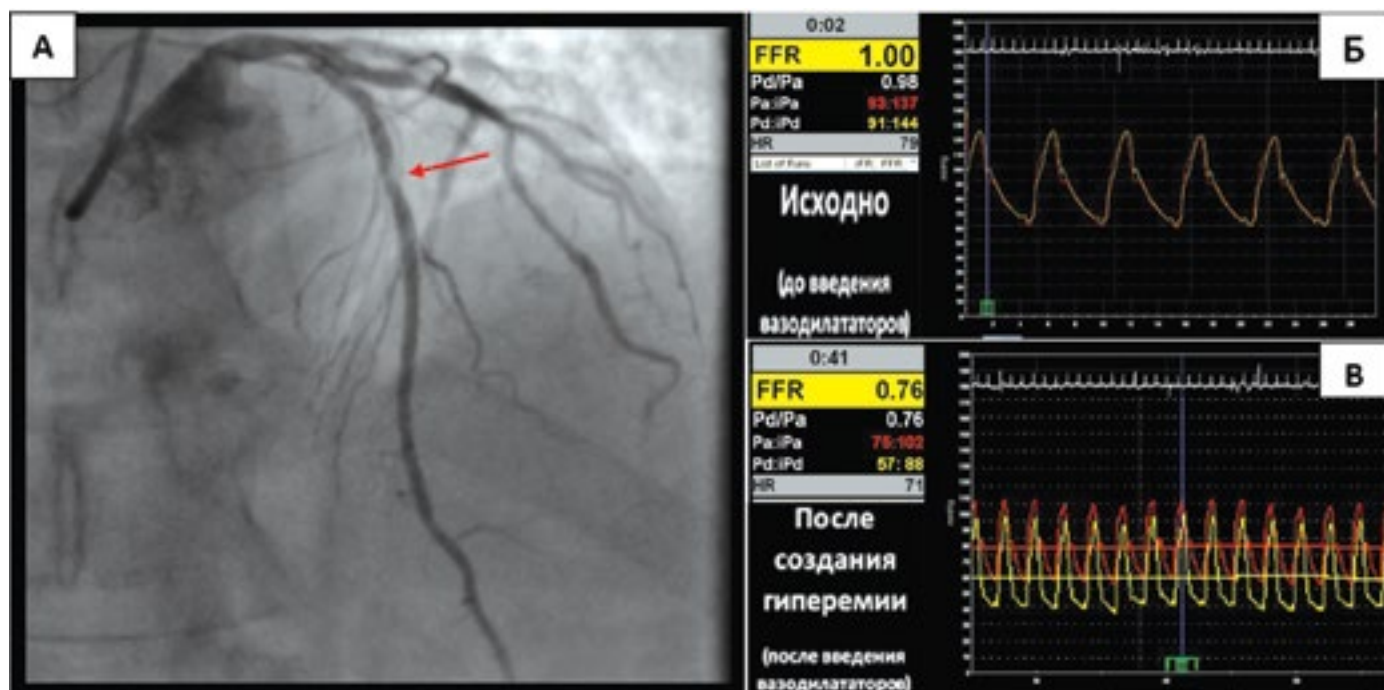
Метод ФРК

За последние время ФРК (англ.: fractional flow reserve—FFR) стал наиболее распространенным среди инвазивных методов, позволяющих судить о функциональной значимости коронарных стенозов [2, 3-7, 17-19]. Само значение индекса ФРК определяется как отношение максимальной скорости кровотока в стенозированной артерии дистальнее исследуемого стеноза к максимальной скорости кровотока в той же артерии при отсутствии в ней каких-либо изменений. Учитывая, что при создании в коронарном русле максимальной гиперемии скорость коронарного кровотока прямо пропорциональна давлению, определение значения ФРК может проводиться как на основании измерения скоростных потоков, так и на основании определения разницы давления дистальнее исследуемого стеноза и в аорте, как эквивалента давления в исследуемой артерии при условии отсутствия стеноза. [17, 18]. В связи с вышеперечисленными ограничениями при оценке скоростных показателей, на практике индекс ФРК определяется как отношение среднего давления дистальнее исследуемого стеноза к давлению в аорте и рассчитывается по минимальному значению отношения P_d/P_a после введения гиперемического препарата: $FFR = P_d/P_a$, где P_d – среднее давление, измеренное дистальнее исследуемого стеноза, P_a – среднее давление в аорте [2, 7, 20-22]. Так как при расчете определяется отношение двух значений давления, значение индекса ФРК не имеет существенной зависимости от изменения параметров гемодинамики (ЧСС, АД, сократимость ЛЖ) [23] и обладает высокой воспроизводимостью [24]. Кроме этого, данный метод учитывает коллатеральный кровоток и отношение тяжести стеноза к массе миокарда [25, 26]. Отдельно подчеркивается значение определения ФРК при планировании чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) на бифуркационных стенозах, когда данные КАГ неоднозначны и не достаточны для принятия решения о значимости поражения боковой ветви [27]. В случае наличия у пациента нескольких стенозов, расположенных последовательно в одной артерии, метод ФРК позволяет выделить функционально значимые поражения [28]. ФРК также может быть использован для контроля эффективности проведенного ЧКВ, так как после устранения стеноза показатели кровотока в исследуемой артерии должны быть эквивалентны показателям в аорте, а индекс ФРК должен приближаться к значению 1,0 [29].

Измерение давления проводят с помощью ФРК-проводника, представляющего собой специальный интракоронарный проводник с гибким кончиком и с фиксированным на конце датчиком давления. При этом само измерение проводится на протяжении всего сердечного цикла на фоне максимальной гиперемии, достигаемой путем внутривенного или интракоронарного введения вазодилататоров [19-21, 30]. Далее приведен пример определения значения ФРК у больного с пограничным стенозом коронарной артерии (см. рис. 1).

Цель создания гиперемии – достижение максимального кровотока за счет уменьшения сосудистого сопротивления [20, 21, 30, 31]. В качестве вазодилататора при определении ФРК в мире чаще используется интракоронарное или внутривенное введение аденозина (США, ЕС и др.) [5, 6, 20, 21, 30, 31]. Стоит отметить высокую стоимость аденозина, а также ряд побочных эффектов при его использовании (от чувства стеснения в грудной клетке до нарушений проводимости и ритма сердца). В РФ такое применение аденозина не заре-

Рис. 1. Пример определения значения ФРК у больного П. 56 лет.



Примечания: А) ангиограмма левой коронарной артерии; красной стрелкой указан 64% стеноз среднего сегмента передней нисходящей артерии; Б) значение индекса ФРК (FFR) на этапе «нормализации» в области ствола ЛКА (до проведения ФРК-проводника дистальнее стеноза и создания искусственной гиперемии) – 1,0; В) результат определения значения индекса ФРК (FFR) дистальнее исследуемого стеноза после интракоронарного введения 20 мг папаверина – 0,76.

гистрировано и для достижения коронарной гиперемии прибегают к внутрикоронарному введению папаверина [19]. Побочные эффекты при интракоронарном введении папаверина включают в себя чувство жара, головокружение, тошноту, а также удлинение интервал QT, которое способно привести к индукции полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [19, 21, 32, 33].

При значении ФРК <0,75 стеноз коронарной артерии считается функционально значимым, а при значении >0,8, соответственно, функционально незначимым. Значения ФРК в пределах 0,75-0,8 именуется «серой зоной», так как не всегда являются достаточно достоверными для принятия решения о необходимости проведения ЧКВ [34-36]. Однако, в последних клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2014 года и Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов (ААС/АКК) от 2011 года рекомендовано исключить «серую зону» и упростить интерпретацию значения ФРК до простого разделения на положительный результат при значениях $\leq 0,8$ и отрицательный при значениях $> 0,8$ [5, 6].

Высокая диагностическая точность метода ФРК была подтверждена во многих исследованиях, в которых данный метод сравнивался со стресс-ЭхоКГ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографией и позитронно-эмиссионной томографией [31, 37-39].

Отдельного рассмотрения требует высокая прогностическая ценность метода ФРК. Исследования DEFER и FAME являются наиболее крупными рандомизированными и многоцентровыми работами по данному вопросу.

В исследование DEFER было включено 325 пациентов с выявленными при КАГ пограничными коронарными стенозами. Изначально все больные были поделены путем рандомизации на две группы: в первой группе ЧКВ проводились лишь

в случае значения ФРК <0,75, а в второй группе ЧКВ выполнялись всем больным без учета полученного значения ФРК. На следующем этапе у всех 325 пациентов было определено значение ФРК. Затем больные из обеих групп, имеющие значение ФРК <0,75, были объединены в контрольную подгруппу (REFERENCE Group), а из оставшихся больных (со значение ФРК $\geq 0,75$) первой группы была сформирована подгруппа медикаментозного лечения (DEFER Group), второй группы – подгруппа рутинного проведения ЧКВ (PERFORM Group). По результатам исследования в контрольной подгруппе показатели первичной (смерть, ИМ, реваскуляризация) и вторичной (наличие стенокардии напряжения и потребность в нитратах) конечных точек были достоверно хуже, чем в подгруппах медикаментозного лечения и рутинного проведения ЧКВ ($p=0,03$). При сравнении конечных точек между подгруппами медикаментозного лечения и рутинного эндоваскулярного лечения достоверных отличий выявлено не было. Вышеуказанные результаты подтвердили, что значение ФРК <0,75 указывает на сравнительно более высокий риск сердечно-сосудистых событий и что вмешательство на функционально незначимых коронарных стенозах (ФРК $\geq 0,75$) не приводит к улучшению клинического прогноза [7].

Критерием включения в исследование FAME являлось наличие у больных ИБС многососудистого поражения (без вовлечения ствола левой коронарной артерии). В работу было включено 1005 пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы: в группе I ЧКВ проводились с учетом значения ФРК, а в группе II – лишь на основании результатов КАГ. По результатам исследования в группе I выявлено меньшее, чем в группе II количество имплантированных стентов: среднее количество стентов на пациента 1.9 ± 1.3 против 2.7 ± 1.2 , соответственно, $p < 0,001$. Кроме этого, в группе I по сравнению с группой II за два года отмечено достоверно меньшее число таких сердеч-

но-сосудистых событий как смертность и инфаркт миокарда: 8.4% против 12.9%, соответственно, $p=0.02$ [2]. Таким образом, исследование FAME доказало высокую прогностическую роль метода ФРК, а также достоверное уменьшение числа «необоснованных» ЧКВ при использовании метода ФРК.

Несколько позже были опубликованы итоги другой крупной работы Muller et al., в которую были включены 730 больных с пограничными стенозами проксимальной трети передней нисходящей артерии. Полученные данные также подтвердили, что в группе ЧКВ под контролем ФРК показатели сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) были достоверно ниже, чем в группе контроля, в которой вмешательства выполнялись лишь на основании данных КАГ [40].

В проведенном недавно крупном рандомизированном многоцентровом исследовании FAME II сравнивался двухлетний прогноз больных со стабильной ИБС, получающих оптимальную медикаментозную терапию ($n=441$), и больных после ЧКВ, проведенных с учетом результатов определения ФРК, также получающих оптимальную медикаментозную терапию ($n=447$). По полученным результатам в группе инвазивного лечения отмечалось достоверное снижение частоты экстренной реваскуляризации миокарда ($p<0,001$) [41]. В исследовании, проведенном ShiH. et al., пациенты с пограничными коронарными стенозами были разделены на основании результатов определения значения ФРК на две группы. В первой группе, в которую попали больные со значением $ФРК>0,75$, проводилась консервативная медикаментозная терапия, а во второй, куда были включены пациенты со значением $ФРК\leq 0,75$, выполнялись ЧКВ на исследуемых стенозах. По полученным результатам клинические исходы у пациентов в двух группах статистически значимо не различались [42]. В 2015 году были опубликованы данные мета-анализа, оценивающего ценность метода ФРК при принятии решения о целесообразности проведения ЧКВ и включившего в себя 7 исследований (49517 пациентов). Было подтверждено, что пациенты, у которых ЧКВ проводились с учетом измерения ФРК, имеют достоверно лучший клинический прогноз по первичным (MACE/MACE) и вторичным конечным точкам (смерть, ИМ, повторная реваскуляризация), чем пациенты, перенесшие ЧКВ, обоснованные лишь результатами КАГ [43].

В настоящее время метод ФРК занимает прочные позиции в международных клинических рекомендациях по реваскуляризации миокарда: класс рекомендаций – I и уровень доказательности – A по рекомендациям ЕОК от 2014 г., класс рекомендаций – IIa и уровень доказательности – A по рекомендациям ААС/АКК от 2011 г. [5, 6, 17].

В тоже время использование метода ФРК имеет ряд ограничений для применения в клинической практике. Так одно определение ФРК в среднем увеличивает эффективную дозу излучения на 2,8 мЗв, общее время процедуры на 7 мин и количество введенного контрастного вещества на 35 мл [44]. Однако, основное ограничение этой методики заключается в необходимости парентерального введения вазодилататора, что сопряжено с риском возникновения различных побочных эффектов от чувства «стеснения и жара» в грудной клетке до индукции жизнеугрожающих желудочковых нарушений ритма сердца [13, 30, 32, 33]. Кроме того, при многососудистом поражении коронарного русла необходимо повторное введение вазодилататора для оценки значимости отдельных стенозов, что приводит к еще большему увеличению времени исследования и нежелательно с точки зрения безопасности [30, 32, 33]. На-

конец, весьма важным моментом является относительно высокая стоимость некоторых вазодилататоров, прежде всего, аденозина. По этой причине ряду больных, несмотря на наличие показаний, определение ФРК не проводится. Так, по данным за 2010 год в США определение ФРК проводилось перед ЧКВ лишь в 6% случаев [45], во Франции за тот же период – в <1% случаев [46], а в РФ за 2013 год – в 0,4% случаев [47]. По результатам международного регистра, опубликованного в декабре 2014 года, специалисты по рентгенэндовакулярным методам диагностики и лечения оценивают значимость пограничных стенозов коронарных артерий в большинстве случаев (71%) лишь на основании визуальной оценки ангиограмм [48].

Модификации метода ФРК

Предпринимались неоднократные попытки модификации метода ФРК с целью повышения его точности и доступности. Одной из них было предложение измерять значение ФРК лишь в период диастолы, так как именно в диастолу происходит основной коронарный кровоток, а показатели гемодинамики в этот период имеют более стабильные значения. Указанная модификация ФРК получила название метод «диастолического ФРК» (англ. «diastolic fractional flow reserve»). Однако, исследование, посвященное данному методу, не выявило более высокой диагностической точности «диастолического ФРК» в сравнении с традиционным методом определения ФРК [49]. Другая модификация ФРК основана на измерении давления в конечный период диастолы (60 мс до появления зубца R) – метод «конечно-диастолического ФРК» (англ. end-diastolic fractional flow reserve). На сегодняшний день данной модификации ФРК посвящено одно исследование на моделях животных, по результатам которого указанный метод показал более высокую корреляцию методом ультразвукового измерения потока крови, чем традиционный ФРК [50]. К сожалению, полученные данные могут быть использованы лишь как основа для дальнейших исследований и их недостаточно для определения клинической ценности указанной модификации ФРК. В 2009 году Kocaman et al была предложена модификация ФРК, основанная на оценке разницы значения индекса ФРК, измеренного до и после введения вазодилататора, так называемая «дельта ФРК». Значение «дельта ФРК» способно отражать степень реактивности коронарного кровотока в исследуемой артерии в ответе на введение вазодилататора. Диагностическая ценность данного метода была исследована пока лишь в одном исследовании на 123 пациентах с пограничными коронарными стенозами. Результаты исследования указали на высокую согласованность методов «дельта ФРК» и традиционного ФРК, а также сопоставимость прогностической ценности. Однако, данная модификация ФРК показала на фоне высокой специфичности (95%) относительно низкую чувствительность (59%) [51]. Таким образом, все указанные выше модификации ФРК не упрощают проведение самого исследования при этом не превосходят традиционный метод измерения ФРК в точности.

Принципиально новый подход в измерении ФРК заключается в попытке оценивать скорость кровотока в коронарных артериях при помощи компьютерной томографии – КТ-ФРК. Высокий технический уровень развития компьютерной томографии (КТ) позволил не только конструировать высокоточные трехмерные модели сердца и сосудов, но и косвенно оценивать параметры гемодинамики. В основе данного метода

лежит моделирование кровотока в исследуемом сосуде на основании его трехмерной модели, общих параметров системного кровотока (ЧСС, АД) и физических законов гемодинамики [52]. Исследование DISCOVER-FLOW стало первой работой, в которой метод компьютерного определения ФПК и обычная контрастная КТ коронарных артерий сравнивались с традиционным инвазивным измерением ФПК при оценке функциональной значимости стенозов. По полученным результатам при использовании традиционного измерения ФПК в качестве условного стандарта диагностическая точность КТ-ФПК (84%; 95% ДИ 78–90%) существенно превосходила точность обычной контрастной КТ (59%; 95% ДИ 50–66%), соответственно [53]. В последующих двух крупных многоцентровых исследованиях DeFACTO и NXT, имеющих схожий дизайн, метод КТ-ФПК также показал превосходство над традиционной контрастной КТ коронарных артерий в точности оценки функциональной значимости стенозов [54, 55], в том числе при анализе подгруппы пациентов с пограничными стенозами [56]. Учитывая полученные результаты метод КТ-ФПК может быть рассмотрен как более безопасная альтернатива инвазивному методу определения ФПК, однако для широкого клинического внедрения требуются дальнейшие исследования, в том числе по сравнению с другими неинвазивными методами оценки значимости коронарных стенозов.

Метод МРК

Метод определения МРК (англ.: instantaneous wave-free ratio – iFR) был предложен для клинической практики более четырех лет назад и может стать альтернативой ФПК. Механизм и алгоритм проведения методов МРК и ФПК во многом аналогичен. При определении индекса МРК с помощью ФПК-проводника измеряется отношение давления дистальнее стеноза и в аорте, однако методика измерения давления при этом иная [57–59].

Если при расчете значения индекса ФПК давление оценивается во время всего сердечного цикла на фоне искусственно созданной гиперемии, то при измерении МРК – лишь в определенный период диастолы и без создания искусственной гиперемии [57–59]. В основе метода МРК лежит гипотеза, согласно которой в определенный момент диастолы значение микрососудистого сопротивления коронарного русла естественным образом является минимальным и стабильным (рис. 2) [57]. Данный период диастолы получил название «безволнового» периода («wave free period»). Таким образом, соотношение среднего давления в коронарной артерии дистальнее стеноза и в аорте, рассчитанное по специальному алгоритму именно в этот отрезок времени, может быть использовано для оценки функциональной значимости коронарного стеноза по аналогии с ФПК [57–59]. При этом ключевым преимуществом метода МРК в сравнении с ФПК является отсутствие необходимости в введении вазодилататора, что способствует снижению возможных перипроцедурных рисков, а также уменьшению экономических затрат на исследование [57, 58, 60–62]. Далее приведены примеры определения значения МРК у больных с пограничными стенозами коронарной артерии (см. рис. 3 и 4).

На сегодняшний день точность метода МРК изучалась в нескольких исследованиях, результаты которых противоречивы. В первой работе по определению диагностической ценности метода МРК, исследование ADVISE, в качестве условного стандарта использовался метод ФПК и в качестве одной из

основных гипотез было предположение о сопоставимости значений интракоронарного сопротивления в «безволновой» период и в момент искусственной гиперемии. Результаты исследования показали тесную корреляцию двух этих методов ($r=0,9$ при $p<0,05$) и высокую диагностическую точность МРК (чувствительность – 85%, специфичность – 91%) [57]. Однако, последующее исследование VERIFY, напротив, указало на слабую корреляцию между методами МРК и ФПК, а также на ошибочность суждения о сопоставимости значений интракоронарного сопротивления, измеренных на фоне искусственной гиперемии и в «безволновой» период [59]. Исследование, проведенное Johnsonetal, включившее в себя 1129 больных, также показало, что метод МРК не является полностью эквивалентным методу ФПК, а среднее диастолическое миокардиальное сопротивление не эквивалентно среднему сопротивлению при искусственной гиперемии [63]. На фоне такого яркого противоречия результатов весьма важным оказалось проведение исследования CLARIFY, в котором диагностическая точность метода МРК и ФПК сравнивались с методом определения «гиперемического стенотического сопротивления» (hyperemic stenosis resistance). Другой целью исследования было определение диагностической ценности МРК, измеренного на фоне введения вазодилататора. По полученным результатам при использовании метода «гиперемического стенотического сопротивления» в качестве условного стандарта диагностическая точность методов МРК и ФПК в определении функциональной значимости коронарных стенозов достоверно не различалась. Кроме этого измерение МРК на фоне искусственной гиперемии не привело к повышению точности метода [58]. Затем было проведено крупное многоцентровое нерандомизированное ретроспективное исследование RESOLVE, включившее в себя вышеуказанные исследования: ADVISE [57], VERIFY [59] и CLARIFY [58], а также работу Johnsonetal [63]. Исследование выявило умеренную корреляцию между значениями МРК и ФПК, в то время как диагностическая точность метода МРК составила 80%, однако диагностическая точность метода может быть существенно повышена (>90%) при условии исключения из анализа значений МРК в пределах 0,89–0,96 [60].

Таким образом, очевидно, что новый метод определения МРК не в состоянии полностью заменить традиционный метод расчета ФПК, но может стать его альтернативой. На основании данной концепции был предложен особый алгоритм инвазивной оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий – «гибридный протокол МРК/ФПК» (англ. «hybrid iFR-FFR approach»). Согласно данному протоколу в случае значения МРК более 0,93 стеноз коронарной артерии считается функционально незначимым, при значении менее 0,86 – значимым. При получении значений МРК, попадающих в интервал так называемой «серой зоны» (0,86–0,93), предложено определять ФПК по стандартному протоколу. Необходимость комбинирования нового метода с традиционным определением ФПК состоит в том, что при значениях в пределах «серой зоны» метод МРК существенно уступает в точности ФПК [61, 62].

Диагностическая ценность данного протокола была оценена в ряде исследований. Первым из них было исследование, проведенное PetracoR.etal, в котором прогностическая ценность положительного результата определения МРК (<0,86) составила 92%, а прогностическая ценность отрицательного результата определения МРК (>0,93) – 91%. При этом исполь-

Рис. 2. График изменения скорости кровотока, давления и сопротивления во время работы сердца.
А – сердечный цикл. Б – «безволновой» период.

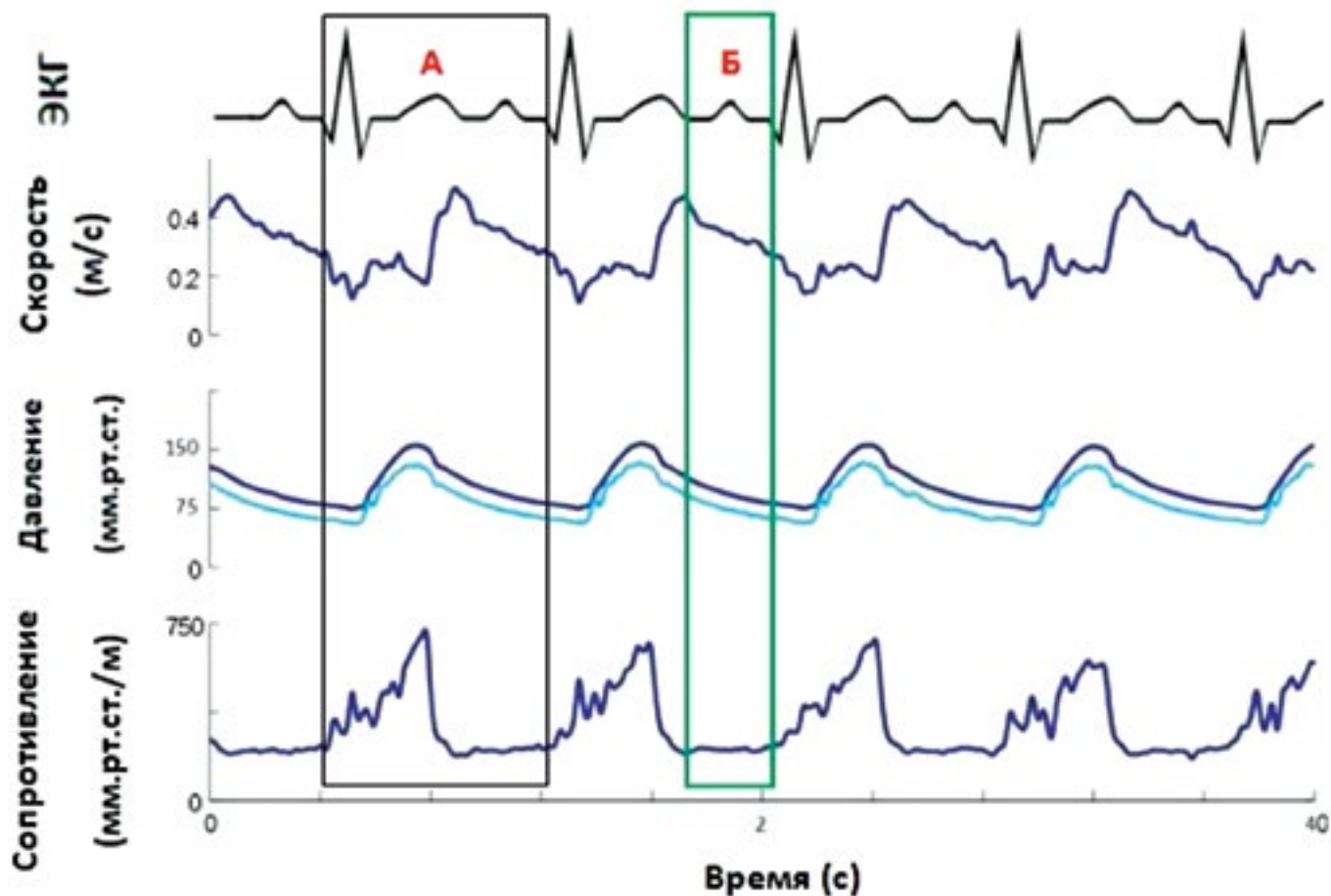
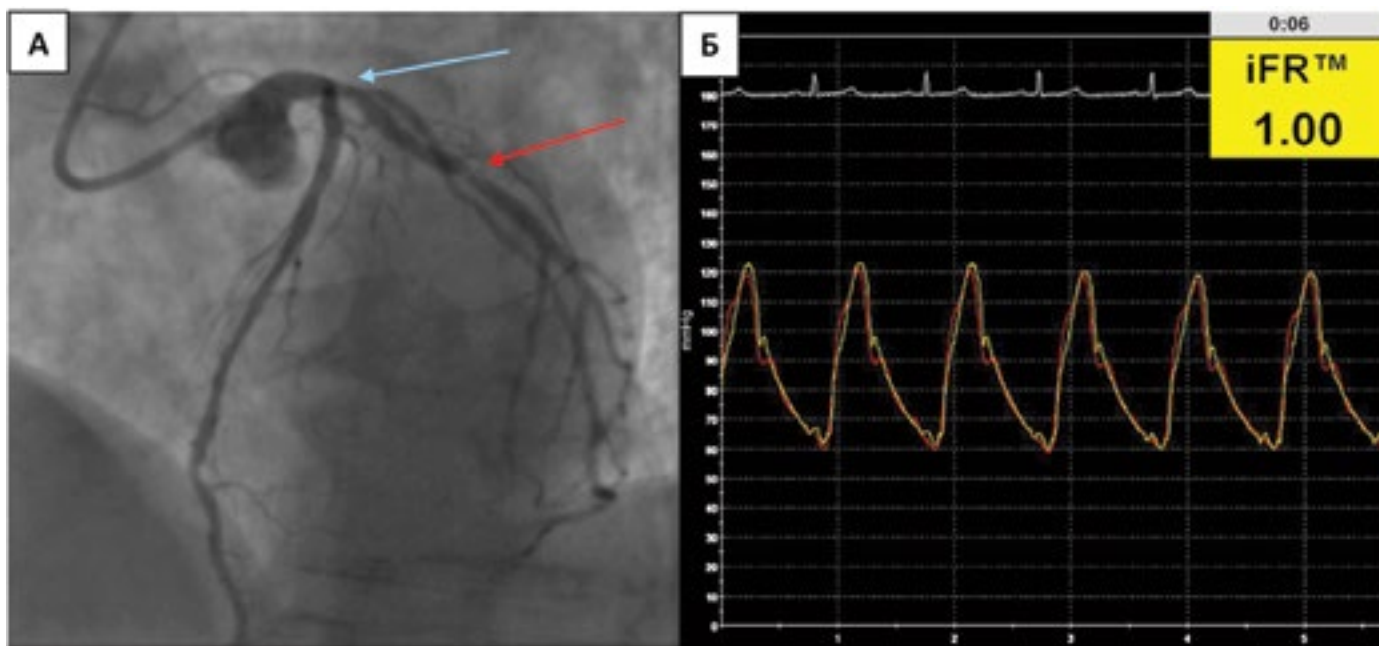
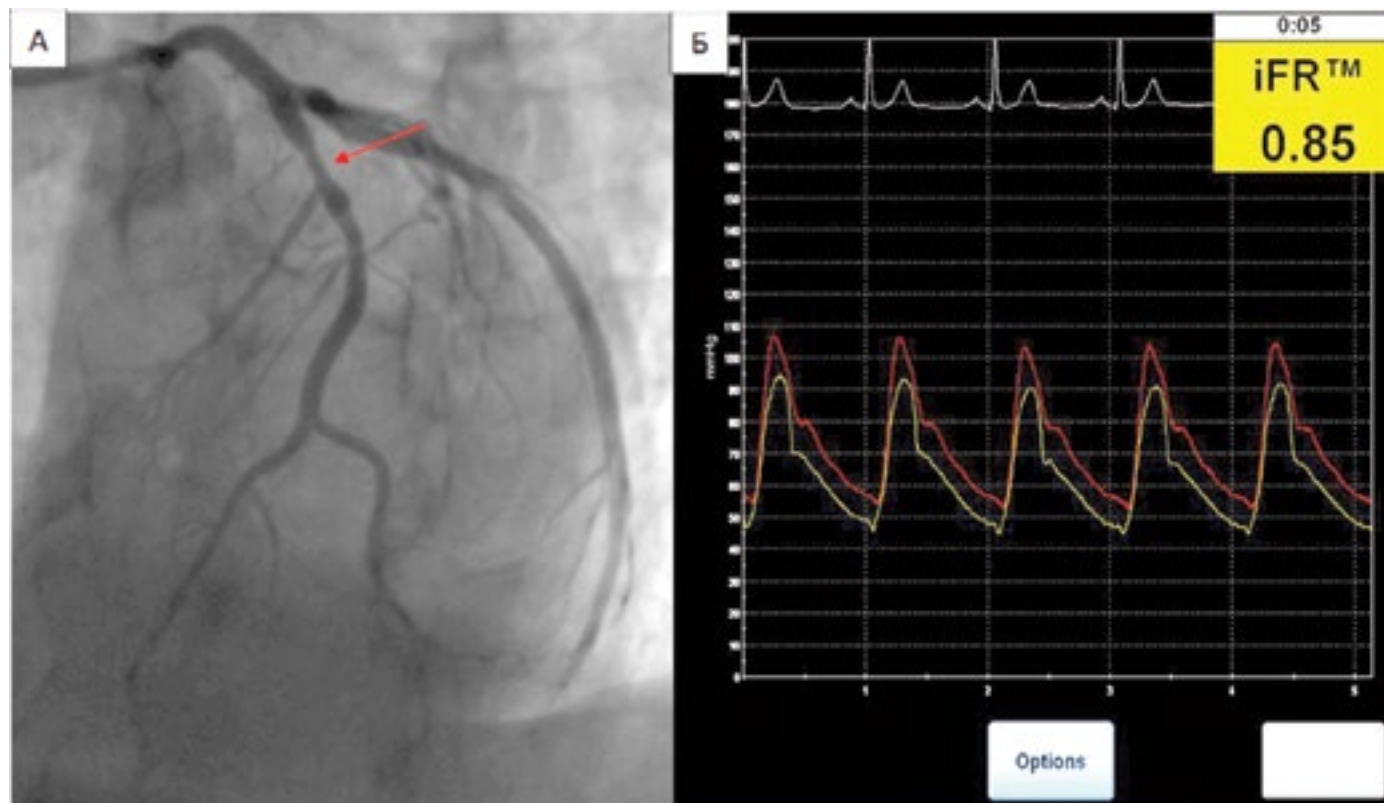


Рис. 3. Пример определения значения МРК у больного П. 56 лет.



Примечания: А) ангиограмма левой коронарной артерии; стрелками указаны два стеноза огибающей артерии: голубой стрелкой – 50% стеноз в проксимальном сегменте, красной стрелкой – 60% стеноз среднего сегмента; Б) результат определения значения индекса МРК (iFR), измеренного дистальнее двух указанных стенозов, равен 1,0.

Рис. 4. Пример определения значения МРК у больного к. 64 лет.



Примечания: А) ангиограмма левой коронарной артерии; красной стрелкой указан 60% стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии; Б) результат определения значения индекса МРК (iFR) дистальнее указанного стеноза – 0,85.

зование «гибридного протокола» позволило отказаться от проведения ФРК в 57% случаев [61]. Самым крупным исследованием, посвященным «гибридному протоколу МРК/ФРК» на сегодня является проспективное многоцентровое исследование ADVISE II. В данное исследование было включено 598 больных, имеющих коронарные стенозы пограничной степени тяжести (690 стенозов). Во всех случаях были последовательно определены значения МРК и ФРК. Интерпретация полученных результатов проводилась согласно «гибридному протоколу МРК/ФРК». По полученным результатам между значениями МРК и ФРК имеется достоверная тесная корреляция ($r=0,81$; $p<0,001$). Чувствительность и специфичность при изолированном использовании МРК с оптимальным пороговым значением 0,89 составили 73,0% и 87,8%, соответственно, в то время как при использовании МРК в рамках «гибридного протокола» – 90,7% и 96,2%, соответственно. При этом так называемый «гибридный протокол» позволил избежать введения вазодилататора у 65,1% больных [62].

С учетом вышеизложенного метод определения МРК в целом показал сопоставимую с методом ФРК диагностическую точность и имеет большой потенциал для широкого использования в рентгенэндоваскулярных лабораториях при планировании ЧКВ на пограничных стенозах коронарных артерий. Однако, окончательно судить об этом пока нельзя, так как в указанных исследованиях были получены неоднозначные результаты и метод МРК сравнивался лишь с другими инвазивными методами, в частности ФРК, а его полноценное сравнение с результатами неинвазивных методов выявления ишемии миокарда не проводилось. На сегодняшний день использование МРК рассматривается, прежде всего, в комбинации с ФРК в рамках «гибридного протокола»

Заключение:

В настоящее время определение ФРК является наиболее точным из инвазивных методов определения функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий. В тоже время технические сложности при создании искусственной гиперемии и сопутствующий этому относительно высокий риск осложнений ограничивает широкое внедрение данного метода в повседневную клиническую практику. Метод МРК имеет схожие с ФРК показатели диагностической точности и при этом обладает более благоприятным профилем безопасности. Учитывая это, внедрение МРК в клиническую практику способно повысить доступность инвазивных методов оценки функциональной значимости коронарных стенозов и снизить долю «необоснованных» ЧКВ.

Список литературы

1. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000—2011 гг. *Терапевтический архив* 2013; 4:4-10. / Oshhepkova E.V., Efremova Ju.E., Karpov Ju.A. Zabolevaemost' i smernost' ot infarkta miokarda v Rossijskoj Federacii v 2000—2011 gg. *Terapevticheskij arhiv* 2013; 4:4-10.
2. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease: 2-Year Follow-Up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *JACC*. 2010. Vol. 56, N 3. P. 177–184.
3. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34, N 38. P. 2949–3003.
4. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33, N 20. P. 2569–2619.
5. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 37. P. 2541-2619.
6. Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *JACC*. 2011. Vol. 58, N 24. P. 44–122.
7. Pijls N.H., van Schaardenburgh P., Manoharan G. et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. 5-Year Follow-Up of the DEFER Study. *JACC*. 2007. Vol. 49, N 21. P. 2105-2111.
8. Folland E.D., Vogel R.A., Hartigan P. et al. Relation between coronary artery stenosis assessed by visual, caliper, and computer methods and exercise capacity in patients with single-vessel coronary artery disease. The Veterans Affairs ACME Investigators. *Circulation*. 1994. Vol. 89, N 5. P. 2005-2014.
9. Topol E.J., Nissen S.E. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 8. P. 2333-2342.
10. Christou M.A., Siontis G.C., Katritsis D.G., Ioannidis J.P. Meta-analysis of fractional flow reserve versus quantitative coronary angiography and noninvasive imaging for evaluation of myocardial ischemia. *Am. J. Cardiol.* 2007. Vol. 99, N 4. P. 450–456.
11. Beauman G.J., Vogel R.A. Accuracy of individual and panel visual interpretations of coronary arteriograms: implications for clinical decisions. *JACC*. 1990. Vol. 16, N 1. P. 108-113.
12. Иванов В.А., Белякин С.А., Витязев С.П. и др. Алгоритм принятия решений при выявлении пограничных поражений коронарного русла. *Диагностическая и интервенционная кардиология* 2013; Том 7 №3:109-116. / Ivanov V.A., Beljakin S.A., Vitjazev S.P. i dr. Algoritm prinjatija reshenij pri vyjavlenii pogranichnyh porazhenij koronarnogo rusla. *Diagnosticheskaja i intervencionnaja kardiologija* 2013; Tom 7 №3:109-116.
13. Gould K.L., Lipscomb K., Hamilton G.W. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1974. Vol. 33, N 1. P. 87–94.
14. Gould K. I., Kirkeeide R. L., Buchi M. Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *JACC*. 1990. Vol. 15, N 2. P. 459–474.
15. Miller D.D., Donohue T.J., Younis L.T. et al. Correlation of 99mTc sestamibi myocardial perfusion imaging with angiographically intermediate coronary artery stenoses. *Circulation*. 1994. Vol. 89, N 5. P. 2150–2160.
16. Nitenberg A., Antony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur. Heart J.* 1995. Vol. 16 N 1. P. 7-21.
17. Lotfi A., Jeremias A., Fearon W.F. et al. Expert Consensus Statement on the Use of Fractional Flow Reserve, Intravascular Ultrasound, and Optical Coherence Tomography: A Consensus Statement of the Society of Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 83, N 4. P. 509-518.
18. Мовсесянц М.Ю., Покатилов А.А., Прямиков А.Д. и др. Измерение фракционного резерва кровотока при поражении коронарных артерий. *Сердце: Журнал для практикующих врачей* 2010; 3:145-149. / Movsesjanc M.Ju., Pokatilov A.A., Prjamikov A.D. i dr. Izmerenie frakcionnogo rezerva krovotoka pri porazhenii koronarnyh arterij. *Serdce: Zhurnal dlja praktikujushhih vrachej* 2010; 3:145-149.
19. Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока. *Кардиология*. 2012; 8: 66-71. / Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A.N. Ocenka frakcionnogo rezerva koronarnogo krovotoka. *Kardiologija*. 2012; 8: 66-71.
20. Pijls N.S., van Son J.A., Kirkeeide R.L. et al. Experimental basis of determining maximum coronary, myocardial, and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American Heart Association. Circulation*. 1993. Vol. 87, N 4. P. 1354-1367.
21. De Bruyne B., Pijls N.H., Paulus W.J. et al. Transstenotic coronary pressure gradient measurement in humans: in vitro and in vivo evaluation of a new pressure monitoring angioplasty guide wire. *JACC*. 1993. Vol. 22, N 1. P. 119–126.

22. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / Ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса. Перевод с английского под редакцией чл.-кор. РАМН Е.В. Шляхто. Москва. «ГЭОТАР-Медиа», 2011. С. 263-273. / *Bolezni serdca i sosudov. Rukovodstvo Evropejskogo obshhestva kardiologov / Red. A. Dzjhona Kjemma, Tomasa F. Ljushera, Patrika V. Serruisa. Perevod s anglijskogo pod redakciej chl.-kor. RAMN E.V. Shljahto. Moskva. «GJeOTAR-Media», 2011. S. 263-273.*
23. De Bruyne B., Bartunek J., Sys S.U. et al. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and functional flow reserve. *Circulation* 2001. Vol. 94, N 8. P. 1842-1849.
24. Bech G.J., De Bruyne B., Pijls N.H. et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001. Vol. 103, N 24. P. 2928-2934.
25. De Bruyne B., Pijls N.H., Bartunek J. et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. *Circulation*. 2001. Vol. 104, N 2. P. 157-162.
26. Marques K.M., Knaapen P., Boelaard R. et al. Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements. *J. Nucl. Med.* 2007. Vol. 48, N12. P. 1987-1992.
27. О.В. Бритвина. Значимость определения фракционного резерва кровотока в оценке эффективности и оптимизации эндоваскулярного лечения бифуркационных поражений коронарных артерий. *Современные технологии в медицине 2010; 4:92-95.* / O.V. Britvina. *Znachimost' opredelenija frakcionnogo rezerva krovotoka v ocenke jeffektivnosti i optimizacii jendovaskuljarnogo lechenija bifurkacionnyh porazhenij koronarnyh arterij. Sovremennye tehnologii v medicine 2010; 4:92-95.*
28. Kim H.L., Koo B.K., Nam C.W. et al. Clinical and Physiological Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Serial Stenoses Within One Coronary Artery. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012. Vol. 5, N 10. P. 1013-1018.
29. Pijls N.H., Klauss V., Siebert U. et al. Coronary pressure measurement after stenting predicts adverse events at follow-up: a multicenter registry. *Circulation*. 2002. Vol. 105, N 25. P. 2950-2954.
30. De Bruyne B., Pijls N.H., Barbato E. et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 14. P. 1877-1883.
31. Pijls N.H., De Bruyne B., Peels K. et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 334, N 26. P.1703-1708.
32. Wilson R.F., White C.W. Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation*. 1986. Vol. 73, N 3. P. 444-451.
33. Van der Voort P.H., van Hagen E., Hendrix G. et al. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Catheter. Cardiovasc. Diagn.* 1996. Vol. 39, N 2. P. 120-125.
34. Kracsó B., Garai I., Barna S. et al. Relationship between reversibility score on corresponding left ventricular segments and fractional flow reserve in coronary artery disease. *Anatol. J. Cardiol.* Vol. 15, N 6. P. 469-474.
35. Stuijzand W.J., Uusitalo V., Kero T. et al. Relative flow reserve derived from quantitative perfusion imaging may not outperform stress myocardial blood flow for identification of hemodynamically significant coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2015. Vol. 8, N 1. P. 1-8.
36. Takagi A., Tsurumi Y., Ishii Y. et al. Clinical Potential of Intravascular Ultrasound for Physiological Assessment of Coronary Stenosis Relationship Between Quantitative Ultrasound Tomography and Pressure-Derived Fractional Flow Reserve. *Circulation*. 1999. Vol. 100, N 3. P. 250-255.
37. Bartunek J., Van Schuerbeeck E., De Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79, N 4. P. 478-481.
38. De Bruyne B., Bartunek J., Sys S.U., Heyndrickx G.R. Relation between myocardial fractional flow reserve calculated from coronary pressure measurements and exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 1. P. 39-46.
39. Watkins S., McGeoch R., Lyne J. et al. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant 104 coronary heart disease. *Circulation*. 2009. Vol. 120, N 22. P. 2207-2213.
40. Muller O., Mangiacapra F., Ntalianis A. et al. Long-term follow-up after fractional flow reserve-guided treatment strategy in patients with an isolated proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011. Vol. 4, N 11. P. 1175-1182.
41. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367, N 11. P. 991-1001.
42. Shi H., Lee C.H., Chan M.Y. et al. Long-term Outcomes of Medical Therapy Versus Coronary Revascularisation in Patients with Intermediate Stenoses Guided by Pressure Wire. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2015. Vol. 45, N 5. P. 157-163.
43. Zhang D., Lv S., Song X. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Heart*. 2015. Vol. 101, N 6. P. 455-462.
44. Ntalianis A., Trana C., Muller O. et al. Effective radiation dose, time, and contrast medium to measure fractional flow reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010 Vol. 3, N 8. P. 821-827.
45. Dattilo P.B., Prasad A., Honeycutt E. et al. Contemporary patterns of fractional flow reserve and intravascular ultrasound use among patients undergoing percutaneous coronary intervention in the United States: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 60, N 22. P. 2337-2339.

46. Puymirat E., Muller O., Sharif F. et al. Fractional flow reserve: Concepts, applications and use in France in 2010. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 103, N 11-12. P. 615—622.
47. Бокерия Л.А., Алекиян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2014. С. 66. / Bokerija L.A., Alekjan B.G. Rentgenjendovaskuljarnaja diagnostika i lechenie zabolevanij serdca i sosudov v Rossijskoj Federacii. М.: NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2014. С. 66.
48. Toth G.G., Toth B., Johnson N.P. et al. Revascularization decisions in patients with stable angina and intermediate lesions: results of the international survey on interventional strategy. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 7, N 6. P. 751-759.
49. Abe M., Tomiyama H., Yoshida H., Doba N. Diastolic Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Moderate Coronary Artery Stenoses: comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation.* 2000. Vol. 102, N 19. P. 2365-2370.
50. Chalyan D.A., Zhang Z., Takarada S., Molloy S. End-Diastolic Fractional Flow Reserve Comparison With Conventional Full-Cardiac Cycle Fractional Flow Reserve. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2014. Vol. 7, N 1. P. 28-34.
51. Kocaman S.A., Sahinarslan A., Arslan U., Timurkaynak T. The delta fractional flow reserve can predict lesion severity and long-term prognosis. *Atherosclerosis.* 2009. Vol. 203, N 1. P. 178-184.
52. Taylor C.A., Fonte T.A., Min J.K. Computational Fluid Dynamics Applied to Cardiac Computed Tomography for Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve. *Scientific Basis. JACC.* 2013. Vol. 61, N 22. P. 2233-2241.
53. Koo B. K., Erglis A., Doh J. H. et al. Diagnosis of ischemia-causing coronary stenoses by noninvasive fractional flow reserve computed from coronary computed tomographic angiograms. Results from the prospective multicenter DISCOVER-FLOW (Diagnosis of Ischemia-Causing Stenoses Obtained Via Noninvasive Fractional Flow Reserve) study. *JACC.* 2011. Vol. 58, N 19. P. 1989-1997.
54. Min J.K., Leipsic J., Pencina M.J. et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA.* 2012. Vol. 308, N 12. P. 1237-1245.
55. Nørgaard B.L., Leipsic J., Gaur S. et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps). *JACC.* 2014. Vol. 63, N 12. P. 1145-1155.
56. Nakazato R., Park H.B., Berman D.S. et al. Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Computed Tomography Angiography for Coronary Lesions of Intermediate Stenosis Severity Results From the DeFACTO Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013. Vol. 6, N 6. P. 881-889.
57. Sen S., Escaned S., Iqbal S. et al. Development and Validation of a New Adenosine-Independent Index of Stenosis Severity From Coronary Wave-Intensity Analysis Results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) Study. *JACC.* 2012. Vol. 59, N 15. P. 1392-1402.
58. Sen S., Kaleab N., Asrress M.A. et al. Diagnostic Classification of the Instantaneous Wave-Free Ratio Is Equivalent to Fractional Flow Reserve and Is Not Improved With Adenosine Administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *JACC.* 2013. Vol. 61, N 13. P. 1409-1420.
59. Berry C., van 't Veer M., Witt N. et al. VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice). A Multicenter Study in Consecutive Patients. *JACC.* 2013. Vol. 61, N 13. P. 1421-1427.
60. Jeremias A., Maehara A., Généreux P. et al. Multicenter Core Laboratory Comparison of the Instantaneous Wave-Free Ratio and Resting Pd/Pa with Fractional Flow Reserve: The RESOLVE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Apr 8;63(13):1253-1261.
61. Petraco R., Park J.J., Sen S. et al. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularization. *Eurointervention.* 2013. Vol. 8, N 10. P. 1157-1165.
62. Escaned J., Echavarría-Pinto M., García-García H.M. et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc. Interv.* 2015. Vol. 8, N 6. P. 824-833.
63. Johnson N.P., Kirkeeide R.L., Asrress K.N. et al. Does the Instantaneous Wave-Free Ratio Approximate the Fractional Flow Reserve? *JACC.* 2013. Vol. 61, N 13. P. 1428-1435.

РЕАКТИВНАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ У БОЛЬНЫХ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ЛЕЧЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ТИПА 5

Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т.

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

REACTIVE PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH DIASTOLIC HEART FAILURE, THE POSSIBILITY OF ITS TREATMENT USING THE INHIBITORS PHOSPHODIESTERASE TYPE 5

Gavryushina S.V., Ageev F.T.

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

АННОТАЦИЯ

Диастилическая сердечная недостаточность (ДСН) - это тяжёлое заболевание с неблагоприятным прогнозом, на долю которой приходится до 50% всех случаев сердечной недостаточности. До настоящего времени продолжается поиск лекарственных препаратов, которые позволили бы улучшить прогноз и состояние больных с ДСН. Примерно в трети случаев ДСН осложняется развитием легочной гипертонии (ЛГ), в формирование которой принимает участие «реактивный» компонент за счет структурной перестройки лёгочных сосудов и спазма лёгочных артериол, механизм «включения» которого до конца не изучен. Его устранение может привести к снижению давления в легочной артерии, улучшить клиническое и функциональное состояние этих больных. Это возможно сделать с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы-5.

Ключевые слова: *диастолическая сердечная недостаточность, реактивная легочная гипертония, ингибитор фосфодиэстеразы-5.*

ABSTRACT

Diastolic heart failure (DHF) - a serious disease with unfavorable prognosis, which accounts for 50% of all cases of heart failure. Until now, the search continues for drugs that would improve the prognosis and the condition of patients with DHF. About a third of the DHF is complicated by the development of pulmonary hypertension (PH), the formation of which involves "reactive" component due to the restructuring of pulmonary vascular spasm and pulmonary arterioles; the mechanism of "inclusion" tutorage is not fully understood. Its removal can lead to a significant reduction of pulmonary artery pressure; improve clinical and functional status of these patients. This is possible by a inhibitor phosphodiesterase-5 sildenafil.

Keywords: *diastolic heart failure, reactive pulmonary hypertension, an inhibitor phosphodiesterase-5.*

Сведения об авторах

Агеев
Фаиль Таипович

д.м.н. проф. руководитель Научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

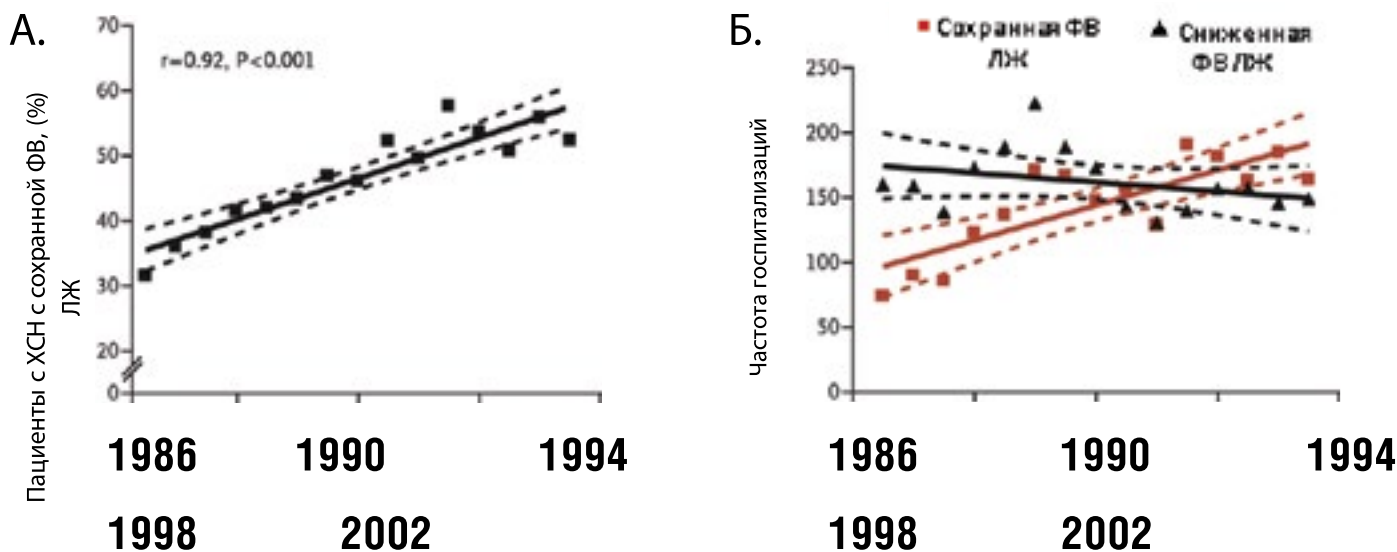
Ответственный за связь
с редакцией:
Гаврюшина
Светлана Валерьевна

кардиолог Научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15 а, тел 8-495-414-62-27, swetgaw@yandex.ru

Рисунок 1. Распространённость и частота госпитализаций пациентов с ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [3]

А. Распространённость ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

Б. Сравнение уровня госпитализаций у больных с ХСН с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ.

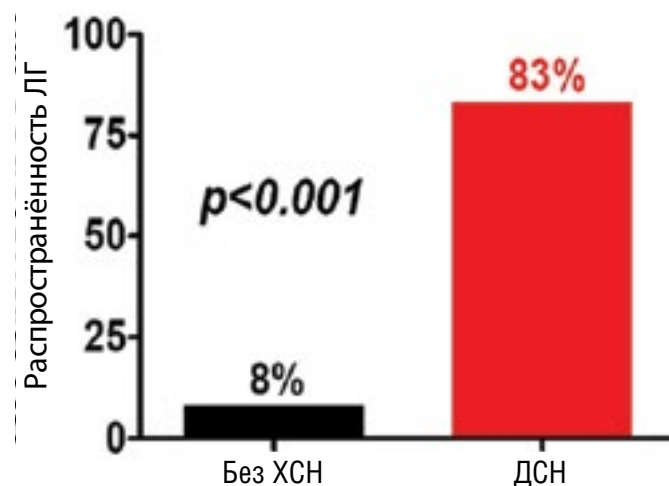


Хроническая сердечная недостаточность (ХСН), несмотря на определённые достижения в области изучения ее патогенеза, клинической картины и лечения, по-прежнему привлекает к себе повышенное внимание кардиологов в связи с высоким уровнем распространенности, инвалидизации и смертности населения от недостаточности кровообращения. В последние годы представления клиницистов о приоритетных патогенетических механизмах развития ХСН существенно изменились. Если раньше главной причиной возникновения и прогрессирования ХСН считалось снижение сократительной (систолической) функции сердца, то в последние годы самое пристальное внимание привлечено к нарушению способности миокарда к расслаблению – диастолической функции (ДФ) сердца. Актуальность изучения диастолической сердечной недостаточности (ДСН), именуемой в последние годы ХСН с сохранной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), определяется ее высокой медико-социальной значимостью, так как распространённость составляет около 50% от общего числа случаев ХСН [1]. Ежегодная смертность больных с ДСН колеблется от 1,3 до 17,5%, пятилетняя выживаемость составляет порядка 70%, а риск повторных госпитализаций такой же, как и у больных с систолической сердечной недостаточностью (ССН) [2-4]. Более того, уже в ближайшие десятилетия эти группы, возможно, сравняются по уровню смертности, поскольку у больных с ДСН, в отличие от больных с ССН, прогноз несколько не улучшается, что связано с отсутствием эффективных средств лечения этого заболевания (рисунок 1) [5-6].

Одним из частых осложнений ДСН (в 50-80% случаев) является вторичная лёгочная гипертензия (ЛГ), обусловленная патологией левых отделов сердца (группа 2 классификации ЛГ) (рисунок 2) [7-8], в основе развития которой лежит повышение давления в левом предсердии (ЛП), как следствие длительно существующей выраженной ДД ЛЖ. ЛГ является чётко установленным фактором риска смерти как при систолической [9-10], так и ДСН [7] при этом при сопоставимой степени ЛГ прогноз хуже именно у больных с ДСН [11].

Первоначально рост давления в лёгочной артерии (ЛА)

Рисунок 2. Распространённость ЛГ у больных с ДСН [7]

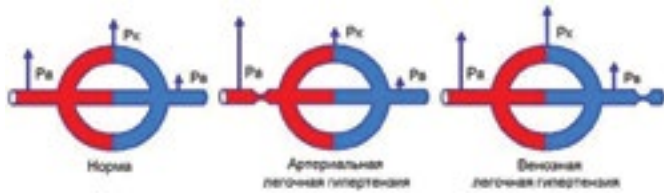


идёт параллельно росту давления в ЛП, что может в течение длительного времени поддерживать транслёгочный градиент давления (ТЛГД) и, следовательно, лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС) в пределах нормальных значений (<15 мм рт. ст. и <3 ед. Вуда соответственно) [12-13]. Такой тип ЛГ носит название пассивной ЛГ (рисунок 3). Именно в этот период гемодинамическая разгрузка сердца является наиболее эффективной, так как по мере снижения давления в левых отделах сердца будет происходить сопоставимое снижение давления и в ЛА [14-15].

Однако при длительно существующем выраженном повышении давления в ЛП отмечается диспропорциональный рост давления в ЛА за счёт присоединения реактивного компонента, выраженность которого может варьировать в широких пределах. Это приводит к росту ТЛГД (>15 мм рт. ст.) и ЛСС (>3 ед. Вуда) и развитию так называемого реактивного типа ЛГ (рисунок 3) [12,16-17].

В основе реактивного сосудистого компонента лежат повышение тонуса легочных артериол и структурная перестройка сосудов легких: снижение эластичности и гипертрофия

Рисунок 3.



мышечного слоя легочных сосудов, разрастание фиброзной ткани сосудистой стенки [18-19]. Указанные изменения главным образом обусловлены эндотелиальной дисфункцией (ЭД) сосудов: снижением выработки оксида азота (NO), нарушением метаболизма простагландинов и повышением активности эндотелина-1 в эндотелии лёгочных сосудов [20-21].

Подразделение ЛГ на типы весьма условно, поскольку оба они являются последовательными стадиями одного и того же патофизиологического процесса. Все больные с ДСН и ЛГ проходят через стадию «пассивного» повышения давления в лёгочной артерии, и со временем лишь у части из них происходит развитие реактивной ЛГ. При этом предугадать пусковой механизм, а также то, у каких больных он «включится» сложно. Можно предположить, что чем выше систолическое давление в лёгочной артерии (СДЛА), тем выше и вероятность формирования реактивной ЛГ. Кроме того, чаще всего развитие реактивного компонента происходит при длительном и выраженном (>20-25 мм рт.ст.) повышении давления в левом предсердии [22], которое, в свою очередь, зависит от тяжести диастолической дисфункции левого желудочка. Но для более точной оценки требуется расчёт ТЛГД и ЛСС.

Стойкая вазоконстрикция, присоединившаяся органическая структурная перестройка сосудистой стенки и, как следствие, повышение ЛСС приводит к стабилизации реактивной ЛГ. Данные изменения способствуют присоединению систолической, а в дальнейшем и диастолической дисфункции правого желудочка (ПЖ). Все это приводит к развитию застойных явлений по большому кругу кровообращения и ускорению прогрессирования ХСН.

Диагностика реактивного компонента ЛГ имеет очень важное значение, поскольку именно от этого зависит тактика лечения больных с ЛГ. Если при отсутствии реактивного компонента эффективным будет гемодинамическая разгрузка сердца (например, с помощью петлевых диуретиков) [14], то для того, чтобы привести к адекватному снижению СДЛА при реактивной ЛГ, требуется, прежде всего, устранить реактивный компонент, то есть снять спазм лёгочных артериол и добиться реверсии структурной перестройки лёгочных сосудов. В связи с чем, внимание ученых всего мира направлено на поиск лекарственных препаратов, способных решить обе выше поставленные задачи. Клинические исследования в данном направлении проводилось преимущественно зарубежными авторами. В нашей стране к настоящему времени большее внимание было уделено вопросам патогенеза ЛГ [23], возможностям диагностики и лечения идиопатической ЛАГ [24], ЛГ, связанных с заболеваниями соединительной ткани [25], ЛГ вследствие заболеваний легких [26] и хронической тромбоэмболической ЛГ [27].

Теоретически устранение реактивного компонента ЛГ осуществимо с помощью применения «классических» лёгочных артериоларных вазодилаторов: аналогов простаглицина, блокаторов кальциевых каналов (БКК), антагонистов рецепто-

ров эндотелина (АПЭ), ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5).

Однако у больных с реактивной ЛГ и ДСН изолированное устранение только реактивного компонента без сопутствующего адекватного снижения давления в ЛП чревато резким повышением венозного лёгочного давления с развитием отёка лёгких.

Попытки клинического применения «чистых» лёгочных артериоларных вазодилаторов, таких как АПЭ и аналогов простаглицина у больных с ХСН оказались неудачными.

Так в исследование FIRST (Califf RM. et al. 1997 г.) [28], оценивалось влияние инфузии эппростенола у больных с тяжелой ССН III-IV ФК, фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$ (n = 471) в средней дозе 4,0 нг/кг/мин в течение 24 недель. Несмотря на значительное увеличение сердечного индекса (СИ) (с 1,81 до 2,61 л/мин/м²), снижение давления заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) (от 24,5 до 20,0 мм рт. ст.) и ЛСС (от 20,76 до 12,33 ед. Вуда), исследование было прекращено досрочно из-за тенденции к повышению риска смерти больных, получавших эппростенол.

В исследовании REACH-1 (Mylona, P. et al. 1999 г.) [29], оценивалось влияние терапии АПЭ бозентаном у пациентов с тяжелой ССН III-IV ФК по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (n = 370) с постепенным титрованием суточной дозы до 500 мг/сутки в течение 24 недель. Работа также была прервана досрочно в связи с тенденцией к бессимптомному повышению уровня печеночных трансаминаз у больных, принимающих бозентан.

В исследовании ENABLE (Kalra PR et al. 2002 г.) [30] также оценивалось воздействие бозентана у больных с тяжелой ССН, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, (n = 1613) в фиксированной суточной дозе 250 мг в течение 9 месяцев. Исследование было прекращено досрочно в связи с утяжелением течения ХСН и увеличением количества госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в группе пациентов, находящихся на терапии исследуемым препаратом.

В еще одной работе Kaluski E. et al. 2003 г. [31] оценивалось влияние терапии бозентаном с фиксированной суточной дозой 250 мг у выше представленной категории больных с тяжелой ССН и вторичной «левосторонней» ЛГ (СДЛА ≥ 40 мм рт. ст.) (n = 94) в течение 20 недель. Результаты исследования не показали значительных улучшений эхокардиографических показателей у больных, находящихся на терапии бозентаном в сравнение с группой, принимающих плацебо. У них также отмечалось утяжеление течения ХСН, требующее отмены препарата и повторных госпитализаций.

В исследовании EARTH (Anand I. et al. 2004 г.) [32] оценивалась терапия АПЭ дарузентаном в дозах 10, 25, 50, 100 и 300 мг в сутки в течение 24 недель у больных с тяжелой ССН, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (n = 642). Несмотря на то, что переносимость препарата субъективно была относительно удовлетворительной, результаты работы достоверно не показали улучшения клинических симптомов ХСН, также не было получено данных о признаках обратного ремоделирования сердца у пациентов, находящихся в группе терапии дарузентаном в сравнение с плацебо. К тому же к шестому месяцу наблюдения отмечалась тенденция к утяжелению течения ХСН у 11,1% больных, 4,7% умерли в ходе наблюдения.

Результаты представленных исследований подтверждают тот факт, что лечение реактивной ЛГ у больных с ДСН должно предусматривать воздействие не только на реактивный лёгочный компонент, но и на нарушенную ДФ ЛЖ.

Vessix™

Система для денервации почечных артерий



- Стабильная аппозиция биполярных электродов к сосудистой стенке
- Расположение электродов по спирали на баллонном катетере – для оптимального эффекта денервации почечных артерий
- 6 точек абляции за одну аппликацию
- Короткое воздействие (30 сек.) мощностью ≤ 1 Вт
- Автоматический контроль каждой пары электродов
- Максимальный комфорт пациента и хирурга
- Доказанный результат (на основании исследования REDUCE HTN)

на правах рекламы

Cardiomedics

ООО «Кардиомедикс»:
101000, Москва,
Покровский бульвар, д. 4/17,
стр. 1, офис 40,
тел. +7 (495) 935 84 71
info@cardiomedics.ru
www.cardiomedics.ru

Несмотря на широкий спектр лекарственных препаратов, эффективных у больных с систолической дисфункцией (СД) (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты альдостерона (АА)), в настоящее время отсутствует убедительная доказательная база улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического лечения у пациентов с ДД и ДСН [33-34], что объясняется принципиально иными механизмами развития этого заболевания по сравнению с ССН. Чётких рекомендаций и схем лечения таких больных в настоящее время не существует, а медикаментозная терапия носит скорее предположительный характер и сводится к лечению основного заболевания. Несмотря на то, что в отдельных клинических исследованиях было показано положительное воздействие некоторых классов лекарственных препаратов на показатели ДФ ЛЖ, регресс гипертрофии ЛЖ, функциональный статус больных, а также риск повторных госпитализаций по поводу обострения ХСН [14, 35-40], во всем мире по-прежнему продолжается активный поиск лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность в вопросе снижения смертности этих больных.

На сегодняшний день одним из многообещающих классов лекарственных препаратов, имеющих предпосылки устранения как реактивного компонента ЛГ со снижением давления в ЛА, так и положительного воздействия на ДФ ЛЖ являются ИФДЭ-5.

Все три ИФДЭ-5 силденафил, тадалафил и варденафил вызывают значимую вазодилатацию легочных сосудов [41]. Силденафил является активным пероральным сильнодействующим селективным ИФДЭ-5. Многочисленные исследования сообщают о благоприятном влиянии силденафила при идиопатической ЛАГ, ЛГ, связанных с заболеваниями соединительной ткани, ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца и хронической тромбоэмболической ЛГ [42-43]. Тадалафил – селективный ИФДЭ-5 оказывает значительно более продолжительное действие, чем силденафил; варденафил — более сильный и более селективный ИФДЭ-5, чем силденафил и тадалафил. Однако тадалафил и варденафил, кроме эффективности у больных с эректильной дисфункцией, доказали свою состоятельность лишь в немногочисленных клинических исследованиях у больных с идиопатической ЛАГ [44-45]. В отличие от силденафила, работ по оценке эффективности данных препаратов у больных с ХСН и нарушенной ДФ ЛЖ не проводилось.

Силденафил обладает многочисленными сердечно-сосудистыми плейотропными эффектами, реализующимися через повышение уровня циклического гуанилатмонофосфата (ц-ГМФ) – вторичного мессенджера для внутриклеточных эффектов мозгового натрийуретического пептида (BNP) и NO. В связи с чем, универсальный механизм BNP/NO/ц-ГМФ ИФДЭ-5 может иметь большое значение при воздействии именно на нарушенную ДФ ЛЖ (рисунок 4).

Эффекторным белком для ц-ГМФ является ц-ГМФ-зависимая протеинкиназа, концентрация которой регулируется через разрушение ц-ГМФ с помощью ФДЭ-5. В норме миокардиальная ФДЭ-5 экспрессируется в небольшом количестве, однако, при окислительном стрессе и ГЛЖ, связанной с перегрузкой давлением ЛЖ (оба состояния характерны для ДСН) экспрессия ФДЭ-5 значительно возрастает. Пониженная экспрессия ц-ГМФ-зависимой протеинкиназы способству-

Рисунок 4. Механизм действия ИФДЭ-5



ет снижению NO/ц-ГМФ-зависимой регуляции кальциевого транспорта в гипертрофированном кардиомиоците, что может быть пусковым механизмом в развитии гипертрофии миокарда, например, при АГ. Поэтому применение ИФДЭ-5 в данных условиях может быть вполне обоснованным.

Так, Takimoto E. et al. (2005 г.) [46] в экспериментальной работе на мышцах с искусственно созданной гипертрофией сердца было показано, что у животных, получавших 100 мкг/кг/сут силденафила, выраженность гипертрофии была вдвое меньше, по сравнению с мышцами, не получавшими терапию силденафилом. Кроме того, спустя 9 недель с момента начала приема ИФДЭ-5 было отмечено уменьшение выраженности фиброза (на 67%) и гипертрофии миокарда, улучшение сократительной функции ЛЖ. По данным экспериментальной работы Nagendran J. et al. 2007 г. [47], терапия силденафилом приводила к обратному ремоделированию правых отделов сердца, уменьшению размеров ПЖ на 30,8% и правого предсердия (ПП) на 35%.

Рядом исследователей проводились попытки присоединения силденафила в дополнение к средствам стандартной терапии у пациентов с ХСН, что продемонстрировало улучшение клинической картины, возрастание толерантности к физической нагрузке, развитие реверсии гипертрофии миокарда ЛЖ, улучшение сократительной функции сердца с оптимизацией эндотелиальной функции и легочного кровообращения. Важно отметить, что во всех этих исследованиях терапия ИФДЭ-5 силденафилом была абсолютно безопасной.

Так Vocchi E.A. et al. (2002 г.) [48] в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании оценивали влияние терапии фиксированной дозой силденафила 50 мг/сутки у больных с ССН II и III ФК по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (n = 23). У пациентов, находящихся на терапии ИФДЭ-5 отмечалась тенденция к уменьшению прироста ЧСС во время теста шестиминутной ходьбы (Т6МХ), увеличилась пиковая концентрация кислорода во время выполнения физической нагрузки.

Ученые из Миланского университета Guazzi et al. [49] так же оценивали влияние применения силденафила в фиксированной дозе 50 мг три раза в сутки у пациентов с тяжелой ССН, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ (n = 45) в течение 1 года. В группе силденафила как через 6 месяцев, так и через 12 месяцев после начала терапии отмечалось улучшение как систолической, так и ДФ ЛЖ, наблюдалось обратное ремоделирование ЛП, уменьше-

ние массы миокарда ЛЖ. Важно отметить, что силденафил достоверно улучшал общее качество жизни пациентов и физическую выносливость.

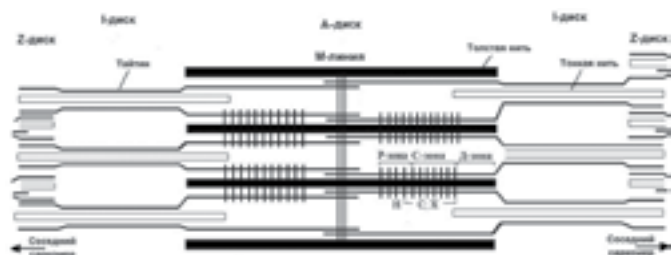
Кроме того, Guazzi et al. [50] в еще одном плацебо-контролируемом исследовании показали, что прием силденафила в суточной дозе 25-50 мг привел к снижению СДЛА на 21,8% (с 32,9 до 25,7 мм рт. ст.), без существенного влияния на величину ЛСС, СИ и ФВ ЛЖ у больных с ССН, ФВ ЛЖ <35%.

Подобные изменения были подтверждены позднее Al-Hesayen A et al. [51], изучавшими влияние силденафила на симпатическую активность у 10 пациентов с ССН и средней ФВ ЛЖ 23±3%. Было отмечено снижение среднего СДЛА на 26,7% и содержания норэпинефрина в сердце на 22%.

Описанные выше позитивные результаты были получены преимущественно в группе пациентов с ССН, а вопросами, касающимися эффективности силденафила у больных с изолированной ДСН, задаются исследователи во всем мире и по настоящее время.

Ученые Миннесотского Института Физиологии (Bishu K. et al. 2011 г.) [52] в экспериментальной работе (проводилась болюсная инфузия силденафила собакам в дозе 2 мг/кг) показали, что имеются теоретические предпосылки положительного воздействия ИФДЭ-5 на «потерявшую упругость» стенку сердца при ДСН за счет воздействия на один из сократительных белков кардиомиоцита - титин, также известного как коннектин (самый большой из одиночных полипептидов) (рисунок 5).

Рисунок 5. Строение саркомера кардиомиоцита



Белок титин в кардиомиоците выполняет роль биологической «пружины», которая соединяет его подвижные части вместе (миозин с линией Z) и удерживает мышечное волокно от чрезмерного растяжения. Хотя титин и не играет роль главного «мотора» в сокращении кардиомиоцита, он, тем не менее, очень важен, поскольку обеспечивает ее упругость, эластичность и возврат в исходное состояние при расслаблении, создавая как бы присасывающий эффект ЛЖ в раннюю диастолу. Недостаточная активность или «поломки» этой молекулы могут быть причиной серьезных нарушений расслабления миокарда. Под действием же силденафила молекулы титина переходят в фосфорилированное состояние, что делает их более растяжимыми [52].

Помимо этого, у силденафила обнаружены многочисленные внесердечные эффекты, которые могут иметь большое значение и у больных с ДСН.

Как уже было изложено ранее, при выраженной ДСН, осложненной реактивной ЛГ, важную патогенетическую роль в развитии реактивного компонента играет эндотелиальная дисфункция (ЭД). NO является основным вазодилататором, выделяемым эндотелием, и снижение его синтеза и/или биодоступности рассматривается в качестве ведущего меха-

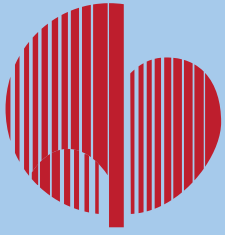
низма развития ЭД. Так как ингибиторы ФДЭ-5, увеличивая концентрацию ц-ГМФ, фактически усиливают эффекты NO, их действие может приводить к коррекции ЭД. Возможность ИФДЭ-5 влиять на эндотелий сосудов показана в ряде работ. Так, Desouza C et al. [53] провели перекрестное исследование, в котором участвовали 14 мужчин с сахарным диабетом II типа и эректильной дисфункцией. Оценивалось влияние острого и двухнедельного лечения силденафилом в малых дозах (25 мг) на эндотелиальную функцию сосудов. Было показано, что по сравнению с плацебо силденафил в пробе с реактивной гиперемией улучшал эндотелий-зависимую вазодилатацию на 7%. Vlachopoulos C et al. [54] показали также способность силденафила устранять вызванное курением кратковременное ухудшение эндотелиальной функции. Позднее Gori T. et al. [55] провели плацебо-контролируемое исследование, в котором уточнили механизм улучшения функции эндотелия. ИФДЭ-5 (через 2 часа после приема) в пробе с реактивной гиперемией улучшал эндотелиальную функцию по сравнению с плацебо. В отдельном протоколе такой протективный эффект блокировался предварительным введением сульфонилмочевины глибенкламида (глибурид 5 мл), который блокировал активность К-АТФ каналов. Таким образом, было продемонстрировано, что силденафил уменьшает проявления ЭД не только за счет усиления эффектов NO, но и за счет открытия К-АТФканалов.

Среди других внесердечных эффектов силденафила следует также отметить его влияние на нейрогуморальную систему. Как показано в острой пробе с силденафилом, препарат снижал выделения из нервных окончаний миокарда норадреналина, а также уменьшение возбудимости постсинаптической мембраны нервно-мышечных синапсов миокарда при повышенной восприимчивости симпатoadренальной системы к адренергическим стимулам [56]. Все это имеет большое значение при ДСН, сопровождающейся ослабленным инотропным, люситропными хронотропными резервами сердца [57], а также способствует предотвращению дальнейшей структурной перестройке ЛЖ по концентрическому типу.

Все эти данные могут свидетельствовать о высокой потенциальной эффективности ингибиторов ФДЭ-5 при ДСН. Однако работ по оценке влияния силденафила непосредственно на нарушенную ДФ у больных с изолированной ДСН не так много.

Несмотря на оптимистичную теоретическую основу, результаты первого крупного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования RELAX (Redfield M., Braunwald et al. 2012 г.) [58] оказались нейтральными. В исследовании оценивалось влияние силденафила на клиническое состояние и физическую выносливость больных с ДСН II-III ФК NYHA с сохранной ФВ ЛЖ ≥ 50%. Важно отметить, что наличие реактивной ЛГ в данной работе не рассматривалось в качестве критерия включения, а прежде всего, исследователи рассчитывали на положительное воздействие силденафила на ДФ ЛЖ. В исследование приняло участие 216 пациентов, 113 из них вошли в экспериментальную группу и получали силденафил по 60 мг/сут на протяжении 12 недель, с последующим увеличением дозы до 180 мг/сут еще 12 недель.

Результаты работы не показали значительного улучшения клинического состояния, увеличения толерантности к физической нагрузке, а также параметров ДФ у пациентов, находящихся на терапии силденафилом, при сравнении с больными, принимающими плацебо. Однако стоит отметить, что не у всех

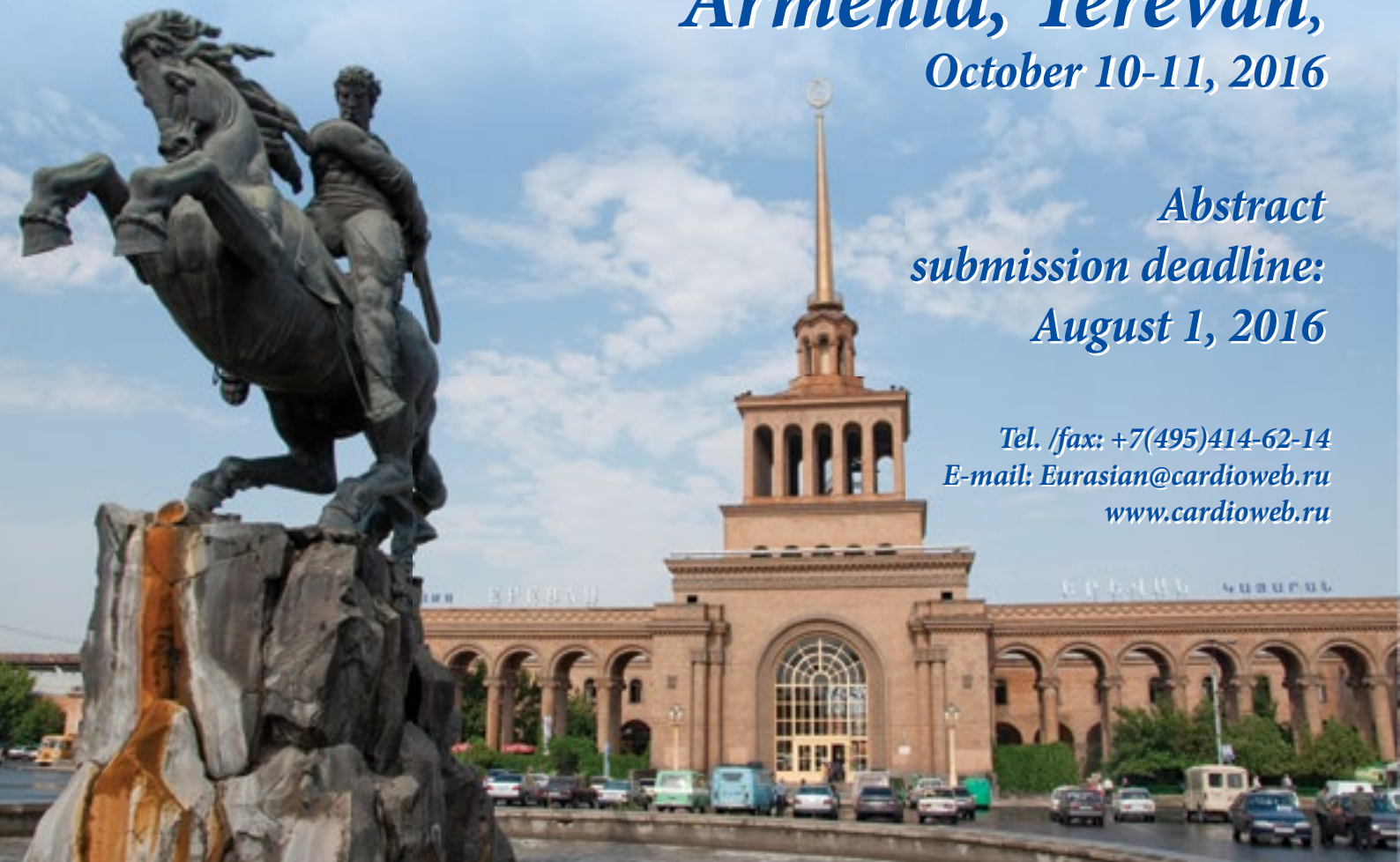


IV Eurasian congress of cardiology

*Armenia, Yerevan,
October 10-11, 2016*

*Abstract
submission deadline:
August 1, 2016*

*Tel. /fax: +7(495)414-62-14
E-mail: Eurasian@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru*



больных удалось добиться повышения суточной дозы ИФДЭ-5 до максимально планированной.

Схожие результаты были получены и в недавно завершившемся одноцентровом исследовании Hoendermis ES et al., где силденафил в дозе 180 мг у 52 больных с ДСН и ЛГ не оказал значимого влияния на давление в ЛА и среднее давление в ЛП [59].

Ориентируясь на указанные результаты не стоит сразу «ставить крест» на перспективах применения ИФДЭ-5 у больных с ДСН. Полученные данные могут указывать лишь на то, что основной точкой приложения силденафила остаются легочные сосуды, действие же на миокард ЛЖ важно, но второстепенно и преследует цель предотвратить рост давления в ЛП после того, как реактивный лёгочный компонент будет ослаблен или устранён. Т.о., можно сказать, что «идеальными» претендентами для лечения силденафилом должны быть больные именно с реактивной ЛГ.

Так в небольшом одноцентровом исследовании (Guazzi M. et al. 2011 г.) [60] оценивалась влияние терапии силденафилом (по 50 мг 3 раза/сутки) у 44 пациентов с ДСН и, что важно, вторичной «левосторонней» ЛГ, СДЛА ≥ 40 мм рт. ст.

Наличие реактивного компонента ЛГ хоть и не являлось обязательным критерием включения в работу, однако исходные высокое среднее давление в ЛА (39 мм рт. ст.), ЛСС (3,88 ед. Вуда) и ТЛГД (16,2 мм рт.ст.) позволяють предполагать, что большинство участников исследования имели реактивную ЛГ. Через 6 месяцев в группе приема ИФДЭ-5, в отличие от плацебо, СДЛА снизилось на 44,2%, ЛСС на 69,6%, ТЛГД на 76,5%, ДЗЛА на 15%, давления в ПП на 54%, улучшилась СФ ПЖ и систолическая и ДФ ЛЖ. Положительная динамика в экспериментальной группе отмечалась также и через 12 месяцев от начала терапии.

Все вышеизложенное ещё раз говорит о важности такой проблемы как диагностика реактивной ЛГ и том, что с ней «можно бороться», например, с помощью ИФДЭ-5 силденафила. Но так это или нет, можно доказать лишь в ходе проведения крупных многоцентровых исследований по оценке влияния препарата на смертность и заболеваемость с более тщательным подходом к отбору участников и с обязательным наличием у больных такого критерия включения в исследование, как доказанная реактивная ЛГ.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эпидемиологические исследования сердечной недостаточности: состояние вопроса. // Журнал Сердечная недостаточность. 2002. — Т.3. - №2. - С.57-58. / Belenkov Ju.N., Mareev V.Ju., Ageev F.T. Jepidemiologicheskie issledovanija serdechnoj nedostatochnosti: sostojanie voprosa. // Zhurnal Serdechnaja nedostatochnost'. 2002. — Т.3. - №2. - С.57-58.
2. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202.
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-259.
4. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):260-269.
5. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J*. 1999 Mar;20(6):421-428.
6. Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail*. 2010 Mar;16(3):260-267.
7. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar 31;53(13):1119-1126.
8. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2010 Jul 15;106(2):284-286.
9. Gavazzi A, Ghio S, Scelsi L, et al. Response of the right ventricle to acute pulmonary vasodilation predicts the outcome in patients with advanced heart failure and pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2003 Feb;145(2):310-316.
10. Grigioni F, Potena L, Galiè N, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2006 Oct;25(10):1241-1246.
11. Salamon J., Kelesidis I., Msaouel P., et al. Outcomes in World Health Organization group. II pulmonary hypertension: mortality and readmission trends with systolic and preserved ejection fraction induced pulmonary hypertension. *J Card Fail*. 2014 Jul; 20(7):467-475.
12. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S43-54.
13. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S85-96.
14. Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка. Журнал СН 112:326-332. / Azizova A.G., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Sravnitel'noe vlijanie torasemida i furosemida na klinicheskij status i diastolicheskiju funkciju levogo zheludochka u bol'nyh s kompensirovannoj serdechnoj nedostatochnost'ju i vysokim davleniem napolnenija levogo zheludochka. Zhurnal SN 112:326-332.

15. John R, Liao K, Kamdar F, et al. Effects on pre- and post transplant pulmonary hemodynamics in patients with continuous-flow left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Aug;140(2):447-452.
16. Butler J, Chomsky DB, Wilson JR. Pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 15;34(6):1802-1806.
17. Kurdak SS, Namba Y, Fu Z, et al. Effect of increased duration of high perfusion pressure on stress failure of pulmonary capillaries. *Microvasc Res.* 1995 Sep;50(2):235-248.
18. Negrini D, Passi A, de Luca G, Miserocchi G. Pulmonary interstitial pressure and proteoglycans during development of pulmonary edema. *Am J Physiol.* 1996 Jun;270(6 Pt 2):H2000-7.
19. Palestini P1, Calvi C, Conforti E, et al. Composition, biophysical properties, and morphometry of plasma membranes in pulmonary interstitial edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002 Jun;282(6):L1382-90.
20. Porter TR, Taylor DO, Cygan A, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Nov 1;22(5):1418-1424.
21. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, et al. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994 May;23(6):1427-1433.
22. Forfia P. Approach to patients with heart failure and pulmonary hypertension. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2007 Aug; 9(4):302-309.
23. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия: на пути от рациональной диагностики к выбору эффективной лекарственной терапии. Системные гипертензии. 2013. Т. 10. № 2. С. 57-69. / Chazova I.E., Martynjuk T.V. Legochnaja arterial'naja gipertenzija: na puti ot racional'noj diagnostiki k vyboru jeffektivnoj lekarstvennoj terapii. Sistemnye gipertenzii. 2013. T. 10. № 2. S. 57-69.
24. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М.: Нолидж, 1999 — 141 с. / Belenkov Ju.N., Chazova I.E. Pervichnaja legochnaja gipertenzija. M.: Nolidzh, 1999 — 141 s.
25. Волков А.В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015. № 1 (53). С. 69-77. / Volkov A.V. Legochnaja arterial'naja gipertenzija pri sistemnyh zabojevanijah soedinitel'noj tkani. Nauchno-prakticheskaja revmatologija. 2015. № 1 (53). S. 69-77.
26. Авдеев С.Н. Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях. Практическая пульмонология. 2010. № 2. С. 1-10. / Avdeev S.N. Legochnaja gipertenzija pri hronicheskix respiratornyh zabojevanijah. Prakticheskaja pul'monologija. 2010. № 2. S. 1-10.
27. Черепанова Н.А., Дупляков Д.В. Хроническая посттромбоэмболическая легочная гипертензия: новые возможности ведения пациентов. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2015. № 3 (6). С. 84-91. / Cherepanova N.A., Dupljakov D.V. Hronicheskaja posttromboembolicheskaja legochnaja gipertenzija: novye vozmozhnosti vedenija pacientov. Kardiologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2015. № 3 (6). S. 84-91.
28. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997 Jul;134(1):44-54.
29. Mylona P, Cleland JG. Update of REACH-1 and MERIT-HF clinical trials in heart failure. *Cardio.net EditorialTeam. Eur J Heart Fail.* 1999 Jun;1(2):197-200.
30. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *nt J Cardiol.* 2002 Oct;85(2-3):195-197.
31. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology.* 2008;109(4):273-280.
32. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004 Jul 24-30;364(9431):347-54.
33. Беленков Ю.Н. Овчинников А.Г. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? // Журнал сердечная недостаточность. 2004. - Т.5. - №4. - С.116-121. / Belenkov Ju.N. Ovchinnikov A.G. Dolzhny li my lechit' diastolicheskiju serdechnuju nedostatochnost' tak zhe, kak i sistolicheskiju? // Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'. 2004. - T.5. - №4. - S.116-112.
34. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J.* 1999 Mar; 20(6):421-428.
35. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №5. – С. 76-84. / Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. Ingibitory APF u bol'nyh serdechnoj nedostatochnost'ju // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2008. – №5. – S. 76-84.
36. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006 Oct;27(19):2338-2345.
37. Мареев В.Ю., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н. Влияние ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину-II на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с относительно сохранной систолической функцией левого желудочка: результаты исследования «Периндоприл, Ирбесартан и Амлодипин у больных с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИРАНЬЯ) // Журнал Сердечная Недостаточность. –2005. – №1. – С.4–14. / Mareev V.Ju., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T., Belenkov Ju.N. Vlijanie ingibitorov APF i antagonistov receptorov k angiotenzinu-II na diastolicheskiju funkciju levogo zheludochka u pacientov s odnositel'no sohrannoju sistolicheskoi funkciej levogo zheludochka: rezul'taty issledovanija «Perindopril, Irbesartan i Amlodipin u bol'nyh s HSN i sohranenoju sistolicheskoi funkciej levogo zheludochka (PIRAN''Ja) // Zhurnal Serdechnaja

- Nedostatochnost'*. –2005. – №6 (1). – S.4–14.
38. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-781.
 39. Rector TS, Carson PE, Anand IS et al. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail*. 2012 Mar 1;5(2):217-225.
 40. Свирида О.Н, Овчинников А.Г, Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сохранённой систолической функцией левого желудочка. *ЖСН*, 2010;11(5):263-275. / Svirida O.N, Ovchinnikov A.G, Ageev F.T. Vlijanie kandesartana i ego kombinacii so spironolaktonom na diastolicheskuju funkciju levogo zheludochka i sodержanie biokhimicheskikh markerov balansa kollagena u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju i sohranjonnoj sistolicheskoj funkciej levogo zheludochka. *ZhSN*, 2010;11(5):263-275.
 41. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1488-1496.
 42. Bhatia S, Frantz RP, Severson CJ, et al. Immediate and longterm hemodynamic and clinical effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hypertension receiving vasodilator therapy. *Mayo Clin Proc* 2003;78: 1207-1213.
 43. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-2069.
 44. Galie N., Brundage D.H., Ghofrani H.A. et al. Pulmonary arterial Hypertension and response to tadalafil (PHIRST). Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894—2903.
 45. Jing Z.D., Jiang X., Wu B.X. et al. Vardenafil therapy for patients with pulmonary arterial hypertension. A one-year, multicentre, open-label study. *Heart* 2009;95:1531—1536.
 46. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2005 Feb;11(2):214-222.
 47. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):238-248.
 48. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002 Aug 27;106(9):1097-1103.
 49. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. PDE5 inhibition with sildenafil improves left ventricular diastolic function, cardiac geometry, and clinical status in patients with stable systolic heart failure: results of a 1-year, prospective, randomized, placebo-controlled study. *Circ Heart Fail*. 2011 Jan;4(1):8-17.
 50. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, et al. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 21;44(12):2339-2348.
 51. Al-Hesayen A, Floras JS, Parker JD. The effects of intravenous sildenafil on hemodynamics and cardiac sympathetic activity in chronic human heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2006 Dec;8(8):864-868.
 52. Bishu K, Hamdani N, Mohammed SF, et al. Sildenafil and B-type natriuretic peptide acutely phosphor late titin and improve diastolic distensibility in vivo. *Circulation*. 2011 Dec 20;124(25):2882-2891.
 53. Desouza C, Parulkar A, Lumpkin D, et al. Acute and prolonged effects of sildenafil on brachial artery flow-mediated dilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1336-1339.
 54. Vlachopoulos C, Rokkas K, Loakeimidis N, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in men with vasculogenic erectile dysfunction: a prospective angiographic study. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):996-1002; discussion 1002-1003.
 55. Gori T, Sicuro S, Dragoni S, et al. Sildenafil prevents endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion via opening of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels: a human in vivo study. *Circulation*. 2005 Feb 15;111(6):742-746.
 56. Borlaug BA, Melenovsky V, Marhin T. et al. Sildenafil inhibits beta-adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2642-2649.
 57. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 7;56(11):845-854.
 58. Redfield MM, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX) trial: rationale and design. *Circ Heart Fail*. 2012 Sep 1;5(5):653-659.
 59. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM. et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015 Oct 7;36(38):2565-2573.
 60. Guazzi M1, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):164-174.

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА В СТЕНТЕ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Абдужамалова Н.М., Кабардиева М.Р., Меркулов Е.В., Наумов В.Г.

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

MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF RESTENOSIS IN THE STENT OF THE CORONARY ARTERIES IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Abduzhamalova N.M., Kabardieva M.R., Merkulov E.V., Naumov V.G.

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

АННОТАЦИЯ

Каскад клеточного ответа на сосудистое повреждение, возникающее после имплантации стента можно подразделить на 3 фазы: ранняя фаза, включает активацию тромбоцитов и воспаление; промежуточная – фаза образования грануляционной ткани, в следствии миграции гладкомышечных клеток (ГМК) из меди и в интиму и их пролиферации и фаза тканевого ремоделирования, включающая синтез белков внеклеточного матрикса. Большая часть процессов, связанных с процессом рестенозирования, являются физиологическими и необходимы для покрытия распорок стента, чтоб ограничить действие тока крови на стент и поврежденную стенку сосуда. Таким образом рестеноз можно считать формой гипертрофического заживления ран в результате взаимодействия моноцитов, макрофагов, Т-клеток и нормальных клеточных элементов стенки сосуда.

В обзоре представлены современные представления о роли воспаления в патогенезе рестеноза.

Ключевые слова: рестеноз, воспаление, стентирование.

ABSTRACT

Cascade cellular response to vascular injury after stent implantation may be divided into three main phases: an early phase with platelet activation and inflammation; an intermediate phase with granulation tissue formation, which is a result of smooth muscle cells (SMC) media to intima migration and proliferation; and tissue remodeling phase with extracellular matrix proteins synthesis. Most of the processes associated with restenosis are physiological and needed to cover the stent struts and limit the effect of blood flow on stent and vessel wall, which is damaged. Thus, restenosis can be considered to be a form of hypertrophic wound healing as a result of interaction of monocytes, macrophages, T-cells and normal cellular elements of the vascular wall. This review presents the current understanding of an inflammation role in pathogenesis of restenosis.

Key words: restenosis, inflammation, stenting.

Сведения об авторах

Меркулов Евгений Владимирович	д.м.н., старший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. E-mail: ev.merkulov@list.ru +7(495)414-64-88
Наумов Владимир Геннадиевич	д.м.н., проф., ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. E-mail: cardionaum@yandex.ru. Тел. +7(495)414-63-45
Кабардиева Мадина Руслановна	клинический ординатор отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. E-mail: kabardieva.madi@yandex.ru
Ответственный за связь с редакцией: Абдужамалова Наргиз Магомедгусеновна	аспирант отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, Российская Федерация. Тел.: +7 (909) 677-43- 28. E-mail: Nargiz-a@yandex.ru

Впервые успешную чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) выполнил Andreas Gruentzig в 1977 г. [1]. Показания к проведению вмешательства тогда ограничивались наличием у больного однососудистого поражения с локализацией стеноза в проксимальных сегментах коронарного русла, сохранной функции левого желудочка (ЛЖ) и стабильной стенокардии напряжения, рефрактерной к консервативной терапии [2]. С тех пор существенно изменились техника вмешательства и используемые материалы, что привело к расширению показаний к процедуре и улучшению её результатов. Непосредственный положительный результат ТБКА со стентированием наблюдается у 90-96 % больных [3]. Однако эта процедура сопряжена с риском развития такого серьезного осложнения, как рестеноз.

Частота развития рестеноза в первые 6 месяцев после вмешательства с использованием голометаллических стентов составляет 30-40 % случаев, иногда давая о себе знать рецидивом стенокардии [3,4,5]. Существенно сократилась частота рестенозов с внедрением в практику стентов с лекарственным покрытием (цитостатиками или антибиотиками), препятствующих неоинтимальной гиперплазии в стенте путем подавления пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК), так называемых «защищенных» стентов [5,6,7,8,9]. При их использовании процент рестенозов в стенте в течение полугода снизился до 5-7 % в зависимости от тяжести поражения и особенностей процедуры ЧКВ [8].

Гистологически рестеноз определяется как разрастание неоинтимы, которое, в свою очередь, приводит к появлению гемодинамически значимого сужения просвета артерии [10]. Рестеноз стента может наблюдаться как в самом корпусе стента, так и по краям его. В зависимости от протяженности гиперплазии интимы в стенте выделяют 4 типа рестеноза: I тип локальный (< 10 мм длины), II тип - диффузный (> 10 мм длины), III тип - пролиферативный (> 10 мм и выходящий за пределы стента) и IV тип - рестеноз, приводящий к окклюзии [11]. В 63% случаев выявляется диффузный рестеноз [12].

Важную функцию в поддержании целостности сосудистой стенки играет эндотелий, он ответственен за регуляцию тонуса сосудов и обладает противовоспалительными, а также антикоагулянтными свойствами. Механическое повреждение стенки сосуда в результате ТБКА приводит к дисфункции эндотелия. В частности, показано, что нарушение продукции оксида азота (NO, фактора вазодилатации сосуда) эндотелием коронарных артерий сопряжено с риском развития рестеноза [13]. NO влияет на сосудистый тонус, сосудистую проницаемость и кроме того регулирует адгезию тромбоцитов, моноцитов к стенке сосуда и вызывает сосудистое ремоделирование после ангиопластики. Образование NO в эндотелиальных клетках происходит из аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтазы. [14]. В экспериментальных работах было показано, что интрамуральное введение L-аргинина уменьшает формирование неоинтимы после ангиопластики, тем самым снижая частоту рестенозов [13].

Каскад клеточного ответа на сосудистое повреждение, возникающее после имплантации стента можно подразделить на 3 фазы: ранняя фаза, включает активацию тромбоцитов и воспаление; промежуточная - фаза образования грануляционной ткани, вследствие миграции гладкомышечных клеток (ГМК) из меди и их пролиферация и фаза тканевого ремоделирования, включающая синтез белков внеклеточного матрикса [4,8].

В процессе раздувания баллона или имплантации стента происходит разрушение слоя эндотелиальных клеток, а также повреждение интимы и меди, что приводит к обнажению тромбогенного субэндотелия, активации тромбоцитов и к накоплению их вместе с циркулирующими лейкоцитами в зоне повреждения [4,13]. Взаимодействие между лейкоцитами и тромбоцитами является ключевым в процессе формирования неоинтимы [4]. Экспериментальные исследования показали, что лейкоциты могут быть обнаружены на уровне коронарного сегмента, где установлен стент уже через 10-15 мин после его имплантации [15,19]. Эти лейкоциты, тромбоциты и поврежденный стентом коронарный эндотелий претерпевают функциональные изменения, которые проявляются повышенной экспрессией на поверхности клеток различных лигандов (в частности гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1), в свою очередь тромбоциты активируют гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, а нейтрофилы активируют клеточные рецепторы лейкоцитов (Mac-1) и L-селектин рецепторы [16].

Первым шагом в адгезии воспалительных клеток в расширенном или стентированном сегменте является прокатывание («роллинг») лейкоцитов по поверхности эндотелиоцитов. Этот процесс начинается, когда экспрессированный на поверхности активированных тромбоцитов Р-селектин, связывается с углеводным лигандом (PSGL-1) на лейкоцитах [17,18,19]. Более прочная адгезия моноцитов и Т-клеток к стенке артерии опосредована молекулами клеточной адгезии (CAMs) [18]. После прикрепления к поверхности эндотелия, моноциты проникают в интиму, а оттуда через медию в адвентицию [20]. Миграция лейкоцитов через тромбоцитарно - фибриновый слой и диapedез в ткани контролируется химическим градиентом хемокинов, выделяемых ГМК и макрофагами. К примеру, баллонное повреждение артерий приводит к быстрой индукции синтеза моноцитарного хемотаксического протеина -1(MCP-1) эндотелиальными и гладкомышечными клетками. MCP-1 способствует скоплению моноцитов/макрофагов и активированных Т-клеток и перемещению их в сосудистую стенку в области повреждения. В свою очередь нейтрализация MCP-1 с помощью специфичных антител подавляет рост неоинтимы после баллонирования у экспериментальных животных [21]. F.Cipollone et al. [1] показал, что повышение уровня MCP-1 после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) коррелирует с риском развития рестеноза. Таким образом, MCP-1 стимулирует формирование неоинтимы и может вносить существенный вклад в развитие стенозирующих осложнений после проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики [1].

Далее следует фаза грануляции и клеточной пролиферации. Тромбоцитами, лейкоцитами и ГМК выделяются факторы роста (VEGF- фактор роста эндотелия сосудов, ECGF- фактор роста эндотелиальных клеток, bFGF- основной фактор роста фибробластов и др), которые стимулируют миграцию ГМК от меди к интиме [22-25]. Развивающееся асептическое воспаление в месте повреждения способствует активации макрофагов, которые подвергаются трансформации, продуцируют экстрацеллюлярный матрикс (ЭМ) и пролиферируют вместе с ГМК в сторону просвета сосуда [10].

Известно, что восстановление целостности сосудистой стенки начинается в течении первых 48 часов после ТБКА. Начиная со второй недели начинается фаза ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса - происходит процесс замещения ЭМ, выделяемого макрофагами и ГМК на коллагеновые и эластиновые волокна. Таким образом, экстрацел-

люлярный матрикс состоит из различных подтипов коллагена и протеогликанов и является основным компонентом зрелой рестенотической бляшки [10,25,26]. В подвергшихся баллонированию артериях, реорганизация экстрацеллюлярного матрикса-замещение гидратированных молекул коллагеном - может привести к отрицательному ремоделированию. В стентированной артерии эта фаза бывает менее выражена. В обоих случаях происходит реэндартализация, по крайней мере части поврежденной поверхности сосуда [27]. Полученная в результате неоинтима содержит ГМК, экстрацеллюлярный матрикс и макрофаги.

Большая часть процессов, связанных с развитием рестеноза, являются физиологическими и необходимы для покрытия расщепления стента, чтоб ограничить действие тока крови на стент и поврежденную стенку сосуда [28]. Таким образом рестеноз можно считать формой гипертрофического заживления ран в результате взаимодействия моноцитов, макрофагов, Т-клеток и нормальных клеточных элементов стенки сосуда [19,27,29].

Не последнюю роль в развитии рестеноза в стенте играет воспаление [4,30,31]. Подтверждением этому служат результаты исследований, посвященных определению уровней маркеров воспаления в крови больных, перенесших процедуру стентирования.

Нужно отметить, что местная воспалительная реакция, вызванная имплантацией стента также способствует развитию системного воспалительного ответа, первоначально опосредованного такими воспалительными лейкинами, как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО- α). Эти молекулы способствуют выработке в печени С-реактивного протеина (СРБ). Вероятно, что выраженность и длительность местной воспалительной реакции частично контролируется генетическими факторами. На данный момент известно, что полиморфизм гена eNOS (Glu298Asp) [32], ИЛ-8 (T (251) T (781)) ассоциируется с риском развития рестеноза в стенте [33]. Показано, что повышение уровней ИЛ-6 и СРБ отмечается как через 30 мин, так и через 6 часов и при ренальном и при коронарном стентировании [34,35]. Sardella et al. [36] исследовали уровень маркеров воспаления у 59 пациентов с стабильной стенокардией после коронарного стентирования. Выявлено, что местное высвобождение провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 происходит через 20 мин после коронарного стентирования, что возможно связано с разрывом АСБ и/или травмой эндотелия в связи с установкой стента. У пациентов с стабильной стенокардией, однососудистым поражением и нормальным исходным уровнем СРБ, успешная имплантация стента сопровождается быстрым ростом СРБ с пиковым значением через 48 часов после стентирования [15,31,35,37,38]. Aggarwal et al. [39] продемонстрировали, что среди воспалительных маркеров, включая СРБ, ИЛ-6, рецептор к ИЛ-1, растворимый CD40 лиганд (CD40L) показал наибольший относительный рост в первые 10 мин после коронарного стентирования. Это говорит о том, что CD40L может быть ранним маркером начала воспаления после коронарного стентирования [15,39]. В другом исследовании выявлена прямая корреляция между значениями CD40L в плазме крови и уровнем MCP-1 и молекул адгезии сосудистых клеток (VCAM) у больных с рестенозом через 6 месяцев после ТБКА [40]. Пациенты с повышенной концентрацией ИЛ-3 также относятся к группе повышенного риска развития рестеноза. В отличие от других воспалительных цитокинов ИЛ-3 не участвует в острой воспалительной реакции при остром коронарном синдроме и

поэтому представляется важным медиатором хронического воспаления при ИБС [41]. Существуют работы, где для оценки риска развития рестеноза после имплантации стентов с лекарственным покрытием определялись концентрации в сыворотке крови матриксной металлопротеиназы (ММП) и компонентов комплемента C3a и C5a. Katsaros et al. [42] показали, что исходные значения ММП-9 и ММП-2 и их значения через 24 часа после стентирования были выше у пациентов, у которых через 6-8 месяцев после ЧКВ развивался рестеноз в стенте. Такие же данные относительно уровня C3a и C5a в сыворотке крови до и через 24 часа после стентирования получил в своей работе Speidl et al. [43].

Из вышесказанного видно, что имплантация стента приводит к ряду ранних событий, включая повреждение эндотелия, отложение тромбоцитов и воспалительную реакцию, которые способствуют накоплению ГМК в интима. Таким образом ГМК играют важную роль в формировании грануляционной ткани, заживлении ран, тканевом ремоделировании и прогрессировании рестеноза в стенте [6].

Несмотря на интенсивные исследования, которые проводятся в отношении изучения рестеноза в стенте, патофизиология рестеноза до конца не изучена и поэтому он остается важной проблемой в области интервенционной кардиологии.

Список литературы

1. Cipollone F, Marini M, Fazio M et al. Elevated circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 in patients with restenosis after coronary angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:327-334.
2. Алекян Б.Г. Эндovasкулярная хирургия заболеваний сердца и сосудов: современное состояние и перспективы развития. // *Рос.мед.вести.* 2004; 4: 65-68. / Alekjan B.G. Jendovaskuljarnaja hirurgija zabojevanij serdca i sosudov: sovremennoe sostojanie i perspektivy razvitija. // *Ros.med. vesti.* 2004; 4: 65-68.
3. Постоялко А.С., Тараканов Ю.П. Современное состояние проблемы инвазивного лечения стенозов коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. [Электронный ресурс]. Сайт журнала «Медицинские новости». URL: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=655> (дата обращения 19.11.2015 г.). / Postojalko A.S., Tarakanov Ju.P. Sovremennoe sostojanie problemy invazivnogo lechenija stenozov koronarnyh arterij u bol'nyh ishemicheskoj bolezni serdca. [Jelektronnyj resurs]. Sajt zhurnala «Medicinskie novosti».
4. Grewe PH, Deneke T, Machraoui A, Barmeyer J, Müller KM. Acute and chronic tissue response to coronary stent implantation: pathologic findings in human specimen. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):157-163.
5. Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, Crea F. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1783-1793.
6. Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation.* 2002 ;105(25):2974-2980.
7. Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani SK, Ladich E, Kolodgie FD, Finn AV, Virmani R. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(11):1314-1322.
8. Самко А.Н., Меркулов Е.В., Миронов В.М., Филатов Д.Н. Рестеноз: причины и механизмы развития при различных видах эндоваскулярного лечения. // *Атеросклероз и дислипидемии.* 2014; 1: 5-8. / Samko A.N., Merkulov E.V., Mironov V.M., Filatov D.N. Restenoz: prichiny i mehanizmy razvitija pri razlichnyh vidah jendovaskuljarnogo lechenija. //

- Atherosclerosis i dislipidemii. 2014; 1: 5-8.
9. Taguchi I, Yoneda S, Abe S et al. The late-phase inflammatory response after drug-eluting stent implantation. *Heart Vessels*. 2014;29:213-219.
 10. Лазаренко О.Н. Чрескожные коронарные вмешательства: история и борьба с осложнениями. [Электронный ресурс]. Сайт журнала «Практическая ангиология». URL: <http://angiology.com.ua/article/64.html> (дата обращения 19.11.2015 г.). / Lazarenko O.N. Chrekozhnye koronarnye vmeshatel'stva: istorija i bor'ba s oslozhnenijami. [Jelektronnyj resurs]. Sajt zhurnala «Prakticheskaja angiologija».
 11. Mehran R, Dargas G, Abizaid AS, Mintz GS, Lansky AJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Stone GW, Leon MB. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation*. 1999 ;100(18):1872-8.
 12. Першуков И.В., Батыралиев Т.А., Самко А.Н. с соавт. Причины развития рестеноза внутри стента. //Интервенционная кардиология. 2004;6:23-27. / Pershukov I.V., Batoryaliev T.A., Samko A.N. с соавт. Prichiny razvitiya restenoza vnutri stenta. //Intervencionnaja kardiologija. 2004;6:23-27.
 13. Thanyasiri P, Kathir K, Celermajer DS, Adams MR. Endothelial dysfunction and restenosis following percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2007;119: 362-367.
 14. Cooke JP, Ghebremariam YT. Dietary nitrate, nitric oxide, and restenosis. *J Clin Invest*. 2011;121:1258-1260.
 15. Li JJ, Ren Y, Chen KJ et al. Impact of C-reactive protein on in-stent restenosis: a meta-analysis. *Tex Heart Inst J*. 2010;37:49-57.
 16. Neumann FJ, Ott I, Gawaz M, Puchner G, Schömig A. Neutrophil and platelet activation at balloon-injured coronary artery plaque in patients undergoing angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27(4):819-824.
 17. Yeo EL, Sheppard JA, Feuerstein IA. Role of P-selectin and leukocyte activation in polymorphonuclear cell adhesion to surface adherent activated platelets under physiologic shear conditions (an injury vessel wall model). *Blood*. 1994;83(9):2498-2507.
 18. Diacovo TG, Roth SJ, Buccola JM, Bainton DF, Springer TA. Neutrophil rolling, arrest, and transmigration across activated, surface-adherent platelets via sequential action of P-selectin and the beta 2-integrin CD11b/CD18. *Blood*. 1996;88(1):146-157.
 19. Serrano CV Jr, Ramirez JA, Venturinelli M, Arie S, D'Amico E, Zweier JL, Pileggi F, da Luz PL. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1997 ;29(6):1276-1283.
 20. Wilcox JN, Okamoto EI, Nakahara KI, et al. Perivascular responses after angioplasty which may contribute to postangioplasty restenosis: a role for circulating myofibroblasts precursors? *Ann N Y Acad Sci*. 2001;947:68-90.
 21. Satiroglu O. Association between plasma monocyte chemoattractant protein-1 levels and the extent of atherosclerotic peripheral artery disease. *Tohoku J Exp Med*. 2011;224:301-306.
 22. Shibata M, Suzuki H, Nakatani M, et al. The involvement of vascularendothelial growth factor and flt-1 in the process of neointimal proliferation in pig coronary arteries following stent implantation. *Histochem Cell Biol*. 2001;116:471-481.
 23. Khan R, Agrotis A, Bobik A. Understanding the role of transforming growth factor-beta1 in intimal thickening after vascular injury. *Cardiovasc Res*. 2007;74(2):223-34.
 24. Libby P, Schwartz D, Brogi E, Tanaka H, Clinton SK. A cascade model for restenosis. A special case of atherosclerosis progression. *Circulation*. 1992; 86(6 Suppl):III47-52.
 25. Schwartz RS, Huber KC, Murphy JG, Edwards WD, Camrud AR, Vlietstra RE, Holmes DR. Restenosis and the proportional neointimal response to coronary artery injury: results in a porcine model. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(2):267-74.
 26. Riessen R, Isner JM, Blessing E, Loushin C, Nikol S, Wight TN. Regional differences in the distribution of the proteoglycans biglycan and decorin in the extracellular matrix of atherosclerotic and restenotic human coronary arteries. *Am J Pathol*. 1994;144(5):962-74
 27. Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY, Burke AP, Tefera K, Weber DK, Wight TN, Virmani R. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries. *Circulation*. 2004;110(8):940-7.
 28. Uchida Y, Uchida Y, Matsuyama A, Koga A, Kanai M, Sakurai T. Formation of web- and membrane-like structures on the edges of bare-metal coronary stents. *Circ J*. 2010;74(9):1830-6.
 29. Currier JW, Faxon DP. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: have we been aiming at the wrong target? *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25:516-520.
 30. Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, Dauerman HL. Endothelial dysfunction and inflammation after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2004; 94(11):1420-1423.
 31. Li JJ, Qin XW, Yang XC, Li ZC, Zeng HS, Xu B, Gao Z, Wu YJ, Zhang X, Zhang CY. Randomized comparison of early inflammatory response after sirolimus-eluting stent vs bare metal stent implantation in native coronary lesions. *Clin Chim Acta*. 2008 ;396(1-2):38-42.
 32. Gomma AH, Elrayess MA, Knight CJ, Hawe E, Fox KM, Humphries SE. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis. *Eur Heart J*. 2002 ;23(24):1955-1962.
 33. Vogiatzi K, Apostolakis S., Voudris V. et al. Interleukin 8 gene polymorphisms and susceptibility to restenosis after percutaneous coronary intervention. *J Thromb Thrombolysis* 2010;29:134-140.
 34. Li JJ, Fang CH, Jiang H, Huang CX, Hui RT, Chen MZ. Time course of inflammatory response after renal artery stenting in patients with atherosclerotic renal stenosis. *Clin Chim Acta*. 2004 ;350(1-2):115-121.
 35. Li JJ, Yan HB, Xiang XP et al. Comparison of changes in early inflammatory markers between sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:137-143.
 36. Sardella G, Mariani P, D'Alessandro M. et al. Early elevation of interleukin-1beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina. *Thromb Res*. 2006;117(6):659-664.
 37. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, Tomai F, Pellegrino A, Chiariello L, Giorfrè PA. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. *Am J Cardiol*. 1998 ;82(4):515-518.
 38. Ray KK, Nazer B, Cairns R et al. Association between percutaneous coronary intervention and long-term C-reactive protein levels in patients with acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2010;30:10-13.
 39. Aggarwal A, Blum A, Schneader DJ et al. Soluble CD40 ligand is an early initiator of inflammation after coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2004; 15(8): 471-475.
 40. Cipollone F, Ferri C, Desideri G et al. Preprocedural level of soluble CD40L is predictive of enhanced inflammatory response and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*. 2003;108:2776-2782.
 41. Rudolph T, Schaps KP, Steven D et al. Interleukin-3 is elevated in patients with coronary artery disease and predicts restenosis after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2009;132:392-397.
 42. Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G, et al. Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2010;3:90-97.
 43. Speidl WS, Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G, Huber K, Maurer G, Wojta J, Christ G. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a. *Atherosclerosis*. 2010;208(1):285-289.

К ЮБИЛЕЮ РЕНАТА СУЛЕЙМАНОВИЧА АКЧУРИНА



Ренат Сулейманович Акчурин – авторитетный ученый и специалист, известный в стране и за рубежом как хирург высокого класса, развивающий новые уникальные направления в восстановительной, сосудистой и кардиохирургии. Его исследования и научные разработки внесли значительный вклад в развитие медицинской науки и практики, существенно расширили возможности и улучшили результаты хирургических операций при лечении заболеваний сердца и сосудов, спасли жизнь многим тысячам пациентов.

Р.С. Акчурин является соавтором первых в стране операций по реплантации пальцев, пересадке пальцев стопы на кисть, сложносоставных пластических операций по восстановлению беспалой кисти, пересадке кожно-мышечных лоскутов взамен мышечных и кожных дефектов шеи, предплечья, нижних конечностей.

Р.С. Акчурин работает в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ (ранее Кардиологический научный центр АМН СССР, затем РАМН) с 1984 года в должности руководителя отдела сердечно - сосудистой хирургии, а с 2009 года заместителем генерального директора по хирургии.

Академиком Акчуриным впервые в СССР и в Европе внедрена микрохирургическая техника и операционный микроскоп для восстановления коронарных артерий. Результаты превзошли ожидания. Существенно сократилось количество осложнений и смертность, а отдаленные результаты показали высокую эффективность микрохирургической техники.

Ренат Сулейманович не только высококвалифицированный специалист – кардиохирург, выполняющий все виды операций на сердце и сосудах. Под его руководством раз-

работаны новые актуальные направления в кардиохирургии: пластика и шунтирование магистральных артерий при мультифокальном стенозирующем атеросклерозе, шунтирование коронарных артерий, в том числе с использованием в качестве шунтов внутренних грудных и других артерий, пластические и восстановительные операции на миокарде, клапанах сердца, крупных и мелких сосудах.

Под руководством Акчурина Р.С. внедрены: технологии микрохирургии коронарных артерий, разработаны микрохирургические инструменты для выполнения коронарного шунтирования, отработана методика операций прямой реваскуляризации миокарда без искусственного кровообращения, разработан оригинальный стабилизатор миокарда «Космея», в 1985-1986 г.г. проф. Р.С. Акчурин совместно с учеными физиками РАН апробировал первые отечественные образцы лазерных установок для удаления стенозирующих бляшек в сосудах. Им впервые в СССР выполнены лазерные ангиопластики периферических, коронарных и почечных артерий. Совместно со специалистами Онкологического научного центра РАН представлен опыт одновременного радикального лечения больных, страдающих ИБС и онкозаболеванием, разработан алгоритм обследования и лечения таких пациентов, определена хирургическая тактика. Разработана концепция ранней диагностики и лечения медиастинита у больных, перенесших хирургическое вмешательство на открытом сердце, внедрена в клиническую практику операция оментопластики переднего средостения у больных, перенесших медиастинит после операций на «открытом» сердце. Внедрена методика операции эндовентрикулопластики у больных с обширными рубцовыми поражениями миокарда, совместно с КБ «Взлет» разработан первый отечественный аутогемотрансфузер «Агат» для сбора крови из операционной раны, приготовления эритроцитарной массы и возврата ее в ходе операции, внедрена методика сердечной ресинхронизирующей терапии, применяемой у больных с тяжелой сердечной недостаточностью различной этиологии, внедрено новое направление в хирургическом лечении заболеваний аортального клапана – эндovasкулярное протезирование аортального клапана при приобретенном аортальном стенозе, внедрена эндovasкулярная методика в лечении аневризм грудной и брюшной аорты. Под руководством Акчурина Р.С. определена концепция преемственности подходов лечебно-диагностических, хирургических и реабилитационных мероприятий как неотъемлемая составляющая успешного высокотехнологичного лечения тяжелых больных.

Акчурин Р.С. ведет преподавательскую работу. Под его руководством защищены 6 докторских и 35 кандидатских диссертаций, автор более 600 научных работ, имеет 26 авторских свидетельств на изобретения.

Р.С. Акчурин ведет большую научно-общественную работу, принимает участие во многих отечественных и международных научных конференциях и съездах, является инициатором создания Российской Секции Ангиологов при Кардиологическом Научном Обществе, которая включена в международное общество Ангиологов, избирался в Исполнительный комитет Международного Общества Ангиологов, был членом Президиума Правления Российского научного общества сердечно-сосудистых хирургов, является членом Российского Общества Ангиологов и сосудистых хирургов. В 2004-2006 гг. академик Акчурин Р.С. был избран Президентом международного общества хирургов им. М.Е. ДеБейки, в настоящее время - член научного совета этого общества.

Его большие заслуги перед отечественным здравоохранением отмечены многими правительственными наградами: Лауреат Государственной премии СССР (1982), Лауреат Государственной премии РФ (2001), Премии Правительства РФ (2004), награжден орденом Знак Почета (1996), иностранными орденами (2000, 2001, 2003).

Акчурин Р.С. занимается активной научно-организационной работой, являясь членом редколлегии журналов: «Патология кровообращения», «Евразийский кардиологический журнал», «Russian Electronic Journal of Radiology», «Ангиология и сосудистая хирургия», «Вестник хирургии им. И.И. Грекова», «Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия» и «Кардиологический вестник», является членом бюро ОКМ РАН, членом Общественной палаты Центральной федеральной округа, участвует в работе Научно-технического совета секция «Медицинская промышленность» Минпромторга России и является заместителем главного специалиста Медицинского центра Управления делами Президента РФ. Акчурин Р.С. является инициатором и одним из основных разработчиков Федеральной Программы по Медицине Высоких технологий. Указанная Программа принята большинством ведущих научных и лечебных учреждений Минздрава России.

Акчурин Р.С. удостоен звания Почетный профессор ГУ Российской Научный Центр Хирургии имени академика Б.В. Петровского РАМН, Почетный профессор Московского Государственного Университета им. М.В. Ломоносова, Почетный член АН Республики Башкортостан, Почетный член АН Республики Татарстан, Почетный член Национальной АН Республики Казахстан.

Коллектив редколлегии и редакционного совета журнала «Кардиологический вестник» от всей души поздравляет Рената Сулеймановича Акчурина со знаменательной датой — 70-летием со дня рождения и желает ему крепкого здоровья и дальнейших успехов в его деятельности.

Редакционная коллегия журнала «Кардиологический вестник»

К ЮБИЛЕЮ МОГЕЛИ ШАЛВОВИЧА ХУБУТИЯ



Хубутия Могели Шалвович, доктор медицинских наук с 1992 года, профессор по специальности «трансплантология и искусственные органы» с 1997 года, член-корреспондент РАН по специальности "Трансплантология и искусственные органы" с 2011 года. Ученик научной школы академика В.И. Шумакова, проработавший под его началом более 20 лет. С 2006 года по настоящее время является директором НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, а также заведующим кафедрами трансплантологии и искусственных органов МГМСУ им. А. И. Евдокимова и физики живых систем МФТИ.

М.Ш. Хубутия – автор более 500 научных работ, 12 монографий, книг, руководств, 6 учебных пособий, 8 изобретений, 23 патентов.

Научные исследования и вклад профессора М.Ш. Хубутия в медицинскую науку и практическое здравоохранение связаны со становлением и развитием в нашей стране трансплантологии и решением проблемы искусственных органов. Им разрабатываются научные направления по трансплантации сердца, печени, почек, поджелудочной железы, легких, мультиорганной трансплантации, по разработке научных основ трупного донорства, созданию и применению искусственных органов, изучению физиологических и патофизиологических процессов при трансплантации органов, хирургическому лечению острой и хронической сердечной недостаточности, научных и организационных основ скорой и неотложной медицинской помощи.

М.Ш. Хубутия является одним из пионеров по трансплантации сердца в нашей стране, в его работах обобщен первый опыт таких операций, изучены фундаментальные механизмы отторжения аллотрансплантата, описаны особенности физиологии и патофизиологии трансплантированного сердца. Цикл его работ посвящен изучению проблем ксенотрансплантации

и созданию искусственных органов, механических клапанов сердца, новых видов кардиостимуляторов, использованию вспомогательного кровообращения при острой и хронической сердечной недостаточности.

Последние 5 лет исследования М.Ш. Хубутия посвящены фундаментальным и прикладным направлениям трансплантации органов и тканей. Совместно с МФТИ создан и успешно прошел клинические испытания материал на основе кожи генномодифицированных свиней, применяемый для лечения ожоговых ран. Совместно с МГТУ им. Н.Э. Баумана разработана технология производства гемосорбентов из промышленных активированных углей для селективного извлечения из крови свободного гемоглобина с целью приведения заготавливаемых компонентов крови требованиям регламента. Под руководством М.Ш. Хубутия создан электрохимический метод измерения редокс-потенциала в плазме крови для ранней диагностики осложнений у пациентов с трансплантированными органами.

М.Ш. Хубутия проведены исследования по патогенезу и профилактике послеоперационных осложнений при пересадке печени, почек, поджелудочной железы, мультиорганной трансплантации, разработке принципов кровосберегающих технологий при трансплантации печени, изучению возможностей пересадки печени при злокачественных поражениях и при циррозе печени вирусной этиологии. Им разработаны и внедрены усовершенствованные схемы иммуносупрессивной терапии при пересадке печени, почки и поджелудочной железы. Предложенные им методы иммуносупрессивной монотерапии при трансплантации органов дали хороший медицинский, социальный и экономический эффект от внедрения. М.Ш. Хубутия разработаны современные воззрения на расширение критериев по использованию доноров для трансплантации печени.

Им подготовлены и созданы научно-организационные основы, как кадровые, так и материально-технические, для успешного старта и развития трансплантационных программ на базе НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. Являясь высококлассным трансплантологом, он первым провел в Институте трансплантации сердца, почек, поджелудочной железы, продолжил пересадки печени. Под его руководством впервые в стране бригадой отечественных хирургов проведены успешные трансплантации легких, в т.ч. у больных с муковисцидозом, начаты также пересадки кишечника. За последние 3 года им лично выполнены около 300 операций по трансплантации различных органов, а также более 100 операций на открытом сердце с хорошими клиническими результатами. Средняя продолжительность жизни этих больных после пересадки органов соответствует мировым показателям в этой области. Достаточно большое количество трансплантаций выполнено больным, находящимся в состояниях угрожающих жизни.

Под его руководством ведутся научные исследования по хирургической коррекции приобретенных пороков сердца, расслаивающей аневризме аорты, другой сложнейшей экстренной патологии сердечно-сосудистой системы. При его активном участии совместно с сотрудниками кафедры МФТИ проведены научные исследования по созданию отечественного аппарата для временной поддержки кровообращения и длительной постоянной имплантации для лечения тяжелых

форм сердечной недостаточности. Данный аппарат с хорошими клиническими результатами апробирован и внедрен как в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (8 конструкций), так и в других городах РФ (18 конструкций). Он является одним из примеров импортозамещения дорогостоящих медицинских приборов на отечественную продукцию.

С 2009 года Институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского осуществлял функцию головного учреждения в стране по проблемам скорой и неотложной медицинской помощи, проводя координацию научных исследований по данному направлению в стране среди профильных НИУ и кафедр Вузов в рамках Научного совета РАМН и 6 проблемных комиссий.

Все годы руководства Институтом М.Ш. Хубутия много времени и сил отдает организации и оказанию скорой высококвалифицированной медицинской помощи наиболее тяжелому контингенту больных при массовых поступлениях пострадавших в результате чрезвычайных ситуаций не только в Москве, но и в стране, с проведением консультативной и лечебной работы на месте катастроф.

За последние 5 лет М.Ш. Хубутия проведена оптимизация структуры Института скорой помощи им. Н.В.Склифосовского за счет реорганизации и создания новых структурных подразделений, таких как региональный сосудистый центр, являющийся головным по г. Москве, отдел неотложной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с отделением неотложной кардиохирургии, вспомогательного кровообращения и трансплантации сердца, клеточных и тканевых технологий с 2 лабораториями, отделений неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда, пересадки почки и поджелудочной железы, а также серьезной реорганизации принципов работы приемного отделения.

Значительно расширены научные исследования по всем этим направлениям. В практику Института постоянно внедряются новые высокоэффективные лечебные и диагностические технологии, ряд из которых разработан и создан в стенах НИИ СП им. Н.В.Склифосовского. Это новые технологии по использованию клеточных технологий, в частности в комбустиологии, в неотложной хирургии и трансплантологии, метод экстракорпоральной оксигенации при тяжелых формах легочной патологии. Внедряются новые эндоваскулярные и гибридные технологии в неотложной кардиологии, нейрохирургии и сердечно-сосудистой хирургии. Использование высокотехнологичных методов нейровизуализации, трактографии и нейронавигации позволило проводить радикальные операции по удалению труднодоступных злокачественных опухолей, а также патологически измененных участков головного мозга для устранения приступов тяжелой фармакорезистентной эпилепсии.

М.Ш. Хубутия ведет большую научно-общественную работу являясь, членом профильной комиссии по скорой помощи МЗ РФ, председателем Ученого и диссертационного советов НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, главным специалистом-трансплантологом ДЗМ. Избран президентом 2 научных обществ – «Общества трансплантологов» и «Общества врачей неотложной медицины».

За последние 5 лет под эгидой этих 2 научных обществ проведены 2 съезда врачей неотложной медицины, в которых приняли участие более 2 тысяч специалистов, и 15 крупных научно-практических симпозиумов с международным участием для решения важнейших задач скорой и неотложной медицинской помощи и трансплантологии.

Под его руководством учреждены 2 научно-практических

рецензируемых издания, входящих в Перечень ВАК РФ: Журнал "Трансплантология" и Журнал им. Н.В.Склифосовского "Неотложная медицинская помощь", главным редактором которых он является, он состоит также членом редколлегий 5 других научных журналов.

М.Ш.Хубутия создал свою научную школу учеников и приверженцев, под его руководством и при консультации защищены 2 докторских и 21 кандидатская диссертация. Его лекции как заведующего кафедрами, посвященные использованию высоких медицинских технологий в неотложной медицине и трансплантологии, вызывают большой интерес студентов МГМСУ им. А.И. Евдокимова и Московского физико-технического института.

Заслуги М.Ш. Хубутия как крупного ученого и организатора известны за рубежом. Он является членом международного общества трансплантологов, академиком Европейской академии информатики.

В 1998 г. за внедрение в клиническую практику трансплантации сердца удостоен Премии правительства РФ в области науки и техники, лауреат премии мэрии г. Москвы (2008 г.). Награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» (4 и 3 ст.), «Почета», удостоен почетного звания «Заслуженный врач РФ».

Коллектив редколлегии и редакционного совета журнала «Кардиологический вестник» поздравляет Могели Шалвовича Хубутия со знаменательной датой — 70-летием со дня рождения и желает ему здоровья и успехов в его многогранной деятельности.

Редакционная коллегия журнала «Кардиологический вестник»

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Май 2016 г.			
EuroCMR 2016	12-14.05.2016	Florence, Italy	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/EuroCMR/EuroCMR
Heart Failure 2016	21-24.05.2016	Florence, Italy	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Upcoming-congresses/Heart-Failure/Heart-Failure
Конференция Ассоциации кардиологов Республики Узбекистан с международным участием: «Проблемы кардиологии: от первичной профилактики до высоких технологий»	27-28.05.2016	Ташкент, Узбекистан	cardiocenter.uz
Июнь 2016 г.			
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (56 ежегодная сессия РКНПК) «Кардиология 2016: итоги и перспективы»	02-03.06.2016	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/680-vserossijskaya-nauchnoprakticheskaya-konferentsiya-smezhdnarodnym-uchastiem-56-ezhegodnaya-sessiya-rknpk-dostizheniyasovremennoj-kardiologii
World Congress of Cardiology & Cardiovascular Health 2016	04-07.06.2016	Mexico City, Mexico	http://www.world-heart-federation.org/wcc-2016
Школа «Артериальная гипертензия и метаболический синдром»	06.06.2016	Оренбург, Россия	http://www.gipertonik.ru/
CARDIOSTIM - EHRA EUROPACE 2016	08-11.06.2016	Nice, France	http://www.cardiostim.com/site/GB,C1280,I1354.htm?KM_Session=3e407ce9408798e14eec63f40b6fb0fb
ESH 2016	10-13.06.2016	Paris, France	http://www.esh2016.org/
CSI, Imaging & Innovation 2016	22-25.06.2016	Frankfurt, Germany	http://www.csi-congress.org/index.php

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

Июль 2016 г.

1-ый Конгресс по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом и пожилом возрасте (CPPEI 2016)	30.06-02.07.2016	Bratislava, Slovakia	http://www.cardioelderly.org/
Cardio Update Europe 2016	01-02.07.2016	Budapes, Hungary	http://cardio-update-europe.eu/

Август 2016 г.

Cardiovascular 2016	01-02.08.2016	Manchester, UK	cardiovascular.conferenceseries.com
64rd Annual Scientific Meeting of the Cardiac Society of Australia & New Zealand	03-07.08.2016	Sydney, Australia	www.csanz.edu.au
ESC Congress 2016	27-31.08.2016	Rome, Italy	www.escardio.org

Сентябрь 2016 г.

Российский национальный конгресс кардиологов 2016	20-23.09.2016	Екатеринбург, Россия	www.cardiocongress.ru
The Pulse of Asia 2016 Seoul	24-26.09.2016	Seoul, Korea	http://www.pulseasia.org/2016
Euro CTO Club 2016	30.09-01.10.2016	Krakow, Poland	eurocto2016.com

ПРАВИЛА

направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Кардиологический вестник»

«Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Кардиологический вестник» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуются использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: vestnik@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться

как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200-250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

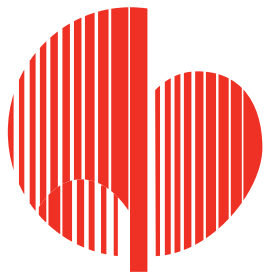
1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694-1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456-460.

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Российское научное общество по изучению легочной гипертензии



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.



**МОЩНЫЙ
СОЮЗ**
ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

**АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ
ЭФФЕКТЕ^{3,4}**

**ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ
БАЗУ⁵⁻⁹
ПО СНИЖЕНИЮ
РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ**


Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

Реклама

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Эдарби® Кло. **МНН или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным веществам и другим компонентам препарата. Рефрактерная гипокалиемия. Анурия. Беременность и период грудного вскармливания. Одновременный приём алискирена и алискиренсодержащих препаратов у пациентов с сахарным диабетом или умеренным или тяжёлым нарушениями функции почек. Тяжёлые формы сахарного диабета. Возраст до 18 лет. Нарушения функции печени тяжёлой степени. Почечная недостаточность тяжёлой степени. **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипокалиемия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отёки, крапивница, гипомagnesемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатинфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность; нарушение функции почек; нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени; двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови, а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипокалиемия. Если у вас одно из перечисленных заболеваний, перед приёмом препарата Эдарби® Кло обязательно проконсультируйтесь с врачом. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**



* Валсартан, оламсартан. ** ССО – сердечно-сосудистые осложнения. 1. Инструкция по применению препарата. 2. Cushman W.C., et al. Hypertension, 2012; 60: 310–318. 3. Sica D., et al. J. Clin Hypertens, 2011; 13: 467–472. 4. White W.B., et al. Hypertension, 2011; 57: 413–420. 5. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. 6. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. 7. Dorsch M.P., et al. Hypertension, 2011; 51: 689–694. 8. SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. 9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

... мгновения, проведенные с близкими — это счастье неповторимых эмоций...



ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР


ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

Крестор® — единственный* статин, доказавший снижение общей смертности в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний¹

AstraZeneca 

*По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (JUPITER, WOSCOPS, ASCOT-LLA) Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией. Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенекa Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE 879516.011 14/09/2015

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения Регистрационный номер: П N015644/01 Состав
Каждая таблетка содержит активного вещества: розувастатина 10, 20 или 40 мг в виде розувастатина кальция. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** гиполипидемическое средство - ГМГ-КоА редуктазы ингибитор. **Терапевтический эффект** развивается в течение одной недели после начала терапии препаратом Крестор®, через 2 недели лечения достигает 90% от максимально возможного эффекта. Максимальный терапевтический эффект обычно достигается к 4-ой неделе терапии и поддерживается при регулярном приеме препарата. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** * Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. * Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. * Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. * Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. * Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) выраженные нарушения функции почек (Кл менее 30 мл/мин); * миопатия * одновременный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции пациентам, предрасположенным к развитию митохондрических осложнений * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) Для таблеток 40 мг: * повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата * одновременный прием циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции * заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: * почечная недостаточность средней степени тяжести (Кл менее 60 мл/мин) * гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * митохондричность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе * чрезмерное употребление алкоголя * состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина * одновременный прием фибратов * пациентам азиатской расы * непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу) **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Внутрь, не разжевывая и не измельчая таблетку, проглатывать целиком, запивая водой. Препараты могут назначаться в любое время суток независимо от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Крестор® 1 раз в сутки. Пожилые пациенты: Не требуется коррекции дозы. Пациентам с умеренными нарушениями функции почек рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При назначении доз 10 и 20 мг рекомендуемая начальная доза для пациентов монгольской расы составляет 5 мг. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. Совместное применение розувастатина и итраконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) увеличивает AUC розувастатина на 28% (клинически незначимо). Таким образом, не ожидается взаимодействия, связанного с метаболизмом цитохромом P450. **СРОК ГОДНОСТИ** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. КРЕСТОР — товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенекa. ©ASTRAZENECA 2010


розувастатин
объединяет поколения