

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№2, 2017

Том XII



ISSN 2077-6764

... 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)
¹Ridker P et al. N Eng J Med 2008; 359: 2195-2207. Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.
Информация предназначена для медицинских работников. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, 3, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru CRE_46 816 011_22/07/13

ИНСТРУКЦИЯ по
применению
лекарственного
препарата для медицинско-
го применения. Регистрацион-
ный номер: П N015644/01 Состав
Каждая таблетка содержит активного
вещества: розувастатина 10, 20 или 40 мг в
виде розувастатина кальция, ФАРМАКОТЕРАПЕВ-
ТИЧЕСКАЯ 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
приёме препарата. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** * Первичная гиперхолестеринемия по
Фредриксону (тип IIIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная
гиперхолестеринемия (тип IIIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные
методы лечения (например, физическое упражнение, снижение массы тела) оказываются недостаточными. *
Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемизирующей 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 реваскуляриза-
ции) 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 (КК менее 30
мл/мин).* миопатия * одновременный приём циклоспорина * у женщин: беременность, период лактации, отсутствие
адекватных методов контрацепции * пациентам, предрасположенным к развитию миотоксических 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 * одновремен-
ный 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 (КК менее 60 мл/мин) * гипотиреоз * личный или семейный анамнез мышечных заболеваний * миотоксичность 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, проглатывая целиком, запивая водой. Препарат может 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 монголоид-
ной 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 АстраЗенека. ©ASTRAZENECA 2010


КРЕСТОР
розувастатин
объединяет поколения

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 2' 2017

Том XII

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Импакт-фактор
РИНЦ 2014 – 0.483

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

Научные редакторы:
к.м.н. Юрасова Е.С. (Москва, Россия)
Тел.: +7 (495) 414-62-70

Щелкова Г.В. (Москва, Россия)
Тел.: +7 (495) 414-63-53

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7 (495) 414-62-70
+7 (495) 414-63-53
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Yurasova E.S., PhD (Moscow, Russia),
Phone: +7 (495) 414-62-70

Shchelkova G.V. (Moscow, Russia),
Phone: +7 (495) 414-63-53

Editorial address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15 a.
phone: +7 (495) 414-62-70
+7 (495) 414-63-53
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано: «Комплект Сервис»
123376, г. Москва, ул.
Дружинниковская, д. 15

Полная или частичная публикация
материалов, размещенных в журнале
или на сайте, допускается только с
письменного разрешения редакции
Подписано в печать 02.05.2017 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.*

А.А. Скворцов (Москва, Россия) *д.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

A.A. Skvortsov (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.*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Академик 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)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtrauh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *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.*

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

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

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu. Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

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

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ АТЕРОГЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В СУБЪЕКТАХ РФ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Щелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М., Рогоза А.Н., Чазова И.Е.*
ЛОКАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И ВАЗОМОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ 10
- Коновалова К.И., Яровая Е.Б., Федорова В.И., Литвин А.Ю.*
КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 18
- Масленикова Н.С., Стукалова О.В., Булкина О.С., Буторова Е.А., Воробьева О.Н., Кошурникова М.В., Маслеников М.А., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А., Терновой С.К.*
ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ В2-МИКРОГЛОБУЛИНА С ДАННЫМИ ДИНАМИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ МРТ И СТАНДАРТНЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ 24
- Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Вицень М.В., Цыбульская Т.В., Неверова Э.Ф., Самсонова Н. С.*
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ЛОЗАРТАНА С АМЛОДИПИНОМ ИЛИ ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВО ВРЕМЯ ВОЛН ЖАРЫ 30
- Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Иванов С.В., Козырин К.А., Кокор А.Н., Барбараш Л.С.*
ГИБРИДНАЯ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ 40
- Шохоздаева З.О., Рябыкина Г.В., Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Черкашин Д.И., Makeev M.I., Sobolev A.V., Кожемякина Е.Ш.*
ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННИХ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН 48
- Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Каган Е.С., Барбараш О.Л.*
СВЯЗЬ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ 54

ОБЗОРЫ

- О.Д. Остроумова, В.В. Викентьев, А.Г. Абросимов, Е.А. Смолярчук, О.В. Бондарец*
ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II АЗИЛСАРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 60
- Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С.*
ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ УГОЛ QRS-T И ЖЕЛУДОЧКОВЫЙ ГРАДИЕНТ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ 70

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Сагайдак О.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.*
ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ МУЛЬТИЭЛЕКТРОДНЫМ БИПОЛЯРНЫМ УСТРОЙСТВОМ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 76

ПОЗДРАВЛЕНИЯ, ЮБИЛЕИ

- К 80-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН РОЗЕНШТРАУХА ЛЕОНИДА ВАЛЕНТИНОВИЧА 80
- К 80-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН СМИРНОВА ВЛАДИМИРА НИКОЛАЕВИЧА 82
- К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА 84

НОВОСТИ

- РЕЗОЛЮЦИЯ О ПРОВЕДЕННОМ XIII ВСЕРОССИЙСКОМ КОНГРЕССЕ «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ 2017 КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА» 86

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

GUIDELINES ON THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH HEREDITARY ATHEROGENIC LIPID DISORDERS IN THE RUSSIAN REGIONS

ORIGINAL ARTICLES

- Shchelkova G.V., Zairova A.R., Danilov N.M., Rogozha A.N., Chazova I.E.*
THE LOCAL ARTERIAL STIFFNESS AND VASOMOTOR ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION AND EFFECT OF RENAL DENERVATION ON THEM 10
- Konovalova K., Yarovaya E., Fedorova V., Litvin A.*
CLINICO-PSYCHOLOGICAL SEVERITY MARKERS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH HYPERTENSION 18
- Maslennikova N.S., Stukalova O.V., Bulkina O.S., Butorova E.A., Vorobyova O.V., Koshurnikova M.V., Maslennikov M.A., Balakhonova T.V., Karpov Yu.A., Ternovoy S.K.*
CORRELATION BETWEEN THE CONCENTRATION OF CIRCULATING B2-MICRIGLOBULIN, DYNAMIC CONTRAST MRI DATA AND STANDARD INSTRUMENTAL METHODS IN PATIENTS WITH CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA 24
- Smirnova M.D., Fofanova T.V., Ageev F.T., Blankova Z.N., Vitsenya M. V., Tsybulsckaya T.V., Neverova E.F., Samsonova N. S.*
COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF LOSARTAN FIXED COMBINATION WITH AMLODIPINE OR HYDROCHLOROTHIAZIDE IN HYPERTENSIVE PATIENTS DURING HEATWAVES 30
- Shilov A., Kochergin N., Ganyukov V., Ivanov S., Kozyrin K., Kokov A., Barbarash L.*
HYBRID CORONARY REVASCULARIZATION VERSUS PCI IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY DISEASE 40
- Shokhzodaeva Z.O., Ryabirina G.V., Sapelnikov O.V., Latypov R.S., Cherkashin D.I., Makeev M.I., Kogemeakina E.S., Sobolev A.V.*
ECG MONITORING OF PATIENTS IN EARLY FOLLOW UP PERIOD AFTER RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION 48
- Argunova Yu.A., Trubnikova O.A., Kagan E.S., Barbarash O.L.*
THE CONNECTION OF PREOPERATIVE ADHERENCE TO TREATMENT WITH THE RISK OF DEVELOPMENT OF EARLY POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS UNDERGONE CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING 54

REVIEWS

- O. D. Ostroumova, V. Vikentiev, A. G. Abrosimov, E. A. Smolyarchuk, O. V. Bondarets*
A FIXED-DOSE COMBINATION OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTORS BLOCKER AZILSARTAN AND DIURETIC CHLOROTHALIDONE: NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION 60
- Sakhnova T.A., Blinova E.V., Yurasova E.S.*
THE SPATIAL QRS-T ANGLE AND VENTRICULAR GRADIENT: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE 70

CLINICAL CASE

- Agaveva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V., Sagaydak O.V., Matchin U.G., Chazova I.E.*
MULTI-ELECTRODE RENAL DENERVATION FOR TREATMENT IN PATIENT WITH RESISTANT HYPERTENSION 76

CONGRATULATIONS, ANNIVERSARIES

- OF THE 80TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF RAS ROZENSTRAUCH L.V. 80
- OF THE 80TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF RAS SMIRNOV V.N. 82
- OF THE 80TH ANNIVERSARY OF THE EXPERIMENTAL PRODUCTION OF BIOMEDICAL PREPARATIONS OF THE RUSSIAN CARDIOLOGY RESEARCH AND PRODUCTION COMPLEX 84

NEWS

- RESOLUTION ON THE CONDUCTED XIII ALL-RUSSIAN CONGRESS "ARTERIAL HYPERTENSION 2017 AS THE INTERDISCIPLINARY PROBLEM" 86

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

INSTRUCTION FOR AUTHORS

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ АТЕРОГЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА В СУБЪЕКТАХ РФ

Совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза,
Некоммерческого партнерства «Национальный Совет экспертов по редким болезням»

GUIDELINES ON THE ORGANIZATION OF MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH HEREDITARY ATHEROGENIC LIPID DISORDERS IN THE RUSSIAN REGIONS

Joint project of the National Society for the Study of Atherosclerosis,
Non-Profit Partnership «The National Council of Experts on Rare Diseases»

Рабочая группа по подготовке текста Рекомендаций:

А.А. Соколов¹, О.Ю. Александрова², В.В. Кашталап³, О.Л. Барбараш³, М.В. Ежов⁴

¹- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

²- ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, г. Москва

³- ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

⁴- ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс», МЗ РФ, г. Москва

Состав комитета экспертов по разработке Рекомендаций:

С.А. Бойцов (Москва), С.С. Бажан (Новосибирск), М.И. Воевода (Новосибирск), А.С. Галявич (Казань),
В.С. Гуревич (Санкт-Петербург), М.А. Другова (Пермь), Д.В. Дупляков (Самара), А.И. Ершова (Москва),
Е.Ю. Захарова (Москва), Ю.А. Карпов (Москва), Н.А. Козиолова (Пермь), Г.А. Коновалов (Москва),
В.О. Константинов (Санкт-Петербург), В.А. Корнева (Петрозаводск), Е.Д. Космачева (Краснодар),
В.В. Кухарчук (Москва), С.А. Макаров (Кемерово), А.Н. Мешков (Москва), С.А. Наумов (Пермь),
С.Н. Покровский (Москва), И.В. Сергиенко (Москва), О.Г. Смоленская (Екатеринбург),
И.А. Урванцева (Сургут), И.И. Шапошник (Челябинск)

РЕЗЮМЕ

Методические рекомендации разработаны с целью продемонстрировать возможные подходы в организации маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в рамках существующих нормативно-правовых документов. В рекомендациях рассмотрены этапы оказания медицинской помощи данной группе пациентов. Для каждого этапа приведены возможные виды медицинской помощи, условия ее оказания и учреждения, на базе которых она может предоставляться, а также способы ее оплаты. Рассмотрены критерии направления на углубленное обследование пациентов с подозрением на наследственные атерогенные нарушения липидного обмена. Рекомендации переназначены для организаторов здравоохранения, главных врачей, врачей кардиологов, терапевтов, врачей других специальностей.

Ключевые слова: маршрутизация пациентов, наследственные атерогенные нарушения липидного обмена, порядок и виды оказания медицинской помощи.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе вызванные атеросклерозом и тромбозом, занимают ведущее место в структуре смертности взрослого населения экономически развитых стран мира. Основной вклад в высокие показатели сердечно-сосудистой смертности в России вносят ишемическая болезнь сердца (ИБС), острые нарушения мозгового кровообращения и атеросклеротические заболевания периферических артерий. Так по данным Росстата в 2014 г. показатель смертности от болезней системы кровообращения составил 653,7 случая на 100 тыс. населения, что в разы выше, чем в развитых странах мира.

Развитие атеросклероза у пациентов в трудоспособном возрасте (до 50 лет), как правило, связано с наследственными нарушениями липидного обмена. При гетерозиготных формах по данным Национального общества атеросклероза (встречаемость 1:250 чел.) клинически значимый атеросклероз развивается в возрасте 30-40 лет, а при гомозиготных формах (редкие заболевания – встречаемость 1-2:1000000 чел.) – уже в возрасте 15-20 лет. Хирургические операции в этом случае, как правило, не приводят к стойкому результату, атеросклероз продолжает быстро прогрессировать.

За рубежом лечение таких пациентов происходит в специализированных липидных центрах (в Лондоне при населении 7,5 млн. чел. их не менее 30). В нашей стране такие центры, способные на современном уровне оказывать медицинскую помощь больным с наследственными нарушениями липидного обмена отсутствуют.

RESUME

The Guidelines are designed to demonstrate possible approaches to routing patients with hereditary atherogenic lipid disorders in accordance with existing legal documents. The Guidelines define the stages of medical care of this group of patients. For each stage the possible types of medical care, conditions of its provision and hospitals, on the basis of which it can be provided, as well as ways of payment are established. Criteria for the detailed examination of patients with suspected hereditary atherogenic lipid metabolism are shown. Recommendations reassigned for health care managers, chief-hospital physicians, cardiologists, internists and other physicians.

Keywords: routing patients, inherited atherogenic lipid disorders, procedures and types of medical care.

Этапы оказания медицинской помощи

Оказание медицинской помощи пациентам с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена (НАНЛО) включает несколько этапов:

1 этап – выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО (скрининг).

2 этап – углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО с целью исключения или подтверждения заболевания (диагностика).

3 этап – подбор терапии (лечение) пациентов с выявленным НАНЛО.

4 этап – диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО – мониторинг (оценка эффективности) терапии.

Углубленное обследование с целью выявления НАНЛО включает:

- клиническую диагностику;
- лабораторную диагностику:
 - биохимическую;
 - молекулярно-генетическую;
- инструментальную диагностику.

Триада лечения пациентов с НАНЛО включает:

- диету;
- медикаментозную гиполипидемическую терапию;

и при их недостаточной эффективности и прогрессировании атеросклероза

- инвазивную терапию:
 - хирургические операции на сосудах (аорто-коронарное шунтирование и др.);
 - малоинвазивные хирургические операции на сосудах (ангиопластика, стентирование);
 - экстракорпоральная гемокоррекция – аферез липопротеидов.

Хирургические операции позволяют быстро восстановить кровоснабжение, но, по сути, являются паллиативом, т.к. никак не влияют на патогенез атеросклероза.

«Аферез липопротеидов» является обобщенным названием группы селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции, обеспечивающих эффективное удаление из крови атерогенных липопротеидов. Существует 6 методов афереза липопротеидов, использующих различные свойства атерогенных липопротеидов для их удаления и базирующихся на разных технологиях: каскадная плазмофильтрация, липидная фильтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, аффинная плазмо- и гемосорбция липопротеидов, иммуносорбция липопротеидов.

Маршрутизация пациентов

1 этап – выявление пациентов, у которых возможно наличие НАНЛО – должен осуществляться во всех медицинских организациях (МО) субъекта, оказывающих медицинскую помощь в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в субъекте. При соответствии пациента определенным критериям (см. приложение 1) он должен направляться на углубленное обследование для исключения/подтверждения НАНЛО на 2 этап оказания медицинской помощи.

2 этап – углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО – должно осуществляться в МО, оказывающих **первичную специализированную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях**, имеющих материально-технические и кадровые возможности для проведения углубленного обследования пациентов с подозрением на наличие НАНЛО:

1) в МО субъекта РФ, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);

2) в клиничко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;

3) в кардиодиспансерах субъектов РФ;

4) в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, и оказывающих первичную врачебную и (или) первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Если данный этап оказания медицинской помощи совмещается с подбором лечения, он может осуществляться **в условиях дневного стационара**:

- в МО, оказывающих **первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара** (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);
- в рамках **специализированной медицинской помощи в МО**, оказывающих **специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара**:
 - в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар;
 - в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской

помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар.

«Углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО» должно быть тарифицировано в виде комплексной медицинской услуги.

«Лечение и углубленное обследование пациентов с подозрением на наличие НАНЛО» может быть тарифицировано в качестве законченного случая лечения в дневном стационаре.

3 этап – подбор терапии и лечение пациентов с выявленным НАНЛО – должен осуществляться в МО, оказывающей **первичную специализированную медико-санитарную помощь или специализированную медицинскую помощь (выше указаны)**.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках первичной специализированной медико-санитарной медицинской помощи в **амбулаторных условиях**:

1. в МО субъекта РФ, оказывающих первичную врачебную и первичную специализированную медико-санитарную помощь населению (крупные поликлиники);
2. в клиничко-диагностических центрах (поликлиниках) субъектов РФ;
3. в кардиодиспансерах субъектов РФ;
4. в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, и оказывающих первичную врачебную и (или) первичную специализированную медико-санитарную помощь населению.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться **в условиях дневного стационара**:

- в рамках **первичной специализированной медико-санитарной помощи в МО**, оказывающих **первичную специализированную медико-санитарную помощь в условиях дневного стационара** (вышеперечисленные МО при наличии дневного стационара);
- в рамках **специализированной медицинской помощи в МО**, оказывающих **специализированную медицинскую помощь в условиях дневного стационара**:
 - в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар;
 - в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь, имеющих дневной стационар.

Оказание медицинской помощи на данном этапе может осуществляться в рамках **специализированной медицинской помощи в МО**, оказывающих **специализированную медицинскую помощь в условиях стационара**:

1. в МО субъекта, оказывающих специализированную медицинскую помощь;
2. в федеральных МО, находящихся на территории субъекта РФ, и входящих в реестр медицинских организаций, участвующих в реализации территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, оказывающих специализированную медицинскую помощь.

Лечение с использованием афереза липопротеидов должно осуществляться в рамках специализированной медицинской помощи в МО, оказывающих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара и/или дневного стационара (центрах или отделениях экстракорпоральной гемокоррекции, экстракорпоральной детоксикации, гравитационной хирургии крови).

4 этап – диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с НАНЛО – должен осуществляться в МО, оказывающей первичную врачебную или первичную специализированную медико-санитарную помощь:

В МО, оказывающих помощь пациентам с НАНЛО, на 2, 3 и 4-ом этапах оказания медицинской помощи должно быть необходимое материально-техническое и кадровое обеспечение (диагностическое оборудование для проведения углубленной диагностики, врач, прошедший соответствующее усовершенствование – см. приложение 2. Квалификационные требования врача). В случае, если в МО, оказывающей медицинскую помощь пациентам с НАНЛО, отсутствуют материально-технические возможности для проведения всего спектра углубленной диагностики, данная МО должна иметь договорные отношения с другими МО, в которых данные возможности имеются.

Способы оплаты медицинской помощи

Способами оплаты медицинской помощи, оказываемой в вышеуказанных МО, могут быть следующие.

1. При оказании первичной врачебной и первичной специализированной медико-санитарной помощи пациентам с НАНЛО в амбулаторных условиях:
 - за единицу объема медицинской помощи – за медицинскую услугу, за посещение, за обращение (законченный случай).
2. При оказании первичной специализированной медико-санитарной помощи и/или специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара:
 - за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).
3. При оказании специализированной медицинской помощи, оказанной в условиях стационара:
 - за законченный случай лечения (госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний).
4. Способом оплаты медицинской помощи, включающей аферез липопротеидов, оказанной в условиях дневного стационара или стационара может быть:
 - за законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний) – если аферез липопротеидов включен в законченный случай лечения;
 - за законченный случай лечения (случай госпитализации при лечении) заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний)

в сочетании с медицинской услугой «аферезом липопротеидов», если аферез липопротеидов не включен в законченный случай лечения. Так как существует 6 методов афереза липопротеидов, каждый из них методов может быть тарифицирован как отдельная медицинская услуга.

Заключение

Каждый субъект РФ, исходя из своих материально-технических, кадровых, финансовых и прочих возможностей, сложившихся региональных особенностей системы оказания медицинской помощи и лекарственного обеспечения, может создавать оптимальную для себя систему маршрутизации пациентов с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена, создавать липидные кабинеты и липидные центры, в качестве структурного подразделения в медицинских организациях, оказывающих специализированную медико-санитарную помощь и/или специализированную медицинскую помощь.

При отсутствии возможностей в субъекте РФ для углубленного обследования и лечения пациентов с НАНЛО данная медицинская помощь может быть оказана в МО, находящихся на территории другого субъекта РФ, с оплатой оказанной медицинской помощи системой межтерриториальных расчетов.

Приложение 1

Критерии направления пациента на углубленное обследование для исключения/подтверждения наследственного атерогенного нарушения липидного обмена

Необходимо наличие, по крайней мере, одного критерия:

1. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови >10 ммоль/л, **и/или** уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови $>8,5$ ммоль/л, **и/или** уровень триглицеридов сыворотки (плазмы) крови >11 ммоль/л.
2. Уровень общего холестерина сыворотки (плазмы) крови $>7,5$ ммоль/л **и/или** уровень холестерина липопротеидов низкой плотности сыворотки (плазмы) крови $>5,0$ ммоль/л **и/или** уровень триглицеридов $>5,0$ ммоль/л **и/или** уровень липопротеида (а) >500 мг/л при сочетании с **семейным анамнезом** раннего (до 50 лет у мужчин, до 55 лет у женщин) сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза.
3. Неэффективность (снижение холестерина липопротеидов низкой плотности менее чем на 30%) комплексной медикаментозной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах длительностью не менее 3 месяцев, в том числе из-за ее непереносимости.
4. Ранний **индивидуальный анамнез** (до 40 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом.
5. Все родственники первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственным атерогенным нарушением липидного обмена.

Приложение 2

Квалификационные требования врача – специалиста в области наследственных атерогенных нарушений липидного обмена

Медицинскую помощь пациентам с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена должен оказывать специалист, обладающий дополнительными компетенциями в области липидологии и нарушений липидного обмена.

Требования к квалификации	
Уровень профессионального образования	Высшее профессиональное образование по одной из специальностей: «060101 Лечебное дело», «060103 Педиатрия»
Послевузовское профессиональное образование или дополнительное образование	Послевузовское профессиональное или дополнительное образование по одной из специальностей: «Кардиология», «Детская кардиология», «Эндокринология», «Педиатрия», «Генетика», «Клиническая лабораторная диагностика», «Трансфузиология», «Терапия», «Клиническая фармакология»
Общее или тематическое усовершенствование	«Липидология и нарушения липидного обмена»

В должностные обязанности такого специалиста должны входить:

1. Проведение скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.
2. Диагностика нарушений липидного обмена, в том числе наследственных, включая СГХС.
3. Лечение пациентов с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.
4. Диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в том числе наследственными, включая СГХС.
5. Консультирование по вопросам назначения гиполипидемических препаратов в случае их неэффективности или непереносимости (выбор препарата, контроль переносимости, назначение в составе многокомпонентной терапии с учетом лекарственных взаимодействий, диагностика и коррекция побочных эффектов, выбор гиполипидемического препарата в случае непереносимости, отбор пациентов для лечения новыми гиполипидемическими препаратами) как пациентов, так и врачей других специальностей.
6. Ведение регистра пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена.
7. Организация и проведение школ для больных с наследственными нарушениями липидного обмена.

Специалист должен знать:

1. Метаболизм липидов и патофизиологию нарушений липидного обмена.
2. Классификацию нарушений липидного обмена. Нарушения липидного обмена в международной классификации болезней.
3. Эпидемиологию нарушений липидного обмена.
4. Патогенез клинических проявлений при различных нарушениях липидного обмена.
5. Общую клиническо-биохимическую характеристику и особенности течения различных наследственных нарушений липидного обмена.
6. Дифференциальную диагностику первичных и вторичных дислипидемий.
7. Клинические, биохимические и молекулярно-генетические подходы в диагностике различных нарушений липидного обмена.
8. Показания для проведения молекулярно-генетических исследований при нарушениях липидного обмена.
9. Показания для селективного (каскадного) скрининга на наследственные нарушения липидного обмена.
10. Диагностические шкалы при постановке диагноза СГХС.
11. Основы наследования генетически детерминированных заболеваний и медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.
12. Правила взятия, хранения, транспортировки и утилизации биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.
13. Диетотерапию при нарушениях липидного обмена.
14. Немедикаментозные подходы (физические упражнения, борьба с курением) профилактики сердечно-сосудистых осложнений у лиц тяжелыми нарушениями липидного обмена.
15. Основные группы гиполипидемических препаратов – механизм действия, фармакодинамику, фармакинетику, показания, противопоказания, побочные эффекты, правила назначения.
16. Принципы подбора липидснижающей терапии при различных нарушениях липидного обмена.
17. Особенности лечения нарушений липидного обмена у отдельных групп пациентов: беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; с патологией почек; лица инфицированные вирусом иммунодефицита человека; пациенты пожилого возраста.
18. Принципы мониторинга и критерии оценки эффективности, неэффективности, непереносимости медикаментозной липидснижающей терапии.
19. Принципы диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена.
20. Меры профилактики и коррекции осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидснижающей терапии.

21. Характеристики различных методов афереза липопротеидов. Показания, противопоказания. Выбор метода. Особенности комбинированного лечения с использованием методов афереза липопротеидов.
22. Показания и противопоказания к хирургическому лечению сердечно-сосудистых заболеваний, коррекцию терапии при подготовке больных к операциям и в послеоперационном периоде.
4. Алгоритмами диспансерно-динамического наблюдения за пациентами с наследственными нарушениями липидного обмена, мониторинга липидснижающей терапии.
5. Навыками диагностики и лечения осложнений и побочных эффектов медикаментозной липидснижающей терапии.
6. Навыками медико-генетического консультирования пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

Специалист должен уметь:

1. Организовать и участвовать в осуществлении скрининга нарушений липидного обмена, в т.ч. наследственных.
2. Провести опрос больного, применить объективные методы обследования, выявить общие и специфические признаки нарушения липидного обмена.
3. Определить необходимость специальных методов исследования (биохимических, молекулярно-генетических, инструментальных и др.).
4. Организовать забор, хранение и транспортировку биологического материала для проведения лабораторных и молекулярно-генетических исследований.
5. Осуществлять диагностику, дифференциальную диагностику нарушений липидного обмена, в т.ч. наследственных.
6. Интерпретировать результаты лабораторной (биохимической, молекулярно-генетической) и инструментальной диагностики.
7. Назначить диетотерапию при нарушениях липидного обмена, в т.ч. наследственных.
8. Назначить терапию липидснижающими препаратами при различных нарушениях липидного обмена, в т.ч. у отдельных групп пациентов (беременные женщины и женщины в период лактации; женщины, планирующие беременность; дети и подростки; лица с заболеваниями печени; лица с вирусом иммунодефицита человека).
9. Осуществить мониторинг липидснижающей терапии. Оценить ее эффективность, неэффективность, переносимость.
10. Уметь выявить и купировать осложнения и побочные эффекты липидснижающей терапии.
11. Осуществить диспансерно-динамическое наблюдение за пациентами с нарушениями липидного обмена, в т.ч. наследственными.
12. Определить показания, противопоказания к аферезу липопротеидов. Проводить комбинированное лечение с использованием афереза липопротеидов.
13. Осуществить медико-генетическое консультирование пациентов с наследственными нарушениями липидного обмена и членов их семей.

Специалист должен владеть:

1. Методикой обследования пациента с нарушением липидного обмена, в т.ч. наследственным
2. Алгоритмом диагностики, дифференциальной диагностики нарушений липидного обмена, в том числе наследственных.
3. Алгоритмами подбора липидснижающей медикаментозной терапии в зависимости от типа нарушений липидного обмена и особенностей пациента.

Впервые опубликовано в журнале Атеросклероз и дислипидемии №4 (25), 2016, стр. 14-20

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!

Эквимер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией^{1,2}



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- ◆ **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС^{2,3,4}
- ◆ **Благоприятный профиль безопасности** с планомерным снижением АД и отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови⁴
- ◆ **Улучшение приверженности терапии** благодаря однократному приему⁵

5 мг + 10 мг + 10 мг



5 мг + 10 мг + 20 мг



10 мг + 20 мг + 10 мг



10 мг + 20 мг + 20 мг



1. <http://gri.s.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%D0%90%D0%BC%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%BF%D0%B8%D0%BD%2b%D0%9B%D0%B8%D0%B7%D0%B8%D0%BD%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%B8%D0%BB+%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%83%D0%B2%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%BD&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквимер®

3. Карпов Ю.А. Кардиология. 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. ПМЖ № 27, 2015, стр. 1581–1583

5. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8.
Тел.: +7 (495) 987 15 55, факс: +7 (495) 987 15 56. www.g-richter.ru

Для медицинских и фармацевтических работников.

 **ГЕДЕОН РИХТЕР**

ЛОКАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ЖЕСТКОСТЬ И ВАЗОМОТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ

Щелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М., Рогоза А.Н., Чазова И.Е.

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

THE LOCAL ARTERIAL STIFFNESS AND VASOMOTOR ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION AND EFFECT OF RENAL DENERVATION ON THEM

Shchelkova G.V., Zairova A.R., Danilov N.M., Rogoza A.N., Chazova I.E.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние радиочастотной денервации почечных артерий (РДН) на показатели локальной артериальной жесткости и вазомоторную функцию эндотелия у пациентов с истинной эссенциальной рефрактерной артериальной гипертонией (РАГ).

Материал и методы: РДН была выполнена 20 больным с истинной эссенциальной РАГ со средними цифрами АД по данным СМАД 153/90 мм рт. ст. на фоне приема $5,1 \pm 0,7$ гипотензивных препаратов, включая диуретик. Пациенты обследовались исходно, через 7 дней и 6 месяцев после РДН. По результатам СМАД через 6 месяцев после РДН все пациенты были разделены на 2 группы: «ответчики» (снижение среднего суточного систолического АД (САД) > 5 мм рт. ст.) и «неответчики» (снижение среднего суточного САД < 5 мм рт. ст.). Локальная жесткость сонных и лучевых артерий оценивалась ультразвуковым методом с использованием технологии eTRACKING. На аппарате АПК «Ангиоскан-01» по контурному анализу пульсовой волны изучались периферический индекс аугментации (AIp%, AIp75%), индекс жесткости (SI) и индекс отражения (RI) характеризующие состояние магистральных артерий и периферического сосудистого сопротивления соответственно. Рассчитывался «сосудистый возраст», а также в пробе с реактивной гиперемией определялась вазомоторная функция эндотелия.

Результаты: Через 6 месяцев после РДН в группе «ответчиков» по данным СМАД отмечено снижение среднего суточного САД на 16 мм рт. ст. ($p=0,002$) и ДАД на 8 мм рт. ст. ($p=0,03$), в группе «неответчиков» - повышение данных показателей (САД на 3 мм рт. ст. ($p=0,045$) и ДАД на 1 мм рт.ст. ($p=0,04$)). В обеих группах после РДН определялась тенденция к улучшению эластических свойств сосудистой стенки, но достигла значимой динамики только при анализе общей группы (модуль упругой деформации (EPcar) снизился на 32,5 кПа, $p=0,02$). Кроме этого в отдаленные сроки после РДН в группе «ответчиков» выявлено снижению периферического индекса аугментации (AIp%) на 6,2 ($p=0,02$) и снижение «сосудистого возраста» на 6 лет ($p=0,04$), но не было выявлено значимых изменений вазомоторной функции эндотелия как крупных, так и мелких артерий. В группе «неответчиков» за весь период наблюдения улучшения исследуемых параметров не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение: Комплексный эффект РДН у больных с РАГ был

SUMMARY

Aim: to evaluate the effect of renal denervation (RDN) on the indicators of local arterial stiffness and vasomotor endothelial function in patients with resistant hypertension.

Material and methods: RDN was performed in 20 patients with essential resistant hypertension with average blood pressure (BP) 153/90 mm Hg by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) on $5,1 \pm 0,7$ antihypertensive drugs with diuretic. Patients were examined at baseline, 7 days and 6 months after the RDN. All patients were divided into two groups by ABPM in 6 months after RDN: responders (decrease of mean SBP ≥ 5 mm Hg) and non-responders (decrease of mean SBP < 5 mm Hg). The local stiffness of the carotid and radial arteries was assessed by ultrasound method using eTRACKING technology. We studied peripheral augmentation index (AIp% AIp75%), stiffness index (SI) and reflection index (RI) characterizing the state of the main arteries and peripheral vascular resistance respectively, by the pulse wave contour analysis on the "Angioscan-01." Vascular age" was calculated and also endothelial vasomotor function was determined by inducing reactive hyperemia.

Results: Within 6 months after RDN in the « responders» group average SBP decreased by 16 mm Hg ($p=0,002$) and average DBP decreased by 8 mm Hg ($p=0,03$), in «non-responders» SBP increased by 3 mm Hg ($p=0,045$) and DBP increased by 1 mmHg ($p=0,04$). In both groups we found tendency to improve the elastic properties of the vascular wall but it was significant in the general group of patients (elastic modulus (EPcar) decreased by 32,5 kPa, $p=0,02$) after RDN. In long-term after RDN in «responders» group there were decrease of peripheral augmentation index (AIp%) to 6,2 ($p=0,02$) and "vascular age" to 6 years ($p=0,04$), but there was no significant change of endothelial vasomotor function in large and small arteries. In "non-responders" group all studied parameters did not improve ($p > 0,05$).

Conclusion: The combined effect of RDN in patients with resistant hypertension was detected only after 6 months after the procedure and was manifested in the reduction of BP, peripheral augmentation index, "vascular age" and improving of the elastic properties of carotid arteries. Initially impaired vasomotor endothelial function parameters did not improve after RDN.

выявлен только через 6 месяцев после процедуры и проявлялся в снижении уровня АД, периферического индекса аугментации отраженной волны, «сосудистого возраста» и улучшении эластических свойств сонных артерий. Улучшения исходно нарушенной вазомоторной функции эндотелия после РДН не выявлено.

Ключевые слова: *рефрактерная артериальная гипертония, денервация почечных артерий, локальная артериальная жесткость сосудистой стенки, вазомоторная функция эндотелия.*

Key words: *resistant hypertension, renal artery denervation, local arterial stiffness, vasomotor endothelial function*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Заирова Алсу Рафхатовна	канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: alsu-zar@rambler.ru.
Данилов Николай Михайлович	канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: ndanilov1@gmail.com.
Рогоза Анатолий Николаевич	проф., д-р биол. наук, рук. отд. новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: anrogoza@gmail.com.
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, проф., руководитель отд. гипертонии, директор НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а.
Ответственный за связь с редакцией: Щелкова Галина Владимировна	мл. науч. сотр. организационно-методического отд., врач отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: galina03@yandex.ru, тел. (495) 414 63 53.

Введение

Повышение артериальной жесткости и нарушение функция эндотелия на фоне избыточной симпатической активности играют важную роль в патогенезе артериальной гипертонии (АГ) [1] и являются факторами риска развития сердечно-сосудистых событий. В структуре патогенеза РАГ ведущую роль играет степень активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [2, 3, 4]. В многочисленных исследованиях доказана важность активности симпатической нервной системы как детерминанты изменения сосудистого тонуса [29] и показателя неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [5, 6, 7]. Повышенная симпатическая активность приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вызывает стойкий периферический вазоспазм, что приводит к пролиферации гладкомышечных клеток, ремоделированию сосудистой стенки и вносит неоспоримый вклад в увеличение жесткости артериальной стенки [8].

Жесткость сосудов определяется не только структурными элементами сосудистой стенки и уровнем АД, но и различными факторами к которым помимо активности симпатической нервной системы относится и эндотелиальная дисфункция [8]. Эндотелий представляет собой активный эндокринный орган, выполняющий ряд функций, основная из которых – регуля-

ция сосудистого тонуса под влиянием биологически активных веществ и изменения напряжения сдвига на эндотелиальные клетки. Сосудорасширяющий ответ на эти стимулы связан с выработкой эндотелием ряда биологически активных веществ направленных на расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки [8], основным из которых является NO. Исследования последних лет продемонстрировали важную роль функции эндотелия в развитии и прогрессировании АГ [9, 10, 11, 12]. Так, результаты Фрамингемского исследования указывают на связь между тяжестью АГ и степенью дисфункции эндотелия [13], при этом до сих пор остается спорным, что является первичным – дисфункция эндотелия или АГ [14, 15, 16, 17]. Основным маркером, характеризующим эндотелиальную дисфункцию, является нарушение высвобождения NO [8, 18]. Помимо регуляции эндотелиальной функции, NO является также важным нейромедиатором, действующим как симпатогингбитор в вегетативной нервной системе [19].

Длительная, неконтролируемая АГ является патологическим процессом, который приводит к преждевременному физиологическому старению организма [20, 21]. Одним из факторов старения человека служит биологический возраст сосудов. Повышенное АД в совокупности с эндотелиальной дисфункцией представляют собой один из основных механизмов сосудистого старения.

Можно предположить, что уменьшение симпатической активности посредством радиочастотного воздействия на нервные волокна [4, 22, 23], пролегающие в толще стенки почечных артерий, может приводить к улучшению функции эндотелия и состоянию артериальной сосудистой стенки. Тем не менее, в настоящее время недостаточно данных посвященных изучению влияния РДН на жесткость сосудов и вазомоторную функцию эндотелия, что и послужило причиной проведения настоящего исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 20 больных (13 (65%) женщин) с истинной первичной РАГ со средним суточным систолическим АД (САД) 153[148;164] мм рт. ст. и диастолическим АД (ДАД) 90[80;96] мм рт.ст. по данным суточного мониторинга АД (СМАД) на фоне приема трех и более гипотензивных препаратов включая диуретик в максимально возможных дозах. Средний возраст больных составил 58[50;64] лет, длительность гипертонической болезни 20[12;30] лет. Клинико-лабораторная характеристика больных представлена в таблице 1. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие, после чего им была проведена двухсторонняя радиочастотная денервация почечных артерий.

Для оценки эффективности РДН и ее влияния на исследуемые параметры на протяжении всего наблюдения коррекция гипотензивной терапии не проводилось. Эффективность РДН оценивалась по данным СМАД портативным прибором КМкн-Союз-ДМС (МДП-НС-02с) фирмы «ДМС Передовые технологии» исходно, через 7 дней и 6 месяцев после вмешательства. Если через 6 месяцев после РДН снижение среднего суточного САД составляло < 5 мм рт. ст., такие пациенты были от-

несены к группе «неответчиков», а РДН расценивалась как неэффективная. Если снижение среднего суточного САД было > 5 мм рт. ст., то РДН считалась эффективной, и пациенты были отнесены к группе «ответчиков».

Исходно, через 7 дней и 6 месяцев после РДН всем пациентам проводилась оценка локальной жесткости и вазомоторной функции эндотелия. Динамика исследуемых параметров также оценивалась отдельно в группах «ответчиков» и «неответчиков».

Исследование локальной жесткости сосудистой стенки выполнялось на ультразвуковом сканере Aloka ProSound α 7 линейным высокочастотным датчиком UST-5412 с использованием технологии eTRACKING.

Вычислялись следующие параметры:

1. параметр ригидности артерии $\beta = \ln (Ps / Pd) / [(Ds - Dd) / Dd]$;

2. модуль упругой деформации под давлением $E_p = (Ps - Pd) / [(Ds - Dd) / Dd]$;

3. растяжимость (податливость) артерии $AC = (Ds - Dd) / [4 (Ps - Pd)]$,

где Ps: систолическое давление, Pd: диастолическое давление, Ds: максимальный диаметр сосуда, Dd: минимальный диаметр сосуда;

Исследуемые параметры определялись в дистальной трети обеих общих сонных артерий и лучевой артериях. Регистрировались показатели артериальной жесткости в течение 10-12 кардиоциклов трехкратно в каждой зоне исследования. В дальнейшем в анализе использовались средние значения полученных данных. Полученные результаты локальной жесткости сонных артерий сравнивались с нормальными возрастными показателями здоровых добровольцев, полученными в результате крупного исследования, выполненного на анало-

Таблица 1.

Исходная клинико-лабораторная характеристика пациентов с РАГ

Показатель	Общая группа (n=20)	Ответчики (n=11)	Неответчики (n=9)
Пол (жен.)	14 (70%)	9 (81,9%)	5 (55,5%)
Возраст (лет)	58 [50;64]	58,5 [50,5;66,5]	52 [49;60]
Курение	2 (10%)	1 (9,1%)	1 (11,1%)
Ожирение	11 (52,4%)	5 (45%)	6 (66,6%)
Длительность гипертонической болезни (лет)	20[12;30]	23,5[11;30]	20[15;24]
Сахарный диабет 2 типа	6 (28,6%)	4 (36,4%)	2 (22,2%)
Острое нарушение мозгового кровообращения	8 (38,4%)	5 (45%)	3 (33,3%)
Ишемическая болезнь сердца	9 (43,2%)	6 (54,6%)	3 (33,3%)
Количество принимаемых гипотензивных препаратов	5,1 \pm 0,7	5,2 \pm 0,8	5 \pm 0,5
Агонисты I1-имидазолиновых рецепторов	16 (76,2%)	9 (81,9%)	7 (77,7%)
Антагонисты альдостерона	9 (42,8%)	4 (36,4%)	5 (55,5%)
Блокаторы медленных кальциевых каналов	18 (85,7%)	10 (91%)	8 (88,8%)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/ блокаторы рецепторов ангиотензина II	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)
Диуретики	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)
α -адреноблокаторы	2 (9,5%)	2 (18,4%)	0 (0%)
β -адреноблокаторы	20 (95,2%)	11 (100%)	9 (100%)
Креатинин (мкмоль/л)	77 [64;86]	79,7 [68;89,5]	64 [63;83]
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD) (мл/мин/1,73 м ²)	79,9 [66,5;93]	69 [63,4;87,2]	84 [72,8;112,7]

p > 0,05

гичном приборе [24] и далее оценивались в динамике.

Оценка показателей локальной жесткости лучевой артерий (артерий мышечного типа) проводилась только в динамике, то есть исходно и после проведения процедуры РДН.

Вазомоторная функция эндотелия изучалась методом пальцевой фотоплетизмографии на отечественном приборе АПК «Ангиоскан-01» в пробе с реактивной гиперемией в артериях среднего и мелкого калибра верхних конечностей по показателю «индекс окклюзии по фазовому сдвигу» и в артериях микроциркуляторного русла по показателю «индекс окклюзии по амплитуде». При этом значения «индекс окклюзии по фазовому сдвигу» менее 10 и «индекс окклюзии по амплитуде» менее 2 трактовались как нарушения вазомоторной функции эндотелия в соответствии с инструкцией к прибору [25].

При исследовании на аппарате АПК «Ангиоскан-01» также анализировались показатели периферического индекса аугментации (AIp), параметры SI – индекс жесткости, характеризующий крупные магистральные артерии и RI – индекс отражения, характеризующий состояние периферического сосудистого сопротивления. Основываясь на анализе пульсовой волны, автоматически рассчитывался «сосудистый возраст». Оценка полученных результатов проводилась в соответствии с нормативными данными производителей прибора [25].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 6,0». Описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Для анализа применялись непараметрические методы. Сравнение внутригрупповых данных проводилось с использованием теста Вилкоксона, для анализа межгрупповых независимых результатов применялся критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Результаты исследования

Полученные данные клинико-инструментального обследования больных анализировались исходно и в динамике в общей группе, а также сравнивались в группах «ответчиков» и «неответчиков». Исходно принимаемая гипотензивная терапия, клинико-лабораторные показатели и уровень клинического АД в обеих группах были сопоставимы ($p > 0,05$) (таблица 1). Результаты СМАД, проведенного до РДН выявили достоверно более высокие цифры среднего суточного САД в группе «ответчиков» по сравнению с группой «неответчиков» (таблица 2). По исследуемым параметрам локальной жесткости, показателям контурного анализа пульсовой волны и функции эндотелия группы исходно были сопоставимы.

В общей группе повышенные критерии локальной жесткости сонных артерий были выявлены у пациентов старше 57 лет со средней длительностью АГ более 25 лет, так индекс βcar у 4 больных (20%) был выше возрастной нормы; EPcar у 11 больных (55%) превышал возрастную норму; ACcar был ниже возрастной нормы у 2 больных (10%). Среднегрупповое значение модуля упругой деформации под давлением (EPcar), превышало референсные значения, при этом другие показатели локальной жесткости артерий (βcar , ACcar) были в пределах нормальных значений (таблица 3).

В общей группе индекс аугментации (AIp%) и индекс аугментации, скорректированный по частоте сердечных сокращений 75 уд./мин (AIp75%), а также индекс жесткости у всех больных соответствовали нормальным значениям (таблица

4). Индекс отражения превышал пороговое значение 30% у 11 (55%) больных, а у 2 (10%) пациентов был выше 50% (таблица 4). «Сосудистый возраст» пациентов в среднем по группе составил 58[47;67] лет, что соответствует паспортному возрасту ($\text{Me}=58[50;64]$ лет), при этом у 7 (35%) больных превышал паспортный возраст.

Исходно при проведении пробы с реактивной гиперемией у 13 (75%) больных было выявлено нарушение функции эндотелия в мелких резистивных артериях и у 16 (80%) больных нарушение функции эндотелия крупных мышечных артерий (таблица 4).

По данным СМАД в группе «ответчиков» через 6 месяцев после РДН зарегистрировано достоверное снижение среднесуточного АД, напротив, в группе «неответчиков» выявлено повышение среднесуточного САД и ДАД к 6 месяцу наблюдения (таблица 2).

Через 6 месяцев после РДН по данным УЗ-исследования у части больных (10-15%) отмечалась нормализация показателей локальной жесткости сонных артерий, так βcar у 2 (10%) больных снизился до целевых значений, EPcar у 3 (15%) больных достиг возрастную норму, у 3 (15%) больных отмечается нормализация ACcar . При этом по показателю EPcar в целом по группе наблюдалось статистически значимое улучшение ($p=0,02$) (рис. 1). По показателям βcar и ACcar в целом по группе также отмечалась тенденция к улучшению, однако динамика не была статистически достоверной (таблица 3). Показатели локальной жесткости лучевых артерий также статистически достоверно не изменились.

Через 6 месяцев после РДН в целом по группе было также выявлено достоверное снижение «сосудистого возраста» на 6 лет ($\text{Me}=52[45;60]$ лет, $p=0,045$). При этом отдельно в группе «ответчиков» определялась тенденция в снижению «сосудистого возраста» ($p=0,06$) к 6-му месяцу наблюдения, что не отмечено в группе «неответчиков» ($p=0,4$). Также в группе «ответчиков» через 6 месяцев после РДН выявлено снижение периферического индекса аугментации ($p=0,02$) (рис. 2, таблица 4).

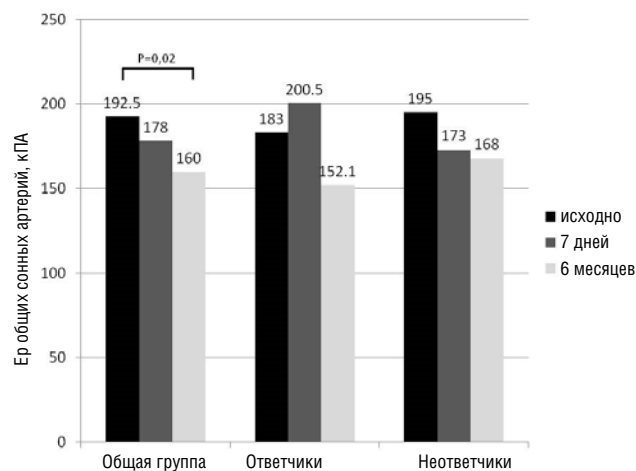


Рисунок 1. Динамика индекса модуля упругой деформации под давлением на сонных артериях у пациентов с РАГ в разные сроки после РДН

Показатели контурного анализа пульсовой волны (SI, RI), характеризующие жесткость магистральных артерий и периферическое сосудистое сопротивление, и показатели, характеризующие функцию эндотелия, через 7 дней и 6 месяцев после РДН достоверно не изменились ни в общей группе, ни

Таблица 2.
Среднесуточное артериальное давление у пациентов с РАГ в разные сроки после РДН

Показатель	Общая группа (n=20)		Ответчики (n=11)		Неответчики (n=9)	
	Исходно	6 месяцев	Исходно	6 месяцев	Исходно	6 месяцев
Систолическое АД (мм рт. ст.)	153 [148;164]	149* [141;157]	158 [151;175]	142** [140;154]	149# [145;149]	152* [149;163]
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	90 [80;96]	87 [76;97]	91 [79;101]	83* [73;96]	90 [82;93]	91* [84;97]

Примечание: АД – артериальное давление;

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; # $p < 0,05$ между группами «ответчиков» и «неответчиков»

Таблица 3.
Показатели локальной жесткости у больных с истинной РАГ в разные сроки после РДН

Параметр	Общая группа (n=20)			Ответчики (n=11)			Неответчики (n=9)		
	исходно	7 дней	6 месяцев	исходно	7 дней	6 месяцев	исходно	7 дней	6 месяцев
Сонная артерия									
β car	12,2 [9,7;14,3]	12,3 [11,1;13,7]	11 [8,7;12,9]	11,2 [9,7;14,3]	12,9 [11;13,7]	11 [8,7;12,9]	12,5 [9,9;15,1]	11,7 [11,1;13,9]	10,9 [8,6;12,8]
EPcar (кПА)	192,5 [155;248]	178 [162;220]	160* [117;200]	183 [147;248]	200,5 [162;239]	152,1 [98;186]	195 [168;256]	173 [148;220]	168 [133;209]
ACcar	0,7 [0,6;0,8]	0,69 [0,53;0,88]	0,8 [0,6;0,9]	0,68 [0,53; 0,9]	0,58 [0,49;0,88]	0,79 [0,44;0,88]	0,72 [0,66;0,77]	0,74 [0,69;0,94]	0,73 [0,62;1,14]
Лучевая артерия									
β car	23 [15,6;33,2]	27,1 [19,7;48,5]	26,1 [18,1;38,1]	24,8 [14,1;30,8]	30,5 [20,8;48,5]	26,3 [19,7;31,8]	23 [18,5;37,3]	22 [19,4;28,5]	26,1 [17,7;38,1]
EPcar (кПА)	367 [254;509]	380 [266;590]	356 [264;572]	367 [212;496]	394 [266;589]	355 [284;547]	418 [296;554]	300 [286;445]	356 [264;658]
ACcar	0,03 [0,02;0,04]	0,02 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,04]	0,02 [0,02;0,03]	0,03 [0,03;0,04]	0,03 [0,02;0,05]	0,03 [0,02;0,04]	0,02 [0,02;0,04]

* $p < 0,05$;

Таблица 4.
Показатели контурного анализа пульсовой волны и результаты пробы с гиперемией у больных с истинной РАГ в разные сроки после РДН

Параметр	Общая группа (n=20)			Ответчики (n=11)			Неответчики (n=9)		
	исходно	7 дней	6 месяцев	исходно	7 дней	6 месяцев	исходно	7 дней	6 месяцев
Контурный анализ пульсовой волны									
AIp (%)	17,9 [10,1;28,2]	15,3 [10,6;22,5]	19 [-1,7;25]	24,4 [17,5;32,5]	18,8 [10,6;33,7]	18,2* [-2,2;22,4]	13,1 [9,4;17,9]	13,6 [6,5;19]	21,1 [11,3;28,4]
AIp75 (%)	13,9 [6,7;19,2]	12,2 [8,9;18,7]	13,8 [8,8;17,9]	14,9 [12,2;23,2]	12,2 [9,9;18,7]	13,8 [0,6;17,8]	8,2 [4,7;17]	11,3 [5,9;18,5]	13,5 [9,2;19,1]
SI (м/сек)	8,2 [7,9;8,8]	8,2 [7,7;8,7]	8,5 [7,7;8,9]	8,1 [7,7;8,6]	8,1 [7,5;8,7]	8 [7,5;8,8]	8,5 [8,1;9]	8,3 [7,9;8,5]	8,9 [8,2;9]
RI (%)	37 [26,3;47,4]	34,1 [26,2;43,2]	29,6 [27,4;38]	33,9 [26,3;46,6]	32,9 [26,2;40,2]	31,3 [27,4;36,6]	40 [24,8;48,1]	35,5 [26,2;47,9]	28,6 [20,1;43,2]
«Сосудистый возраст»	58 [47;67]	57 [48;59]	52* [45;60]	63 [50;69]	57 [49;64]	56** [36;65]	54,5 [46;61]	49 [40;58,5]	49,5 [45,5;54]
Функция эндотелия									
Индекс окклюзии по фазовому сдвигу	5,4 [5;8,9]	5,4 [4,8;7,8]	4,8 [3,5;6,9]	6,1 [5,1;8,9]	5,4 [4,8;7,1]	6,3 [3;8,3]	5,3 [4;7,6]	5,4 [4,2;10,3]	4,4 [3,8;5,7]
Индекс окклюзии по амплитуде	1,3 [1,2;2]	1,4 [1;1,5]	1,6 [1,3;1,8]	1,3 [1,1;1,9]	1,4 [1,1;1,5]	1,5 [1,1;1,8]	1,4 [1,3;2,2]	1,5 [1;1,7]	1,8 [1,4;1,9]

* $p < 0,05$; ** $p < 0,07$

в группах «ответчиков» и «неответчиков» ($p > 0,05$). Таким образом, более чем у половины пациентов сохранились дисфункция эндотелия и повышенное периферическое сосудистое сопротивление в отдаленные сроки после РДН.

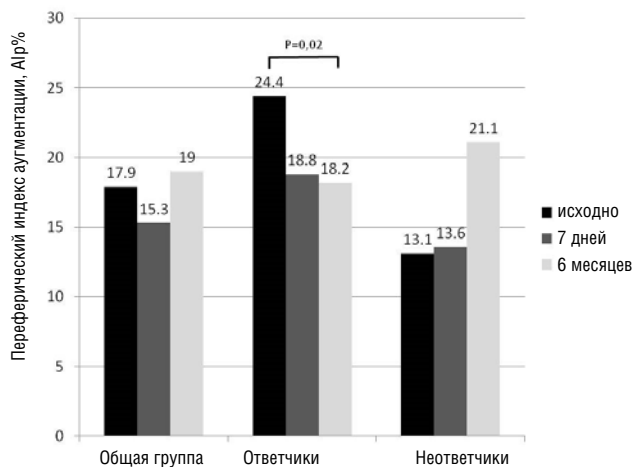


Рисунок 2. Динамика периферического индекса аугментации по данным контурного анализа пульсовой волны у пациентов с РАГ в разные сроки после РДН

Обсуждение

Результаты исследования продемонстрировали достоверное снижение среднего АД по данным СМАД после РДН в общей группе, при этом полученный гипотензивный эффект сохранялся длительное время. Но стоит отметить, что, несмотря на достоверное снижение АД, РДН была эффективна не у всех пациентов, что согласуется с крупными международными исследованиями [26]. Лимитирующим фактором нашего исследования является небольшое количество пациентов, что не позволяет нам делать однозначные выводы. Так нами было выявлено улучшение локальной жесткости сосудов, а именно улучшение эластических свойств сонных артерий в общей группе и улучшение периферического индекса аугментации в группе «ответчиков» через 6 месяцев после РДН.

Комплексное изучение показателей локальной артериальной жесткости артерий различного типа (сонных артерий преимущественно эластического и лучевых - мышечного типа), проведенное в предыдущих работах [27, 28] показывает, что наряду с четкими однозначными данными о повышении жесткости общих сонных артерий при АГ, ишемической болезни сердца, сахарном диабете отсутствуют аналогичные данные по лучевым артериям. Отмечается, что формирование показателей жесткости артерий мышечного типа происходит преимущественно за счет состояния мышечного тонуса и часто взаимосвязано с метаболическими процессами, в том числе и с показателями углеводного обмена.

Богатая симпатическая иннервация лучевых артерий позволила нам предполагать коррекцию показателей локальной жесткости после проведения РДН, связанных с вегетативной регуляцией, однако наши ожидания не подтвердились. В нашей работе не было получено каких-либо особенностей состояния жесткости лучевой артерий как исходно, так и в динамике. Возможно, что проводимая многокомпонентная антигипертензивная терапия, на фоне которой проводилось исследование, безусловно, оказывает существенное влияние

на показатели локальной жесткости артерий мышечного типа.

Результаты контурного анализа пульсовой волны выявили исходно повышенные значения RI более чем у половины (55%) больных. Поскольку этот показатель характеризует состояние периферического сосудистого сопротивления, то полученные данные могут говорить о спазме мелких периферических артерий, как одного из компонентов патогенеза артериальной гипертензии. Отсутствие достоверной динамики данного показателя после РДН может быть следствием как влияния дополнительных факторов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, так и следствием небольшого количество наблюдений.

Было выявлено снижение «сосудистого возраста» после РДН в общей группе и тенденция к его снижению в группе «ответчиков». «Сосудистый возраст» - это интегральный показатель, зависящий от многих факторов, таких как паспортный возраст, образ жизни, сопутствующие заболевания, стресс, питание. Наиболее важным при оценке «сосудистого возраста» является различие между биологическим возрастом и паспортным. РДН посредством снижения активности симпатической нервной системы, уровня адреналина [22], улучшения свойств сосудистой стенки [29, 30] и как следствие снижения АД, благотворно влияет на «сосудистый возраст».

Известно, что длительный прием гипотензивных препаратов улучшает функцию эндотелия, несмотря на это у большинства (80%) пациентов с РАГ исходно была выявлена дисфункция эндотелия артерий верхних конечностей среднего и мелкого калибра, которая сохранялась в отдаленные сроки после РДН. Скорее всего, это связано с длительно сохраняющимися высокими цифрами АД, а также с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, атеросклероз) [31], что не позволило оценить достоверное влияние РДН на исследуемые параметры при маленькой выборке наблюдений.

Заключение

У большинства больных с РАГ выявляется повышение показателей локальной жесткости сонных артерий, периферического сосудистого сопротивления и нарушение вазомоторной функции эндотелия. РДН через 6 месяцев приводит к комплексному эффекту в виде улучшения эластических свойств сонных артерий и снижения периферического индекса аугментации, но только у части больных (55%) обуславливает стойкий гипотензивный эффект по данным СМАД и снижение «сосудистого возраста». Полученные результаты исследования свидетельствуют о гипотензивном эффекте РДН не только за счет снижения активности симпатической нервной системы, но и, возможно, за счет влияния на различные свойства сердечно-сосудистой системы в целом. Полученные результаты требуют подтверждения в более крупных исследованиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Widlansky ME, Gokce N, Keane JF, Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1149-1160.

2. Siddiqi L, Joles JA, Grassi G, et al. Is kidney ischemia the central mechanism in parallel activation of the rennin and sympathetic system? *J Hypertens*. 2009;27:1341–1349.
3. Ощепкова Е.В., Данилов Н.М. Рефрактерная артериальная гипертония. Руководство по кардиологии / Ред. Чазов Е.И. Т.3, М., «Практика», 2014. С. 499-530 / Oshchepkova E.V., Danilov N.M. Resistant hypertension. *Manual Cardiology* / Ed. Chazov E.I. Vol.3, М., "The Practice", 2014. pp 499-530
4. Григин В.А., Данилов Н.М., Сагайдак О.В., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Методы оценки симпатической активности у пациентов с рефрактерными к лечению системными гипертензиями. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):21-26. / Grigin V.A., Danilov N.M., Sagaidak O.V. Shchelkova G.V., Chazova I.E. Methods for assessing the sympathetic activity in patients refractory to treatment with systemic hypertension. *Systemic hypertension*. 2014; 11 (4): 21-26.
5. J. Dupuis, J.C. Tardif, P. Cernacek, P. Theroux. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the REduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium (RECIFE) trial. *Circulation*, 99 (1999), pp. 3227–3233.
6. Wilmlink H.W., Stroes E.S., Erkelens W.D., et al. Influence of folic acid on postprandial endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 (2000), pp. 185–188
7. Cohn J.N. Plasma norepinephrine and mortality. *Clin Cardiol*, 18 (Suppl I) (1995), pp. 19–12
8. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov 27;288(5789):373-6.
9. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*. 1990 Jul 5;323(1):22-7.
10. Петрищев Н.Н. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии (обзор литературы) / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2000. — № 2. — С.148—163. / Petrishchev N.N. The functional state of the endothelium during ischemia-reperfusion injury (review) / N.N. Petrishchev, T.D. Vlasov // *Russian Journal of Physiology I.M. Sechenov*. - 2000. - № 2. - S.148-163.
11. Pepine, C.J. Clinical implications of endothelial dysfunction / C.J. Pepine // *Clin. Cardiol*. — 1998. — Vol. 21, № 11. — P.795—799.
12. Заирова А.Р. Разработка новых методов оценки вазомоторной функции эндотелия и изучение факторов риска вазомоторной дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с артериальной гипертонией I степени : Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.06 / Заирова Алсу Рафхатовна, НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ «РКНПК» МЗ и СР РФ. - М., 2009. - 27 с. / Zairova A.R. Development of new methods for assessing vasomotor endothelial function and the study of vasomotor endothelial dysfunction risk factors in young patients with arterial hypertension I degree: Author. dis. cand.med. sciences: 14.00.06 / Zairova Alsou Rafhatovna, Cardiology Research Institute A.L. Myasnikov FSI "Cardiology" Ministry of Health of the Russian Federation. - М., 2009. - 27 p.
13. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ at al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Feb 10; 109(5):613-9.
14. Sander M, Chavoshan B, Victor RG. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. *Hypertension*. 1999;33:937–942.
15. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, et al. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1636–1640.
16. Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, et al. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(3):588–589.
17. Juonala M, Viikari JS, Ronnema T, et al. Elevated blood pressure in adolescent boys predicts endothelial dysfunction: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension*. 2006;48:424–430.
18. Panza JA., Casino PR., Kilcoyne CM., Quyyumi AA. Role of endothelium derived nitric oxide in the abnormal endothelium dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension *Circulation*. 1993; 87: 14681474.
19. Hirooka Y., Kishi T., Sakai K. Imbalance of central nitric oxide and reactive oxygen species in the regulation of sympathetic activity and neural mechanisms of hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 300 (2011), pp. R818-R826.
20. Чеботарев Д. Ф. Преждевременное (ускоренное) старение: причины, диагностика, профилактика и лечение / Д. Ф. Чеботарев, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило // *Медицинский вестник*. – 2011. – Т.1. – №1. – С. 28-38. / Chebotarev D.F. Prematur (accelerated) aging: causes, diagnosis, prevention and treatment / DF Chebotarev, OV Korkushko, VB Shatilo // *Medichny Vsesvit*. - 2011. - Vol.1. - №1. - S. 28-38.
21. Шабалин В. Н. Основные закономерности старения организма человека // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2009. – № 2. – С.13-18. / Shabalin V.N. Basic laws of the aging of the human body // *Health of the Russian Federation*. - 2009. - № 2. - S.13-18.
22. Ezzahti M, Moelker A, Friesema EC, van der Linde NA, Krestin GP, van den Meiracker AH. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2014 Jan;32(1):135-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283658ef7.
23. Данилов Н.М. Немедикаментозные подходы к лечению рефрактерной АГ. // *Рефрактерная артериальная гипертония* / Чазова И.Е., Данилов Н.М., Литвин А.Ю. : Монография, - М.: Издательство «Атмосфера», 2014. С. 234-254. / Danilov N.M. Non-drug approaches to the treatment of refractory hypertension. // *Refractory hypertension* / Chazova I.E., Danilo N.M., Litvin A.Y. Monograph - M.: "Atmosphere" Publishing, 2014. pp 234-254.
24. Arterial elasticity in healthy Chinese. *Chinese Journal of Ultrasonography* 2008; 17(7): 571–575.
25. Руководство пользователя. [Электронный ресурс] / *AngioScan Новая технология контроля за здоровьем и долголетием*, - Режим доступа: <https://www.angioscan.ru/>

- attachments/Professional.pdf, свободный (Дата обращения: 25.01.2017). / Manual: [electronic resource] / AngioScan new technology for the control of health and longevity, - Access: <https://www.angioscan.ru/attachments/Professional.pdf>, free (reference date: 01.25.2017).
26. David E. Kandzari¹, Deepak L. Bhatt¹⁰ European, Sandeep Brar³ et al. Predictors of blood pressure response in the SYMPLICITY HTN-3 trial. *European Heart Journal* (2015) 36, 219–227.
27. Оскола Е.В., Шубина А.Т., Заирова А.Р. и др. Эластические свойства сосудов, показатели функционального состояния почек и почечного кровотока у больных с ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2014 №3: С.96–106. / Oskol EV Shubin AT, AR Zairova and others. The elastic properties of the vessels, the indicators of renal function and renal blood flow in patients with coronary heart disease, hypertension and concomitant type 2 diabetes. *Diabetes* 2014 №3: S.96-106.
28. Чернова И.М., Заирова А.Р., Лукьянов М.М. и др. Особенности системной и локальной жесткости артерий у больных с артериальной гипертонией молодого возраста. *Клиническая медицина*, 2014 №6-С.56-61. / Chernova, IM, Zairova AR, Lukyanov MM and others. Features of systemic and local arterial stiffness in patients with hypertensive young age. *Clinical Medicine* 2014 №6-S.56-61.
29. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рябова Т.Р., Злобина М.В., Крылов А.П., Лечикаки В.А., Попов С.В., Карпов Р.С. симпатическая денервация почечных артерий для лечения резистентной гипертонии, ультразвуковой контроль безопасности метода. *Артериальная гипертония*. 2013;19(2):139-147. DOI:10.18705/1607-419X-2013-19-2-139-147. / Ripp TM, Mordovin VF, Baking SE, TR Ryabov, Zlobin MV Krylov AP, Lechikaki VA, Popov SV, Karpov RS Sympathetic denervation of the renal arteries for the treatment of resistant hypertension, the ultrasonic method of security control. *Arterial hypertension*. 2013; 19 (2): 139-147. DOI: 10.18705 / 1607-419X-2013-19-2-139-147.
30. Щелкова Г.В., Заирова А.Р., Данилов Н.М. и др. Влияние радиочастотной денервации почечных артерий на артериальную жесткость и показатели центральной гемодинамики у больных рефрактерной артериальной гипертонией. *Системные гипертонии*. 2016; 13 (4): 7–12. / Shchelkova GV Zairova AR, NM Danilov et al. Effect of radiofrequency denervation of the renal arteries in the arterial stiffness and central hemodynamics in patients with refractory hypertension. *Systemic hypertension*. 2016; 13 (4): 7-12.
31. Рипп Т.М. Нарушения реактивности артерий: комплексные методы оценки и возможности коррекции, органопротективные эффекты симпатической денервации почек у пациентов с артериальной гипертонией: автореф. дис. д-ра мед. наук / Т.М. Рипп. – Томск, 2017. – 48 с. / Ripp T.M. Disturbances in arterial reactivity: complex methods of evaluation and correction possibilities, organoprotective effects of sympathetic renal denervation in patients with arterial hypertension: author's abstract dis. Dr. med. Of sciences / T.M. Ripp. – Tomsk, 2017. – 48 p.

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЯЖЕСТИ СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Коновалова К.И., Яровая Е.Б., Федорова В.И., Литвин А.Ю.

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

CLINICO-PSYCHOLOGICAL SEVERITY MARKERS OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME IN PATIENTS WITH HYPERTENSION

Konovalova K., Yarovaya E., Fedorova V., Litvin A.

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: У больных с синдромом обструктивного апноэ сна и артериальной гипертензией выявить клиничко-психологические факторы, определяющие степень тяжести апноэ.

Материал и методы: В исследование было включено 180 больных с синдромом обструктивного апноэ сна различной степени тяжести и артериальной гипертензией. Анализировались антропометрические данные, результаты полисомнографического и кардиореспираторного исследований, опросные шкалы личностной тревожности (шкала Спилбергера) и дневной сонливости (шкала Эпворта).

Результаты: Выявлен интегральный маркер, являющийся предиктором наличия синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени: сочетание повышенной личностной тревожности, выраженной дневной сонливости и ожирения второй степени и выше (индекс массы тела более 35 кг/м²). Сочетание данных признаков выявлено у 25 (14%) из 180 пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна различной степени тяжести и АГ. Из них у 21 больного диагностирован синдром обструктивного апноэ сна тяжелой степени и отмечены более высокие значения индекса апноэ/гипопноэ, индекса десатурации, и более низкий уровень минимальной сатурации по сравнению с остальными обследованными из группы с синдромом обструктивного апноэ сна тяжелой степени. Отметим, что чувствительность введенного интегрального маркера при выявлении тяжелой степени СОАС составила 84% (при достаточно низкой специфичности 56%), что свидетельствует о высоком риске наличия СОАС тяжелой степени у пациентов с сочетанием указанных признаков.

Заключение: Сочетание индекса массы тела более 35 кг/м² с выраженной тревожностью и выраженной дневной сонливостью у больного с артериальной гипертензией позволяет с высокой вероятностью заподозрить наличие синдрома обструктивного апноэ сна тяжелой степени.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, тревожность, сонливость, индекс апноэ/гипопноэ, минимальная сатурация

SUMMARY

Objective: to identify the clinical and psychological factors that determine the severity of obstructive sleep apnea syndrome in patients with obstructive sleep apnea syndrome and hypertension.

Materials and methods: The study included 180 patients with obstructive sleep apnea of varying severity and hypertension. Anthropometric data, cardiorespiratory polysomnography studies, questionnaires on anxiety scales and daytime sleepiness were analyzed.

Results: 25 (14%) out of 84 patients with obstructive sleep apnea syndrome of varying severity and hypertension showed a combination of increased anxiety, sleepiness, and the second and higher degrees of obesity (body mass index over 35 kg/m²), 21 patients among them were diagnosed with severe obstructive sleep apnea syndrome. In addition, this group of 21 patients had a higher apnea/hypopnea index, higher desaturation index, lower level of the minimum oxygen saturation compared with other patients.

Conclusion: The combination of body mass index greater than 35 kg/m², severe anxiety and severe daytime sleepiness in patients with arterial hypertension gives grounds for suspicion of the presence of severe obstructive sleep apnea syndrome, combined with a high apnea/hypopnea index, high desaturation index and low minimum saturation.

Key words: Obstructive sleep apnea, hypertension, anxiety, sleepiness, sleep apnea/hypopnea index, the minimum saturation

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Яровая Елена Борисовна	профессор, доктор физико-математических наук, кафедра теории вероятностей, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова. Адрес: 19991, Ленинские Горы 1. Ведущий научный сотрудник ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15а. Тел.:
Федорова Вера Ивановна	д.м.н., врач невролог НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15 а. Тел.: 8-917-511-52-01, e-mail: fvi@list.ru
Литвин Александр Юрьевич	ведущий научный сотрудник, д.м.н., отдел гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8-916-674-26-74, e-mail: alelitvin@yandex.ru
Ответственный за связь с редакцией: Коновалова Карина Ивановна	аспирант отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. Адрес: 121500, 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8-985-865-04-90, e-mail: karina160@rambler.ru

Введение

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) характеризуется повторяющимися эпизодами нарушения дыхания во время сна, вызванными обструкцией верхних дыхательных путей (1). Впервые определение СОАС было предложено Guilleminaut С. и соавт. (1973). СОАС – это состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости (2).

По степени тяжести СОАС делится в зависимости от индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ), который представляет собой количество дыхательных нарушений за 1 час сна. Легкую степень тяжести СОАС определяет ИАГ от 5 до 14 соб./час, среднюю – ИАГ от 15 до 29 соб./час, а тяжелую – ИАГ более 30 соб./час. От степени тяжести СОАС напрямую зависит тактика лечения больного. Золотым стандартом лечения СОАС средней и тяжелой степени тяжести является СИПАП – терапия (от англ. Continuous Positive Airway Pressure) (1). СИПАП – терапия впервые была предложена Sullivan и соавт. (1981) и опробована на 5 больных с СОАС (3). В ее основе лежит создание постоянного положительного давления в верхних дыхательных путях с целью устранения эпизодов обструкции.

По результатам крупного многоэтапного исследования, выполненного Young и соавт., среди работающего населения в возрасте от 30 до 60 лет (в исследование вошло 1255 человек), распространенность СОАС в сочетании с дневной сонливостью составила 2% среди женщин и 4% среди мужчин (4). Davies и Stradling проанализировали 12 исследований по распространенности СОАС в западных странах, используя подходы, учитывающие методологические различия при обработке результатов, установив, что диагноз СОАС имеют от 1 до 5% мужчин (5).

Причиной развития СОАС является сужение просвета верхних дыхательных путей, вызываемое различными факторами (6). При помощи цефалометрической радиографии у больных с СОАС часто выявляют следующие анатомические особенности: ретрогнатия, анатомически узкие дыхательные пути, увеличение языка и мягкого неба, более низкое расположение подъязычной кости (7).

Наиболее часто при СОАС у взрослых отмечается присутствие избыточного веса или ожирения. При этом жиро-

вая ткань откладывается в латеральных парафарингеальных клетчаточных пространствах, инфильтрирует подслизистую основу стенок глотки и изменяет поперечное сечение просвета верхних дыхательных путей (8).

СОАС вносит значительный вклад в развитие таких сердечно-сосудистых заболеваний, как ишемическая болезнь сердца (9,10), инфаркт миокарда (11), нарушения ритма и проводимости сердца (12,13,14).

Lugaresi и соавт. (1980) впервые была описана взаимосвязь между наличием храпа и артериальной гипертонией (АГ) (15). На сегодняшний день факт связи СОАС и АГ не вызывает никаких сомнений. В исследовании Sleep Heart Health Study, включавшем 6132 пациента старше 40 лет, наличие СОАС тяжелой степени повышало отношение шансов наличия АГ в 1,37 и 95%-доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов равен 1,03 – 1,83 (16). А в исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study, в которое было включено 1060 служащих в возрасте от 30 до 60 лет, отношение шансов наличия АГ при ИАГ=15 было в 1,8 раза выше, чем при ИАГ=0 (ДИ: 1,3 – 2,4) (17). Доказано, что наличие СОАС является независимым предиктором развития АГ (18).

Таким образом, больные с АГ заслуживают более пристального внимания врачей в связи с высокой вероятностью наличия у них СОАС. Целью нашей работы было выявление клинико-психологических факторов, позволяющих заподозрить у больных с АГ наличие СОАС тяжелой степени, а также определение связи между степенью тяжести СОАС и степенью АГ.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись: синдром обструктивного апноэ сна, (ИАГ \geq 5 соб./час), артериальная гипертония, возраст от 30 до 65 лет, подписание информированного согласия. Из исследования исключались больные с тяжелой сопутствующей патологией в виде стенокардии напряжения III-IV функционального класса, сердечной недостаточности III-IV функционального класса (NYHA), гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма, клинически значимых нарушений функции печени и почек. Также исключались больные, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку за предшествующие 6 месяцев, и больные, принимающие снотворные или психотропные лекарственные средства.

В исследование последовательно были включены 180 больных (128 мужчин и 52 женщины) с СОАС различной степени тяжести и АГ. Все больные проходили стационарное или амбулаторное обследование и лечение в отделе гипертонии ФГБУ РКНПК МЗ РФ с октября 2014 года по июль 2016 года.

Степень АГ определялась по данным предварительного клинико-инструментального стационарного и амбулаторного обследования больных.

Полисомнографическое и кардиореспираторное исследование проводились аппаратами «SOMTE/Compumedics» и «Embla Flaga» (Австралия), «Инкарт/Кардиотехника-07» (Россия), а диагноз СОАС выставлялся при наличии ИАГ ≥ 5 соб./час. Индекс массы тела рассчитывался как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах квадратных. Далее всем больным были предложены для заполнения опросные шкалы личностной тревожности (опросник Спилбергера) и дневной сонливости (шкала Эпворта). Уровень тревожности считался высоким при наборе больным более 45 баллов по шкале Спилбергера, а уровень сонливости считался высоким при наборе более 10 баллов по шкале Эпворта.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica v10. Для параметров, распределение которых было близко к нормальному распределению, приводятся среднее и стандартное отклонение. При существенном отклонении распределения параметров от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Сравнение средних в двух генеральных совокупностях, из которых извлечены группы, проводилось с помощью непарного критерия Стьюдента для равных дисперсий. Сравнение распределений исследуемых параметров в двух группах проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Анализ таблиц сопряженности 2x2 проводился с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Уровень значимости для применяемых статистических критериев полагался равным 0,05. Для всех критериев р-значения приведены с точностью до третьей значащей цифры после запятой.

Результаты

Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $53,9 \pm 9,7$ года у мужчин и $61,7 \pm 6,9$ года у женщин. Средний возраст мужчин и женщин статистически значимо различался ($p=0,008$), что, вероятно, связано с увеличением частоты встречаемости СОАС у женщин в период постменопаузы (19). Как оказалось, среди 180 больных 90 человек имели СОАС тяжелой степени и 90 человек – СОАС легкой и средней степени. Среди всех больных ($n=180$ человек), включенных в исследование, у 25 человек было выявлено сочетание ИМТ ≥ 35 кг/м² (соответствует степени ожирения 2 и выше), выраженной дневной сонливости (по шкале сонливости Эпворта 10 баллов и выше) и высокого уровня личностной тревожности (более 47 баллов по шкале Спилберга). Возраст 25 больных (21 мужчина и 4 женщины) с сочетанием указанных признаков составил 53 [47;59] года, ИМТ – 39,7 [38,5;42,9] кг/м², ИАГ – 54,8 [28;72] соб./час.. Чувствительность введенного интегрального маркера при выявлении тяжелой степени СОАС составила 84%, а специфичность – 56%, что свидетельствует о высоком риске наличия СОАС тяжелой степени у пациентов с сочетанием указанных признаков.

Примечательно, что 21 больной из 25 относился к группе

пациентов с тяжелой степенью СОАС. В связи с этим, группу больных с тяжелой степенью СОАС мы разделили на две подгруппы. В подгруппу №1 вошли больные с сочетанием трех вышеуказанных признаков ($n=21$), а в подгруппу №2 – больные без сочетания этих признаков ($n=69$). Дальнейшее сравнение двух подгрупп с использованием критерия Манна-Уитни позволило выявить статистически значимые различия в ИАГ, степени десатурации и минимальной сатурации. Подгруппа №1 имела более высокий показатель ИАГ по сравнению с подгруппой №2 (60,1 [33,5;65] и 46,6 [32,5;58,4] соб./час соотв.), более высокий индекс десатурации (56,8 [42,3;71,5] и 44,1 [30,8;53] соб./час соотв.) и более низкий уровень минимальной сатурации (66 [59;73] и 72,2 [68;79] % соотв.) (таб. 1).

Таблица 1. Сравнение подгруппы №1 и подгруппы №2

	ИАГ (событий/час)	Индекс десатурации (соб./час)	Минимальная сатурация (%)
Подгруппа №1	60,1 [33,5;65]	56,8 [42,3;71,5]	66 [59;73]
Подгруппа №2	46,6 [32,5;58,4]	44,1 [30,8;53]	72,2 [68;79]
p	0,012	0,027	0,009

*p – значение приведено для критерия Манна-Уитни.

Среди 180 больных, включенных в исследование, на пробную СИПАП – терапию согласились 114 (63,3%) человек, а 66 (36,7%) – отказались. Из 114 человек у 22 (19,3%) был выявлен интегральный маркер. После проведения пробной СИПАП – терапии из 114 больных 56 (49,1%) отказались от дальнейшего использования СИПАП – аппарата, а 58 (50,9%) больных продолжили лечение. Из 58 больных, продолживших СИПАП – терапию, 14 (24,1%) человек имели интегральный маркер. При оценке приверженности больных к СИПАП – терапии через 1 месяц лечения, установлено, что из 14 больных приверженными к терапии оказались 10 (71,4%) человек, то есть использовали аппарат более 4 часов за ночь, более 70% ночей (20). Таким образом, из 25 больных с наличием интегрального маркера на продолжение СИПАП – терапии согласились 14 (56%) человек, а приверженными к лечению оказались 10 (40%) человек.

Учитывая, что СОАС является независимым предиктором развития АГ (63-65), мы попытались оценить связь между степенью тяжести СОАС и степенью АГ. В связи с этим, все больные были разделены на две подгруппы. Подгруппа №1 – больные с АГ 1 степени и подгруппа №2 – больные с АГ 2 и 3 степени. Среди больных подгруппы №1 СОАС легкой степени выявлен у 24 (40%) больных, а СОАС средней и тяжелой степени – у 36 (60%) больных. В подгруппе №2 31 больной (25,9%) имел СОАС легкой степени, а 89 (74,1%) больных – СОАС средней и тяжелой степени (таб. 2). В этом случае, анализ таблицы сопряженности 2x2 с помощью одностороннего точного критерия Фишера позволил выявить статистически значимую связь между тяжестью СОАС и величиной степени АГ ($p=0,039$).

Таблица 2. Таблица сопряженности 2x2 для степени тяжести СОАС и АГ

	СОАС легкой степени	СОАС средней и тяжелой степени
АГ 1 степени	24 (40%)	36 (60%)
АГ 2 и 3 степени	31 (25,9%)	89 (74,1%)

Таким образом, нами установлено, что с увеличением степени тяжести СОАС увеличивается и степень АГ, что не противоречит существующим литературным данным (21,22,23).

Обсуждение

Известно, что избыточный вес предрасполагает к развитию СОАС. По некоторым данным, 40% людей с избыточным весом и ожирением имеют СОАС, а 70% больных с СОАС страдают ожирением (24). В исследовании Wisconsin Sleep Cohort Study установлено, что увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 10% ведет к увеличению ИАГ в среднем на 32% и в 6 раз увеличивает риск возникновения СОАС, как минимум, средней степени тяжести (ИАГ ≥ 15 соб./час) (17). В этом же исследовании продемонстрирована связь СОАС и АГ независимо от ожирения (25). Также больные с СОАС имеют более высокий уровень гормона грелина, стимулирующего аппетит, содержание которого достоверно снижается при эффективной СИПАП – терапии (26). Поэтому ИМТ ≥ 35 кг/м², входящий в состав выделенного нами интегрального показателя, подтверждает связь ожирения и СОАС. Выраженная дневная сонливость сама по себе вызывает снижение физической активности, что никак не способствует снижению массы тела.

Для оценки выраженности дневной сонливости во всем мире активно используют шкалу сонливости Эпворта. Однако, этот опросник носит субъективный характер и основывается исключительно на ощущениях больного. Высокие показатели дневной сонливости по этому опроснику, по данным литературы, ассоциированы с СОАС тяжелой степени (27) и являются предиктором высокой приверженности к СИПАП – терапии. А уменьшение дневной сонливости улучшает качество жизни больных и их партнеров (28).

Восприятие уменьшения симптомов СОАС и улучшение дневной активности на фоне СИПАП – терапии, как и восприятие побочных эффектов терапии, может носить субъективный характер и быть тесно связано с личностными характеристиками больного. Высокий уровень тревожности и депрессии очень часто наблюдается у больных с нелеченым СОАС средней и тяжелой степени. Имеются данные, что частота депрессивных и тревожных расстройств у больных с СОАС выше, чем у контрольной группы, сопоставимой по полу и возрасту (29,30).

Вместе с тем, страны, уделяющие большое внимание проблеме СОАС, уже подсчитали экономические потери от своевременно нелеченого СОАС. Американский отчет “Hidden Health Crisis Costing America Billions” за 2015 год показывает экономические последствия не диагностированного и нелеченого СОАС для налогоплательщиков, работодателей и больных (31). По результатам проведенных подсчетов установлено, что около 29,4 млн. человек (12%) взрослого населения страдает СОАС. Примерные затраты на диагностику и лечение СОАС в 2015 году составили 12,4 млн. долларов, из которых 50% суммы ушло на СИПАП – аппараты и внутриротовые приспособления, 43% – на хирургическое лечение и 7% – на диагностику заболевания. Кроме того, в отчете указана примерная цифра расходов по не диагностированному и нелеченому СОАС. В 2015 году эта цифра составила 149,6 млн. долларов: 86,9 млн. долларов потеряно за счет снижения продуктивности и отсутствия работающих по состоянию здоровья, 30 млн. – за счет развития коморбидных состояний (АГ, сахарный диабет, другие заболевания сердца и депрессия), 26,2 млн. – за

счет дорожно-транспортных происшествий (ДТП) и 6,5 млн. в результате несчастных случаев на рабочем месте (32).

Экономические потери в связи с СОАС внушительны, несмотря на то, что в США диагностика и лечение этой патологии оплачиваются по страховке или по специальным страховым программам. На этом фоне остается только предполагать экономические последствия для РФ в связи с СОАС и коморбидными состояниями, развивающимися на его фоне.

По данным одного из исследований, в США СОАС средней и тяжелой степени не диагностируется более чем у 80% больных (33). Связано это с тем, что больные с СОАС не всегда могут активно предъявить врачу жалобы на нарушение дыхания во сне или на наличие других симптомов СОАС. Зачастую, на диагностике и лечении данного заболевания настаивают родственники пациента, а причинами обращения к врачу являются громкий прерывистый храп и продолжительные остановки дыхания во сне.

С этой точки зрения, как для врача общей практики, так и для узкого специалиста, важно выявлять больных с высокой прогностической вероятностью наличия тяжелой степени СОАС. В нашем исследовании больные с ИМТ ≥ 35 кг/м², выраженной дневной сонливостью и высоким уровнем тревожности не только попали в группу тяжелых больных, но и имели в этой группе самые высокие показатели ИАГ и индекса десатурации, а также продемонстрировали самые низкие значения сатурации за время сна. Логично, что именно этим больным тяжелее всего дается повседневная активность, и именно они требуют скорейшей инициации СИПАП – терапии. Тем более, что 56% больных с интегральным маркером были мотивированы на продолжение СИПАП – терапии.

С практической точки зрения, основываясь на результатах нашей работы, мы можем рекомендовать больным с АГ (особенно со степенью 2 и 3) и ИМТ ≥ 35 кг/м², даже при отсутствии жалоб на храп и указаний на остановки дыхания во сне, заполнять опросники сонливости и тревожности. При высоком уровне сонливости (более 10 баллов по шкале Эпворта) и тревожности (более 45 баллов по шкале Спилберга) у таких больных целесообразно проведение кардиореспираторного мониторинга, так как при диагностике СОАС тяжелой степени тяжести требуется немедленное начало СИПАП – терапии (1). Выявленный в нашей работе интегральный маркер ранее в литературе описан не был, в связи с этим, требуется дальнейшее его изучение, а также определение других предикторов СОАС средней и тяжелой степени. Подобные маркеры тяжести СОАС, наряду с такими скрининговыми методами, как ночная компьютерная пульсоксиметрия (34) и валидизированные опросники (35), позволяют выявлять, дообследовать и лечить больных с высокими рисками сердечно-сосудистых заболеваний (36).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders, 2nd Edition: Diagnostic and coding manual*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
2. Guilleminaut C., Eldridge F., Dement W.C. *Insomnia with sleep apnea: a new syndrome*. *Science*. 1973. V.181. P.856-858.
3. Sullivan C.E., Issa F.G., Berthon-Jones M., Eves L. (1981): *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. *Lancet* 1(8225):862-865.
4. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S. (1993): *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. *N Engl J Med* 328(17):1230-1235.
5. Davies R.J., Stradling J.R.: *The epidemiology of sleep apnoea*. *Thorax*. 1996 Aug; 51(Suppl 2): S65-S70.
6. Remmers J.E., DeGroot W.J., Sauerland E.K., Anch A.M. *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep*. *J Appl Physiol* 1978; 44(8):931-8
7. Schwab R.J., Goldbert A.N. *Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques*. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31(6):931-68.
8. Pahkala R., Seppä J., Ikonen A., Smirnov G., Tuomilehto H. *The impact of pharyngeal fat tissue on the pathogenesis of obstructive sleep apnea*. *Sleep Breath*. 2014 May; 18(2):275-82.
9. T. Mooe, T. Rabben, U. Wiklund, K.A. Franklin, and P. Eriksson, "Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease," *Chest*, vol. 109, no. 3, pp. 659-663, 1996.
10. Marin J.M., Corrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G. *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*. *Lancet*. 2005; 365:1046-53.
11. Lee C.H., Khoo S.M., Tai B.C., Chong E.Y., Lau C., Than Y., Shi D.X., Lee L.C., Kailasam A., Low A.F., Teo S.G., Tan H.C. *Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion*. *Chest*. 2009 Jun; 135(6):1488-95.
12. Gami A.S., Pressman G., Caples S.M., Kanagala R., Gard J.J., Davison D.E., Malouf J.F., Ammash N.M., Friedman P.A., Somers V.K. *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea*. *Circulation*. 2004; 110: 364-367.
13. Mehra R., Benjamin E.J., Shahar E., et al. *Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173: 910-6.
14. Литвин А.Ю., Чазова И.Е. *Синдром обструктивного апноэ во время сна и связанные с ним сердечно-сосудистые осложнения*. *Российский кардиологический журнал* № 1-2006 г., стр. 75-87 / Litvin A.Yu., Chazova I.E. *The syndrome of obstructive sleep apnea and related cardiovascular complications*. *Russian Cardiological Journal* No. 1-2006, pp. 75-87.
15. Lugaresi E., Cirignotta F., Coccagna G., Piana C. *Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances*. *Sleep*. 1980; 3(3-4):221-224.
16. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K., et al. *Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283:1829-1836
17. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-84.
18. Stradling J.R., Crosby J.H., *Relation between systemic hypertension and sleep hypoxaemia or snoring: analysis in 748 men drawn from general practice*. *Br. Med. J*. 1990. V. 300. P. 75-78.
19. Young T., Finn L., Austin D., Peterson A. *Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181-5.
20. Sanders M.H., Gruendl C.A., Roger R.M. (1986): *Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea*. *Chest* 90(3):330-333.
21. F. Javier Nieto, T. B. Young, B. K. Lind et al., "Association of sleep-disordered breathing sleep apnea, and hypertension in a large community-based study," *Journal of the American Medical Association*, vol. 283, no. 14, pp. 1829-1836, 2000.
22. A. S. M. Shamsuzzaman, B. J. Gersh, and V. K. Somers, "Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease," *Journal of the American Medical Association*, vol. 290, no. 14, pp. 1906-1914, 2003.
23. Lavie P., Herer P., and Hoffstein V., "Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study," *British Medical Journal*, vol. 320, no. 7233, pp. 479-482, 2000.
24. Parati G., Lombardi C., Narkiewicz K. (2007): *Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology and relation to cardiovascular risk*. *Am J Physiol Regul Interg Com Physiol* 293(4): R1671-R1683.
25. Young T., Peppard P., Palta M. et al. *Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension*. *Arch. Intern. Med*. 1977. V.157.P.1746-1752.
26. Harsch I.A., Konturek P.C., Koebnick C., Kuehnlein P.P., Fuchs F.S., Pour Schahin S., West G.H., Lohman T., Ficker J.H. (2003): *Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment*. *Eur Respir J* 22(2):251-257.
27. Rakan M. Haddad, Sultan K. AISureehein, Ghaith Abu Alsamen, Majid Alzboon, Abdullah Al Hazeem (2015): *Evaluation of Epworth Sleepiness Scale as a screening method for Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. *MEJSR* V. 8, issue 2. P. 3-6.
28. Weaver, T., Maislin, G., Dinges, D., Bloxham, T., George, C., Greenberg, H., et al. (2007). *Relationships between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning*. *Sleep*, 30(6), 711-719.

29. Amir Sharafkhaneh, Nilgun Giray, Peter Richardson, Terry Young, Max Hirshkowitz. *Association of Psychiatric Disorders and Sleep Apnea in a Large Cohort Sleep*, Vol. 28, No. 11, 2005 P.1405-1411.
30. Reynolds C.F., III, Kupfer D.J., Mceachran A.B., Taska L.S., Sewitch De, Coble P.A. *Depressive psychopathology in male sleep apneics*. *J Clin. Psychiatry* 1984;45:287-90.
31. Frost & Sullivan. *Hidden health crisis costing America billions. Underdiagnosing and undertreating obstructive sleep apnea draining healthcare system*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2016. Available from: <http://www.aasmnet.org/sleep-apnea-economic-impact.aspx>.
32. Nathaniel F. Watson. *Health Care Savings: The Economic Value of Diagnostic and Therapeutic Care for Obstructive Sleep Apnea*. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, Vol. 12, No. 8, 2016
33. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. *Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle aged men and women*. *Sleep* 1997;9:705-6.
34. Аксенова А.В., Елфимова Е.М., П.В. Галицин, Гориева Ш.Б., Бугаев Т.Д., Михайлова О.О., Рогоза А.Н., И.Е. Чазова. *Значение компьютерной пульсоксиметрии в практике врача-кардиолога. Системные гипертензии. Том 11, № 4, 2014 г, стр. 26-30* / Aksenova AV, Elfimova EM, P.V. Galitsin, Gorieva Sh.B., Bugaev TD, Mikhaylova OO, Rogoza AN, I.E. Chazov. *The value of computer pulse oximetry in the practice of a cardiologist. Systemic hypertension. Volume 11, No. 4, 2014 g, pp. 26-30*.
35. Bomi Kim, Eun Mi Lee, Yoo-Sam Chung, Woo-Sung Kim, and Sang-Ahm Lee. *The Utility of Three Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea in a Sleep Clinic Setting*. *Yonsei Med J* Volume 56 Number 3 May 2015.
36. Ken Monahan and Susan Redline. *Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease*. *Curr Opin Cardiol*. 2011 Nov; 26(6): 541–547.

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ В2-МИКРОГЛОБУЛИНА С ДАННЫМИ ДИНАМИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ МРТ И СТАНДАРТНЫХ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Масленникова Н.С., Стукалова О.В., Булкина О.С., Буторова Е.А., Воробьева О.Н., Кошурникова М.В., Масленников М.А., Балахонова Т.В., Карпов Ю.А., Терновой С.К.

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

CORRELATION BETWEEN THE CONCENTRATION OF CIRCULATING B2-MICRIGLOBULIN, DYNAMIC CONTRAST MRI DATA AND STANDARD INSTRUMENTAL METHODS IN PATIENTS WITH CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

Maslennikova N.S., Stukalova O.V., Bulkina O.S., Butorova E.A., Vorobyova O.V., Koshurnikova M.V., Maslennikov M.A., Balakhonova T.V., Karpov Yu.A., Ternovoy S.K.

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

РЕЗЮМЕ

Цель работы: изучение концентрации циркулирующих биомаркеров у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) в сравнении с контрольной группой, а также сопоставление полученных данных с данными ультразвукового дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, показателями лодыжечно-плечевого индекса давления (ЛПИД), данными нагрузочного теста на тредмиле и динамической контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ) мышц нижних конечностей в рамках комплексного подхода к обследованию пациентов с перемежающейся хромотой.

Материалы и методы: В исследование были включены 86 лиц, из них 45 пациентов с периферическим атеросклерозом и хронической ишемией нижних конечностей IIa-IIb стадии по классификации Фонтейна-Покровского и контрольная группа без ХИНК. Всем пациентам помимо стандартного биохимического анализа крови определялись уровни С-реактивного белка, фибриногена, β 2-микроглобулина, активность и концентрация тканевого активатора плазминогена урокиназного типа (урокиназа), VEGF-A. В плане инструментального обследования всем пациентам выполнялась динамическая контрастная МРТ. Пациентам с ХИНК выполнялся тест с физической нагрузкой, измерение ЛПИД.

Результаты: При сравнительном анализе групп было выявлено достоверно значимое различие между группой пациентов с ХИНК и группой здоровых добровольцев по уровню "классических" исследуемых маркеров атеросклероза, таких как фибриноген и С-реактивный белок, и по уровню активности урокиназы и β 2-микроглобулина. При анализе подгруппы с ХИНК было показано, что пиковая активность кровотока (ПАК) при нагрузке достоверно не отличалась от таковой в покое при значимом увеличении пиковой мышечной перфузии (ПМП). Корреляционная

SUMMARY

Objective: to study the concentration of circulating biomarkers in patients with chronic lower limb ischemia (CLLI) versus the control group, and to compare the data obtained with ultrasound duplex scanning of the arteries of the lower limbs, the parameters of the ankle-brachial pressure index (ABI), the treadmill test data and dynamic contrast magnetic resonance imaging (MRI) as part of an integrated approach to examining patients with intermittent claudication.

Materials and methods: 86 subjects were included in the study, 45 of them with peripheral atherosclerosis and CLLI IIa-IIb stage according to Fontaine-Pokrovsky classification and a control group. In addition to the standard biochemical blood test, all patients were assessed levels of C-reactive protein, fibrinogen, β 2-microglobulin, activity and concentration of urokinase, VEGF-A. All patients underwent dynamic contrast MRI to study muscle perfusion. Patients with CLLI were subjected to a physical exercise test, and ABI measurement.

Results: In a comparative analysis of groups of subjects, a significant difference was found between the group of patients with CLLI and a group of healthy volunteers according to the level of "classical" studied markers of atherosclerosis, such as fibrinogen and C-reactive protein, and the level of activity of urokinase and β 2-microglobulin. When analyzing the subgroup with CLLI, it was shown that the arterial input flow (AIF) under load did not differ significantly from that at rest with a significant increase in peak tissue perfusion (PTP). The correlation relation exists between the time to PTP at the load and the ABI under load; AIF at rest and ABI at rest and under load; Time to AIF at loading and level of C-reactive protein; Time of reaching the PTP at load and ABI under load and a number of other indicators.

Conclusion: on the basis of an integrated approach to the

связь существует между временем достижения ПМП при нагрузке и ЛПИД при нагрузке; ПАК в покое и ЛПИД в покое и при нагрузке; временем достижения ПАК при нагрузке и уровнем С-реактивного белка; временем достижения ПМП при нагрузке и ЛПИД при нагрузке и рядом других показателей.

Заключение: на основании комплексного подхода к обследованию пациентов с ХИНК, выявлены взаимосвязи между основными инструментальными показателями, данными МРТ и концентрацией плазменных маркеров. Дальнейшая разработка программы обследования может помочь объективизировать состояние пациента и глубже понять патофизиологию заболевания.

Ключевые слова: динамическая перфузионная МРТ, хроническая ишемия нижних конечностей, β2-микροглобулин, лодыжечно-плечевой индекс давления, фибриноген, С-реактивный белок, урокиназа

examination of patients with CLLI, it was possible to compare the main instrumental indicators with MRI data and the concentration of plasma markers. Further development of a screening program can help to objectify the patient's condition and to better understand the pathophysiology of the disease.

Key words: dynamic contrast MRI, chronic lower limb ischemia, C-reactive protein, fibrinogen, β2-microglobulin, urokinase

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Стукалова Ольга Владимировна	к.м.н., с.н.с. отдела томографии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954146397.
Булкина Ольга Самуиловна	к.м.н., с.н.с. отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954146664.
Буторова Екатерина Александровна	лаб.-исследователь отдела томографии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954146397.
Воробьева Ольга Николаевна	врач лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954145031.
Кошурникова Марина Викторовна	к.м.н., лаб.- исследователь лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954145031.
Масленников Михаил Андреевич	к.м.н., зав. отд. рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 19 ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова ДЗ г. Москвы, Москва, Ленинский проспект, 8.
Балахонова Татьяна Валентиновна	профессор, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954145031.
Карпов Юрий Александрович	д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74951409839.
Терновой Сергей Константинович	академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела томографии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954146397. Заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, +74992480181.
Ответственный за связь с редакцией: Масленникова Надежда Сергеевна	врач-кардиолог, отдел ангиологии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: +74954146664, +79032114326, e-mail: nsmaslenn@gmail.com.

Введение

Распространенность облитерирующего атеросклероза в России достигает 7%, а в группе пациентов старше 65 лет- 15-30%. Ежегодный прирост пациентов с критической ишемией конечности составляет 500 случаев на 1 миллион населения в год [1]. Среди больных с критической ишемией конечностей

годовая летальность составляет 20-22%, пятилетняя- до 70% [2]. По данным исследования Edinburgh Artery Study из 1592 пациентов с поражением артерий нижних конечностей, диагностированном на основании опросника Всемирной организации здравоохранения, измерения ЛПИД и проведения пробы с реактивной гиперемией, симптомы перемежающейся хромоты присутствовали у 4,5% [3].

В популяционных исследованиях был выделен целый ряд биохимических маркеров, специфичных для атеросклероза и ассоциированных с кардиоваскулярным риском в целом, что объясняется единой этиологией и патогенезом заболевания [6, 7]. В настоящее время проводится поиск новых биомаркеров, являющихся специфичными в отношении периферического атеросклероза. Одним из таких факторов может быть β 2-микроглобулин – ассоциированный с заболеваниями почек негликозилированный полипептид, относящийся к первому классу молекул главного комплекса гистосовместимости и встречающийся в составе клеточной мембраны всех эукариотических клеток [8]. Уровень β 2- микроглобулина отражает в основном степень активности и пролиферации лимфоцитов, в которых он представлен в большом количестве. Уровень маркера в плазме повышен у пациентов с почечной недостаточностью, амилоидозом почек на гемодиализе, при различных аутоиммунных, неопластических и инфекционных заболеваниях. Поскольку β 2- микроглобулин, вероятно, играет роль в воспалительном и иммунном ответе, этим может объясняться его повышение при атеросклерозе.

Пациенты с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей нуждаются в комплексном обследовании, в том числе с применением визуализирующих методик. Магнитно-резонансная томография давно используется для исследования различных органов, в том числе сердца и сосудов [9]. Динамическая контрастная МРТ – перспективный неинвазивный метод, при помощи которого возможно изучить состояние мышечной перфузии, в том числе в ответ на физическую нагрузку у пациентов с ХИНК, что позволяет косвенно судить о состоянии кровообращения конечности [10].

Цель

Сравнить концентрацию циркулирующего β 2- микроглобулина с данными лабораторного анализа, инструментальных исследований и динамической контрастной магнитно-резонансной томографии у пациентов с перемежающейся хромотой (ПХ) атеросклеротического генеза и без нее.

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлось наличие у пациентов облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей с признаками хронической ишемии нижних конечностей IIa-IIb стадии по классификации Фонтейна-Покровского (перемежающаяся хромота).

Группу сравнения составили пациенты с диагностированной ишемической болезнью сердца (наличием стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и стенокардии напряжения I-III функционального класса, а также с постинфарктным кардиосклерозом) и лодыжечно-плечевым индексом давления не менее 1,0. В группу контроля вошли здоровые добровольцы с нормальным ЛПВД, не имеющие также существенных отклонений по данным общего, биохимического, иммунологического анализов крови и инструментальных методов исследования.

Критериями исключения являлись наличие онкологического анамнеза, хронической почечной недостаточности со скоростью клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин по Кокрофту-Голту, острого коронарного синдрома в предшествующие 3 месяца, недостаточности кровообращения III и более функционального класса по NYHA, а также с противопоказа-

ниями к проведению МРТ.

Всем пациентам помимо стандартного опроса, сбора анамнеза, физического обследования проводился забор крови для выполнения общего и биохимического анализов, а также выполнялось определение концентрации β 2-микроглобулина с помощью иммуноферментного анализа. Пациентам с ХИНК выполнялась динамическая перфузионная магнитно-резонансная томография с контрастным усилением, ультразвуковое дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, нагрузочная проба на тредмиле. Динамическая перфузионная МРТ с контрастным усилением выполнялась на МР-томографе «MagnetomAvanto», 1,5 Тл (SiemensAG, Germany). Стандартный протокол исследования включал в себя 2 фазы: исследование перфузии в покое и при нагрузке (сгибание/разгибание в голеностопном суставе в положении лёжа на спине со скоростью 60 движений в минуту до появления лимитирующих симптомов). Исследование в покое включало в себя топограмму (последовательность TrueFISP, по 3 среза в 2 плоскостях, поперечной и фронтальной), серию изображений в корональной проекции (T2-trufi) и перфузионное исследование мышц с использованием последовательности TurboFLASH. Оценивались следующие показатели: пиковая активность кровотока (ПАК) в покое и после нагрузки (пок./нагр.), пиковая мышечная перфузия (ПМП) в покое и после нагрузки (пок./нагр.), время достижения пиковой активности кровотока и перфузии в покое и при нагрузке.

Статистическая обработка

Данные представлены непрерывными переменными, распределение неправильное (тест Колмогорова-Смирнова). Статистический анализ выполнялся с использованием методов непараметрической статистики (тест Манна-Уитни, корреляционный тест Спирмена) при помощи программы GraphPadPrism 5 (США). Данные представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение или медиана [25;75 процентиль].

Результаты

В исследование были включены 86 наблюдений, из них 45 пациентов с ХИНК, 26 пациентов – с ИБС без ХИНК и 15 здоровых добровольцев. Пациенты Сравнительная характеристика групп представлена в таблице 1. Все пациенты с хронической ишемией нижних конечностей, а также больные с ИБС без ХИНК получали стандартную медикаментозную терапию, в том числе статины, антиагреганты, гипотензивную и гипогликемическую терапию при необходимости. Целевой уровень липопротеидов низкой плотности был достигнут у 24,4% пациентов группы ХИНК и 26,9% пациентов группы ИБС без ХИНК.

Основные полученные результаты сравнения трех групп по уровню циркулирующего β 2-микроглобулина и других биомаркеров атеросклероза представлены в таблице 2.

При помощи динамической контрастной МРТ пациентам с ХИНК были определены показатели артериального кровотока и мышечной перфузии. Пиковая активность кровотока (ПАК) в покое составила $27,5 \pm 8,6$ единиц, после нагрузки – $30,3 \pm 8,57$ единиц. Пиковая мышечная перфузия (ПМП) в покое определена на среднем уровне $6,15 \pm 2,76$ единиц, после нагрузки $9,83 \pm 3,55$ единиц. Время до достижения ПАК в покое составило $38,3 \pm 6,74$ с, после нагрузки – $38,8 \pm 9,33$ с. Время достижения ПМП после нагрузки составило $39,3 \pm 9,94$ с.

ЛПВД в покое у пациентов с ХИНК в среднем составил $0,6 \pm 0,17$, после нагрузки снижался до $0,49 \pm 0,2$. Среднее

расстояние, проходимое пациентами до появления лимитирующих симптомов (ДБХ), – 88,5 [57,0;140,7] метров, максимальная проходимая дистанция (МДХ) 245 [112,7;365,0] метров. По данным ультразвукового исследования артерий нижних конечностей пациенты имели стенозирование общей бедренной артерии (ОБА) «симптомной» ноги в среднем 53,0±19,4%, поверхностной бедренной (ПББА) – 77,1±22,9%.

При проведении корреляционного анализа выявлена отрицательная средняя корреляционная связь концентрации β2-микροглобулина в плазме со значением ЛПИД в покое (r=-0,352, p=0,018). Положительная средняя корреляционная связь была отмечена между уровнем β2-микροглобулина и временем достижения ПАК в покое (r=0,334, p=0,023).

ПАК при нагрузке у пациентов с ХИНК достоверно не отличалась от таковой в покое (p=0,1323), тогда как показа-

тель мышечной перфузии значимо увеличивался (p<0,0001). Средняя отрицательная связь выявлена между временем достижения ПМП при нагрузке и ЛПИД при нагрузке (r=-0,359, p=0,015). Показатель ПАК в покое продемонстрировал положительную корреляционную связь с ЛПИД как в покое (r=0,475, p=0,0009), так и при нагрузке (r=0,51, p=0,0003). Выявлена отрицательная корреляционная связь между временем достижения ПАК при нагрузке и ДБХ (r=-0,309, p=0,039). Отрицательную корреляционную связь средней силы имеют показатели времени достижения ПМП при нагрузке и ЛПИД при нагрузке (r=-0,359, p=0,015), а также ПАК в покое и степенью стеноза ОБА «симптомной» ноги (r=-0,328, p=0,028). Также выявлено, что с увеличением степени стеноза ОБА «симптомной» ноги увеличивается время достижения ПМП при нагрузке (r=0,316, p=0,035).

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов

	Основная группа n = 45, 52.3%	Группа сравнения n = 26, 30.2%	Группа контроля n = 15, 17.4%	P*
пол, мужчин	91.1% (41)	76.9% (20)	80.0% (12)	0,2
возраст	61.4±8.3	58.8±10.7	36.7±10.7	<0,00005
курение	активные	38.5% (10)	0,02 ТТФ	0,02
	бросившие	23.1% (6)	13.3% (2)	
	Никогда не курившие	38.4% (10)	33.3% (5)	
артериальная гипертензия	93.3% (42)	80.8% (21)	0% (0)	<0,0005
ИБС	77.8% (35)	100% (26)	0% (0)	<0,0005
инфаркт миокарда	51.1% (23)	42.3% (11)	0% (0)	0,001
стенокардия напряжения	15.6% (7)	80.8% (21)	0% (0)	<0,0005
безболевая ишемия	15.6% (7)	11.5% (3)	0% (0)	0,3
Инсульт в анамнезе	13.3% (6)	0% (0)	0% (0)	<0,0005
сахарный диабет	24.4% (11)	7.7% (2)	0% (0)	<0,0005

*Точный тест Фишера

Таблица 2. Основные результаты исследования по группам

	а	б	в	P*
	Основная группа n = 45, 52.3%	Группа сравнения n = 26, 30.2%	Группа контроля n = 15, 17.4%	
1 β2-микροглобулин, нг/мл	2,1 [1,3;3,0]	1,3 [0,7;2,1]	0,9 [0,5;1,3]	1а-1в, p<0,0001 1б-1в, p=0,0384 1а-1б, p=0,009
2 Активность u-tPA, ед	0,15±0,02	0,14±0,016	0,12±0,017	2а-2в, p=0,0003 2б-2в, p=0,0143 2а-2б, p=0,1448
3 Фибриноген, г/л	3,58±0,74	3,07±0,47	2,74±0,6	3а-3в, p=0,0004 3б-3в, p=0,086 3а-3б, p=0,0021
4 С-реактивный белок, мг/дл	0,34 [0,195; 0,845]	0,15 [0,09; 0,215]	0,10 [0,0875; 0,1525]	4а-4в, p=0,0002 4б-4в, p=0,261 4а-4б, p<0,0001
5 ЛПНП, ммоль/л	2,91±1,232	2,74±1,334	2,52±0,7101	2а-2в, p=0,538 2б-2в, p=0,9029 2а-2б, p=0,4274

*Тест Манна-Уитни

Обсуждение

В данной работе при сравнительном анализе групп было выявлено достоверно значимое различие между группой пациентов с ХИНК, пациентов групп сравнения и контроля по уровню β 2-микроглобулина, также была выявлена отрицательная корреляционная связь уровня бета 2-микроглобулина и ЛПНП. В ряде проведенных исследований уже было показано, что концентрация β 2-микроглобулина достоверно выше у пациентов с периферическим атеросклерозом по сравнению с сопоставимой группой контроля [11-14], кроме того, была выявлена обратная связь концентрации маркера с проходимой дистанцией по данным нагрузочного теста на тредмиле [11]. В 2014 году были опубликованы результаты крупного исследования, в котором принимали участие около 50000 человек без сердечно-сосудистого и почечного анамнеза, предоставивших образцы крови в период с 1990 по 1994 годы. По результатам определения уровня β 2-микроглобулина у данных пациентов показало проспективную связь его уровня с развитием в течение 15 лет хронической ишемии нижних конечностей, как у мужчин, так и у женщин [12].

При сравнении пациентов с изолированной ИБС без ХИНК с группой больных с ХИНК и сопутствующей ИБС также выявлены достоверные различия по концентрации фибриногена, С-реактивного белка, что свидетельствует о связи концентрации этих биомаркеров со степенью распространенности атеросклероза.

Помимо этого, в исследовании был выявлен ряд взаимосвязей между показателями, измеренными методом динамической контрастной МРТ, и некоторыми биохимическими и инструментальными данными. Показано, что у пациентов с ХИНК на фоне физической нагрузки происходит увеличение мышечной перфузии без значимого прироста кровотока, что свидетельствует об улучшении перфузии не за счет усиления кровотока по магистральным сосудам (исходно стенозированным у данной группы больных), а вследствие перераспределения на коллатеральную систему. Полученные результаты в совокупности с ранее проведенными исследованиями [10] характеризуют метод как весьма точно описывающий состояние мышечной перфузии и особенности коллатерального кровообращения у пациентов с ХИНК.

В настоящее время существуют различные подходы к терапии ХИНК. Комплексное обследование пациента с применением новых методов может позволить максимально объективизировать состояние кровотока в конечности и перфузию мышц, а также необходимость и срочность начала лечения. Появление новых специфических биомаркеров, которым, возможно, является β 2-микроглобулин, может привести к разработке новых детальных подходов к диагностике заболевания, а также помогут в более глубоком понимании патофизиологии процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зудин А.М., Засорина М.А., Орлова М.А. Эпидемиологические аспекты хронической критической ишемии нижних конечностей. *Хирургия* 2014; №10, стр. 91-95 / Zudin A.M., Zazorina M.A., Orlova M.A. Epidemiology of chronic critical limb ischemia. *Hirurgiya* 2014; №10, стр. 91-95.

2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. Москва, 2013, 74 стр. / *National guidelines for management of patients with lower limb arteries. Moscow, 2013, 74 pp.*
3. *Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J Epidemiol. 1991 Jun;20(2):384-92.*
5. *Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Ред. Е.И. Чазов, Ю.А. Карпов, 2-е издание, М.: Литтерра, 2014 г. гл.44 / Rational pharmacotherapy of cardiovascular diseases. A Guide for Practitioners / Ed. Chazov Ye.I., Karpov Yu. A. M.: Literra, Vol.44.*
6. *Murabito J.M., Keyes M.J., Guo C-Y. et al. Cross-sectional Relations of Multiple Inflammatory Biomarkers to Peripheral Arterial Disease: The Framingham Offspring Study. Atherosclerosis. 2009;203(2):509-514.*
7. *Синкевич Н.С., Масленников М.А., Булкина О.С., Карпов Ю.А. Диагностика периферического атеросклероза на основании определения концентрации циркулирующих биомаркеров. Атеросклероз и дислипидемии. 2015. №2 (19). С.22-29. / Sinkevich N.S., Maslennikov M.A., Bulkina O.S. et al. Peripheral atherosclerosis diagnostics by the circulating biomarkers determination. Atherosclerosis and dyslipidemia. 2015. №2 (19). P.22-29.*
8. *Cooper E.H., Plesner T. Beta-2-microglobulin review: its relevance in clinical oncology. Med Pediatr Oncol. 1980; 8: 323-334.*
9. *Страздън Е.Ю., Шария М.А., Тарарак Э.М., Устюжанин Д.В. Применение магнитно-резонансной томографии в определении стабильности атеросклеротической бляшки. REJR. 2013. №1 (3). С. 57-61. / Strazden Ye. Yu., Sharia M.A., Tararak E.M., Ustyuzhanin D.V. Application of magnetic resonance imaging in determining of atherosclerotic plaque stability. REJR. 2013. №1 (3). P. 57-61.*
10. *Синкевич Н.С., Стукалова О.В., Буторова Е.А., Карпов Ю.А. Динамическая контрастная магнитно-резонансная томография скелетных мышц у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. REJR. 2016; 6 (1):65-72 DOI 10.18411/a-2016-007 / Sinkevich N.S., Stukalova O.V., Butorova E.A., Karpov Yu.A. Dynamic contrast-enhanced MRI in patients with peripheral artery disease. REJR. 2016; 6 (1):65-72 DOI 10.18411/a-2016-007.*
11. *Wilson A.M., Kimura E., Harada R.K. et al. β 2-Microglobulin as a Biomarker in Peripheral Arterial Disease. Proteomic Profiling and Clinical Studies. Circulation. 2007; 116:1396-1403.*
12. *Kals J., Zagura M., Serg M. et al. β 2-microglobulin, a novel biomarker of peripheral arterial disease, independently predicts aortic stiffness in these patients. Scand J Clin Lab Invest. 2011 Jul;71(4):257-63.*
13. *Cooke J.P., Wilson A.M. Biomarkers of Peripheral Arterial Disease J Am Coll Cardiol. 2010 May 11; 55(19): 2017-2023.*
14. *Joosten M.M., Pai J.K., Bertoia M.L. et al. β 2-microglobulin, cystatin C, and creatinine and risk of symptomatic peripheral artery disease. J Am Heart Assoc. 2014 Jun 30;3(4).*



www.schag.ru

– официальный дистрибьютор ARCTIC SUN 5000 в России



Новая современная система терапевтической контролируемой гипотермии **Arctic Sun 5000** производства компании BARD (США) специально разработана для эффективного лечения наиболее тяжелых категорий пациентов, нуждающихся в управляемой гипотермии.

Терапевтическая гипотермия обладает протективным действием на жизненно важные органы, позволяет снизить скорость и интенсивность метаболических процессов, уменьшая потребность тканей в кислороде.

Система **Arctic Sun 5000** поддерживает заданную температуру тела за счет циркуляции воды в каналах манжет и имитирует эффект погружения тела пациента в воду – т.н. водная иммерсия.

Показания к применению:

- Остановка сердца (постреанимационная болезнь)
- Инфаркт миокарда с подъемом ST
- Печеночная энцефалопатия (мост к трансплантации печени)
- Травматические повреждения головного мозга
- Инсульт
- Медикаментозно не купируемая лихорадка

Мониторинг температуры тела пациента с частотой 40 раз в секунду.
Автоматическое регулирование температуры хладагента (дистиллированной воды).

По сравнению с другими температурными системами **Arctic Sun 5000** обеспечивает:

- Самое быстрое начало циркуляции
- Наиболее простые программные настройки
- Легкий доступ к данным лечебной процедуры
- Полный встроенный учебный модуль



ЗАО «ШАГ»

119002, г. Москва, Карманицкий пер., д. 9
Арбат Бизнес Центр, офис 501А

т. +7 (495) 956-13-09, ф. +7 (495) 956-13-10

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФИКСИРОВАННЫХ КОМБИНАЦИЙ ЛОЗАРТАНА С АМЛОДИПИНОМ ИЛИ ГИДРОХЛОРТИАЗИДОМ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВО ВРЕМЯ ВОЛН ЖАРЫ

Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Бланкова З.Н., Вицены М.В., Цыбульская Т.В., Неверова Э.Ф., Самсонова Н. С.

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

COMPARISON OF EFFICACY AND SAFETY OF LOSARTAN FIXED COMBINATION WITH AMLODIPINE OR HYDROCHLORO- THIAZIDE IN HYPERTENSIVE PATIENTS DURING HEATWAVES

Smirnova M.D., Fofanova T.V., Ageev F.T., Blankova Z.N., Vitsenya M. V., Tsybul'skaya T.V., Neverova E.F., Samsonova N. S.

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

РЕЗЮМЕ

Цель: сравнительная оценка эффективности и безопасности фиксированных комбинаций блокаторов рецепторов к ангиотензину II с антагонистами кальциевых каналов (БРА+АКК) и с гидрохлортиазидом (БРА+ ГХТ) во время волн жары.

Материалы и методы: 52 больных АГ 1-2 степени рандомизированы в группы приема фиксированных комбинаций лозартана с амлодипином (Л+амл) и гхт (Л+гхт). Проводилось измерение АД, ЭКГ, сфигмография, биохимический анализ крови, оценка осмолярности крови, визуально – аналоговая шкала (ВАШ), опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары, тест приверженности к лечению Мориски-Грина. Оценивались дневники самоконтроля. Визит включения - весной 2016 г, 1 визит - в V -VI, 2 – во время волны жары, 3 – в IX –X 2016 г.

Результаты: отмечалось снижение САД и ДАД в обеих группах. Целевое АД 81% в группе Л+амл и 46 % Л+гхт ($p < 0,05$). Во время волны жары 58% и 42 %, осенью - 63% и 31 % ($p < 0,05$). Только в группе Л+амл отмечалось снижение ЧСС ($p = 0,007$) к 3 визиту, СГВ ($p = 0,01$) – 1 – 3 визит, САВИ на -2,1 (-2,9;-0,65), $p = 0,01$ – 2 в, мочевого кислоты ($p = 0,04$) на 1-3 визите и креатинина на 2 визите ($p = 0,02$). Значимых электролитных сдвигов и роста осмолярности крови в период волны жары не выявлено. В группе Л+гхт рост уровня мочевины к 3 визиту отмечается рост приверженности к терапии и качества жизни в обеих группах.

Заключение: Обе комбинации эффективны и безопасны во время волн жары. Однако Л+амл не теряет эффективности в осенней период, улучшает эластические свойства артерий, понижает уровень мочевого кислоты и не вызывает негативных метаболических сдвигов во время волн жары.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тепловая волна, амлодипин, лозартан, гидрохлортиазид, фиксированные комбинации

SUMMARY

Objective: To compare efficacy and safety of a fixed combination of blockers of angiotensin II receptor antagonists of calcium channels (ARB + ACC) and hydrochlorothiazide (ARB + HCTZ) during heatwaves.

Materials and Methods: 52 patients with hypertension of 1-2 degrees randomized to receive losartan fixed combination with amlodipine (L + AML) and hydrochlorothiazide (L+ HCTZ). Take measurements of blood pressure, ECG, sphygmography, blood chemistry, blood osmolarity evaluation, visual - analogue scale (VAS) questionnaire for patients exposed to heat, the test of the Morisci-Green, home BP monitoring (HBPM). Inclusion visit was in the spring 2016, 1st visit was in V -VI, 2nd was during heat waves, 3rd was in the IX -X 2016.

Results: there was a decrease in SBP and DBP in both groups. Target blood pressure achieved in 81% in group L + AML and 46% in L + hydrochlorothiazide ($p < 0.05$), during the heatwave - in 58% and 42%, in the fall – in 63% and 31% ($p < 0.05$). Snizhenie Heart rate ($p = 0,007$) to 3 visit, DBS ($p = 0,01$) - 1 - 3 visit, CAVI to -2,1 (-2,9; -0,65), $p = 0,01$ - 2, uric acid ($p = 0.04$) at 1-3 and the visit creatinine visit 2 ($p = 0,02$) was only in the group L + AML. No significant electrolyte shifts and increase blood osmolarity in the heat wave period is not revealed. In group L + hydrochlorothiazide urea levels increase to 3rd visit. The increase of adherence and quality of life in both groups was

Conclusion: Both combinations are effective and safe during heat waves. However, L + AML does not lose efficiency in the the autumn period, improves the elastic properties of the arteries, lowers uric acid levels and does not cause adverse metabolic changes during heat waves. Key words: secondary atrial septal defect, transcatheter correction, electric axis of the heart, right ventricular hypertrophy, right bundle branch block.

Keywords: arterial hypertension, heatwave, amlodipine, losartan, hydrochlorothiazide fixed combination

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агеев Файль Таипович	профессор, д.м.н., руководитель НДО НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8(495)414 63-41, E-mail: ageev@cardio.ru
Бланкова Зоя Николаевна	к.м.н., младший научный сотрудник НДО НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8(495)414-66-12, E-mail: blankovazoya@yandex.ru
Фофанова Татьяна Вениаминовна	к.м.н., старший научный сотрудник НДО НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8(495)414 – 63-27, E-mail: t.fofanova@cardio.ru
Вицены Марина Вячеславовна	к.м.н., научный сотрудник НДО НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: marinavitsenya@gmail.com
Неверова Эльвина Файльевна	лаборант-исследователь НДО НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8(495)414-66-12, E-mail: ndo@cardio.ru
Цыбульская Татьяна Викторовна	врач – кардиолог научно - консультативного отделения НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: tsybul'skaya.tat@yandex.ru
Самсонова Нарине Самвеловна	аспирант НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8(495)414-66-12, E-mail: ndo@cardio.ru
Ответственный за связь с редакцией: Смирнова Мария Дмитриевна	к.м.н., старший научный сотрудник НДО НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. Тел.: 8(495)4146166, 89261651139, E-mail: naliya1@yandex.ru

Введение

Влияние медикаментозных препаратов на адаптацию к аномальным температурам — один из важнейших вопросов, поставленных перед практической медициной волнами жары последних лет на фоне продолжающегося глобального потепления. Несмотря на актуальность проблемы, исследований, посвященных этому вопросу, крайне мало, а их результаты часто противоречивы. В разное время высказывались опасения в негативном влиянии на тепловую адаптацию целого ряда препаратов, в том числе кардиологических, однако они носили скорее теоретический характер [1]. В доступной нам литературе имеется только небольшое число экспериментальных работ, посвященных изучению особенностей фармакодинамики препаратов под воздействием высоких температур у здоровых добровольцев [2;3] и эксперименты на животных [1]. Что касается крупных эпидемиологических исследований, проведенных во время волн жары за последние десятилетия, то в них просто отсутствуют данные о медикаментозной терапии, так как эту информацию нельзя почерпнуть ни из свидетельств о смерти, ни из статистических отчетов больниц и служб скорой медицинской помощи [4 -7]. Таким образом, число ретроспективных работ, посвященных этому вопросу очень невелико [8, 9], а проспективных работ нами в доступной литературе не обнаружено.

Летом 2013 г мы провели исследование, показавшее высокую эффективность и безопасность применения во время волн жары фиксированной комбинации ИАПФ с АКК (периндоприл + амлодипин) [10]. Данные о влиянии комбинаций БРА с АКК и БРА с диуретиком, в частности с гидрохлортиазидом (ГХТ) на адаптацию к сезонным изменениям погодных условий и, в частности, к волнам жары в доступной литературе нет.

Целью нашего исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности двух тактик комбинированной терапии больных артериальной гипертензией (АГ) в период волн жары: фиксированных комбинаций БРА+АКК и БРА+ ГХТ.

Материалы и методы

В открытое сравнительное рандомизированное исследование было включено 52 больных артериальной гипертензией (АГ) от 42 лет до 81 года. Критерием включения было наличие на визите включения АД более 140/90 мм рт. ст. на чистом фоне или на фоне предшествующей терапии гипотензивными препаратами и согласие пациента на участие в программе. В исследование не включались больные с симптоматической АГ, принимающие 4 или более гипотензивных препарата, имеющие противопоказания к назначению БРА и/или антагонистов кальция и/или гидрохлортиазида, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения менее 1 года назад, с острым коронарным синдромом, ХСН III – IV ФК NYHA к., а так же сахарным диабетом I типа или декомпенсацией сахарного диабета II типа и другими эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, ХБП 4 – 5, печеночной недостаточностью, болезнями крови, хроническими обструктивными заболеваниями лёгких в стадии обострения.

Больные методом таблиц были рандомизированы в две группы:

I группа – прием фиксированной комбинации лозартан + амлодипин (Л+Ам)

II группа – прием фиксированной комбинации лозартана с ГХТ (Л+гхт). Группы были сопоставимы по своим клинико – демографическим характеристикам (таблица 1).

Таблица 1.
Клинико – демографическая характеристика пациентов

	Группа I Л+Ам N=26	Группа II Л+ГХТ N=26	достоверность
Возраст, лет	65,2±9,1	65,8±10,5	нд
Пол (муж/жен)	8/18	7/19	нд
Курение, %	3(11, 1%)	3(11,1%)	нд
Вес, кг	80,6±15, 2	81,8±17,9	нд
ИМТ, кг/м2	29,5±4,6	30,3 ±5,0	нд
Больные ИБС, %	5(19, 2%)	5(19, 2%)	нд
Давность АГ, лет	13,6±10,2	13,0±9,9	нд
САД, мм рт. ст.	148,3±14,7	151,5±12,8	нд
ДАД, мм рт. ст.	89, 1±9,0	88,3±7,7	нд
ЧСС, уд/мин	66,8±9,7	67,8±10,7	нд
СПВ м/с	15,2±3,4	15,9±2,8	нд
ВАШ, баллы	57,3±12,3	55,4±13,7	нд
Больные СД, %	6(23,1%)	4(15,4%)	нд
Принимаемые препараты:			
БАБ	14(53,8%)	15(57,7%)	нд
ИАПФ	8(30,8%)	4(15,4%)	нд
БРА	12 (46,2%)	15(57,7%)	нд
Диуретики	8(30,8%)	12 (46,2%)	нд
АКК	8(30,8%)	4(15,4%)	нд
Статины	17(65,4%)	17(65,4%)	нд

Обозначения: ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет II типа, БАБ – бета-адреноблокаторы, ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов первого типа к ангиотензину II, АКК – антагонисты кальциевых каналов
САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СПВ – скорость пульсовой волны, ВАШ – визуально – аналоговая шкала

Дизайн исследования.

Дизайн исследования представлен на рис 1.

0 визит (март – май 2016 г). Скрининг: отбор больных АГ, соответствующих критериям исключения/исключения, обследование по схеме. Все гипотензивные препараты, за исключением бета – блокаторов (доза бета – блокаторов остается неизменной), отменялись накануне включения в исследование.

Назначение фиксированных комбинации Л+Ам (50/5, 50/10, 100/5 или 100/10 мг) или Л+гхт 50/12,5 либо 100/12,5 (в зависимости от группы рандомизации). Доза определялась лечащим врачом. При необходимости проводилась титрация дозы препаратов на дополнительных визитах

1 визит (май – июнь 2016). Оценка эффективности и переносимости терапии. Обследование по схеме. При необходимости, коррекция дозы.

2 визит – «тепловая волна» (волна жары) - 3 и более дня с Т среднесуточной > 23.4С – пороговой для Москвы и Московской области. Летом 2016 г зафиксировано 19 дней с температурой превышающей пороговую и тепловые волны длительностью 3 и 5 дней (25 – 27.06.16 и 29 – 2.07.16). В этот

период, т.е. через 3 дня от начала волны жары и до третьего дня после ее окончания происходил активный вызов пациентов для их повторного обследования и, при необходимости, коррекция терапии.

3 визит – осень (сентябрь – октябрь 2016 г) – обследование по схеме

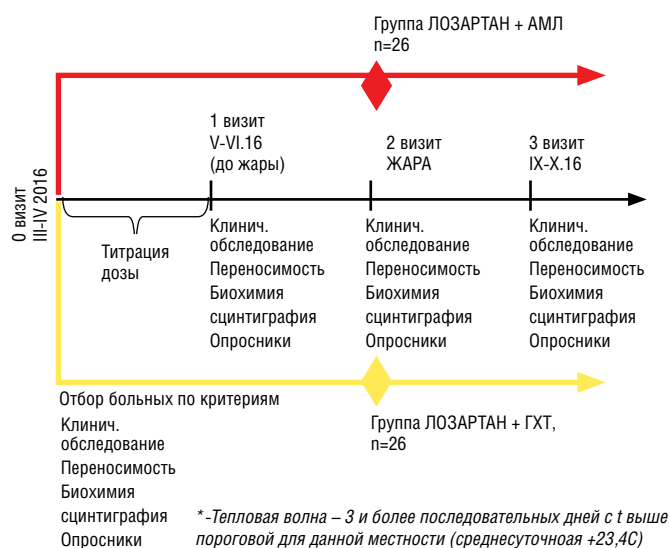


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таким образом, больные наблюдались на протяжении 6 - 7 мес. Срок наблюдения в обеих группах не различался.

Схема обследования включала в себя комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, ЭКГ, измерение офисного АД, биохимический анализ крови, сфигмографию (определение скорости пульсовой волны (СПВ) и сердечно – лодыжечного индекса (САВИ)). Больным так же предлагался для заполнения ряд опросников: визуально-аналоговая шкала оценки качества жизни (ВАШ), шкала Мориски – Грина(МГ) для оценки приверженности к лечению, и, по окончании исследования, специально разработанный нами опросник для пациентов, подвергшихся воздействию жары.

Осмолярность крови рассчитывалась по формуле: $Osm = 1,86 \times (Na + K) + 1,15 \times \text{глюкоза} + \text{мочевина} + 14$ [11].

Как конечные точки рассматривались острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации, вызовы СМП, дни нетрудоспособности, гипертонические кризы, внеплановые визиты к врачу, возникновение/усиление НРС («аритмия») и проявлений ХСН. Так же нами рассматривалась комбинированная конечная точка (ССО) – количество нежелательных явлений в период жары и после ее окончания.

ССО = (ОИМ + ОНМК + госпитализации + внеплановые визиты к врачу + гипертонические кризы + вызовы СМП+ «аритмия» + «ХСН»).

Результаты

Исследование закончили все пациенты, за исключением одного из группы Л+Ам, у которого на 3 день приема Л+Ам появились выраженные отеки голеней, повлекшие за собой его отказ от участия в исследовании (данные исключены из анализа). Для подбора дозы потребовалось сопоставимое количество визитов титрации: 1,0(0,6; 1,2) и 1,0(0,7;1,3) в I и II

группе соответственно (нд.)

К 1 визиту пациенты в обеих группах получали сопоставимую дозу лозартана (65,6 ± 25,3 мг и 73,0 ± 25,4 мг в I и II группах соответственно, p=0,3). Доза амлодипина в I группе была 5,9 ± 2,6 мг, доза гхт во II группе была с 12,5 мг. Побочные эффекты отмечались у 3 пациентов I группы (отеки голеней), которые прошли после уменьшения дозы амлодипина. У 6 пациентов во II группе в ходе исследования развилась гипотония, в связи с чем их перевели на монотерапию лозартаном. Причем у 5 из 6 это произошло между 1 и 2 визитом. Данные этих пациентов не учитывались при анализе метаболических процессов.

Гемодинамические эффекты терапии

В обеих группах отмечалось снижение САД и ДАД (таблица 2), однако в группе Л+гхт достоверно снижение ДАД было достигнуто только ко 2 визиту. Степень снижения, как САД, так и ДАД, к первому визиту была больше в группе Л+Ам. Обращает на себя внимание «провал» САД во время волны жары у пациентов, получающих Л+гхт.

Вопреки опасениям, не было ни одного случая развития тахикардии на фоне приема Л+Ам. Более того, к 3 визиту достигнуто снижение ЧСС на -6,0 уд/мин относительно исходного именно в этой группе.

По данным **дневников самоконтроля АД (СКАД)** контроль АД (АД при домашнем измерении не должно было превышать 135/85 мм рт. ст. в состоянии покоя) на первом визите был достигнут у 81 % пациентов группы Л+Ам и 46 % группы Л+гхт (p<0,05). Однако ко 2 визиту, во время волны жары этот показатель составлял 58 % и 42 % соответственно (разница нд). На 3 визите целевой уровень АД был достигнут 63% больными,

принимавшими Л+Ам, и 31 % - Л+гхт (p<0,05) (рис 2).

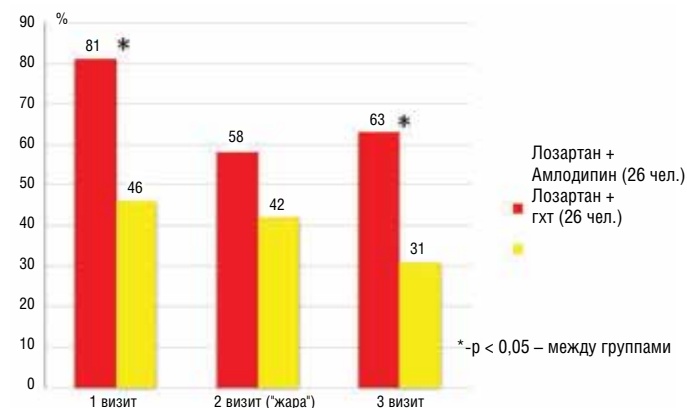


Рисунок 2. Доля пациентов, достигших целевого уровня АД по данным СКАД (%)

Влияние терапии на состояние сосудистой стенки

Особое внимание уделялось оценке жесткости сосудистой стенки (таблица 2), которая оценивалась по СПВ. В обеих группах жесткость сосудов была исходно повышена до 15,2 м/с в первой группе и 15,9 м/с во второй (разница нд.). Улучшения эластических свойств артерий удалось достичь только в группе Л+Ам, что нашло отражение в снижении СПВ до 14,4 ± 3,0 м/с, p = 0,01

Выборочно (по 7 человек в каждой группе) мы дополнительно рассчитывали индекс жесткости САВИ. САВИ – показатель для оценки истинной жесткости артерий. Он не зависит от уровня внутрисосудистого АД и отраженной волны в сосуде. Отмечено снижение САВИ в группе Л+Ам на -2,1(-2,9;

Таблица 2. Динамика показателей АД, ЧСС и сосудистой жесткости в ходе исследования

	Группы	0 визит	1 визит	Δ исх-1	P 1	2 визит (жара)	Δ исх-2	P 2	3 визит	Δ исх-3	P 3
САД, мм рт. ст.	I Л+Ам 26 чел.	148,3± 14,7	128,1± 9,3 [#]	-20,0 (-26,0;-14,5)	0,0001	121,5±8,8	-29,0 (-34,0;-19,7)	0,000	128,2± 10,7	-20,0 (-27,5; -14,4)	0,0002
	II Л+гхт 26 чел.	151,5± 12,8	139,4± 16,7	-8,5 (-18,2;-4,9)	0,007	129,4±9,4	-20,0 (-28,4;-15,7)	0,000	138,3± 14,2	-13,0 (-18,4;-4,7)	0,00001
ДАД, мм рт. ст.	I Л+Ам 26 чел.	89, 1± 9,0	76,5± 9,0	-11,0 (-16,4;-8,5)	0,0003	75,6±13,5	-13,5 (-17,8;-8,6)	0,000	76,9± 10,8	0,0 (-2,5;3,9)	0,00003
	II Л+гхт 26 чел.	88,3± 7,7	82,8± 8,6	-6,5 (-18,4;-4,7)	0,06	79,3±10,0	-7,0 (-11,5;-4,3)	0,002	79,9± 8,1	-0,5 (-6,5;0,6)	0,001
ЧСС, уд/мин	I Л+Ам 26 чел.	66,8± 9,7	64,8± 9,0	0,0 (-2,5;-6,5)	нд	61,5±7,7	-6,0 (-10,7;-1,2)	нд	60,2±4,4	-6,0 (-11,1;-2,8)	0,007
	II Л+гхт 26 чел.	67,8± 10,7	65,9± 7,8	0,0 (-5,9;2,2)	нд	63,6±7,5	-3,0 (-6,8;0,9)	нд	65,0±9,0	-1,0 (-7,3;3,1)	нд
СПВ, м/с	I Л+Ам 26 чел.	15, 2± 3,4	14,6± 9,8	-0,01 (-1,72;-0,15)	0,01	14,5±2,6	-0,05 (-0,82;0,54)	0,01	14,4±3,0	-0,95 (-1,80;-0,07)	0,01
	II Л+гхт 26 чел.	15,9± 2,8	15,6± 2,7	0,0 (-1,3;0,4)	нд	15,1±2,4	0,3 (-0,8;1,0)	нд	15,3±2,4	-0,5 (-1,6;0,5)	нд
САВИ,	I Л+Ам 7 чел.	8,0 (6,5;9,5)	8,6 (6,5;8,8)	0,0 (-0,2;0,4)	нд	6,2 (5,4;9,0)	-2,1 (-2,9;-0,65)	0,01	6,3 (5,8;6,7)**	-1,7 (-1,9;0,4)	0,01
	II Л+гхт 7 чел.	9,4 (7,6;11,0)	8,9 (8,4;9,5)	0,0 (-0,05;0,65)	нд	8,1 (7,1;9,6)	-0,1 (-1,7;0,7)	0,2	6,6 (6,0;7,1)	-0,6 (-1,7;0,3)	нд

[#] - p < 0,1 по сравнению со II группой

* - p < 0,05 между группами

** - p 0,001 – между группами

Таблица 3. Влияние терапии на метаболические показатели

	Группы	0 визит	1 визит	Δ исх-1	P 1	2 визит (жара)	Δ исх-2	P 2	3 визит	Δ исх-3	P 3
Мочевая кислота, Ммоль/л.	I Л+Ам 26 чел.	415,3± 56,8	302,1± 40,8	-11,0 (-110,0;0,0)	0,001	353,2± 53,1	-12,5 (-83,0;14,0)	0,06	346,2± 42,2	-40,2 (-122,1;56,0)	0,04
	II Л+ГХТ 26 чел.	375,1± 56,9	355,3± 40,8	0,0 (-1,0;1,0)	нд	353,6± 53,1	-28,4 (-45,5;0,0)	нд	138,3± 14,2	6,8 (-46,4;19,9)	нд
Креатинин, Ммоль/л	I Л+Ам 26 чел.	73,0± 3,3	69,5± 3,2	0,0 (-3,9;0,0)	нд	66,3± 2,5	-8,2 (-13,6;0,1)	0,02	70,0± 3,0	-0,2 (-5,1;4,3)	нд
	II Л+ГХТ 26 чел.	70,8± 3,8	72,7± 3,6	2,0 (0,0;-4,8)	нд	66,8± 2,8	-4,1 (-6,0;0,4)	нд	71,2± 3,8	1,1 (-2,5;6,5)	нд
Мочевина, Ммоль/л	I Л+Ам 26 чел.	5,7± 1,5	6,2± 9,0	0,0 (0,0;0,4)	нд	6,0± 7,7	0,5 (0,2;1,6)	нд	5,6± 4,4	0,2 (-0,4;0,0)	нд
	II Л+ГХТ 26 чел.	5,2± 1,7	5,5± 7,8	0,0 (-0,2;0,3)	нд	6,2± 7,5	-2,5 (-0,7;1,4)	нд	6,4± 4,3	2,0 (-0,1;0,0)	0,04
Калий, Ммоль/л	I Л+Ам 26 чел.	4,6± 0,4	4,6± 0,5	0,0 (-0,4;-0,0)	нд	4,5 ± 0,5	0,3 (-0,6;0,0)	нд	4,8± 0,1	-0,5 (-0,3;0,3)	нд
	II Л+ГХТ 26 чел.	4,5± 0,5	4,5± 0,3	0,0 (-0,1; 0,0)	нд	4,4± 0,3	-0,1 (-0,3;0,1)	нд	4,6± 0,4	0,2 (-0,2;0,6)	0,09
Натрий, Ммоль/л	I Л+Ам 26 чел.	142,8± 2,0	142,6± 2,2	0,0 (-1,0;0,0)	нд	142,4± 1,5	0,0 (-2,0;2,0)	нд	142,6 ± 1,7	-1,0 (1,0 2,0)	нд
	II Л+ГХТ 26 чел.	141,7± 1,9	142,2± 1,7	0,0 (-3,0;4,0)	нд	141,7± 1,4	-1,0 (-3,0;1,0)	нд	141,7± 1,5	0,0 (-3,0;2,0)	нд
Осмолярность крови	I Л+Ам 26 чел.	301,7± 1,7	300,7± 1,7	0,0 (-1,6;0,0)	нд	301,0± 0,7	-3,0 (-3,9;1,4)	нд	301,0± 1,5	-1,5 (-3,6;2,7)	нд
	II Л+ГХТ 26 чел.	301,5± 2,6	297,0± 2,7	0,0 (-2,3;3,1)	нд	297,9± 1,3	-1,0 (-2,3;1,7)	нд	299,1± 2,5	1,0 (-1,5;3,0)	нд

-0,65) на 2 визите, т.е. через 3 – 4 мес. приема препаратов, сохраняющееся на 3 визите (таблица 2, рис 5). В группе Л+гхт динамики этого показателя не отмечалось. На третьем визите показатель САVI в группе Л+Ам становятся достоверно ниже, чем в Л+гхт (6,3(5,8;6,7) против 6,6(6,0;7,1), $p < 0,01$). Таким образом, мы можем говорить о положительном влиянии длительного приема Л+Ам на эластические свойства сосудистой стенки, независимо от динамики АД.

Влияние на метаболические процессы.

В группе Л+Ам отмечено снижение уровня мочевой кислоты на 1 – 3 визите с 415,3 ммоль/л до 346,2 ммоль/л ($p = 0,04$) и креатинина на 2 визите по сравнению с исходным (табл. 3). В группе Л+гхт отмечался рост уровня мочевины с $5,2 \pm 1,7$ ммоль/л до $6,4 \pm 4,3$ ммоль/л ($p = 0,04$) и тенденция к увеличению калия плазмы крови с 4,5 ммоль/л до 4,6 ммоль/л к 3 визиту, что можно расценить как косвенные признаки обезвоживания организма (табл. 3). Однако во всех случаях показатели не выходили за границы нормы. Значимой динамики осмолярности крови не было в обеих группах.

Приверженность к терапии

Исходно доля приверженных больных, т.е. набравших 4 балла по шкале МГ, составляла 41,7% в группе Л+Ам и 37,5% в группе Л+гхт (разница нд.). В ходе исследования отмечается рост приверженности к терапии в обеих группах. Однако в первой группе достоверный прирост числа баллов отмечается уже на 2 визите с некоторым снижением к 3 – ему, тогда как во второй группе достоверный прирост числа баллов отмечается только на 3 визите (рис. 3). Однако, несмотря на рост приверженности, доля пациентов, получивших 4 балла по тесту МГ во время волны жары, составила 47% в группе Л+Ам и

66% в группе Л+гхт (разница 19%, нд), а к третьему визиту эта разница увеличилась до 29% (39% и 68%, соответственно) и достигла достоверности ($p = 0,02$).

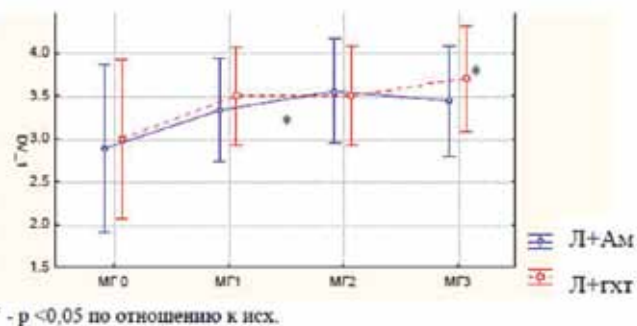


Рисунок 3. Динамика приверженности лечению (тест Мориски - Грина)

Влияние терапии на качество жизни

В группе Л+Ам тенденция к повышению качества жизни отмечается уже к первому визиту, на этапе титрации дозы препарата. В обеих группах отмечается рост качества жизни по ВАШ ко 2 визиту, сохраняющееся и осенью (рис. 4). Достоверной разницы между группами не было (таблица 2).

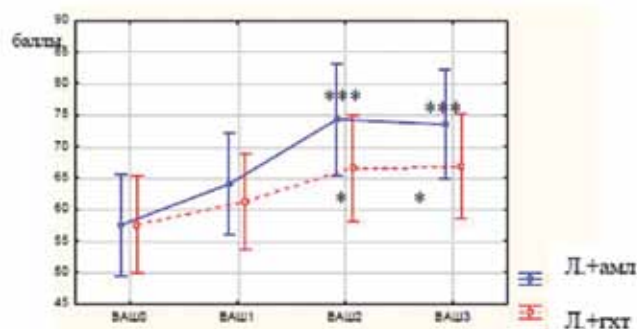


Рисунок 4. Динамика качества жизни в ходе исследования.

Влияние волн жары

Достоверной разницы по количеству нежелательных явлений между группами во время волн жары не было (таблица 4, рис. 5). Во всех трех случаях гипертонические кризы на фоне приема Л+Ам были связаны с отменой препарата и (в одном из случаев) со злоупотреблением алкоголем. В группе Л+гхт криз произошел на фоне регулярного приема препаратов. Следует отметить, что значительная часть участников исследования в летний период покидала пределы региона, главным образом выезжая в зону жаркого климата (тропики и субтропики). Таким образом, среднее время пребывания в условиях жары составило в среднем 24,7 дней (медиана 19,0(19,0;30,0)) в группе Л+Ам и 18,8 дней (медиана 19,0(19,0;19,0)) в группе Л+гхт. Различия были статистически значимы ($p=0,02$). Таким образом, так получилось, что пациенты, принимавшие Л+Ам, были поставлены в более жесткие условия, тем не менее, как уже говорилось, разница в количестве нежелательных явлений была статистически незначимой.

Таблица 4. Нежелательные явления во время волн жары

	Группа I Л+Ам N=26	Группа II Л+гхт N=26	
Ухудшение состояния в жару, %	50	42,3	нд
«обострение ХСН», %	19,2	15,3	нд
«аритмия», %	23,1	26,9	нд
Госпитализации в связи с ССЗ ж	1	0	
Госпитализации по другим причинам в жару	2	0	
Визиты в поликлинику ж	2	0	
Листы нетрудоспособности	2	0	
Больные с гипертоническими кризами	3	1	нд
СМП в жару	1	0	
Инфаркт миокарда	0	0	
Инсульт	0	0	
Коррекция дозы в жару	30,8	42,3	нд
В т.ч. связанная с гипотонией	19,2	34,6	нд

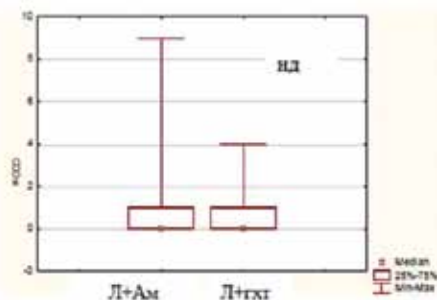


Рисунок 5. ССО во время волн жары в группах сравнения

Обсуждение

Как уже говорилось, безопасность приема кардиопрепаратов во время аномальной жары на сегодняшний день практически не изучена. Эксперименты по изучению фармакодинамики были выполнены на здоровых добровольцах при коротком и интенсивном воздействии, часто в условиях сауны, что трудно соотносить с длительным влиянием жары в повседневных городских условиях. Эксперименты на крысах позволили заподозрить в негативном влиянии на термоадаптацию ингибиторы АПФ и БРА. Были получены данные, что они подавляют центр жажды, что, в свою очередь, может вести к дегидратации организма в жару [1], однако эти сведения тоже нельзя экстраполировать на человеческую популяцию, тем более на больных сердечно – сосудистыми заболеваниями (ССЗ). С другой стороны, в эксперименте на мышах[12] было показано увеличение уровня ангиотензина II в сыворотке крови и количества рецепторов АТ1 к ангиотензину II в кардиомиоцитах в ответ на тепловой стресс, параллельно снижалась антиоксидантная активность сыворотки и тканей сердца. БРА вальсартан же, блокируя этот сигнальный путь, подавлял вызванный тепловым стрессом апоптоз кардиомиоцитов, т.е. оказывал протективное действие. Одно из немногих доступных эпидемиологических случаев — контроль исследований было проведено во Франции во время аномальной жары 2003 года Insitut de Veille Sanitaire и изучало факторы риска у пожилых пациентов умерших дома. Исследователи выявили тенденцию к увеличению риска смерти только при назначении антидепрессантов ($OR = 3.98, p < 0.07$), влияние других групп, в том числе кардиопрепаратов, оказалось статистически незначимым [9]. Наиболее интересное исследование, посвященное этому вопросу, опубликовали в 2010 г. Hausfater и соавт. [8]. Ими были проанализированы данные 1456 пациентов, обратившихся в отделения неотложной помощи г. Парижа во время аномальной жары 2003 г. При однофакторном анализе предиктором смерти был прием нитратов (увеличение риска в 2,1 раза), антиаритмиков (на 44%), антиагрегантов и антикоагулянтов (на 43%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и БРА (на 35%), психотропных препаратов (на 22%). Однако при многофакторном анализе только прием диуретиков проявил себя как независимый предиктор смерти во время аномальной жары, увеличивая ее риск на 25%. В исследовании участвовали пациенты, средний возраст которых

составлял 79 ± 19 лет, что, возможно, повлияло на результаты анализа. По нашим собственным данным [13, 14], во время аномальной жары 2010 г прием ИАПФ/БРА, антагонистов кальциевых каналов (АКК) и селективных бета – блокаторов, а также статинов большими ССЗ давал позитивный эффект в плане предотвращения сердечно – сосудистых осложнений (ССО). Прием диуретиков был предиктором ССО во время аномальной жары, но только у больных ИБС и лиц старшего возраста. Таким образом, группой, наиболее «подозреваемой», в нарушение адаптации к жаре, являются диуретики. Однако нет данных о безопасности их приема в составе комбинированных гипотензивных препаратов.

Согласно национальным рекомендациям [15], основой рациональной комбинированной терапии является взаимодополняющее действие сочетаемых препаратов, а также нейтрализация возможных побочных эффектов. Этим условиям полностью соответствует совместное использование БРА лозартана как с АКК (амлодипином), так и с диуретиком (ГХТ). Эффективность обеих этих комбинаций неоднократно доказана [16 – 19]. Однако до сих пор не изучалось, как поведут себя эти комбинации в экстремальных климатических условиях, таких, как аномальная жара.

Наше исследование еще раз показало гипотензивную эффективность обеих комбинаций. Однако, эффект Л +амл был сильнее и наступал раньше, уже на 1 визите, что очевидно, как по офисному АД, так и по данным СКАД. Достичь статистически значимого снижения ДАД на Л+гхт удалось только во время волн жары, когда к действию препарата присоединились внешние факторы. Как известно, в процессе адаптации к жаре АД у здоровых людей обычно приближается к нижней границе нормы. [20] Снижение АД связывают с улучшением эндотелиальной функции сосудов, обусловленной активацией NO-синтазы под воздействием термической стимуляции [21]. Аналогичные закономерности были отмечены нами у больных АГ без ИБС [22]. У больных получавших Л+Ам дополнительное снижение АД во время волн жары было статистически незначимым, тогда как у больных, получавших диуретик в этот период, отмечался резкий «провал» АД, что расценивалось частью пациентов как «гипотония» и служило поводом для отмены препарата или неоправданного уменьшения дозы. Эта «редуцированная» доза справлялась с гипертонией летом, но была явно недостаточна во время сезонного похолодания. Этот факт, наряду с меньшей мощностью терапии, привел к тому, что доля пациентов, достигших целевого АД к концу исследования, в группе Л+гхт составлял всего 31%, что в два раза меньше, чем в группе, принимавших Л+гхт. Таким образом, гипотензивный эффект комбинации Л+гхт менее стабилен и более подвержен сезонным влияниям.

Не менее важным было оценить влияние длительной терапии изучаемыми комбинациями на состояние магистральных сосудов. В ряде исследований получены доказательства, что снижение СПВ на фоне лечения приводит к достоверному улучшению отдаленного прогноза [23; 245.]. По нашим данным прослеживается и более быстрый положительный эффект. Нами была выявлена умеренная отрицательная корреляция между числом ССО во время волн жары и динамикой СПВ в этот период. Причем это актуально как для аномального лета 2010 г [15], так и коротких тепловых волн [25]. Несмотря на достоверный гипотензивный эффект, в группе приема Л+гхт ожидаемого снижения жесткости сосудистой стенки не произошло. В группе Л+Ам результатом терапии было значи-

мое уменьшение жесткости стенок магистральных сосудов. СПВ снижалась уже на 1 визите, на этапе подбора терапии, и оставалась на том же уровне до конца наблюдения в сентябре – октябре. Индекс CAVI, который свидетельствует о состоянии собственно сосудистой стенки и независим от уровня АД, снизился позже, на 2 визите, т.е. через 3 – 4 мес. терапии. Способность БРА и АКК (особенно амлодипина) положительно влиять на жесткость артерий доказана рядом рандомизированных исследований [26;27]. Следовательно, высокая эффективность комбинации этих препаратов закономерна. С другой стороны, влияние ГХТ на параметры, отражающие жесткость сосудов не подтвердилось [28]. По всей видимости, именно синергическое действие лозартана и амлодипина оказалось способно улучшить эластические свойства сосудистого русла у наших пациентов.

Еще одна задача нашего исследования – оценка влияния изучаемых комбинаций на метаболизм. Именно потенциальная возможность вызывать обезвоживание ставит под сомнение использование как диуретиков, так и БРА. Осмолярность крови – наиболее точный критерий состояния гидратации организма. В обеих группах мы не выявили статистически значимой динамики этого показателя: ни на пике волны жары, ни после ее завершения, следовательно, обезвоживания не наступало. Однако в группе Л+гхт отмечался рост уровня мочевины, что можно расценить как предвестник обезвоживания, которое могло бы наступить при более интенсивном и длительном воздействии жары. Важно, что в обеих группах мы не отметили роста уровня натрия и креатинина во время волны жары, свойственной адаптивной реакции здоровых людей [26;29]. Мало того, в группе Л+Ам уровень креатинина к 3 визиту даже несколько снизился. Увеличение концентрации натрия во время волн жары, хотя и является адаптивной реакцией, не всегда «выгодно» больным ССЗ. Активация РААС, лежащая в ее основе, может вести к избыточной задержки жидкости в организме, нарастанию явлений сердечной недостаточности, повышению АД. Подавляя РААС, лозартан вмешивается в вышеописанные процессы. АКК повышают скорость клубочковой фильтрации и обладают слабым натриуретическим действием. Что касается гхт, его натриуретический эффект общеизвестен. Таким образом, АКК и БРА некоторым образом действуют против процессов тепловой адаптации, что и заставило «подозревать» их в негативном влиянии на здоровье в периоды аномальной жары. Однако эти влияния, по всей видимости, нивелируются вазодилатирующими эффектом этих препаратов. Увеличение кровенаполнения кожи и подкожной клетчатки в ответ на повышение внешней температуры – один из ведущих механизмов теплоотдачи. БРА и, в еще большей мере, АКК дигидропиридинового ряда вызывают выраженную вазодилатацию кожных сосудов, тем самым способствуют увеличению теплоотдачи и защищают организм от перегревания.

Лозартан является единственным препаратом, оказывающим не только гипотензивное, но и гипоурикемическое действие [30;31]. Считают, что данный эффект связан с ингибирующим воздействием лозартана на реабсорбцию мочевой кислоты в эпителиальных клетках проксимальных канальцев и не зависит от блокады ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС) [32;33]. Урикозурическое действие лозартана сохраняется при его комбинировании с мочегонными средствами, что предупреждает существенное повышение уровня мочевой кислоты в крови при применении его в комби-

нации с гидрохлортиазидом[27]. Но если при использовании этой комбинации мочевая кислота всего лишь не повышается, то при комбинации лозартана с амлодипином мы наблюдаем достоверное снижение уровня мочевой кислоты в ходе исследования, что ассоциируется с улучшением прогноза больных АГ [18; 33].

В обеих группах нормализация цифр АД, оптимизация процессов адаптации и хорошая переносимость лечения закономерно ведет к улучшению качества жизни больных как в дни с температурой, соответствующей климатической норме, так и во время тепловых волн, что нашло отражение в росте баллов по ВАШ. Однако на субъективное ухудшение самочувствия во время жары жаловалась почти половина пациентов. Тем не менее, число ССО в обеих группах сравнения было невелико. Всего 11,5 % больных в группе Л+Ам и 4% в Л+гхт перенесли гипертонические кризы во время волн жары, тогда как более мягким летом 2012 г [25] кризы случались у 32,8% больных АГ при «обычном ведении». Если при «обычном ведении» 7% больных полностью отменили получаемую гипотензивную терапию из-за клинически значимой гипотонии, 13% - из-за других побочных эффектов препаратов, то в настоящем исследовании таких случаев не было, хотя в ряде случаев доза корректировалась.

Заключение

Обе использованные комбинации эффективны и безопасны как в дни с температурой соответствующей климатической норме, так и во время волн жары. Количество нежелательных явлений во время волн жары было невелико и сопоставимо в обеих группах. Однако фиксированная комбинация лозартана и амлодипина в индивидуально подобранных дозах обладает более стабильным и мощным гипотензивным эффектом. В отличие от комбинации лозартана с гидрохлортиазидом, она не теряет своей эффективности в осенней период (период сезонного обострения АГ). Длительный прием Л+Ам, в отличие от Л+гхт, улучшает эластические свойства артерий, понижает уровень мочевой кислоты и не вызывает негативных метаболических сдвигов во время волн жары. При приеме комбинации Л+гхт требуется более тщательный контроль терапии из-за риска негативных электролитных и биохимических сдвигов и риска гипотонических реакций в период тепловых волн и ускальзания гипотензивного эффекта во время сезонного похолодания, чаще возникает необходимость индивидуальной коррекции терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Stöllberger C, Lutz W, Fins-terer J Heat-related side-effects of neurological and non-neurological medication may increase heat wave fatalities. *Eur J Neurol*. 2009 Jul;16(7):879-82.
2. Kukkonen-Harjula K., Kauppinen K. Health effects and risks of sauna bathing. *Int J Circumpolar Health*. 2006 Jun;65(3):195-205.
3. Vanakoski J, Seppälä T. Effects of a Finnish sauna on the pharmacokinetics and haemodynamic actions of propranolol and captopril in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1995;48(2):133-7.
4. Curriero F, Heiner KS, Samet, J. M., Zeger S, et al. *Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern United States. American Journal of Epidemiology*, 2002, 155, 80-87.
5. Kilbourne, E. M. Heat-related illness: current status of prevention efforts. *American Journal of Preventive Medicine*, 2002, 22, 328-329.
6. Mirabelli, M. C., Richardson, D. B. Heat-related fatalities in North Carolina. *American Journal of Public Health*, 2005, 95, 635-637.
7. Stafoggia, M., Forastiere, F., Agostini, D., Biggeri D. et al. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology*, 2006, 17, 315-323.
8. Hausfater P, Megarbane B, Dautheville S., Patzak A. et al. Prognostic factors in non-exertional heat stroke. *Intensive Care Med* 2010; 36 (2): 272-80.
9. Ledrans, M. Étude des facteurs de risque de décès des personnes âgées résidant à domicile durant la vague de chaleur d'août 2003 Institut de veille sanitaire.
10. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Агеева Н.В. и др. Оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла (препарат ПРЕ-СТАНС) у больных артериальной гипертензией во время летней жары. *Системные гипертензии*. 2014;11(2):17-22. //Chazova I.E., Ageev F.T., Smirnova M.D., Ageeva N.V. Assessment of efficacy and safety of a fixed combination of amlodipine and perindopril (Prestancs) in patients with arterial hypertension during summer heat. *Sistemnye gipertenzii*, 2014;11(2):17-22.
11. L Hooper, A. Abdelhamid, A. Ali, D. K Bunn, et al. Diagnostic accuracy of calculated serum osmolarity to predict dehydration in older people: adding value to pathology laboratory reports *BMJ Open* 2015;5: e008846 doi:10.1136/bmjopen-2015-008846.
12. Wang X, Yuan B, Dong W, Yang B, et al. Humid heat exposure induced oxidative stress and apoptosis in cardiomyocytes through the angiotensin II signaling pathway. *Heart Vessels*. 2015 May;30(3):396-405.
13. Смирнова М.Д., Фофанова Т.В., Яровая Е.Б., Агеев Ф.Т. Прогностические факторы развития сердечно – сосудистых осложнений во время аномальной жары 2010 г. (когортное наблюдательное исследование) *Кардиологический вестник*. 2016. Т. XI. № 1. С. 43-51. // Smirnova M.D., Fofanova T.V., Yarovaya E.B., Ageev F.T. Prognostic factors of cardio vascular complications during the heatwave of 2010. (Cohort observational study). *Kardiologicheskij vestnik*, 2016. Т. XI. № 1. Pp. 43-51.
14. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Кузмина А.Е. и др. Влияние приема кардиологических препаратов на адаптацию к высоким температурам больных сердечно – сосудистыми заболеваниями в условиях аномально жаркого лета 2010 г. *Терапевтический архив*. 2013. Т. 85. № 3. С. 63-69. -// Ageev F.T., Smirnova M.D., Svirida O.N., Kuzmina A.E. Effect of receiving cardiac medications to adapt to high temperatures patients with cardio - vascular diseases in abnormally hot summer in 2010- *Therapevtichesky arhive*, 2013. Т. 85. № 3. Pp. 63-69.




15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) Авторы (рабочая группа): Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Системные гипертензии, 2010, 3, 5 -26 // *Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology) Authors (working group) CHazova I.E., Ratova L.G., Bojctsov S.A., Nebieridze D.V. Sistemnye gipertenzii, 2010, 3, 5 -26.*
16. Park C.G., Youn H.J., Chae S.C., Yang JY et al. Evaluation of the dose-response relationship of amlodipine and losartan combination in patients with essential hypertension: an 8-week, randomized, double-blind, factorial, phase II. *Am J Cardiovasc Drugs* 2012; 12:35—47.
17. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K., Jordan R.E. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. *Br Med J* 2003;326:1427.
18. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*. 2002; 359: 995-1003.
19. Salerno C. Demopoulos L, Mukherjee R, Gradman AH. Combination angiotensin receptor blocker/ hydrochlorothiazide as initial therapy in the treatment of patients with severe hypertension // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004; Nov: 6: 11: 614-20.
20. Умидова З.И. Физиология и патология сердечно-сосудистой систем в условиях жаркого климата. -Ташкент, Госиздат УзССР, 1949. -296с // *Umidova Z.I. Physiology and pathology of the cardiovascular system in hot climates. Tashkent: Gosizdat UzSSSR, 1949.296p.*
21. Miyata, M., Kihara, T., Kubozono, T., Fukudome T. et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *Journal of Cardiology* (2008)52:79-85.
22. Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Фофанова Т.В., Ланкин В.З. и др. Влияние летней жары на качество жизни, состояние гемодинамики, электролитного баланса и окислительного стресса у больных с умеренным и высоким риском сердечно – сосудистых осложнений и больных ИБС. *PMЖ*. 2014. Т. 22. № 18. С. 1320-1324. *Smirnova M.D., Svirida O.N., Fofanova T.V., Lankin V.Z. The impact of heat waves on the quality of life, hemodynamics, electrolyte imbalance and oxidative stress in patients with moderate and high risk of cardio - vascular complications and ischemic heart disease. Russkij meditsinskij zhurnal, 2014. Т. 22. № 18. Pp. 1320-1324.*
23. Орлова Я. А., Нуралиев Э. Ю., Яровая Е. Б. Агеев Ф.Т. и др. Снижение артериальной ригидности ассоциировано с благоприятным прогнозом у мужчин с ИБС. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2009. Т. 8. № 5. С. 261-265. // *Orlova YA. A., Nuraliev EH. YU., Yarovaya E. B. Ageev F.T. Reduced arterial stiffness is associated good prognosis in men with coronary artery disease Serdtse: zhurnal dlia praktikuiushchikh vrachei. 2009; 8 (5): 261–5.*
24. Guerin AP, Blacher J, Pannier B., Marchais SJ et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*. 2001; 103 (7):987–992.
25. Агеев Ф. Т., Смирнова М. Д., Свирида О.Н., Вицены М.В. и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12 (4): 56–61// *Ageev F. T., Smirnova M. D., Svirida O.N., Vitsenya M.V. The impact of heat waves on the health of patients with moderate and high risk for cardiovascular complications. Kardiovaskularnaia terapiia i profilaktika. 2013; 12 (4): 56–61.*
26. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: A meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012; 221: 18–33.
27. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ et al. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–96.
28. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118–23
29. Гора Е.П. Экология человека. Дрофа, Москва, 2007 г., 145 с – *Gora E.P. Ecology of Human Drofa, 2007 g., 145 s.*
30. Burnier M., Waeber B., Brunner H.R. Clinical pharmacology of the angiotensin II receptor antagonist losartan potassium in healthy subjects // *J. Hypertens. Suppl*. 1995; 13: S23-8.
31. Choi H.K., Soriano L.C., Zhang Y. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study // *BMJ*. 2012; 344: d8190.
32. Shahinfar S., Simpson R.L., Carides A.D., Thiyagarajan B., et al. Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia // *Kidney Int*. 1999; 56: 1879-85.
33. Suliman M.E., Johnson R.J., Garcia-Lopez E., Qureshi AR et al. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD // *Am. J. Kidney Dis*. 2006; 48: 761-771.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Небиволол 5 мг №14, №28
Небилет®

Высокоселективный β_1 -адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹

-  **Эффективное снижение АД²**
-  **Хорошая переносимость²**
-  **Благоприятное воздействие на метаболические показатели³**



**Один раз в сутки¹
Два механизма действия¹
Три показания: АГ,
ИБС: профилактика приступов
стенокардии напряжения;
ХСН (в составе
комбинированной терапии)¹.**

АГ-артериальная гипертензия, ИБС-ишемическая болезнь сердца, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Краткая инструкция по применению препарата Небилет® МНН: 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, желательно 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; феохромоцитома (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 медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. 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 инструкции по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01 от 03.04.11 с внесенными изменениями от 04.06.12

Одобрено 01.2017 RU_Neb_20_2016

ГИБРИДНАЯ И ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Шилов А.А., Кочергин Н.А., Ганюков В.И., Иванов С.В., Козырин К.А., Коков А.Н., Барбараш Л.С.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
Кемерово, Россия

HYBRID CORONARY REVASCULARIZATION VERSUS PCI IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY DISEASE

Shilov A., Kochergin N., Ganyukov V., Ivanov S., Kozyrin K., Kokov A., Barbarash L.

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,

РЕЗЮМЕ

У больных стабильной ишемической болезнью сердца операция аортокоронарного шунтирования ассоциируется с более лучшими отдаленными результатами, в то время как чрескожное коронарное вмешательство имеет меньший риск периоперационных осложнений. Гибридная коронарная реваскуляризация сочетает в себе преимущества коронарного шунтирования и стентирования, минимизируя недостатки каждого метода.

Цель исследования. Оценить результаты гибридной стратегии реваскуляризации миокарда и многососудистого чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Выполнено проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, включившее 103 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарных артерий. Пациенты были рандомизированы в две группы: гибридная стратегия реваскуляризации миокарда, включающая маммарокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии из миниторакотомного доступа с последующим стентированием остальных коронарных сосудов; и многососудистое чрескожное коронарное вмешательство с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения.

Результаты. Гибридная стратегия реваскуляризации по годовым результатам сопоставима с многососудистым ЧКВ в лечении выборочной группы пациентов со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий. Достоверных различий между группами по частоте развития конечных точек, в том числе комбинированной, не получено.

Ключевые слова: гибридная коронарная реваскуляризация, чрескожное коронарное вмешательство, MIDCAB.

SUMMARY

Background. Hybrid coronary revascularization combines bypass grafting of the left anterior descending coronary artery with percutaneous coronary intervention of non-LAD vessels. Hybrid coronary revascularization has been performed as an alternative to Coronary Artery Bypass Graft Surgery or multi-vessel PCI.

Aim. To compare the results of PCI and HCR amongst patients with multivessel coronary artery disease.

Materials and Methods. Patients with multivessel coronary artery disease confirmed by coronary angiography were included in our prospective, single-center, randomized study. We performed analysis of 1-year follow-up of patients with stable coronary artery disease who underwent either PCI or hybrid coronary revascularization. Hybrid coronary revascularization (two-staged intervention) was performed as follows: in the first stage – LIMA grafting to the LAD artery via left anterior mini thoracotomy (MIDCAB); in the second stage – coronary artery stenting.

Conclusion. There were no significant differences in 1-year outcomes between two groups. The results of our trial show that hybrid coronary revascularization is feasible in select patients with multivessel coronary artery disease.

Key words: coronary revascularization, PCI, MIDCAB.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шилов Александр Александрович	к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, 650002, +79235304578, shilik@yandex.ru
Ганюков Владимир Иванович	д.м.н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, 650002, +79131273905, ganyukov@mail.ru
Иванов Сергей Васильевич	д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, 650002, +79030472399, ivansv@kemcardio.ru
Козырин Кирилл Александрович	сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, ФГБНУ НИИ КПССЗ г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, 650002, +79236126310, kozirin@list.ru
Коков Александр Николаевич	заведующий лабораторией радионуклидных и томографических методов диагностики, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, 650002, +79235164454, kokoan@kemcardio.ru
Барбараш Леонид Семенович	д.м.н., проф., академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, 650002, +73842644500, director@kemcardio.ru
Ответственный за связь с редакцией: Кочергин Никита Александрович	младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, 650002. Моб: +79089523235. E-mail: nikotwin@mail.ru

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
КШ – коронарное шунтирование
МФА – мультифокальный атеросклероз
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПНА – передняя нисходящая артерия
СтЛКА – ствол левой коронарной артерии
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
MIDCAB – миниинвазивное маммарокоронарное шунтирование (*Minimally invasive direct coronary artery bypass*)

Актуальность

В настоящее время существуют два основных подхода в реваскуляризации миокарда: коронарное шунтирование (КШ) и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Реваскуляризация миокарда при многососудистом поражении коронарных артерий всегда ассоциируется с преимуществами и недостатками того или иного метода. Коронарное шунтирование имеет преимущество за счет долгосрочного функционирования маммарокоронарного анастомоза с передней нисходящей артерией (ПНА) [1]. С другой стороны, КШ относительно травматичная операция с более высоким риском периоперационных осложнений [2,3] и относительно низким потенциалом отдаленной проходимости аутовенозных шунтов [4]. Напротив, чрескожное коронарное вмешательство – менее травматичная процедура, и имеет низкий риск развития периоперационных

осложнений. Однако ЧКВ ПНА уступает МКШ по частоте повторной реваскуляризации, несмотря на использование стентов с лекарственным покрытием [5].

Гибридная стратегия объединяет преимущества хирургического и эндоваскулярного методов реваскуляризации миокарда: маммарокоронарный анастомоз с ПНА является независимым предиктором выживаемости [6], исключаются манипуляции на аорте, использование аппарата искусственного кровообращения, снижается риск периоперационных осложнений [7]. Данные о сравнении венозных шунтов со стентами демонстрируют, что ЧКВ в отношении повторной реваскуляризации как относительно целевого поражения, так и целевого сосуда неПНА локализации показывает эквивалентные результаты в сравнении с венозными шунтами [8].

При использовании в качестве хирургического этапа малоинвазивного маммарокоронарного шунтирования из миниторакотомного доступа (MIDCAB) уменьшается хирургическая травма, снижается риск развития кровотечений и инфекционных осложнений, значительно сокращается период госпитализации [9].

Вопрос оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий остается не до конца решенным. Выполнен метаанализ исследований, сравнивающих результаты гибридной реваскуляризации со стандартным КШ. В метаанализ вошло девять нерандомизированных и одно рандомизированное исследования с общей выборкой 6176 пациентов. Гибридная стратегия была сопоставима с КШ по частоте развития крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий в госпитальный (ОШ 0.68, 95%: 0.34–1.33) и годовой (ОШ 0.32, 95%: 0.05–1.89) периоды наблюдения. Тогда как гибридная реваскуляризация ассоциировалась с более низкой частотой гемотрансфузий и более коротким периодом госпитализации, по сравнению с КШ [10].

ЧКВ и MIDCAB являются вариантами лечения поражений проксимального сегмента ПНА. Небольшие исследования, сравнивающие два метода, дают противоречивые результаты. Был выполнен метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих ЧКВ с MIDCAB при изолированных стенозах проксимального сегмента ПНА, включивший 711 пациентов со средним периодом наблюдения 2,3 года. Только в одном исследовании использовались стенты с лекарственным покрытием. Разница между ЧКВ и MIDCAB по летальности составила 12 случаев против 15, по инфаркту миокарда (ИМ) 14 против 10, по повторной реваскуляризации целевого сосуда 56 против 19 в группах соответственно. Исключая исследование со стентами с лекарственным покрытием, относительный риск для комбинированной конечной точки (летальность, инфаркт миокарда и повторная реваскуляризация целевого сосуда) был значительно выше для ЧКВ (95%: 1.32, 3.90, $p=0.003$). В целом процент летальности и инфаркта миокарда был сопоставим для ЧКВ с использованием голOMETаллических стентов с MIDCAB, но хирургия ассоциировалась со значительно меньшей вероятностью повторной реваскуляризации. Однако стенты с лекарственным покрытием могут преодолеть разницу в повторной реваскуляризации по сравнению с MIDCAB [11].

Доказательством отсутствия единого мнения о гибридной реваскуляризации стали европейские рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 года, где гибридная стратегия имеет класс показаний IIB с уровнем доказательности C (мнение экспертов) [12]. Таким образом, на сегодняшний день место гибридной стратегии среди других методов реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий до конца не определено. Необходимо проведение рандомизированных исследований для обоснования дифференцированного подхода к использованию гибридной коронарной реваскуляризации.

Цель. Оценить результаты гибридной стратегии реваскуляризации миокарда, включающей MIDCAB с последующим ЧКВ не ПНА сосудов, и многососудистого ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

В 2013 г. в НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово стартовало проспективное рандомизированное одноцентровое исследование, сравнивающее результаты гибридной стратегии реваскуляризации миокарда и многососудистого ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения. В исследование включались пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением коронарного русла со стенозами $\geq 70\%$ (2 и более эпикардиальные коронарные артерии, включая поражение ПНА). Важным условием включения пациентов был консенсус между кардиохирургом и интервенционным кардиологом о возможности выполнения обеих стратегий реваскуляризации. Пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии (СтЛКА), хроническими окклюзиями коронарных артерий, аневризмой левого желудочка, клапанными пороками сердца, требующими хирургической коррекции, исключались из исследования. Больные методом заслепленных конвертов рандомизировались в соотношении 1:1 в две группы: «Гибрид» (гибридная стратегия ре-

васкуляризации – MIDCAB+ЧКВ) и «ЧКВ» с многососудистым стентированием. Всем пациентам имплантировались стенты с лекарственным покрытием второго поколения Xience (Abbott Vascular).

У пациентов в группе гибридной реваскуляризации первым этапом выполнялась MIDCAB на ПНА с последующим ЧКВ неПНА сосудов. Это позволяет выполнить ангиографический контроль маммарного шунта при выполнении второго этапа, хирургическое вмешательство без двойной антиагрегантной терапии с меньшим риском кровотечений с последующим ее назначением непосредственно перед эндоваскулярным этапом.

Через год пациентам выполнены и коронарография, и однофотонная эмиссионная компьютерная томография с фармакологической нагрузкой (ОФЭКТ) для выявления резидуальной ишемии миокарда.

Первичные конечные точки:

- Серьезные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация миокарда).
- Успех процедуры (клинический и ангиографический успех процедуры при отсутствии осложнений).

Вторичные конечные точки:

- Частота рестеноза стента и «стеноза шунта» (ангиографический стеноз более 50% по диаметру просвета стента или шунта).
- резидуальная ишемия по ОФЭКТ (через 12 месяцев).
- Кровотечения (по BARC [13]).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Дизайн исследования

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ и соответствует Хельсинской декларации. Информированное согласие было подписано каждым участником исследования.

Реваскуляризация и медикаментозное лечение. Всем пациентам в обеих группах планировалось выполнить полную реваскуляризацию всех стенозированных коронарных арте-

рий диаметром 2,5 мм и более со стенозами от 70 до 99%. Медикаментозное ведение пациентов в обеих группах соответствовало локальной клинической практике и национальным рекомендациям по ведению пациентов со стабильной ИБС. Всем пациентам была назначена двойная антиагрегантная терапия, включающая аспирин и клопидогрел, на 12 месяцев после реваскуляризации.

Необходимо отметить, что освоение методики гибридной реваскуляризации миокарда с использованием MIDCAB в нашем центре пришлось на начало исследования. У первых 15 пациентов, включенных в группу Гибрид, забор левой внутренней грудной артерии осуществлялся стандартным методом из миниторакотомного доступа. Тогда как у остальных пациентов использовалась торакокопическая поддержка.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с помощью пакета программ «STATISTICA-8.0». Использовались как параметрические (в случае нормального распределения), так и непараметрические критерии (в случае отличия от нормального распределения). Нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение от среднего ($M \pm SD$). Для выявления различий между группами использовался t-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения признаков), U-критерий Манна-Уитни (в случае распределения, отличного от нормального). Статистически значимыми считались показатели, у которых p-уровень не превышал 0,05.

Результаты

С 2012 по 2014 года в исследование включено 103 пациента со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, которые были рандомизированы в группу гибридной коронарной реваскуляризации (n=50) и группу многососудистого ЧКВ (n=53). Средний возраст пациентов в группах составил 62 года (Гибрид $62 \pm 7,5$ лет, ЧКВ $62 \pm 7,7$ лет, $p=0,5$). Мужчины составили большую часть исследуемой выборки (Гибрид 76%, ЧКВ 70%, $p=0,25$). Треть пациентов в обеих группах имели мультифокальный атеросклероз (МФА). Более половины исследуемых пациентов ранее перенесли ИМ (Гибрид 54%, ЧКВ 58,5%, $p=0,32$). Несмотря на это, глобальная сократительная функция левого желудочка в исследуемой выборке в среднем была удовлетворительной.

Во всех случаях имело место многососудистое поражение коронарного русла с сопоставимыми показателями Syntax Score в группах (Гибрид $14,3 \pm 5$, ЧКВ $14,4 \pm 5,5$, $p=0,46$). Двухсосудистое поражение коронарного русла имели половина пациентов в каждой группе (Гибрид 50%, ЧКВ 56,6%, $p=0,25$). Остальные пациенты имели трехсосудистое поражение коронарных артерий.

Также стратификация риска пациентов проводилась по шкале Euroscore II, по этому показателю группы не различались (Гибрид $1,2 \pm 0,8$, ЧКВ $1,4 \pm 1,1$, $p=0,15$). По основным клинико-anamnestическим показателям группы были сопоставимы (таблица 1).

Таблица 1.
Клинико-anamnestические и ангиографические характеристики групп

Характеристика	Гибрид (n=50)	ЧКВ (n=53)	p
Демографические			
Возраст, лет ($M \pm SD$)	$62 \pm 7,5$	$62 \pm 7,7$	0,5
Пол, муж, %(n)	76% (38)	70% (37)	0,25
Ожирение %(n)	16% (8)	28% (15)	0,073
Анамнез			
Сахарный диабет %(n)	18% (9)	21% (11)	0,35
Артериальная гипертония %(n)	98% (49)	100% (53)	0,15
ПИКС %(n)	54% (27)	58,5% (31)	0,32
Инсульт в анамнезе %(n)	8% (4)	5,7% (3)	0,32
ХОБЛ/БА %(n)	8% (4)	11% (6)	0,3
МФА %(n)	30% (15)	30% (16)	0,5
СКФ* ($M \pm SD$)	$87,7 \pm 13,5$	$88,8 \pm 22$	0,38
ФВ ЛЖ, %	$61 \pm 6\%$	$58 \pm 10\%$	0,035
EuroScore II ($M \pm SD$)	$1,2 \pm 0,8$	$1,4 \pm 1,1$	0,15
КАГ			
Многососудистое поражение %(n):	100% (50)	100% (53)	1,0
Двухсосудистое поражение	50% (25)	56,6% (30)	0,25
Трехсосудистое поражение и более	50% (25)	43,4% (23)	0,25
Правый тип кровотока %(n)	84% (42)	85% (45)	0,44
SYNTAX Score ($M \pm SD$)	$14,3 \pm 5$	$14,4 \pm 5,5$	0,46

* - скорость клубочковой фильтрации рассчитана по формуле Кокрофта-Гаулта

Время между хирургическим и эндоваскулярным этапами в группе гибридной стратегии реваскуляризации составляло не более трех суток. В большинстве случаев в группах была выполнена успешная реваскуляризация миокарда (Гибрид 88%, ЧКВ 92,4%, $p=0,3$). У пяти пациентов (10%) в группе Гибрид потребовалась конверсия на срединную стернотомию с выполнением стандартного КШ в условиях искусственного кровообращения. У одного пациента после конверсии на КШ послеоперационный период осложнился абдоминальной ишемией, потребовавшей стентирования верхней брыжеечной артерии. Во всех случаях в группе Гибрид была выполнена полная реваскуляризация против 96% в группе ЧКВ ($p=0,18$). В группе ЧКВ у двоих пациентов не удалось выполнить полную реваскуляризацию миокарда по причине выраженного кальциноза, что в одном случае потребовало выполнения КШ. Среднее количество имплантированных стентов на одного пациента в группах составило: Гибрид – 1,48, ЧКВ – 2,77 ($p=0,03$).

При выполнении эндоваскулярного этапа в группе Гибрид выполнялся контроль маммарокоронарного шунта, при котором был выявлен тромбоз маммарного шунта у одного пациента, что потребовало выполнение повторной реваскуляризации ПНА, путем имплантации стента. В остальных случаях функция маммарного кондуита была удовлетворительной. В последующем у пациента с тромбозом маммарного шунта развились острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в вертебробазиллярном бассейне и тромбоз всех стентов, которые в свою очередь привел к ИМ и летальному исходу.

За тридцатидневный период наблюдения летальность составила в группе Гибрид 2% (1 пациент). В группе ЧКВ летальных исходов не зарегистрировано. У одного пациента в группе ЧКВ вмешательство осложнилось окклюзирующей диссекцией ПНА с ретроградным распространением на СтЛКА

и коронарный синус, которая привела к развитию интраоперационного ИМ. Стентированием СтЛКА удалось прикрыть диссекцию и предотвратить дальнейшее ее распространение. Кроме того, в группе ЧКВ еще у одного пациента вмешательство осложнилось периоперационным ИМ (4 типа согласно третьей универсальной дефиниции ИМ [14]). У одного пациента (2%) в группе Гибрид послеоперационный период осложнился кровотечением 4 типа по BARC, против одного пациента (1,9%) в группе ЧКВ с кровотечением 2 типа по BARC (p=0,45). Тридцатидневные результаты исследования по группам представлены в таблице 2.

Таблица 2. 30-дневные результаты исследования

Показатель	Гибрид (n=50)	ЧКВ (n=53)	p
Успех вмешательства % (n)	90% (45)	96,3% (51)	0,3
Полная реваскуляризация % (n)	100% (53)	96,3% (51)	0,18
Конечные точки			
MACCE* % (n)	2% (1)	5,7% (3)	0,17
Смерть % (n)	2% (1)	0	0,15
ИМ % (n)	0	3,8% (2)	0,29
Повторная реваскуляризация % (n)	0	1,9% (1)	0,48
ОНМК % (n)	0	0	0,15
Кровотечения: % (n)	2% (1)	1,9% (1)	0,29
BARC 1-2	0	1,9% (1)	0,16
BARC 3-4	2% (1)	0	0,19
BARC 5	0	0	

*MACCE – крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация)

Пациентам через 12 месяцев после реваскуляризации выполнены коронарография и ОФЭКТ с фармакологической нагрузкой для выявления резидуальной ишемии. В группе Гибрид выявлены у одного пациента умеренный рестеноз стента, у 4 больных дисфункция маммарного шунта (10 %): у двоих пациентов шунты были окклюзированы, что потребовало выполнения повторной реваскуляризации в виде ЧКВ ПНА; в одном случае стеноз дистального анастомоза МКШ-ПНА также потребовал стентирования; в одном случае умеренный стеноз среднего сегмента шунта. Умеренные рестеноз стента и стеноз шунта к повторной реваскуляризации не привели, так как по ОФЭКТ дефектов перфузии с фармакологической нагрузкой выявлено не было. В группе ЧКВ было выявлено три рестеноза стентов (5,6%), в одном случае потребовавшее повторной реваскуляризации. В двух оставшихся случаях рестенозы были гемодинамически незначимыми по данным измерения фракционного резерва кровотока.

За резидуальную ишемию по ОФЭКТ был выбран критерий в 5 баллов дефект перфузии с фармакологической нагрузкой. По данным сцинтиграфии резидуальная ишемия была выявлена в группе Гибрид у 4 пациентов (8%), в группе ЧКВ у 6 больных (11,3%). При этом морфологические изменения коронарного русла (стенозы/рестенозы) были выявлены только у двух пациентов в группе Гибрид и четверых пациентов в

группе ЧКВ. Несмотря на это возврат стенокардии отметили по три пациента в каждой группе.

За годовой период наблюдения в каждой группе дополнительно умерло по 2 пациента. Таким образом, летальность составила в группах Гибрид 6%, ЧКВ 3,8% (p=0,29). У одного пациента в группе Гибрид через 6 месяцев после операции случилось ОНМК (2%), в группе ЧКВ инсультов не зарегистрировано. В группе ЧКВ у двух пациентов в отдаленном периоде произошел ИМ (3,8%), потребовавший повторной реваскуляризации нецелевых сосудов. В группе Гибрид ИМ за годовой период наблюдения не отмечено. Что касается повторной реваскуляризации миокарда в целом, то она выполнена в группе Гибрид у 7 пациентов (14%), в группе ЧКВ – у 10 пациентов (20%) – p=0,43.

Достоверных различий между группами по частоте развития конечных точек за годовой период наблюдения получено не было. Комбинированная конечная точка, включающая смерть, инфаркт миокарда, ОНМК и повторную реваскуляризацию, по группам также достоверно не различалась (Гибрид 16%, ЧКВ 24,5%, p=0,29). Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты исследования через 12 месяцев

Конечные точки	Гибрид n=50	ЧКВ n=53	p
MACCE* % (n)	16% (8)	24,5% (13)	0,19
Смерть % (n)	6% (3)	3,8% (2)	0,29
ИМ % (n)	0	7,5% (4)	0,33
Повторная реваскуляризация % (n):	14% (7)	20% (10)	0,43
TLR**	8% (4)	3,8% (2)	0,36
TVR/nonTVR***	6% (3)	15,1% (8)	0,13
ОНМК % (n)	2% (1)	0	0,30
Резидуальная ишемия по ОФЭКТ	6,0±3,7	8,4±5,3	0,23
Пациенты с резидуальной ишемией по ОФЭКТ (>5%)	8% (4)	11,3% (6)	0,64

*MACCE – крупные неблагоприятные кардиоваскулярные события (смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и повторная реваскуляризация).

**TLR – повторная реваскуляризация целевого поражения.

***TVR – повторная реваскуляризация целевого сосуда.

Обсуждение

Место гибридной коронарной реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий до конца не определено. Причинами этого является ряд нерешенных вопросов, а именно: несогласованность кардиохирургов и интервенционных кардиологов в определении показаний к гибридной реваскуляризации миокарда; сложности логистики пациента при отсутствии гибридной операционной; какое вмешательство выполнять первым хирургическое или эндоваскулярное, антиагрегантное сопровождение пациентов в обоих случаях; оптимальные сроки между этапами; технические аспекты проведения хирургического вмешательства (какой доступ выбрать, необходимость использования торакоскопической или робототехники). На некоторые вопросы

мы постарались найти ответы в нашем исследовании.

Нами представлены годовые результаты одноцентрового проспективного рандомизированного исследования, сравнивающего результаты двух стратегий реваскуляризации. В исследование включались преимущественно пациенты невысокого риска по шкалам Euroscore II (<1,5%) и Syntax (средний показатель 14 баллов). Однако, гибридный подход особенно перспективен в группе пациентов высокого хирургического риска из-за меньшей инвазивности вмешательства, исключения манипуляций на аорте и отсутствия искусственного кровообращения [15]. Выживаемость через 1 год после гибридной коронарной реваскуляризации в нашем исследовании составила 94%, что немногим меньше в сравнении с литературными данными, по которым выживаемость составляет 98-100% [15-16]. Потенциал годовой проходимости маммарокоронарного анастомоза с ПНА после гибридного вмешательства в нашем исследовании составил 94%, что соответствует литературным данным [15-16].

Выполнение в качестве первого этапа MIDCAB с последующим эндоваскулярным вмешательством, на наш взгляд, является оптимальным подходом гибридной коронарной реваскуляризации, который не ассоциируется с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Такая последовательность позволяет выполнить ангиографический контроль маммарокоронарного шунта при проведении эндоваскулярного этапа, а также назначить нагрузочную дозу антиагрегантов после выполнения хирургического этапа. Благодаря выбранной схеме антиагрегантной терапии группа Гибрид не отличалась более высокой частотой кровотечений, по сравнению с группой ЧКВ. В отношении геморрагических осложнений, доступны данные, что гибридная реваскуляризация не сопровождается повышенным риском кровотечения. А некоторые исследования даже демонстрируют более низкий риск кровотечений, по сравнению со стандартным КШ [17].

Эндоваскулярный этап, преимущественно, выполнялся на следующий день после хирургического. Таким образом, у нас было время отследить ранний послеоперационный период, удостовериться в отсутствии осложнений в первые сутки и убедиться в состоятельности гемостаза без антиагрегантной терапии.

Высокий процент конверсий (10%) на стандартное КШ связан с освоением методики MIDCAB. Основной причиной конверсий были сложности при выделении маммарного кондуита из миниторакотомного доступа. Однако внедрение торакоскопической техники позволило нивелировать данную проблему. Частота конверсий при проведении MIDCAB по данным Mariusz Gasior с соавторами составляет 6,1% [16].

Гибридная стратегия реваскуляризации демонстрирует хорошие результаты в лечении выборочной когорты пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. В большинстве случаев пациентам была выполнена полная успешная реваскуляризация миокарда с низкой частотой развития крупных неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Стратегия гибридной коронарной реваскуляризации не станет доминирующей в лечении пациентов с ИБС, однако, она может быть успешно реализована у определенной когорты пациентов, имея удовлетворительные результаты на протяжении 1 года наблюдения. Эта стратегия должна применяться после дифференцированного отбора с учетом всех клинических и ангиографических факторов.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования является малая выборка исследуемых пациентов (103 пациента). Причиной этого являются большое количество критериев включения и исключения, а также необходимость консенсуса между кардиохирургом и интервенционным кардиологом о возможности выполнения обеих стратегий реваскуляризации.

Несмотря на то, что в исследование включались пациенты с многососудистым поражением коронарных артерий, средний уровень Syntax составил всего 14 баллов. Это обусловлено тем, что из исследования исключались пациенты со стенозированием СтЛКА, хроническими окклюзиями и протяженным кальцинированным поражением коронарных артерий.

Срок наблюдения за пациентами пока составил 1 год. Для оценки потенциала маммарокоронарного шунта этого недостаточно, поэтому планируется продолжить наблюдение с оценкой более отдаленных результатов реваскуляризации у данной когорты пациентов.

Заключение

Гибридная стратегия реваскуляризации по годовым результатам сопоставима с многососудистым ЧКВ в лечении выборочной группы пациентов со стабильной ИБС и с многососудистым поражением коронарных артерий. Достоверных различий между группами по частоте развития конечных точек, в том числе комбинированной, не получено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009; 360:961–72.
2. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Riva DD, Mariani A, Savini C, Di Eusanio M, et al. Risk of stroke with percutaneous coronary intervention compared with on-pump and off-pump coronary artery bypass graft surgery: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Am Heart J.* 2013; 165:910–17.e14.
3. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012; 367:2375–84.
4. Yun KL, Wu Y, Aharonian V, Mansukhani P, Pfeiffer TA, Sintek CF, et al. Randomized trial of endoscopic versus open vein harvest for coronary artery bypass grafting: six-month patency rates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005; 129:496–503.
5. Sawhney N, Moses JW, Leon MB, et al. Treatment of left anterior descending coronary artery disease with sirolimus-eluting stents. *Circulation* 2004; 110: 374–9.
6. Mehta RH, Honeycutt E, Shaw LK, et al. Clinical and angiographic correlates of short- and long-term mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2007; 100:1538–42.
7. Byrne JG, Leacche M, Vaughan DE, Zhao DX. Hybrid cardiovascular procedures. *J Am Coll Cardiol Intv* 2008; 459–68.

8. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. // *Eur Heart J* 2011; 32:2125-2134.
9. Alberto Repossinia, Maurizio Tespilia, Antonio Sainoa, Igor Kotelnikova, Annalisa Moggia, Lorenzo Di Baccoa, and Claudio Muneretto, Hybrid revascularization in multivessel coronary artery disease, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 44 (2013) 288–294.
10. Peng Zhu, Pengyu Zhou, Yong Sun et al, Hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease: systematic review and meta-analysis, *Journal of Cardiothoracic Surgery* (2015) 10:63 DOI 10.1186/s13019-015-0262-5.
11. Zehra Jaffery, Marcin Kowalski, W. Douglas Weaver, Sanjaya Khanal, A meta-analysis of randomized control trials comparing minimally invasive direct coronary bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for stenosis of the proximal left anterior descending artery, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 31 (2007) 691—697.
12. 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). *European Heart Journal* 2014; 35: 2541–2619.
13. Roxana Mehran, Sunil V. Rao, Deepak L. Bhatt et al, Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials, A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium, *Circulation*. 2011; 123:2736-2747.
14. Kristian Thygesen; Joseph S. Alpert; Allan S. Jaffe; Maarten L. Simoons; Bernard R. Chaitman; Harvey D. White, Third Universal Definition of Myocardial Infarction, *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(16):1581-1598.
15. Holzhey DM, Jacobs S, Morchalski M, Merk D, Walther T, Mohr FW, Falk V. Minimally invasive hybrid coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 2008; 86:1861–1865.
16. Mariusz Gasiior, Michael Oscar Zembala, Mateusz Tajstra, Hybrid Revascularization for Multivessel Coronary Artery Disease, *J Am Coll Cardiol Intv*. 2014; 7(11):1277-1283. doi:10.1016/j.jcin.2014.05.025
17. Hu S, Li Q, Gao P, et al. Simultaneous hybrid revascularization versus off-pump coronary artery bypass for multi-vessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91:432–8.



Министерство здравоохранения
Кыргызской Республики



Национальный центр кардиологии и терапии
имени академика Мирсаида Миррахимова

Ассоциация врачей по внутренней медицине
Кыргызской Республики

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

V ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

11-12 сентября
г. Бишкек, Киргизия

Тезисы принимаются
до 1 июня 2017 г.

www.eurasian.cardioweb.ru



ВОЗМОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННИХ РЕЦИДИВОВ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ДАННЫМ МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

Шохзодаева З.О., Рябыкина Г.В., Сапельников О.В., Латыпов Р.С., Черкашин Д.И., Макеев М.И., Соболев А.В., Кожемякина Е.Ш.

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

ECG MONITORING OF PATIENTS IN EARLY FOLLOW UP PERIOD AFTER RADIOFREQUENCY CATHETER ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION

Shokhzodaeva Z.O., Ryabirina G.V., Sapelnikov O.V., Latypov R.S., Cherkashin D.I., Makeev M.I., Kogemeakina E.S., Sobolev A.V.

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

РЕЗЮМЕ

В статье приводятся результаты наблюдения 24 больных с фибрилляцией предсердий (ФП) после катетерной радиочастотной аблации (РЧА) устьев легочных вен в первые три месяца после вмешательства. По результатам анализа стандартной ЭКГ и мониторинга ЭКГ в течение первых трех месяцев наблюдения после катетерной РЧА у 7 пациентов отмечались ранние рецидивы ФП-трепетания предсердий (далее в тексте мы будем пользоваться аббревиатурой ФП) в срок до 48 часов. У больных с ранними рецидивами ФП после РЧА объем и размер левого предсердия и масса миокарда левого желудочка были достоверно больше, чем у больных без рецидивов. Также у больных с ранними рецидивами ФП значительно чаще регистрировались признаки преходящей СА-блокады 2 степени по ХМ ЭКГ. При повторном анализе данных мониторинга ЭКГ через 3 месяца после РЧА рецидивов ФП не зарегистрировано.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, катетерная радиочастотная аблация, холтеровское мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография.

SUMMARY

The monitoring results of 24 patients in early follow-up period after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation have shown in the article. Results of 12-lead electrocardiography (ECG) monitoring and 24 hour Holter monitoring demonstrate early recurrence of AF in 7 patients within 48 hours after ablative treatment. Patients with early recurrence of atrial fibrillation (AF) have significantly larger size and volume of the left atrium and the left ventricular mass in contrast with patient free of AF. We speculate that the possible cause of early AF recurrence can be detected sinus node dysfunction in 4 patients out of 7 with recurrence of AF.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency catheter ablation, ambulatory ECG monitoring transthoracic echocardiography.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябыкина Галина Владимировна	д.м.н. профессор, ведущий научный сотрудник отд. новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: ecg.newtekh@gmail.com
Сапельников Олег Валерьевич	к.м.н, отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: SapelnikovOV@mail.ru
Латыпов Руслан Сергеевич	к.м.н, отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: latypo2011@yandex.ru
Черкашин Дмитрий Игоревич	к.м.н, отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а.
Макеев Максим Игоревич	врач ультразвуковой диагностики отд. новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: makeevmax@yandex.ru
Соболев Александр Владимирович	док.тех.наук отд. новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: ecg.newtekh@gmail.com
Кожемякина Елена Шамилевна	научный сотрудник ОНМД НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: ecg.newtekh@gmail.com
Ответственный за связь с редакцией: Шохзодаева Зайнура Олуцаевна	аспирант отд. новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 121500, Москва, ул. 3-я Черепковская 15а. E-mail: zainura03@mail.ru, тел: +79296276068

Введение

Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) является одним из наиболее прогрессивных и все чаще применяемых в клинической практике методов лечения пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) резистентной к антиаритмическим препаратам [1-2]. В подавляющем большинстве случаев процедура абляции включает в себя изоляцию легочных вен, как основного триггерного фактора ФП [3]. Высокая эффективность данного метода была продемонстрирована во многих международных многоцентровых исследованиях [4]. Важным этапом ведения больных в раннем периоде после катетерной РЧА является электрокардиографическое наблюдение, в том числе холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ). При этом изучаются возможности ХМ ЭКГ при выявлении ранних и поздних рецидивов ФП, как симптомных, так и бессимптомных, а также других видов нарушения ритма и проводимости сердца. При наблюдении пациентов с ФП после РЧА делаются попытки определить возможные клинические, электро- и эхокардиографические предикторы ранних и поздних рецидивов ФП на дооперационном и послеоперационном этапах, и их прогностическое значение. В ряде работ сопоставляется информативность ХМЭКГ с различной длительностью дистанционного мониторирования ЭКГ в выявлении рецидивов ФП [5,6]. Большинство имеющихся данных о мониторировании ЭКГ в раннем периоде после РЧА получены с помощью холтеровского мониторирования ЭКГ, событийных регистраторов ЭКГ, которые активируются больным при аритмических событиях, или имплантированных мониторов. Имплантированные мониторы с возможностью длительного мониторирования ЭКГ показали свои преимуще-

ства перед обычным суточным ХМ-ЭКГ [7,8]. Однако, в клинической практике мониторинг ЭКГ осуществляется с помощью доступных наружных мониторов.

Цель настоящей работы – выявление частоты появления различных видов нарушения ритма и проводимости сердца и определение возможных до- и послеоперативных предикторов возникновения ФП в течение первых трех месяцев наблюдения после катетерной РЧА методом холтеровского мониторирования ЭКГ.

Материал и методы

Исследование включало проведение проспективного анализа результатов обследования и лечения 24 пациентов (14 мужчин (58,3%) и 10 женщин (41,7%), средний возраст 65 ± 6 лет), с документированной пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий, которым в хирургическом отделении ФГБУ РКНПК проводилась катетерная РЧА устьев легочных вен в период с декабря 2015 г. по сентябрь 2016г. Критерием включения в исследование являлось наличие пароксизмальной или персистирующей фибрилляции предсердий, резистентной к хотя бы одному антиаритмическому препарату I или III класса (по классификации Vaughan-Williams). Из исследования исключались больные с клапанной патологией, с тиреотоксикозом в анамнезе и наличием имплантируемого кардиостимулятора.

Из 24 больных, включенных в исследование, у 15 (62,5%) больных регистрировалась пароксизмальная форма ФП, а у 9 человек (37,5%) – персистирующая форма ФП. Средняя частота рецидивирования пароксизмальной ФП за предшествующий

данной госпитализации год наблюдения составляла 4(±2) раз в месяц. Гипертоническая болезнь была диагностирована у 21 больного, ИБС – у 4 пациентов, сахарный диабет – у 6 больных, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – у 2 пациентов, патология щитовидной железы (гипотериоз) – у 9 больных. Уровень тиреоидных гормонов перед катетерной РЧА у всех больных находился в пределах нормальных значений.

Всем больным с помощью навигационной системы EnSite Velocity (США) выстраивалась трёхмерная электроанатомическая карта левого предсердия с обозначением на ней устьев лёгочных вен. Далее проводилась процедура катетерной радиочастотной аблации по стандартной методике [9], включающая последовательную изоляцию всех 4-х лёгочных вен. Критерием эффективной аблации являлось исчезновение потенциалов легочных вен на спиральном диагностическом катетере, последовательно устанавливаемом в просвете каждой лёгочной вены. Все больные до катетерной РЧА получали пероральную антикоагулянтную терапию с последующим переходом на низкомолекулярный гепарин перед РЧА. Антиаритмические препараты заблаговременно отменялись перед РЧА (за 5 периодов их полувыведения).

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях (ЭКГ-12) регистрировалась на системе EASY ECG фирмы «АТЕС» (Россия). Холтеровское мониторирование ЭКГ проводилось с использованием программно-аппаратного комплекса «Холтер-ДМС» фирмы «ДМС Передовые Технологии» (Россия). Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография проводилась на аппарате Vivid E9 фирмы GE (США) с целью оценки основных структурно-функциональных параметров работы сердца, а также исключения внутрисердечных тромбов и других экзогенных образований в полостях сердца.

Обследование проводилось в трех точках: (1) исходно – до процедуры РЧА, (2) через 1-2 суток после РЧА и (3) через три месяца после РЧА. На первой точке всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, регистрировалась ЭКГ-12, проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ длительностью до 24 часов, трансторакальное эхокардиографическое обследование и чреспищеводная эхокардиография. На второй и третьей точках повторялись все исследования кроме чреспищеводной эхокардиографии.

На первой точке обследование прошли все 24 пациента, а на второй и третьей точках – по 20 пациентов; на каждой из этих точек по различным причинам отсутствовало по 4 пациента.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программного обеспечения STATISTICA 7.0 StatSoft, Inc. Статистически значимыми считались значения P менее 0,05.

Результаты исследования

На первой точке наблюдения (до операции) по результатам ЭКГ-12 у больных определялся синусовый ритм без пароксизмов ФП. Методом ХМ ЭКГ у 13 из 24 больных выявлены пароксизмы мерцательной аритмии.

На второй точке наблюдения (после катетерной РЧА) у 7 из 20 (35%) пациентов были выявлены пароксизмы фибрилляции или трепетания предсердий; из них по данным ЭКГ-12 – у четверых пациентов и по данным ХМ ЭКГ – у троих пациентов.

На третьей точке наблюдения (через три месяца) по данным и ЭКГ-12 и ХМ ЭКГ у всех 20 больных определялся синусовый ритм.

Все случаи раннего рецидивирования ФП приходились на срок до 48 часов после РЧА (рис.16).



Рисунок 1а. ЭКГ больного с исходно пароксизмальной формой ФП непосредственно после РЧА. Регистрируется синусовый ритм с ЧСС 94. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Изменения предсердного компонента по типу P-mitrale. По данным ЭхоКГ исходно размеры левого предсердия составили 5.7 см, объем левого предсердия 150 мл, ММЛЖ=297 г



Рисунок 1б. ЭКГ этого же больного через 44 часа после РЧА. Развился пароксизм трепетания предсердий

В данном случае предиктором развития рецидива ФП, видимо, явилось увеличение левых отделов сердца.

В таблице 1 представлены результаты сопоставления групп больных с синусовым ритмом без пароксизмов фибрилляции предсердий и больных с пароксизмами фибрилляции предсердий после РЧА по частоте сердечных сокращений, нарушениям ритма и проводимости на всех трех точках наблюдения. По показателям среднесуточных ЧСС при ХМ на трех точках наблюдения у пациентов с синусовым ритмом и пациентов, у которых после РЧА выявлялись пароксизмы ФП, каких-либо определенных закономерностей выявлено не было. Количество желудочковых нарушений ритма (ЖНРС) существенно не отличалось между группами на этапах наблюдения. Отмечалась тенденция к выявлению наджелудочковых аритмий (НЖА) в группе больных с возобновлением ФП, но статистическая значимость при этом не наблюдалась.

У четырех больных после катетерной РЧА по данным ХМ ЭКГ регистрировались эпизоды синоатриальной (СА) блокады. Следует отметить, что у всех этих больных в ходе мониторирования наблюдались рецидивы ФП или трепетания предсердий (рис.2а и 2б). При этом различия между группами с наличием (n=7) и отсутствием (n=13) «ранних» рецидивов ФП по частоте регистрации после РЧА эпизодов СА-блокады были статистически значимы (p<0,008).

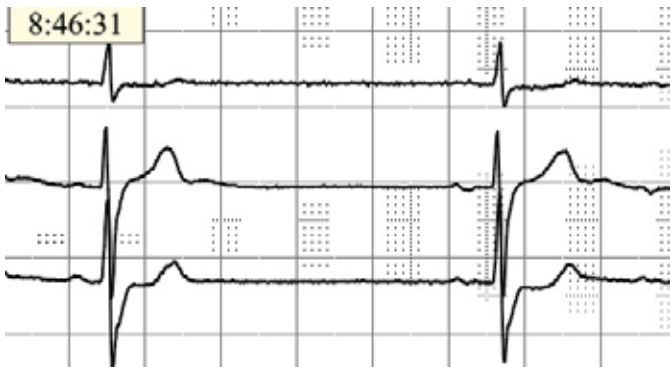


Рисунок 2а. Фрагмент записи ХМ ЭКГ больного с ФП после РЧА. Эпизод СА блокады 2 степени. Пауза 2000 мс



Рисунок 2б. Фрагмент ХМ ЭКГ этого же больного. Эпизод рецидива трепетания предсердий

Таблица 1. Сопоставление данных по частоте сердечных сокращений, нарушениях ритма и проводимости у больных с синусовым ритмом без пароксизмов фибрилляции предсердий и у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий на трех точках наблюдения по данным ХМ ЭКГ

точка	n	Больные с синусовым ритмом без ФП						
		ЧССмин	ЧССср	ЧССмакс	ЖНРС(ср)	НЖА(ср)	СА	АВ
1	11	57,2±5,9	71,4±9,9	113±12,8	79,8±92,4	268 ±222	0	1
2	13	59,1±6,3	70,4±4,9	94,9±7,3	154,5±135,7	1133±1098	0	1
3	20	56,8±6,2	71±5,9	101,9±14,1	139,9± 175,2	954,9±675,2	0	2
Больные с пароксизмами фибрилляции предсердий								
		ЧССмин	ЧССср	ЧССмакс	ЖНРС(ср)	НЖА(ср)	СА	АВ
1	13	57,4±6,2	76,2±5,9	114,5±15,8	561,05±324,8	1447,7±1101,3	-	0
2	7	59±7,3	70,2±7,7	94,7±15,6	154,7±120,5	1166,1±954,4	4 (57%) *	2
3	0	-	-	-	-	-	-	-

Обозначения: n – количество наблюдений по группам, ЧСС-частота сердечных сокращений, НЖА – наджелудочковые аритмии, ЖНРС-желудочковые нарушения ритма сердца, СА- синоатриальная блокада, АВ-атриовентрикулярная блокада, * - p<0,05.

Таблица 2. Результаты сравнительного анализа данных Эхо-КГ у больных с синусовым ритмом без рецидивов ФП и у больных с ранним (на второй точке) рецидивом ФП после РЧА устьев легочных вен

показатель	ФП (-)	SD (ФП-)	ФП (+)	SD (ФП+)	n ФП (-)	n ФП (+)	P
аорта (см)	3,35	0,32	3,32	0,35	17	7	0,87
ЛП(см)	4,07	0,48	4,62	0,48	17	7	0,017*
объем ЛП(мл)	67,69	19,01	100,14	30,58	13	7	0,008*
КДР (см)	5,28	0,72	5,52	0,17	17	7	0,38
КСР (см)	3,68	1,02	3,62	0,45	17	7	0,89
ФВЛЖ (%)	55,88	8,29	58,00	2,64	17	7	0,51
ФУ (%)	32,10	8,74	34,35	7,76	17	7	0,56
СДЛА (мм.рт.ст)	27,38	5,66	29,57	8,4	13	7	0,49
СПП(см²)	17,73	4,18	21,18	5,53	13	6	0,14
ПЗР(см)	2,59	0,18	2,80	0,33	11	7	0,10
ТМЖП(см)	1,02	0,1	1,04	0,11	17	7	0,70
ТЗСЛЖ(см)	1,00	0,09	1,01	0,1	17	7	0,74
ММЛЖ(г)	185,62	22,97	221,78	45,49	14	5	0,03*
ИММЛЖ(г/м²)	95,86	12,03	101,98	12,41	14	5	0,34

Обозначения: ФП(-) – средние значения в группе пациентов без «ранних» рецидивов фибрилляции предсердий, ФП(+) – средние значения в группе пациентов с «ранними» рецидивами фибрилляции предсердий, SD- стандартные отклонения от средних значений, n – количество наблюдений по группам, ЛП – левое предсердие, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФУ – фракция укорочения, СДЛА – среднее давление легочной артерии, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Наличие атриовентрикулярных блокад первой и второй степени, по нашим данным, не было связано с возобновлением ФП.

Результаты сравнительного статистического анализа данных Эхо-КГ у больных с синусовым ритмом без рецидивов ФП и у больных с ранним (на второй точке) рецидивом ФП после РЧА устьев легочных вен представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, у больных с ранними рецидивами ФП после РЧА объем и размер левого предсердия и масса миокарда левого желудочка были достоверно больше, чем у больных без рецидивов РЧА. При этом, группы пациентов с наличием и отсутствием ранних рецидивов ФП не отличались между собой по индексу массы миокарда левого желудочка. Вероятное объяснение чему может быть увеличение площади поверхности тела в данной группе пациентов. У 3 больных в группе с рецидивом ФП индекс массы миокарда левого желудочка выходит за пределы нормальных показателей. Ограниченное количество больных в группах наблюдения не позволяет авторам сделать окончательные выводы по данному вопросу.

Обсуждение

Преимущество процедуры катетерной РЧА по сравнению с фармакологическим методом лечения больных с ФП было выявлено в различных рандомизированных исследованиях. При сопоставлении результатов катетерной радиочастотной абляции и антиаритмической терапии рецидивы фибрилляции предсердий в группе лекарственной терапии развивались значительно чаще, чем в группе РЧА (у 60% и 21% пациентов, соответственно) [10]. По результатам нашей работы у 35 % пациентов отмечались ранние рецидивы ФП, к концу трехмесячного наблюдения у всех больных восстанавливался синусовый ритм. Все случаи рецидива ФП приходились на срок до 48 часов после РЧА. По данным различных авторов [11-12] до 40% случаев операции РЧА сопровождаются ранними рецидивами ФП. Клиническое значение раннего рецидива ФП в прогнозе отдаленного эффекта катетерной РЧА приводится в исследовании Chang SL и соавт, которые выявили, что рецидив ФП до 2 суток после РЧА у больных с пароксизмальной ФП не имеет прогностического значения в отдаленном периоде. У больных с персистирующей ФП ранний рецидив являлся независимым предиктором рецидива ФП в отдаленном периоде [13,14].

В настоящем исследовании наджелудочковые аритмии (НЖА) чаще наблюдались в группе больных с возобновлением ФП. Эти данные совпадают с результатами недавно опубликованного проспективного рандомизированного исследования [14]. В качестве предиктора раннего рецидива ФП после РЧА устьев легочных вен была отмечена ускоренная предсердная эктопическая активность. У больных с мерцательной аритмией уже после первой процедуры РЧА, появление ускоренной предсердной активности было связано с высоким риском рецидива ФП. Повторная процедура РЧА устьев легочных вен в этом случае значительно снижает риск повторного рецидива ФП [15].

В предшествующих работах анализ данных ЭКГ, ХМЭКГ и трансторакального ЭХОКГ указывал на возможную взаимосвязь между длительностью P-волны, размерами левого предсердия и массой миокарда левого желудочка, с одной стороны, и вероятностью рецидивирования ФП после РЧА, с другой

[16,17,18,]. По нашим данным у больных с ранними рецидивами ФП после РЧА объем и размер левого предсердия и масса миокарда левого желудочка также были достоверно больше, чем у больных без рецидивов ФП после РЧА.

У четырех больных при восстановлении синусового ритма после катетерной РЧА отмечалось развитие синоатриальной блокады. У всех этих больных в ходе мониторинга наблюдалось возобновление ФП. Как известно, синоатриальную блокаду можно рассматривать как проявление дисфункции синусового узла. Рецидив ФП после РЧА у больных с дисфункцией синусового узла недостаточно изучен, однако в одной из работ Нуепоон Chung и соавт. [19] было показано, что дисфункция синусового узла у больных с ФП является независимым предиктором рецидива ФП после РЧА. Также на плохой прогноз исхода РЧА больных со слабостью синусового узла указано в работе [20,21]. Значение синоатриальных блокад [19] в развитии ранних рецидивов нуждается в дальнейшем изучении. Возможно, дополнительная информация может быть получена при долгосрочном дистанционном мониторинге ЭКГ. Проблема отбора больных с определенным предиктором неблагоприятного прогноза катетерной абляции является крайне актуальной задачей. Предоперационные исследования, проводимые многими авторами, пока окончательно не решили эту проблему. Хотя некоторые результаты этих исследований можно оценивать как предикторы возможных осложнений. Наиболее значимыми среди множества изучаемых параметров (величина волн f, увеличение левого желудочка, наличие атриовентрикулярной блокады, нарушение внутрипредсердной проводимости и другие) являются размеры и объем левого предсердия. Наши данные подтверждают значимость этих показателей. Хотя ограниченное количество случаев не позволяет авторам делать окончательные выводы.

Заключение

Рецидивы фибрилляции и трепетания предсердий (ФП) после радиочастотной катетерной абляции (РЧА) легочных вен были выявлены у 35% пациентов по результатам повторного мониторинга ЭКГ в течение первых трех месяцев наблюдения. Все случаи рецидива фибрилляции и трепетания предсердий приходились на срок до 48 часов после РЧА. При последующем наблюдении рецидивов ФП не отмечалось. К наличию «ранних» (до 48 часов после РЧА) рецидивов ФП предрасполагало исходное увеличение размеров левого предсердия, а также большие значения массы миокарда левого желудочка по эхокардиографии. Помимо увеличения левых отделов сердца, возникновение «ранних» рецидивов ФП было ассоциировано с признаками сопутствующей дисфункции синусового узла по данным мониторинга ЭКГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–66
2. Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340 – 7.

3. Сапельников О. В., Латыпов Р. С., Гришин И. Р., Партигулова А. С., Акчурин Р. С. Фибрилляция предсердий. Инвазивное лечение или фармакотерапия? Доктор.ру. 2012. № 2 (70). С. 5-10 / Sapelnikov O.V., Latypov R.S., Grishin I.R., Partigulova A.S., Akchurin R.S. Atrial fibrillation. Invasive treatment or pharmacotherapy? Doctor.ru. 2012. No. 2 (70). P. 5-10.
4. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Heart J.* 2006 Jan;27(2):216-21.
5. Hanky T et al. Twenty-four-hour holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation ablation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation.* (2009) 2009 Sep 15;120(11 Suppl):S177-84.
6. Hanke T, Charitros E, et al. Twenty-four hour Holter monitor follow-up does not provide accurate heart rhythm status after surgical atrial fibrillation therapy: up to 12 months experience with a novel permanently implantable heart rhythm monitor device. *Circulation.* 2009;120(suppl):p.177–S184.
7. Paddy M, Barret t, MB, BCh , BAO, et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. Barrett PM et al. *Am J Med.* 2014 Jan;127(1):95.e11-7.
8. Kazi DS, Hlatky MA. Atrial fibrillation ablation, symptoms, and stroke risk: "Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF)". *JAMA Intern Med.* 2013 Jan 28; 173(2):156-7.
9. Carlo Pappone, Vincenzo Santinelli Atrial Fibrillation Ablation. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65:560-9.
10. R. Krittayaphong [et al.] A randomized clinical trial of the efficacy of radiofrequenc catheter ablation and amiodarone in the treatment of symptomatic atrial fibrillation // *J. Med. Assoc. Thai.* 2003. Vol. 86. Suppl. 1. P. S8–16.
11. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, Mittal S, Steinberg JS. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial firillation early after loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:1089-94.
12. Lellouche N, Jaïs P, Nault I, et al. Early recurrences after atrial fibrillation ablation: prognostic value and effect of early reablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:599–605.
13. Chang SL, Tsao HM, Lin YJ et al. Characteristics and significance of very early recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011; 22(11):1193-8.
14. Liang JJ, Dixit S, Santangeli P. Mechanisms and clinical significance of early recurrences of atrial arrhythmias after catheter ablation for atrial fibrillation. *World J Cardiol.* 2016;8(11):638-646.
15. Charalampos Kriatselis, Jan Kaufmann, et al. Sotirios Nedi *J Interv Card Electrophysiol* Fast atrial activity predicts recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: results from a prospective randomized study 2015 Mar;42(2):101-6.
16. McCreedy JW, Smedley T, et al. Predictors of recurrence following radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2011 13(3):355-61.
17. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation *Int J Cardiol.* 2015; 184:56-61.
18. Patel N, O'Neal WT, Whalen SP, Soliman EZ. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy predicts atrial fibrillation independent of left ventricular mass. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016 Dec 25.
19. Chung H, Uhm JS, et al. The type of sinus node dysfunction might predict the severity of atrial remodeling and clinical outcome after catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2014;172 (2):487-9.
20. О.В. Сапельников, Ю.А. Шувалова, Д.И. Черкашин, А.А. Крупнов, Р.С. Акчурин, Вольтажное картирование как способ оценки фиброза левого предсердия. Средне-отдаленные результаты первой операции антральной изоляции легочных вен: пилотное исследование Медицинский альманах 2016, 2016, № 4, стр. 56-59 / O.V. Sapelnikov, Yu.A. Shuvalova, D.I. Cherkashin, A.A. Krupnov, RS Akchurin, Voltar mapping as a method of assessing left atrial fibrosis. Mid-long-term results of the first operation of antral isolation of pulmonary veins: a pilot study *Medical Almanac* 2016, 2016, No. 4, pp. 56-59.
21. Сапельников О.В., Шувалова Ю.А., Черкашин Д.И., Крупнов А.А., Партигулова А.С., Акчурин Р.С. Вольтажное картирование как способ оценки фиброза левого предсердия ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России» г. Москва Патология кровообращения и кардиохирургия. 2016. с. 111–116 / Sapelnikov OV, Shuvalova Yu.A., Cherkashin DI, Krupnov AA, Partigulova AS, Akchurin RS Voltage mapping as a method for assessing left atrial fibrosis FGBU "Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Health of Russia", Moscow Pathology of blood circulation and cardiac surgery. 2016. p. 111-116.

СВЯЗЬ ПРЕОПЕРАЦИОННОЙ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАННЕЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

Аргунова Ю.А.¹, Трубникова О.А.¹, Каган Е.С.², Барбараш О.Л.¹.

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия.

THE CONNECTION OF PREOPERATIVE ADHERENCE TO TREATMENT WITH THE RISK OF DEVELOPMENT OF EARLY POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS UNDERGONE CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Argunova Yu.A.¹, Trubnikova O.A.¹, Kagan E.S.², Barbarash O.L.¹.

¹Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kemerovo State University", Kemerovo, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние предоперационной приверженности к терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), подвергшихся коронарному шунтированию (КШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) на риск развития послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД).

Материал и методы: обследовано 113 мужчин с ИБС, перенесших КШ в условиях ИК. В послеоперационном периоде было выделено 2 группы пациентов: группа с наличием ранней ПОКД через 1 месяц после КШ – 46 человек (средний возраст – 56,1±4,9 лет) и группа с отсутствием ранней ПОКД – 67 человек (56,0±5,9 лет). Оценивали показатели нейропсихологического статуса: нейродинамику, внимание и память за 5–7 дней до КШ, на 7–10-е сутки и через 1 месяц после операции. Проводился анализ приема медикаментозной терапии и приверженности пациентов к немедикаментозной терапии на амбулаторном этапе до операции.

Результаты: анализ клинико-анамнестических параметров в предоперационном периоде показал, что пациенты с ранней ПОКД имели большую длительность анамнеза артериальной гипертензии (АГ), больший уровень депрессии и личностной тревожности по сравнению с группой без таковой. Анализ параметров дооперационной приверженности пациентов к терапии продемонстрировал большую распространенность курения в группе пациентов с ПОКД, пациенты этой группы реже достигали целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС), значимо реже придерживались 4-компонентной схемы терапии ИБС по сравнению с пациентами без признаков ранней ПОКД. Проведенный регрессионный анализ показал, что дооперационная приверженность пациентов к терапии является одним из факторов, определяющих вероятность развития ПОКД через 1 месяц после КШ.

Заключение: пациенты с низкой приверженностью к терапии в период подготовки к КШ имеют более высокий риск развития ПОКД через 1 месяц после операции, что актуализирует значимость достижения целевых параметров приверженности в предоперационном периоде.

SUMMARY

Purpose: Assessment of the impact of preoperative adherence to treatment in patients with coronary artery disease (CAD) underwent coronary artery bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass (CPB) on the risk of postoperative cognitive dysfunction (POCD) development.

Materials and methods: We examined 113 men with CAD who underwent CABG under CPB. In a postoperative period 2 groups of patients were allocated: a group with the presence of early POCD 1 month after CABG – 46 persons (mean age – 56,1±4,9 years) and a group without early POCD – 67 persons (56,0±5,9 years). The following indicators of neuropsychological status were assessed: neurodynamics, attention and memory. The estimation was performed 5–7 days prior to CABG, on the 7th–10th day and 1 month after surgery. We analyzed the medication and the parameters of patients' adherence to non-pharmacological treatment at the outpatient stage prior to surgery.

Results: The analysis of clinical and anamnestic parameters in the preoperative period showed that the patients with early POCD had a longer duration of arterial hypertension history, a higher level of depression and trait anxiety as compared to the group without early POCD. The analysis of the parameters of patients' preoperative adherence to treatment demonstrated a higher prevalence of smoking in the group of patients with POCD. The patients of this group more rarely reached the targeted heart rate and significantly more rarely adhered to 4-component CAD treatment regimen as compared to the patients without the signs of early POCD. The performed regression analysis showed that preoperative patients' adherence to treatment is one of the factors determining the probability of POCD development 1 month after CABG.

Conclusion: The patients with poor adherence to treatment during the period of preparation to CABG have a higher risk of POCD development 1 month after surgery that actualizes the importance of reaching the targeted adherence parameters in the preoperative period.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, послеоперационная когнитивная дисфункция, приверженность к терапии.

Key words: coronary artery bypass grafting, postoperative cognitive dysfunction, adherence to treatment.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трубникова Ольга Александровна	к.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, e-mail: olgalet17@mail.ru, тел.: 8(3842)64-31-53
Каган Елена Сергеевна	доцент кафедры АИТК ФГБОУ ВО «КемГУ», 650043, г. Кемерово, ул. Красная 6.
Барбараш Ольга Леонидовна	член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, e-mail: olb61@mail.ru; тел.: 8(3842)64-27-18, факс: 8(3842)64-27-18.
Ответственный за связь с редакцией: Аргунова Юлия Александровна	младший научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар 6, e-mail: argunova-u@mail.ru, тел.: +79235170351

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) остается одним из ведущих методов хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС), обеспечивающим восстановление высоких показателей качества жизни пациентов [1]. В течение последних десятилетий отмечается сокращение частоты развития серьезных цереброваскулярных осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), в послеоперационном периоде КШ. В то же время остается актуальной проблема послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), частота развития которой достигает 90 % [2].

ПОКД может рассматриваться как критерий снижения качества жизни пациентов и социально-экономической дезадаптации, в то время как восстановление высоких показателей качества жизни является одним из основных критериев эффективности хирургического лечения ИБС [3]. ПОКД, прогрессируя, может приводить к выраженным расстройствам высших нервных функций – памяти, внимания, мышления, развитию деменции. Эти изменения препятствуют социальной и профессиональной деятельности человека [4].

Среди факторов риска развития ПОКД, помимо интраоперационных факторов повреждения головного мозга, в настоящее время рассматриваются корригируемые факторы, определяющие приверженность пациента к медикаментозной и немедикаментозной терапии. Среди них можно выделить курение, дислипидемию, ожирение, артериальную гипертензию (АГ), приводящие к эндотелиальной дисфункции, которая в свою очередь является одним из ведущих механизмов развития когнитивных нарушений в послеоперационном периоде КШ [5].

Ряд исследований демонстрирует снижение приверженности пациентов, имеющих когнитивную дисфункцию, к медикаментозной и немедикаментозной терапии [6]. В то же время, учитывая особенности патогенеза ПОКД, есть основания полагать, что низкая приверженность к терапии до операции и недостижение целевых показателей терапии ИБС могут выступать факторами риска, влияющими на развитие ПОКД.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния предоперационной приверженности к медикаментозной и немедикаментозной терапии пациентов с ИБС, подвергшихся КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК), на риск развития ранней ПОКД.

Материалы и методы

ПАЦИЕНТЫ

В исследование было включено 113 мужчин со стабильной ИБС, перенесших КШ в условиях ИК (средний возраст – 56,6±5,8 лет). Критериями включения явились: возраст 45–70 лет, планируемое КШ в условиях ИК, подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты, имевшие в анамнезе любую патологию центральной нервной системы, в том числе травму головного мозга; с целью ее исключения в дооперационном периоде пациенты были осмотрены неврологом, проводилась мультиспиральная компьютерная томография головного мозга. Кроме того, критериями исключения были: наличие исходной деменции (сумма баллов по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination) менее 24, по шкале FAB (Frontal Assessment Battery) менее 11), депрессивной симптоматики (количество баллов по шкале Beck более 9), сахарного диабета, декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН), сочетание ИБС и клапанных пороков сердца, неконтролируемая АГ, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика со стентированием, КШ и реконструктивные операции на нижних конечностях и сосудах каротидного бассейна, тромбофлебиты и тромбозы в анамнезе, тяжелая сопутствующая патология, злокачественные нарушения ритма и проводимости, в том числе фибрилляция предсердий, стенозы брахиоцефальных артерий (БЦА) более 50%.

Анализ исходных клинико-анамнестических характеристик пациентов продемонстрировал, что большинство пациентов (79%) имели среднее образование, 43% были курильщиками. ФВ ЛЖ до операции составляла 56,1±9,88%. Большая часть

пациентов – 64% исходно имели I-II ФК стенокардии и I-II ФК ХСН по NYHA – 83% пациентов. Среди пациентов преобладали лица с отсутствием стенозов БЦА или их минимальными изменениями – 67 (59%) пациентов.

В послеоперационном периоде было выделено 2 группы в зависимости от наличия ранней ПОКД, оцененной через 1 месяц после операции: группа с ранней ПОКД – 46 человек (средний возраст – 56,1±4,9 лет) и группа без признаков ранней ПОКД – 67 человек (56,0±5,9 лет).

Все пациенты на этапе предоперационной подготовки и в раннем послеоперационном периоде получали базисную терапию ИБС, ХСН и АГ в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями. Всем пациентам выполнялось КШ в условиях ИК и нормотермии. Во время операции осуществлялись инвазивный контроль гемодинамики, мониторинг церебральной оксигенации (аппаратом «INVOX»); признаков гипоксии головного мозга не наблюдалось.

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

Нейропсихологический статус оценивали с использованием программного комплекса «Status-PF», состоящего из набора стандартизованных тестов [7]. Изучали показатели нейродинамики: скорость сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП), работоспособность головного мозга (РГМ); внимания с помощью корректурной пробы Бурдона и кратковременной памяти с использованием тестов «Запоминания 10 слов», «Запоминания 10 слогов» и «Запоминания 10 чисел». ПОКД диагностировали при снижении послеоперационных показателей на 20% по сравнению с дооперационными в 20% тестов всей тестовой батареи. Оценка вышеописанных параметров производилась за 5-7 дней до КШ, на 7-10-е сутки и через 1 месяц после операции.

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ

Приверженность пациентов к лечению оценивалась посредством анализа медикаментозной и немедикаментозной терапии на амбулаторном этапе до поступления пациента в клинику. Оценивалось качество принимаемой пациентом терапии: соблюдение четырехкомпонентной схемы лечения ИБС (бета-адреноблокаторы (БАБ), статины, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА)). Кроме того, анализировались динамика и достижение целевых показателей липидного обмена (общего холестерина (ОХС), холестерина на липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)), артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Проводилась оценка соблюдения рекомендаций по отказу от курения и снижению массы тела. В соответствии с клиническими рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов 2009г. в качестве целевых показателей были приняты следующие значения: индекс массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м², уровень ХС ЛПНП менее 2,0 ммоль/л, АД менее 140/90 мм рт.ст., ЧСС 55-60 ударов в минуту.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДАННЫХ

Статистический анализ данных проводился с помощью Statistica 8.0 и SPSS Statistics 17.0. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова-Смирнова. Распределение данных отличалось от нормального, поэтому для сравнительного анализа данных использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для построения прогностических моделей применялся регрессионный анализ в виде

бинарной логистической регрессии метод Forward LR (пошагового включения на основе максимального правдоподобия). Проверка адекватности моделей осуществлялась путем построения ROC-кривых с определением чувствительности и специфичности. Приверженность к терапии пациентов представлена в виде интегрального показателя.

Результаты

Первоначально была проведена сравнительная клинико-anamnestическая оценка изучаемых групп. Группы были сопоставимы по большинству клинико-anamnestических параметров, однако пациенты с ранней ПОКД имели значительно большую длительность АГ (8,0±1,61 и 4,8±0,89 лет, соответственно; p=0,03), большее число баллов по шкале Beck (3,2±0,34 и 2,4±0,24 баллов, соответственно; p=0,04) и больший уровень личностной тревожности (43,5±1,32 и 38,5±6,53 баллов, соответственно; p=0,007), оцененных до операции, по сравнению с группой пациентов без ранней ПОКД. Пациенты не различались по основным параметрам интраоперационного периода и по тяжести полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде, оцененной по шкале SOFA [8] (3,2±0,34 и 3,18±0,29 баллов, соответственно; p>0,05).

Анализ параметров нейропсихологического статуса, оцененных до проведения КШ, в изучаемых группах показал отсутствие значимых межгрупповых различий по основным параметрам нейродинамики, внимания и памяти. Так, пациенты с наличием ранней ПОКД и ее отсутствием не различались по времени реакции при выполнении теста СЗМР (568,9±18,37мс и 565,3±10,79мс, соответственно; p>0,05), УФП (451,5±7,17мс и 443,0±5,00мс, соответственно; p>0,05); пациенты обрабатывали сопоставимое количество символов в тесте Бурдона (323,5±17,96 и 338,6±14,55, соответственно; p>0,05) и не различались по исходным показателям тестов «Запоминания 10 чисел» (4,0±0,23 и 4,5±0,21, соответственно; p>0,05), «Запоминания 10 слов» (2,5±0,22 и 2,5±0,19, соответственно; p>0,05) и «Запоминания 10 слогов» (4,5±0,22 и 4,3±0,19, соответственно; p>0,05).

Была также проведена оценка параметров приверженности пациентов к медикаментозной и немедикаментозной терапии, оцененных до проведения КШ (табл. 1).

Таблица 1.
Параметры дооперационной приверженности к терапии пациентов в зависимости от наличия ранней ПОКД через 1 месяц после КШ

Параметры	Пациенты с ранней ПОКД (n=46)	Пациенты без ранней ПОКД (n=67)	P
ИМТ, кг/м ² , M±SD	27,2±3,52	27,1±3,28	>0,05
Компенсация АГ, n (%)	32 (68)	40 (60)	>0,05
ОХС, ммоль/л, M±SD	5,8±1,29	5,6±1,89	>0,05
ЛПНП, ммоль/л, M±SD	3,8±0,17	3,4±0,26	>0,05
ЛПВП, ммоль/л, M±SD	1,1±0,05	1,2±0,10	>0,05
Достижение целевого ХС ЛПНП, n (%)	3 (7)	3 (5)	>0,05

Кроме того, продемонстрировано, что среди пациентов с наличием ранней ПОКД достоверно чаще встречались курильщики

($p=0,003$). Пациенты этой группы реже достигали целевых значений ЧСС ($p=0,004$) по сравнению с пациентами без ранней ПОКД (рис. 1).

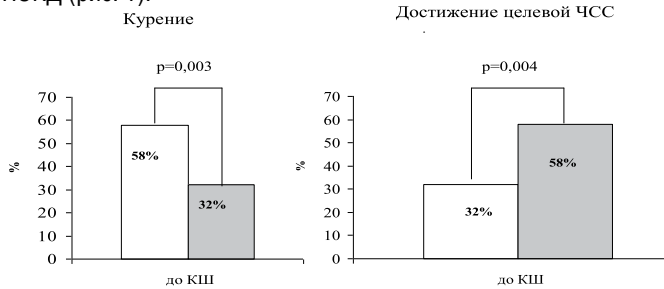


Рисунок 1. Параметры приверженности к немедикаментозной терапии до выполнения КШ в зависимости от наличия ранней ПОКД через 1 месяц после КШ

Пациенты с ранней ПОКД до операции значимо реже принимали 4-компонентную терапию ИБС ($p=0,0001$) по сравнению с пациентами, не имевшими ПОКД через 1 месяц после КШ (рис. 2). По частоте приема статинов пациенты изучаемых групп не различались.

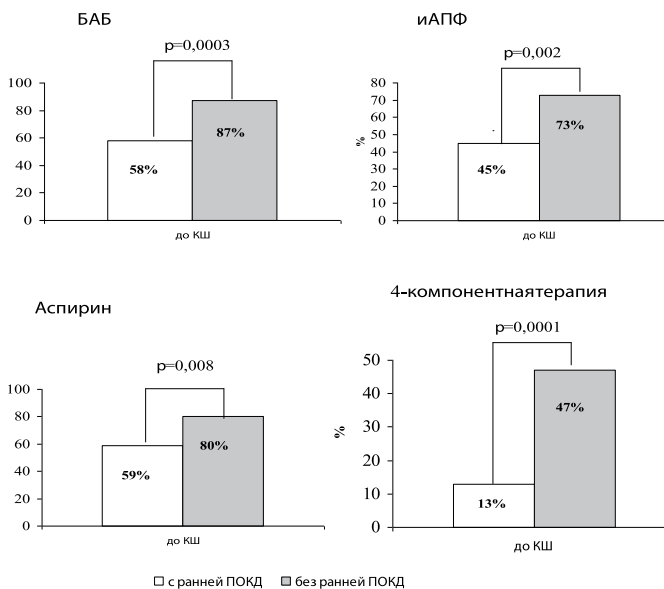


Рисунок 2. Параметры приверженности к медикаментозной терапии до операции в зависимости от наличия ранней ПОКД через 1 месяц после КШ

Для выбора наиболее значимых факторов, влияющих на прогноз ранней ПОКД, оцененной через 1 месяц после КШ, был применен регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. После проведения анализа влияния различных факторов риска на благоприятный прогноз (отсутствие ПОКД через 1 месяц после КШ) в группу факторов риска вошли: ИМТ более 30 кг/м², недостижение целевой ЧСС, курение, отсутствие компенсации АГ, недостигнутый целевой уровень ХС ЛПНП, несоблюдение пациентом 4-компонентной терапии ИБС амбулаторно до выполнения КШ. Для повышения мощности модели было предложено представить приверженность пациента в виде единого интегрального показателя, отражающего ее комплексную оценку.

В расчет интегрального показателя приверженности пациента к лечению были включены только те факторы, достижение целевых значений которых снижало риск развития ранней ПОКД через 1 месяц после КШ: ИМТ менее 30 кг/м², отказ от курения, достижение целевого уровня ХС ЛПНП, достижение целевой ЧСС, соблюдение 4-компонентной терапии ИБС. Расчет интегрального показателя приверженности к терапии был осуществлен по ранее описанной методике [9]. Для каждого фактора риска были рассчитаны весовые коэффициенты, оценивающие его прогностическую способность. Определялось общее количество пациентов N1, у которых целевое значение данного фактора было достигнуто и m1 – число пациентов из этой группы с благоприятным исходом; N0 – количество пациентов, у которых целевое значение фактора не достигнуто, а также m0 – число пациентов этой группы с благоприятным исходом. Вычислялись величины $x1=m1/N1$ и $x0=m0/N0$. Для каждого фактора рассчитывались отношения, характеризующие относительный риск фактора: $r=x0/x1$. На основании данных величин рассчитывались весовые коэффициенты факторов риска. Чем выше была величина относительного риска (r), тем больший весовой коэффициент был присвоен фактору риска. В таблице 2 представлен расчет весовых коэффициентов факторов риска для прогноза ранней ПОКД.

Для расчета показателя, характеризующего приверженность пациента к лечению, в рассмотрение вводился эталонный пациент, т.е. виртуальный пациент, у которого целевые значения факторов достигнуты (равны 1). Тогда интегральный показатель комплексной приверженности пациента к лечению рассчитывался путем определения взвешенного расстояния до эталонного. Чем ниже у пациента приверженность к лече-

Таблица 2.

Расчет весовых коэффициентов факторов риска для прогноза ранней ПОКД, оцененной через 1 месяц после КШ

Факторы		Прогностический коэффициент (m0/m1)	Относительный риск (r _i)	Весовой коэффициент (W _i)
ИМТ < 30 кг/м ² (X1)	не достигнут (0)	0,8125	1,173	0,184
	достигнут (1)	0,692308		
Курение (X2)	курит (0)	0,730769	1,023	0,159
	не курит (1)	0,714286		
ХС ЛПНП (X3)	не достигнут (0)	0,723077	1,807	0,282
	достигнут (1)	0,4		
ЧСС (X4)	не достигнут (0)	0,783784	1,214	0,189
	достигнут (1)	0,645161		
4-компонентная терапия (X5)	не принимали (0)	0,76087	1,195	0,186
	принимали (1)	0,636364		

нию, тем было больше расстояние до эталонного пациента.

Таким образом, интегральный показатель приверженности (Pr) вычислялся по формуле:

$$Pr = 1 - \sqrt{\sum_{i=1}^5 w_i (x_i - 1)^2}$$

где W_i – весовой коэффициент фактора; x_i – значение показателя приверженности для i -го пациента ($x=0$ – целевой показатель не достигнут, $x=1$ – целевой показатель достигнут); 1 – координата эталонного пациента.

Для оценки вклада фактора дооперационной приверженности пациента в прогноз риска ранней ПОКД данный показатель был включен в регрессионную модель (табл. 3).

Таблица 3.

Основные результаты регрессионного анализа факторов, влияющих на развитие ранней ПОКД, оцененной через 1 месяц после КШ

Показатели	B (коэффициент регрессии)	S.E. (стандартная ошибка)	Wald (статистика Вальда)	Sig (уровень значимости)	Exp (B)
ПОКД на 7-10-е сутки (X1)	1,770	0,905	3,825	0,050	5,871
Приверженность (X2)	-8,694	3,638	5,711	0,017	0,0001
Время пережатия аорты (X3)	0,033	0,016	4,078	0,039	1,034
Константа	-1,679	1,897	0,784	0,376	0,187

Проведенный регрессионный анализ показал, что низкая дооперационная приверженность пациента к терапии повышает вероятность развития ПОКД через 1 месяц после КШ наряду с такими факторами, как наличие ПОКД на 7-10 сутки после операции и увеличение времени пережатия аорты. На основании данных показателей вероятность развития ранней ПОКД, оцененной через 1 месяц после КШ, могла быть вычислена по формуле:

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(-1,679 + 1,77 \cdot X1 - 8,694 \cdot X2 + 0,033 \cdot X3)}}$$

где Y – исход ($Y=1$ – наличие у пациента ранней ПОКД, $Y=0$ – отсутствие ранней ПОКД); e – экспонента.

Для оценки адекватности модели был проведен ROC-анализ. Результаты ROC-анализа представлены на графике ROC-кривой (рис. 3).

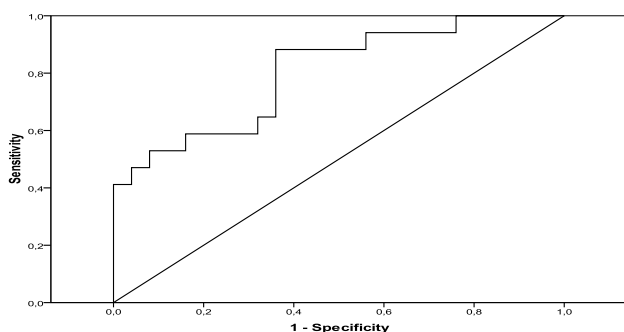


Рисунок 3. График ROC-кривой прогноза развития ранней ПОКД, оцененной через 1 месяц после КШ

Чувствительность модели составила 72,4 %, специфичность модели – 70,3 %. Площадь под ROC-кривой равна 0,802, что говорит об отличном качестве модели.

Таким образом, дооперационная приверженность к медикаментозной и немедикаментозной терапии является одним из факторов, определяющих риск развития ПОКД через 1 месяц после прямой реваскуляризации миокарда. При этом достижение таких целевых показателей, как ИМТ, ХС ЛПНП, ЧСС, а также отказ от курения и соблюдение 4-компонентной схемы терпи ИБС на этапе подготовки к КШ, оказывает про-тективный эффект в отношении развития ПОКД через 1 месяц после операции у пациентов со стабильной ИБС.

Обсуждение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что пациенты, не достигшие целевых показателей терапии ИБС в предоперационном периоде КШ, имеют более высокий риск развития когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде. Важно отметить, что в литературе недостаточно освещены вопросы взаимосвязи приверженности пациентов к терапии и развития ПОКД. В то же время известно, что низкая приверженность пациентов, подвергшихся КШ, к терапии может ухудшать прогноз в послеоперационном периоде [9]. Так, в исследовании REACH показано, что низкая приверженность к терапии в послеоперационном периоде увеличивает риск ИМ и смертельного исхода в течение года после КШ более чем в 2 раза [10]. Сходные данные получены в работе Помешкиной С.А. с соавторами (2015) [9], по результатам которой пациенты с низкими параметрами приверженности к медикаментозной и немедикаментозной терапии имеют значимо худший прогноз в течение года после проведения КШ по сравнению с пациентами, соблюдавшими рекомендации врача. Частота развития послеоперационных осложнений в группе пациентов с низкой приверженностью была значимо выше. При этом известно, что низкая приверженность к терапии ассоциируется с высоким риском инвалидизации и смертности, что в свою очередь влечет за собой дополнительные экономические затраты [11].

Вопросы взаимосвязи приверженности к терапии и развития ПОКД остаются нерешенными. Важно отметить, что наличие проявлений когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде ассоциируется с еще более низкими показателями приверженности к терапии. В работе Hayes T.L. с соавторами [12] пациенты с проявлениями когнитивной дисфункции имели в 4 раза большую вероятность низкой приверженности к медикаментозной терапии по сравнению с пациентами без изменений когнитивного статуса. В группе пациентов с наличием бессимптомных стенозов каротидных артерий также были продемонстрированы значимо худшие показатели приверженности к медикаментозной терапии на фоне когнитивных нарушений [6].

Таким образом, ПОКД может рассматриваться как один из маркеров неблагоприятного прогноза пациентов после КШ, что определяет важность ранней диагностики, профилактики и реабилитации больных с когнитивной дисфункцией в послеоперационном периоде.

Известно, что такие факторы риска, как дислипидемия, АГ, ожирение, курение, являются основными пусковыми факторами дисфункции эндотелия, которая в свою очередь рассматривается как один из механизмов развития ПОКД. Таким

образом, есть основания полагать, что такие параметры приверженности, как достижение целевых цифр АД и ЧСС, показателей липидограммы, отказ от курения, снижение массы тела и соблюдение рекомендаций по медикаментозной терапии могут предупреждать развитие ПОКД.

В литературе имеются ограниченные данные по оценке влияния отдельных параметров приверженности к терапии на риск развития когнитивных нарушений. Так, показано ухудшение показателей когнитивного статуса у лиц с ожирением и АГ [13], показано снижение риска развития когнитивных нарушений у некурящих лиц [14]. При этом недостаточно данных, отражающих комплексную оценку приверженности к терапии и ее влияния на риск развития ПОКД у пациентов, подвергшихся КШ. В настоящем исследовании продемонстрировано, что высокая приверженность пациентов к терапии до выполнения КШ определяет более низкий риск развития ранней ПОКД. Использование комплексного подхода к прогнозированию риска развития ПОКД у пациентов после КШ с учетом факторов приверженности к терапии позволяет снизить вероятность развития когнитивной дисфункции в послеоперационном периоде еще на этапе подготовки к оперативному вмешательству.

Заключение

Данные, полученные в исследовании, демонстрируют, что пациенты с низкой приверженностью к медикаментозной и немедикаментозной терапии еще до выполнения прямой реваскуляризации миокарда имеют высокую вероятность развития ПОКД через 1 месяц после операции, что определяет необходимость достигать целевых показателей в период подготовки к оперативному вмешательству.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011. Vol. 124. P. 652-735. doi: 10.1161/cir.0b013e31823c074e.
- Шрайдер Н.И., Шайбакова В.Л., Лихванцев В.В. и др. Неврологические осложнения аортокоронарного шунтирования. *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2012; 3: 76-81. / Shradner N, Shaibakova V, Likhvantsev V, Levikov D, Levin O. *Neurological Complications of Aortocoronary Bypass*. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova* 2012; 3: 76-81. doi:10.1007/s11055-013-9796-y.
- Phillips-Bute B., Mathew J.P., Blumenthal J.A. et al. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom. Med.* 2006. Vol. 68(3). P. 369-375. doi:10.1097/01.psy.0000221272.77984.e2.
- Левин О.С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2010. 255 с. / Levin O.S. *Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice*. М: Medpress-inform; 2010. 255 p.
- Van Harten E., Scheeren T.W.L., Absalom A.R. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*. 2012. Vol. 66. P. 280-293. doi: 10.1111/j.1365-2044.2011.07008.x.
- Kirkpatrick A.C., Vincent A.S., Guthery L. et al. Cognitive impairment is associated with medication nonadherence in asymptomatic carotid stenosis. *Am. J. Med.* 2014. Vol. 127 (12). P. 1243-1246. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.08.010.
- Иванов В.И., Литвинова Н.А., Березина М.Г. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «СТАТУС ПФ». *Валеология* 2004; 4:70-73. / Ivanov V.I., Litvinova N.A., Berezina M.G. *Automated complex for assessment of individual, typological characteristics and functional state of the human body "STATUS PF"*. *Valeologija* 2004; 4:70-73.
- Vincent J.L., Moreno R., Takala J. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996. Vol. 22(7). P. 707-710. doi: 10.1007/s001340050156.
- Помешкина С.А., Боровик И.В., Завырылина И.Н. и др. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования. *Кардиология* 2015; 5:48-53. / Pomeshkina S.A., Borovik I.V., Zavyrylina I.N. et al. *Adherence to therapy as a factor determining prognosis of coronary artery bypass grafting*. *Cardiology* 2015; 5:48-53.
- Mehta R.H., Bhatt D.L., Steg P.G. et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1 year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29 (24). P. 3052-3060. doi: 10.1093/eurheartj/ehn478.
- Погосова Г.В., Белова Ю.С., Рославцева А.Н. Приверженность к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца – ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; 6(1):99-104. / Pogosova G.V., Belova Yu.S., Roslavtseva A.N. *Arterial hypertension and coronary heart disease treatment compliance – a key factor in cardiovascular mortality reduction*. *Cardiovascular therapy and prevention* 2007; 6(1):99-104.
- Hayes T.L., Larimer N., Adami A. et al. Medication adherence in healthy elders: small cognitive changes make a big difference. *J. Aging Health*. 2009. Vol. 21 (4). P. 567-580. doi: 10.1177/0898264309332836.
- Зуева И.Б., Ванаева К.И., Санец Е.Л. и др. Взаимосвязь факторов сердечно-сосудистого риска с когнитивными функциями у пациентов среднего возраста. *Артериальная гипертония* 2011; 5:432-440. / Zueva I.B., Vanaeva K.I., Sanec E.L. et al. *Association of cognitive function with cardiovascular risk factors in middle age individuals*. *Arterial hypertension* 2011; 5:432-440.
- Yaffe K., Fiocco A.J., Lindquist K. et al. Predictors of maintaining cognitive function in older adults. *Neurology*. 2009. Vol. 72 (23). P. 2029-2035. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a92c36.

ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ К АНГИОТЕНЗИНУ II АЗИЛСАРТАНА И ДИУРЕТИКА ХЛОРТАЛИДОНА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

О.Д. Остроумова^{1,2}, В.В. Викентьев¹, А.Г. Абросимов², Е.А. Смолярчук², О.В. Бондарец¹

¹Кафедра факультетской терапии и профболезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова

²Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им И.М. Сеченова

A FIXED-DOSE COMBINATION OF THE ANGIOTENSIN II RECEPTORS BLOCKER AZILSARTAN AND DIURETIC CHLORTHALIDONE: NEW POSSIBILITIES IN THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

O. D. Ostroumova^{1,2}, V. Vikentiev¹, A. G. Abrosimov², E. A. Smolyarchuk², O. V. Bondarets¹

¹The Department of faculty therapy and occupational diseases, Moscow State University of medicine and stomatology named after A. I. Evdokimov

²Department of clinical pharmacology and internal medicine propaedeutics of the First Moscow state medical University named after I. M. Sechenov

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные подходы к медикаментозному лечению артериальной гипертензии. Обсуждаются преимущества комбинации блокаторов рецепторов к ангиотензину II и диуретиков, рассмотрены клинические ситуации, где ее использование является приоритетным. Описаны преимущества азилсартана среди представителей класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II и хлорталидона среди диуретиков. Подробно проанализированы имеющиеся литературные данные об эффективности и безопасности фиксированной комбинации азилсартана с хлорталидоном.

Ключевые слова: Артериальная гипертензия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, азилсартан, диуретики, хлорталидон

SUMMARY

The article presents nowadays approaches to the pharmacological treatment of patients with arterial hypertension. The advantages of the fix dose combination (FDC) of angiotensin II receptor blockers, diuretics were discussed, and clinical situations where its use is a priority were considered. The advantages of azilsartan medoxomil among other angiotensin II receptor blockers and chlorthalidone among diuretics are described. Detailed literature data on the efficacy and safety on FDC of azilsartan medoxomil with chlorthalidone are analysed in detail.

Key words: arterial hypertension, fixed dose combinations of antihypertensive drugs, angiotensin II receptor blockers, azilsartan medoxomil, diuretics, chlorthalidone

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Викентьев Вячеслав Викторович	к.м.н.; доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Тел. 8-916-348-65-74 (моб), 303-9307 (раб). E-mail: vvvikentiev@mail.ru
Абросимов Анатолий Георгиевич	к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, тел. 8916920-7753
Смолярчук Елена Анатольевна	к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, тел. 8-916-453-3274 (моб.). E-mail: smolyarchuk@mail.ru
Бондарец Ольга Валентиновна	к.м.н.; доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Тел. 8-916-755-23-38 (моб), 303-9307 (раб)
Ответственный за связь с редакцией: Остроумова Ольга Дмитриевна	профессор, д.м.н.; профессор кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Тел. 8-903-169-68-28 (моб), 303-0254, 303-9307 (раб). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Во-первых, это обусловлено высокой частотой распространенности данного заболевания во всем мире, и, согласно данным Global Burden of Hypertension [1], распространенность АГ к 2025 году будет только увеличиваться. Так, в 2000 году АГ была зарегистрирована у 972 млн человек: у 333 млн человек в экономически развитых странах и у 639 млн человек в развивающихся странах [1]. По прогнозам число взрослых больных с АГ в 2025 году увеличится примерно на 60% до в общей сложности 1,56 млрд. Во-вторых, АГ является одним из главных факторов риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность) и почечных осложнений, а также преждевременной сердечно-сосудистой смертности [2,3]. Поэтому профилактика, диагностика и лечение АГ должны рассматриваться как первоочередная задача.

В Российской Федерации распространенность АГ по данным результатов исследования ЭССЕ-РФ в целом в выборке составляет 43%, в том числе у мужчин и женщин 47,3% и 39,6%, соответственно [4]. Принимают антигипертензивные препараты только 51,5% лиц с АГ, и достигают целевых уровней 49,5% из лечащихся. В связи с тем, что лишь половина больных принимает препараты, доля больных гипертоний, контролируемых свое артериальное давление (АД), значительно ниже — всего 23%. Особенно низкий уровень больных с целевыми уровнями АД выявлен среди мужчин — 16% [4].

В то же время к настоящему времени опубликованы результаты крупных рандомизированных исследований и мета-анализов, которые показали, что прием антигипертензивных препаратов (АГП) снижает риск общей смертности и фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5-7]. Прием АГП снижает АД и соответственно этому снижению снижает риск ССО. Показано, что снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт. ст. снижает риск ССО,

инсульта и общей смертности в популяции [8]. Как в российских, так и в европейских рекомендациях подчеркивается, что главная задача в лечении АГ — это снижение АД per se до целевых уровней, что обеспечивает снижение смертности и риска ССО [1,2].

Современные клинические рекомендации [2, 3], основанные на результатах крупных клинических исследований, предполагают, что подход, использующий монотерапию для контроля АД, вряд ли будет успешен, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Обычно для этого требуется два и более АГП. Рост лиц с АГ, получающих комбинированную терапию, отмечен в последние годы во многих странах. Так, по данным NHANES, в США с 36,8% (2001–2002) до 47,7% (2009–2010) увеличилась доля пациентов, принимающих более одного АГП [9]. G. Bakris et al. [10], анализируя результаты клинических исследований, выявили, что в большинстве из них для достижения целевого уровня АД требовалось назначение комбинированной терапии [18]. В немецком исследовании German Health Examination Surveys было отмечено, что эффективность лечения выше среди пациентов, находящихся на комбинированной антигипертензивной терапии по сравнению с пациентами, получающими монотерапию [11].

В то же время в России по данным исследования ЭССЕ-РФ [4] в структуре, назначаемой антигипертензивной терапии с громадным отрывом лидирует монотерапия (56%). Отмечена чрезвычайно малая доля трех- и более компонентной терапии — всего 11% (!). Это, безусловно, является одной из главных причин плохого контроля АГ в нашей стране, о чем уже было сказано выше.

Согласно современным подходам к лечению АГ многим больным комбинированная антигипертензивная терапия показана уже на старте лечения [2,3]. Комбинацию 2-х АГП в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, то есть наличием у них поражений органов-мишеней (ПОМ), метаболического

синдрома (МС), сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, 3-х и более дополнительных факторов риска [2,3]. К преимуществам комбинированной терапии (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого АД у большего количества больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [2,3]. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям антигипертензивных средств. При этом приоритет отдается применению фиксированных комбинаций (ФК) АГП, поскольку это повышает приверженность больных к лечению [2,3].

Комбинации двух антигипертензивных препаратов делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [2,3]. К рациональным комбинациям относят в том числе и комбинацию блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) с диуретиками [2,3].

Рациональность сочетание БРА с диуретиками полностью обоснована [12]. Антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), выраженность которых значительно снижается при одновременном назначении БРА. Совместное применение БРА и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня АД. Так, по данным мета-анализа 43 исследований, в которых антигипертензивная эффективность БРА в виде монотерапии и в комбинации с диуретиком оценивали в сравнении с плацебо, другими группами антигипертензивных препаратов или проводили прямое сравнение между различными БРА [12]. В исследованиях, включенных в данный мета-анализ, использовали лозартан, валсартан, ирбесартан и кандесартан, в общей сложности в этих исследованиях приняли участие 11 281 пациент. При монотерапии в начальной дозе 50, 80, 150 и 8 мг в сутки, соответственно, для лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана, все эти БРА снижали АД примерно одинаково на -10,4/-11,8/-8,2/-8,9 мм рт.ст. Сопоставимо было и количество больных, достигших целевого уровня АД. При увеличении дозы препаратов вдвое все они продемонстрировали незначительное нарастание антигипертензивного эффекта и числа пациентов, достигших целевого уровня АД. Однако, при комбинации начальных доз БРА с диуретиком наблюдалось отчетливое нарастание антигипертензивной эффективности с увеличением количества пациентов, достигших целевого АД, до 70% [12].

БРА предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием диуретиков, за счет уменьшения активности ангиотензина II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов [12]. Также крайне важно, что совместное применение диуретиков с БРА позволяет предотвратить отрицательное влияние диуретиков на углеводный обмен, на инсулинрезистентность [2,3,12].

Следовательно, сочетание БРА с диуретиками является заведомо рациональной комбинацией. Хорошая эффективность и отличная переносимость комбинации БРА с диуретиком не-

сомненно способствует значительной приверженности пациентов к назначенному лечению

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ (2010 г.) впервые сформулированы показания к назначению рациональных комбинаций [1]. Комбинация БРА и диуретик имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний и включает хроническую сердечную недостаточность, диабетическую и недиабетическую нефропатию, микроальбуминурию, гипертрофию миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), СД, МС, пожилой возраст, изолированную систолическую АГ, кашель при приеме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1].

Хотя в РФ широко применяются большое количество ФК БРА с диуретиком, все они в качестве диуретика содержат гидрохлортиазид (ГХТ). Поэтому особый интерес вызывает ФК Эдарби Кло – сочетание азилсартана медоксомила с хлорталидоном.

Уникальность данной комбинации, во-первых, обусловлена тем, что в ее составе имеется новый представитель класса БРА азилсартана медоксомил. Азилсартана медоксомил (Эдарби®) – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высоко селективного БРА, подавляющего эффекты АII [14].

Обращает на себя внимание тот факт, что новый представитель класса БРА обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), превышающей таковую у ряда других БРА (в частности, валсартана в максимальной дозе 320 мг, олмесартана) [15-17], а также ингибитора АПФ рамиприла [18]. По данным мета-анализа Н. Takagi et al. [19], в который было включено 7 исследований, в которых в общей сложности приняли участие 6152 пациента с АГ, азилсартан в дозе 40 мг в сутки превосходил препараты контроля (кандесартан, олмесартан, рамиприл, хлорталидон, валсартан) как по данным клинического измерения АД так и по данным СМАД при сопоставимом профиле безопасности. Разница в снижении АД составила в пользу азилсартана -4,2 мм рт.ст. для офисного САД, -2,58 мм рт.ст. для офисных диастолических АД (ДАД), -3,33 мм рт.ст. для среднесуточного САД и -2,12 для среднесуточного ДАД (для всех показателей $P < 0.00001$) [19].

Такая высокая антигипертензивная эффективность и длительность действия обусловлены особенностями фармакокинетики данного препарата: азилсартан более прочно связывается с рецепторами к АII подтипа AT1 (как было показано в одном из сравнительных исследований *in-vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них, по сравнению с другими БРА, что и приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному действию [14].

Важность широкого использования результатов СМАД в клинической практике обусловлена его высокой прогностической значимостью, превышающей таковую для обычных измерений АД на приеме у врача [2]. Преимущество СМАД было выявлено в общей популяции, у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и не леченых больных АГ, у пациентов из группы высокого риска и у страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [20-24].

В ряде исследований показано, что АД по данным СМАД лучше, чем офисное АД, коррелирует с наличием у больных АГ поражений органов-мишеней - ГМЛЖ, увеличением толщины комплекса интима-медиа сонной артерии и др. [25, 26].

Кроме того, также неоднократно было выявлено, что среднесуточное АД лучше коррелирует с заболеваемостью и смертностью, чем офисное АД [27–30]. Данные опубликованных мета-анализов, наблюдательных исследований и обобщенные данные отдельных исследований [20, 21, 31] показали, что СМАД в целом является более чувствительным, чем офисное, предиктором риска клинических сердечно-сосудистых исходов, таких как коронарная заболеваемость и смертность, частота инсульта и смертность от него.

Одним из важных показателей СМАД, как было сказано выше, является степень ночного снижения АД [2,32]. Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и среднедневным АД. В норме в ночные часы АД снижается (“диппинг”). Хотя степень ночного снижения в общей популяции имеет нормальное распределение, в целом, снижение ночного АД более чем на 10% от дневных показателей (соотношение ночного к дневному АД менее 0,9) произвольно выбрано в качестве отрезной точки, которая относит пациентов к “дипперам” [2,32]. В норме, АД снижается во время сна и быстро поднимается к предполагаемому времени пробуждения. Различают следующие типы циркадного ритма АД [32]: Over-dipper (снижение > 20 %), Dipper (снижение 10–20 %), Non-dipper (снижение < 10 %), Night-peaker (АД ночью выше, чем днём).

Отношение ночного АД к дневному — значимый предиктор клинических сердечно-сосудистых исходов, оно дает дополнительную прогностическую информацию, чем среднесуточное АД [33, 34]. Наиболее подтвержденным следует считать тот факт, что у пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с его более выраженным снижением [20–22, 32].

Распространенность “нон-диппер” и “найт-пикер” типа у больных с АГ велика и достигает 50% [32]. Высокая частота встречаемости “нон-диппер” типа суточного профиля АД, его большая прогностическая значимость (увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, коронарных, церебральных и почечных осложнений) диктуют необходимость в клинической практике использовать АГП, которые не только хорошо снижают уровень АД в дневные и ночные часы, но и нормализуют суточный профиль АД. Одним из таких препаратов является азилсартан.

Так, японскими исследователями было проведено рандомизированное, двойное-слепое сравнительное исследование азилсартана в дозе 20–40 мг 1 раз в сутки с кандесартаном 8–12 мг один раз в сутки [35,36]. В этом исследовании приняли участие 662 больных (61% мужчин, средний возраст 56,9 ± 9,84 лет, индекс массы тела 25,5 ± 3,98 г/м²) с АГ 1–2 ст. Средняя длительность заболевания составила 8,3 ± 7,7 лет, среднее офисное АД на момент включения - 160,0 (± 7,7)/100,3 (± 4,26) мм рт.ст. в группе азилсартана и 159,6 (± 7,27)/ 100,4 (± 4,11) мм рт.ст. в группе кандесартана. СМАД исходно и в конце наблюдения (14 недель) выполнено у 273 больных в группе азилсартана и у 275 пациентов в группе кандесартана. Исходные уровни АД по данным СМАД были сопоставимы в обеих группах.

В группе азилсартана 47% больных (128 пациентов) имели суточный профиль типа нон-диппер, в группе кандесартана таких больных оказалось 134 человека (49%) [36]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что азилсартан по-разному влияет на уровень АД у больных с разным типом суточного профиля АД. Так, в группе нон-дипперов азилсар-

тан вызвал достоверное ($p < 0,001$) снижение САД в дневное время на 9,9 мм рт.ст., а в ночное время - на 20,2 мм рт.ст., то есть снижение САД в ночное время было более выраженным (практически в 2 раза), чем в дневные часы. В то же время в группе дипперов на фоне лечения азилсартаном также отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение САД в дневное и ночное время (на -14,1 и 10,9 мм рт.ст.), однако в этой группе, наоборот, снижение САД в ночное время было менее выражено, чем в дневные часы [36]. Следовательно, в группе нон-дипперов азилсартан увеличивал степень ночного снижения САД, способствуя нормализации суточного профиля АД. Подобных эффектов на фоне лечения кандесартаном выявлено не было.

Наконец, еще одним преимуществом азилсартана медексомила является быстрота развития антигипертензивного эффекта, что отличает его от ряда представителей данного класса. Так, по данным исследования D.Sica et al. [15], где было показано, что статистически значимо более выраженное снижение среднего клинического САД при лечении Эдарби 40 мг и 80 мг, по сравнению с валсартаном 320 мг, было достигнуто ко второй неделе терапии и сохранялось на всех визитах в рамках исследования вплоть до недели 24 ($p < 0,05$ для всех сравнений). Такой быстрый антигипертензивный эффект способствует повышению приверженности пациентов к антигипертензивной терапии.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о высокой эффективности и отличной переносимости нового представителя класса БРА - азилсартана медексомила.

Уникальность ФК Эдарби Кло обусловлено также тем, что в ее состав входит тиазидоподобный диуретик хлорталидон, в то время как все другие ФК из группы БРА/диуретик в России содержат ГХТ. В нашей стране хлорталидон мало известен, а ведь именно этот представитель класса диуретиков обладает огромной доказательной базой и, тем самым, обеспечил диуретикам место среди основных классов АГП.

В частности, основной целью рандомизированного, контролируемого двойного слепого исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [37] было сопоставление эффективности антагонистов кальция (амлодипин), ингибиторов АПФ (лизиноприл) и альфа-адреноблокаторов (доксазозин) с эффективностью тиазидного диуретика хлорталидона. Период наблюдения составил в среднем 4,9 года (от 3 лет и 8 месяцев до 8 лет). Всего в исследовании приняли участие более 40 тысяч больных с АГ, в группу леченных диуретиком вошло 15225 больных, хлорталидон назначали в дозе 12,5–25 мг/сут.

В группе, получавшей хлорталидон, снижение систолического артериального давления (САД) через 5 лет наблюдения было достоверно больше, чем в группе амлодипина (на 0,8 мм рт.ст., $p=0,03$) и лизиноприла (на 2 мм рт.ст., $p < 0,001$). Снижение диастолического артериального давления (ДАД) в группе хлорталидона через 5 лет не отличалось от группы лизиноприла, тогда как в группе амлодипина оно было больше на 0,8 мм рт.ст. ($p < 0,001$). При этом исходное АД не различалось между группами. Целевое АД достигнуто в группе хлорталидона в 68,2% случаев, в группе амлодипина - в 66,3% случаев ($p=0,09$), в группе лизиноприла - в 61,2% случаев ($p < 0,001$). При этом значительное число пациентов (63%) были вынуждены принимать более одного препарата [37]. Следовательно, в группе хлорталидона зафиксировано большее снижение АД и больший процент достижения целевого АД.

В группе хлорталидона риск хронической сердечной недостаточности (ХСН) был достоверно ниже на 38% по сравнению с группой, получавшей амлодипин и на 19% - по сравнению с группой, получавших ингибитор АПФ [37]. Также, в группе хлорталидона риск госпитализации и фатальной сердечной недостаточности был ниже на 25% по сравнению с группой, получавших амлодипин и на 10% ниже по сравнению с группой, получавших лизиноприл. В ALLHAT сердечная недостаточность в группе амлодипина и лизиноприла наблюдалась чаще вне зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности больного и наличия у него сахарного диабета. Также в группе хлорталидона отмечена достоверно меньшая частота развития инсультов (на 15%) по сравнению с группой больных, для которых базовым препаратом являлся лизиноприл [37]. Кроме того, в группе больных, леченных лизиноприлом чаще, чем в группе хлорталидона, отмечались стенокардия (требовавшая госпитализации или изменения терапии) и необходимость проведения реваскуляризации [37].

Исследование ALLHAT имеет и продленную фазу, целью которой было выявление заболеваемости и смертности среди участников исследования ALLHAT в течение 8-13 лет после рандомизации с целью определения влияния в долгосрочной перспективе антигипертензивной терапии, проводимой на первом этапе, вышеперечисленными антигипертензивными препаратами [38]. Проанализировали данные 32804 участников, средняя продолжительность периода последующего наблюдения, включая период после проведения исследования, составил 8,8 лет, а максимальный период последующего наблюдения достигал 12,9 лет. Риск фатальной/приведшей к госпитализации сердечной недостаточности был выше на 12% в группе амлодипина по сравнению с хлорталидоном, а риск смертельного инсульта был выше на 20% в группе ингибитора АПФ по сравнению с хлорталидоном [38].

Результаты исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) также свидетельствуют в пользу высокой эффективности применения хлорталидона по сравнению с плацебо у пожилых больных АГ [38]. Целью данного многоцентрового рандомизированного двойного-слепого плацебо-контролируемого исследования была оценка способности антигипертензивной терапии снижать риск нефатального и фатального инсультов при изолированной систолической гипертензии. Всего в исследовании SHEP приняли участие 4736 пациентов. На первом этапе лечения пациентам назначали хлорталидон по 12,5 мг-25 мг/сут или плацебо. В группе хлорталидона АД достоверно снизилось на 26,5 мм рт.ст. (со 170,5 до 144 мм рт.ст.). При этом общее количество инсультов в группе хлорталидона было на 36% меньше, чем в группе плацебо. Снижение ОР нефатального инсульта составило 0,63 (95% ДИ 0,49-0,82). Общая смертность снизилась на 13%, сердечно-сосудистые события - на 32%, нефатальный инфаркт миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) + летальный исход от коронарного заболевания - на 27% [38].

Исследование SHEP имеет и долгосрочный период наблюдения целью которого являлось определение увеличения продолжительности жизни у участников, которых распределили в произвольном порядке для получения активной антигипертензивной терапии в период последующего наблюдения продолжительностью 22 года [39]. Оценивали сердечно-сосудистую и общую смертность. Результаты анализа позволяют сделать вывод о том, что лечение пациентов с изолированной

систолической гипертензией хлорталидоном в течение 4,5 лет обеспечивает достоверно большую продолжительность жизни при периоде наблюдения в течение 22 лет [39].

В интервенционном исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) целью было изучение сердечно-сосудистых исходов у пациентов, рандомизированных в группы хлорталидона и гидрохлортиазида (ГХТ) [40]. Исследование представляет собой ретроспективный когортный анализ, средняя продолжительность контрольного наблюдения составила 6 лет. В нем приняли участие 12866 мужчин высокого риска в возрасте от 35 до 57 лет (средний возраст в группе ГХТ 46,9+5,9 лет, в группе хлорталидона - 46,7+5,7). В результате обнаружено, что хлорталидон по сравнению с ГХТ обеспечивает снижение относительного риска сердечно-сосудистых событий на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,88-0,92; $p=0,0018$).

В двойном-слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), которое продолжалось 4,4 года, сравнивали эффективность и безопасность 5 антигипертензивных препаратов - амлодипина 5-10 мг/сут., хлорталидона 15 мг/сут., ацебутолола 400 мг/сут., доксазозина в дозе 1 мг/сут., эналаприла 5 мг/сут. или плацебо [42]. В нем приняли участие 902 больных с АГ в возрасте 35-69 лет. Полученные результаты свидетельствуют о том, что максимальное снижение САД отмечено в группе хлорталидона. Также отмечено, что хлорталидон снижает массу миокарда левого желудочка значимо более эффективно по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [42].

Следует обязательно обратить внимание на одно преимущество хлорталидона - выраженное по длительности действие (Т1/2 длительный, составляет 40-60 ч.) [43], что обеспечивает надежный контроль АД в ранние утренние часы и при возможном пропуске приема очередной дозы. Также благодаря своим фармакокинетическим свойствам хлорталидон позволяет лучше контролировать АД в ночные часы.

Хотя как хлорталидон, так и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных диуретиков, влияющих на карбоангидразу, различия в химическом строении молекулы вносят вклад в различную эффективность в подавлении изофермента карбоангидразы [45]: при анализах в концентрациях, достигаемых путем приема подходящих пероральных доз, хлорталидон был более мощным, чем ГХТ, в подавлении большинства изоферментов карбоангидразы [45]. Между двумя данными диуретиками имеются и различия в фармакокинетике [46]. Так, при сравнении ГХТ и хлорталидона время до начала действия составляет 2 часа и 2-3 часа, соответственно, время до максимального действия - 4-6 часов и 2-6 часов, и, самое важное, период полувыведения после разового приема - 6-9 часов и 40 часов, период полувыведения после длительного приема препарата - 8-15 часов и 45-60 часов, период дозирования при приеме разовой дозы - 12 часов и 24-48 часов, период дозирования при длительном приеме 16-24 часов и 48-72 часа [46]. То есть, наиболее важным отличием хлорталидона от ГХТ является длительность действия, которая обеспечивает надежный контроль АД. Возможным объяснением длительного периода полувыведения хлорталидона является то, что он быстро концентрируется в эритроцитах (концентрация в 7-10 раз выше, чем в плазме), а затем хлорталидон медленно высвобождается из эритроцитарного пула [46]. На основании различных исследований с изучением хлорталидона было выявлено, что наилучшее отношение эффективности и

риска развития побочных эффектов обеспечивает суточная доза 12,5–25 мг [46].

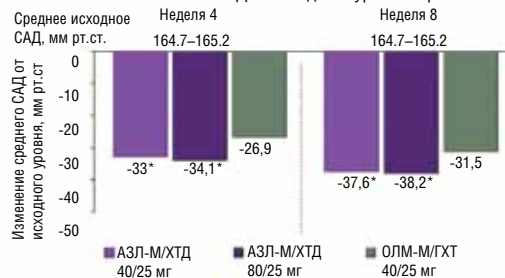
Поэтому появление ФК БРА с хлорталидоном (Эдарби Кло), несомненно, расширило наши возможности в снижении риска у больных с АГ, учитывая огромный доказательный потенциал диуретика хлорталидона и его уникальные фармакокинетические особенности.

В свете вышеизложенного представляет особый интерес ряд исследований, где эффективность ФК азилсартана медоксомил/хлорталидон сравнили с комбинацией олмесартана с ГХТ [47–49]. В первом многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном, 8-недельном исследовании в параллельных группах приняли участие 1 085 больных старше 18 лет с систолической АГ 2 степени (клиническое САД 160–190 мм рт.ст. на этапе скрининга) [47]. Критериями исключения служили: клиническое ДАД на плато активности препарата, в положении сидя >119 мм рт.ст.; низкое качество начальных измерений 24-часового амбулаторного АД (СМАД); инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, гипертензивная энцефалопатия, инсульт или транзиторная ишемическая атака, либо тяжелое нарушение проводимости сердца; вторичная АГ; вычисленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; стеноз почечной артерии; СД 1 типа или плохо контролируемый СД 2 типа; гиперкалиемия или гипокалиемия. Первичная конечная точка - изменение клинического САД в положении сидя, на плато активности препарата, от исходного уровня через 8 недель. В качестве вторичных конечных точек, в частности, оценивали изменение от исходного до 4-й недели и 8-й недели клинического САД в положении сидя, среднесуточного САД и ДАД по данным СМАД, процент пациентов, имеющих клиническое САД <140 мм рт.ст. или <130 мм рт.ст. (при наличии у пациента СД или хронической болезни почек), клиническое ДАД <90 мм рт.ст. или <80 мм рт.ст. (при наличии у пациента СД или хронической болезни почек), клиническое САД/ДАД <140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст. (при наличии у пациента СД или ХБП) [47].

Средний возраст больных, принявших участие в исследовании, составил 57 лет, 59% из них были мужчины, исходное клиническое АД в среднем 165/96 мм рт.ст., исходное среднесуточное АД 150/88 мм рт.ст., у 17% был СД, у 7,5% - ХБП 3 ст., 77,6% ранее получали антигипертензивные препараты [47]. Дизайн исследования включал "отмывочный" период 7-14 дней, далее период "плацебо" в течение 7 дней, а далее пациентов рандомизировали на 3 группы – азилсартана медоксомил/хлорталидон 20/12,5 мг, азилсартана медоксомил/хлорталидон 40/12,5 мг, олмесартан/ГХТ 20/12,5 мг. Через 4 недели при недостижении целевого АД дозу БРА удваивали, через 8 недель, при необходимости, удваивали дозу диуретиков. Удвоение дозы потребовалось в 38,4%, 34,7%, и 51,7% случаев, соответственно [47]. Несмотря на то, что титрование доз потребовалось меньшему количеству больных в обеих группах азилсартана/хлорталидона, изменения клинического САД на 4 неделе были статистически достоверно ($p < 0,05$) более выражены в группах азилсартана медоксомил/хлорталидон, чем в группе олмесартана/ГХТ, те же различия сохранялись на 8 неделе (рис.1). Также в обеих группах азилсартана медоксомил/хлорталидона, по сравнению с группой олмесартана/ГХТ, как на 4-й, так и на 8-й неделе, отмечено статистически достоверно более выраженное снижение среднесуточного

САД (рис.2) [47]. В конце исследования процент достижения целевого АД менее 140/90 мм рт.ст. (81,4%, 83,9%, и 74,6%) или менее 130/80 мм рт.ст. (56,1%, 60,6%, и 41,0%) был достоверно больше в обеих группах азилсартана медоксомил/хлорталидона по сравнению с группой олмесартана/ГХТ [47].

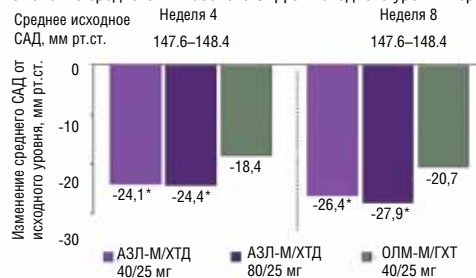
Изменение клинического САД от исходного уровня через 4 и 8 недель (N=1 085)



* Первичная конечная точка.
† Статистически достоверное различие ($P < 0,05$) для сравнения с ОЛМ-М/ГХТ.
АзЛ-М - азилсартана медоксомил; ХТД - хлорталидон; ГХТ - гидрохлоротиазид; ОЛМ-М - олмесартана медоксомил; САД - систолическое артериальное давление

Рисунок 1. АзЛ-М/ХТД против ОЛМ-М/ГХТ: изменение клинического САД через 4 и 8 недель

Изменение среднего 24-часового САД от исходного уровня через 4 и 8 недель (N=1 085)



* Статистически достоверное различие ($P < 0,05$) для сравнения с ОЛМ-М/ГХТ.
СМАД - суточное (амбулаторное) мониторирование артериального давления; АзЛ-М - азилсартана медоксомил; ХТД - хлорталидон; ГХТ - гидрохлоротиазид; ОЛМ-М - олмесартана медоксомил; САД - систолическое артериальное давление

Рисунок 2. АзЛ-М/ХТД против ОЛМ-М/ГХТ: изменение САД по данным СМАД через 4 и 8 недель

S. Kurfürer и соавт. [48] представили результаты длительно-го (52 недели) рандомизированного, открытого исследования со сравнительной оценкой эффективности и безопасности ФК азилсартана медоксомил/хлорталидона и олмесартана/ГХТ у больных с АГ 2 ст. (САД после "отмывочного" периода 160–190 мм рт.ст.). Исходные характеристики больных были сходными (средний возраст составил 58 лет, исходное АД 168/96 мм рт.ст.). Пациентов рандомизировали в группы азилсартана медоксомил/хлорталидона 40/12,5 мг ($n=418$) или олмесартана/ГХТ 20/12,5 мг ($n=419$), в течение недель 4–52 дозу можно было увеличивать для достижения целевого уровня АД. Целевое АД определяли как <140/90 мм рт.ст. или <130/80 мм рт.ст. (при наличии у пациента СД или хронической болезни почек). Титрование потребовалось у большего числа пациентов в группе олмесартана/ГХТ, чем в группе азилсартана медоксомил/хлорталидона (48,9% и 32,3%) [48]. Среднее (M±SD) снижение САД/ДАД на 52 неделе составило $-44,2 + 12,1/-19,0 + 8,5$ мм рт.ст. в группе азилсартана медоксомил/ХТД и $-39,4 + 12,1/-16,0 + 9,3$ мм рт.ст. в группе олмесартана/ГХТ [48].

DA Sica и соавт. [49] также представили результаты длительного сравнительного открытого исследования двух ФК - азилсартана медоксомил/хлорталидон и олмесартан/ГХТ, но у больных с АГ (клиническое САД 135–160 мм рт.ст. на стабильных дозах 2–3 антигипертензивных препаратов) и хронической болезнью почек 3 ст. (СКФ 30–<60 мл/мин/1,73м²). За 2 дня до рандомизации антигипертензивную терапию отменяли и далее пациенты были рандомизированы в группу азилсартана медоксомил/хлорталидона 20/12,5 мг ($n=77$) и олмесар-

тана/ГХТ 20/12,5 мг (n=76). Если целевое АД (менее 130/80 мм рт.ст.) не было достигнуто, на 4-52 дозы исследуемых ФК увеличивали, допускалось назначение других антигипертензивных препаратов (кроме БРА и диуретиков). Исходные характеристики пациентов не различались в двух группах (средний возраст 68 лет, АД 150/85 мм рт.ст., СКФ 48 мл/мин/1,73 м², 42% больных с СД). К 52 неделе лечения снижение САД и ДАД было сходным в обеих группах. Однако, в группе олмесартана/ГХТ большее количество больных было на максимальной дозе ФК (48,7%) по сравнению с группой азилсартана медоксомила/хлорталидона (29,9%) и большее количество пациентов принимали дополнительные антигипертензивные препараты (26,3% и 16,9%, соответственно).

Во всех цитируемых исследованиях [47-49] оценивали и параметры безопасности, хотелось бы особо отметить, что в 2-х исследованиях с длительным периодом наблюдения [48, 49] переносимость ФК азилсартана/хлорталидона являлась первичной конечной точкой исследования (процент больных, имеющих один и более побочный эффект на 52 неделе лечения). Согласно опубликованным данным, процент больных, исключенных из исследований, на фоне лечения азилсартаном/хлорталидоном был сопоставим с таковым на фоне лечения азилсартаном/ГХТ, олмесартаном/ГХТ, монотерапией азилсартаном [47]. Чаше других из побочных эффектов ФК азилсартан/хлорталидон отмечены головокружение, головная боль, гипотония, преходящее, непрогрессирующее повышение сывороточного креатинина [47-49]. Все побочные эффекты были слабо выражены, преходящие, дозозависимые. В двух долгосрочных сравнительных исследованиях [48, 49] азилсартана мелрксомила/хлорталидона и олмесартана/ГХТ также сообщается о сопоставимых количествах больных в обеих группах, имевших побочные эффекты, за 52 недели наблюдения. У больных с хронической болезнью почек 3 ст. повышение креатинина > 50% от исходного уровня и снижение СКФ < 20 мл/мин/1,73 м² не различалось в группах азилсартана медоксомила/хлорталидона и олмесартана/ГХТ [20].

Таким образом, ФК азилсартана медоксомил/хлорталидон обладает высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным СМАД. Эта ФК обладает также хорошей переносимостью, сопоставимой с монотерапией отдельными компонентами, а также с переносимостью комбинаций олмесартан/ГХТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. Mancía 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) *Journal of Hypertension* 2013, 31 : 1281-1357.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертонии: клинические рекомендации. *Кардиологический вестник* 2015; X(1):3-30. / *Diagnosis and treatment of arterial hypertension: clinical guidelines. Cardiologicheskij Vestnik*. 2015; X(1):3-30.
4. С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Ю. А. Баланова, Ю. В. Жернакова, А. О. Конради, С. А. Бойцов. Лечение гипертонии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий врач*, 2016; №7:17-23. / *SA Shalnova, AD Deev, Yu. A. Balanova, Yu. V. Zhernakova, AO Konradi, SA Boytsov. Treatment of hypertension in high risk patients. Monotherapy or combination? Lechaschiy Vrach*, 2016, No. 7: 17-23.
5. Staessen J. A., Wang J. G., Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A metaanalysis. *Lancet*, 2001;358(9290):1305-1315.
6. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003;362(9395):1527-1535.
7. Sundström J. et al. Arima H., Woodward M. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet (London, England). Elsevier*, 2014;384(9943):591-598.
8. Etehad D., Emdin C. A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015; 387(10022):957-967.
9. Gu Q., Burt L., Dillon C. F. et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among united states adults with hypertension: The national health and nutrition examination survey, 2001 to 2010. *Circulation*, 2012;126(17):2105-2114.
10. Bakris G., Sarafidis P., Agarwal R. et al. Review of blood pressure control rates and outcomes. *J. Am. Soc. Hypertens. Elsevier*, 2014;8(2):127-141.
11. Sarganas G., Knopf H., Grams D. et al. Trends in antihypertensive medication use and blood pressure control among adults with hypertension in Germany. *Am. J. Hypertens. Oxford University Press*, 2016;29(1):104-113.
12. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. Москва, Медиа-Медика, 2007 г., с.86-94 / *Chazova IE, Ratova L.G. Combined therapy of arterial hypertension. Moscow, Media-Medica*, 2007, p.86-94.
13. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертонии 2010; 3: 5-26. / *Diagnosis and treatment of hypertension. Sistemnye Gipertenzii* 2010; 3: 5-26.
14. Ojima M, Igata H, Tanaka M, Sakamoto H, Kuroita T, Kohara Y, Kubo K, Fuse H, Imura Y, Kusumoto K, et al: In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011, 336(3):801-808.
15. Sica D., White W., Weber M. et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13:467-472.
16. Bakris GL, Sica D, Weber M, White WB, Roberts A, Perez A, Cao C, Kupfer S: The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood

- pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(2):81–88.
17. White WB, Weber MA, Sica D, Bakris GL, Perez A, Cao C, Kupfer S: Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. *Hypertension* 2011; 57(3):413–420.
18. Bönnér G., Bakris G., Sica D. et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *J Hum Hypertens.* 2013; 27(8): 479–486.
19. Takagi H, Mizuno Y, Niwa M, Goto S, Umemoto T and for the ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized controlled trials of azilsartan therapy for blood pressure reduction. *Hypertension Research*, 2014; 37: 432–437; doi:10.1038/hr.2013.142.
20. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370:1219–1229.
21. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51:55–61.
22. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008; 13:325–332.
23. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171:1090–1098.
24. de la Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012; 30:713–719.
25. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26:1919–1927.
26. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012; 30:1289–1299.
27. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators.* *JAMA* 1999; 282:539–546.
28. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al., Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348:2407–2415.
29. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46:156–161.
30. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111:1777–1783.
31. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26:1290–1299.
32. 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiology International* 2013; 30(3): 355–410.
33. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011; 57:3–10.
34. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009; 23:645–653.
35. Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y: Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I-II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. *Hypertens Res* 2012; 35(5):552–558.
36. Rakugi H, Kario K, Enya K, Igeta M, Ikeda Y. Effect of azilsartan versus candesartan on nocturnal blood pressure variation in Japanese patients with essential hypertension *Blood Press.* 2013; 22 (Suppl 1): 22–28.
37. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–97.
38. Cushman WC, Davis BR, Pressel SL, et al. Mortality and morbidity during and after the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*.2012;14:20–31.
39. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group: Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *JAMA* 1991;265:3255–64.
40. Kostis JB, Cabrera J, Cheng JQ, Cosgrove NM, Deng Y, Pressel SL, Davis BR. Association between chlorthalidone treatment of systolic hypertension and long-term survival. *JAMA.* 2011;306(23):2588–93.
41. Ernst ME, Neaton JD, Grim RH et al. for the MRFIT Research Group. Long-term effects of chlorthalidone vs

- hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor interventional trial/ Hypertension 2011; 57: 689-694.*
42. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, Stamler J, Grandits GA, Elmer PJ, Cutler JA, Flack JM, Schoenberger JA, McDonald R et al. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. *JAMA* 1993;270:713-724.
43. Клиническая фармакология. Под редакцией В.Г.Кукеса. Москва, "ГЕОТАР-Медиа", 2008, с.458-479. /*Clinical pharmacology. Edited by VG Kukes. Moscow, "GEOTAR-Media", 2008, p.458-479.*
44. Ernst M.E., Carter B.L., Goerdt C.J., et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*, 2006;47:352-358.
45. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. *Hypertension*. 2010;56:335-337.
46. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*. 2004;43:4-9.
47. Cushman WC, Sica D, Bakris GL, et al. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan/TXT combinations in Stage 2 systolic hypertension. Presented at: American Society of Hypertension Annual Scientific Meeting. May 21-24, 2011. New York, NY. Poster PO162.
48. Kupfer S, Neutel JM, Cushman WC, Lloyd E, Barger B, Handley A. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone versus olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00996281?sect=X870156&term=00996281&rank=1#outcome2> [Access date: 10.03.2017]
49. Sica DA, Zhao L, Oparil S, Kupfer S, Juhasz A, Hisada M, Huang P. Long-term safety of fixed doses: azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease. *Journal of Hypertension*, 2014, Vol. 32, e-Supplement 1, e-582.



**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, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **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 аликсирена и аликсиренсодержащих 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. **Основные побочные эффекты:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипокалиемия; часто: повышенная утомляемость, головокружение, постуральное головокружение, выраженное снижение АД, периферические отёки, крапивница, гипотангемия, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышение активности креатининфосфокиназы, тошнота, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, диарея, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому 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 cerebrovasкулярные 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 obstructивная 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.**



*По сравнению с валсартаном и олмесартаном, ** ССО — сердечно-сосудистые осложнения. **1.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг, Рег. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. **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: 2552–2571. **6.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation, 1990; 82: 1616–1628. **7.** Dorsch M.F., et al. Hypertension, 2011; 51: 669–694. **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.

000 «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625
Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: апрель 2017 г.

ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ УГОЛ QRS-T И ЖЕЛУДОЧКОВЫЙ ГРАДИЕНТ: ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Юрасова Е.С.

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

THE SPATIAL QRS-T ANGLE AND VENTRICULAR GRADIENT: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE

Sakhnova T.A., Blinova E.V., Yurasova E.S.

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

РЕЗЮМЕ

Желудочковый градиент (ЖГ) - это электрокардиографический показатель, который вычисляется как сумма площадей комплекса QRS и зубца Т и характеризует степень электрической гетерогенности миокарда. Близкий ему по смыслу показатель, пространственный угол QRS-T, характеризует расхождение векторов деполяризации и реполяризации в пространстве. Хотя концепция ЖГ была впервые предложена в 1934 году, оценка ЖГ и пространственного угла QRS-T пока не получила широкого внедрения в клиническую практику. Широкое распространение цифровых электрокардиографов позволяет легко вычислять ЖГ и угол QRS-T, и в настоящее время растет интерес к их использованию в качестве инструмента стратификации риска. В обзоре обобщаются данные исследований, посвященных прогностическому значению угла QRS-T и ЖГ, обсуждаются электрофизиологический смысл этих показателей, рассматриваются факторы, влияющие на ЖГ и угол QRS-T в норме и патологии.

Ключевые слова: электрокардиограмма, векторкардиограмма, пространственный угол QRS-T, желудочковый градиент

SUMMARY

Ventricular gradient (VG) is an electrocardiographic index, which is calculated as the sum of the areas under the QRS complex and the T wave and represents the degree of myocardial electrical heterogeneity. Closely related in meaning, spatial QRS-T angle characterizes the spatial difference of depolarization and repolarization vectors. Although the concept of VG was first introduced in 1934, evaluation of VG and spatial QRS-T angle has not yet received the widespread introduction into clinical practice. Widespread introduction of digital ECGs allows easy calculation of VG and QRS-T angle, and now it is a growing interest in their use as a tool for risk stratification. This review summarizes research on the prognostic value of QRS-T angle and VG, discusses electrophysiological meaning of these indicators; factors affecting VG and QRS-T angle in health and disease are considered.

Key words: electrocardiogram, vectorcardiogram, spatial QRS-T angle, ventricular gradient

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Блинова
Елена Валентиновна**

к. м. н., научный сотрудник Отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. E-mail: blinova2009.73@mail.ru, тел. (495) 414 64 07.

**Юрасова
Елена Сергеевна**

к. м. н., руководитель Организационно-методического отдела НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. E-mail: yurakis@mail.ru, тел. (495) 414 62 70.

**Ответственный за связь
с редакцией: Сахнова
Тамара Анатольевна**

к. м. н., старший научный сотрудник Отдела новых методов диагностики НИИ клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ. E-mail: tamara-sahnova@mail.ru, тел. (495) 414 64 07.

Введение

Концепция электрокардиографического желудочкового градиента (ЖГ) была предложена Ф. Уилсоном и соавторами в 1934 году. Идея заключалась в том, что если бы все потенциалы действия в желудочках сердца были одинаковыми, то на электрокардиограмме зубец Т был бы зеркальным отражением комплекса QRS. На самом деле, у здоровых лиц зубец Т обычно направлен так же, как комплекс QRS. Это можно объяснить тем, что длительность потенциалов действия в желудочках неодинакова: в некоторых областях она больше, в некоторых меньше. Сумма комплекса QRS и зубца Т отражает величину этой разницы. Таким образом, ЖГ вычисляется как сумма комплекса QRS и зубца Т и является обобщенным показателем различий потенциалов действия в разных местах миокарда.

Несколько позже в рамках метода векторкардиографии начали вычислять еще один близкий по смыслу показатель - пространственный угол между векторами QRS и Т («угол QRS-T»). ЖГ – это сумма интегральных векторов QRS и Т, а угол QRS-T характеризует расхождение этих векторов в пространстве (рис. 1). Таким образом, ЖГ и пространственный угол QRS-T – это взаимосвязанные и взаимодополняющие показатели.

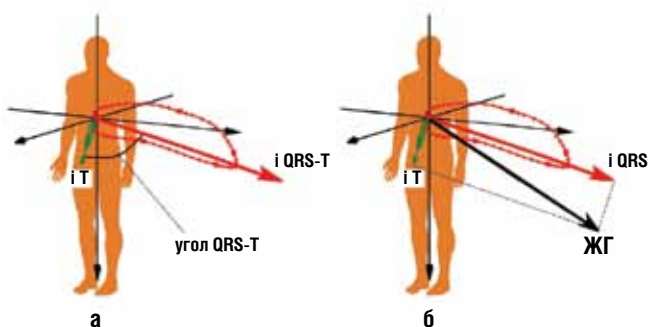


Рисунок 1. Схема вычисления пространственного угла QRS-T (а) и желудочкового градиента (б). iQRS – интегральный вектор QRS, iT – интегральный вектор Т, ЖГ – желудочковый градиент

На протяжении десятилетий оценка ЖГ и пространственного угла QRS-T не получила широкого внедрения в клиническую практику. Отчасти это было связано с трудностью вычисления этих показателей вручную, а отчасти – со сложностью понимания биоэлектрических явлений, лежащих в их основе.

Однако в последние годы возрос интерес к углу QRS-T и ЖГ, что связано с внедрением цифровой ЭКГ и появлением данных о важном прогностическом значении угла QRS-T в отношении сердечнососудистых осложнений и смертности в различных группах обследуемых лиц, как высокого, так и низкого риска.

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УГЛА QRS-T И ЖГ

В последние годы появляется всё больше подтверждений того, что пространственный угол QRS-T можно использовать для прогнозирования сердечнососудистых событий и смертности в различных группах: в общей популяции, у женщин в постменопаузе, у лиц с подозрением на ИБС, у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка и т.д. В нескольких исследованиях было показано, что увеличение пространственного угла QRS-T является независимым предикто-

ром внезапной сердечной смерти, желудочковых аритмий и адекватного срабатывания имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов. Вследствие этого, угол QRS-T становится важным инструментом стратификации риска, что оказывает особенно важным при выработке показаний к применению дорогостоящих медицинских технологий.

Немало исследований было посвящено взаимосвязи увеличенного угла QRS-T с общей смертностью, причем эта связь была обнаружена как в общей популяции, так и в группах тяжелых больных с высоким риском осложнений. В Таблице 1 суммированы данные исследований, посвященных прогностическому значению пространственного угла QRS-T. Хочется подчеркнуть, что увеличение угла QRS-T является неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с очень разными формами патологии, в том числе, не только сердечнососудистой. Это позволяет предположить, что данный показатель может отражать некий фундаментальный патогенетический механизм, который задействуется при разных заболеваниях.

По данным мета-анализа [18], включавшего 22 исследования (164171 обследованных лиц), увеличение пространственного угла QRS-T было связано с увеличением общей смертности (относительный риск 1.40; 95% доверительный интервал 1.32 - 1.48) и смертности от сердечнососудистых заболеваний (относительный риск 1.71; 95% доверительный интервал 1.54 - 1.90). Результаты были сходными при использовании разных методов оценки угла QRS-T, а также в разных подгруппах (общая популяция, лица с подозрением на ИБС и др.).

Исследования, посвященные прогностическому значению ЖГ, не столь многочисленны (Таблица 2). Однако, учитывая общность электрофизиологических механизмов, лежащих в основе формирования угла QRS-T и ЖГ, в будущем можно ожидать появления новых данных.

УГОЛ QRS-T И ЖГ В НОРМЕ

Угол QRS-T и ЖГ зависят от пола, возраста и частоты сердечных сокращений. Обычно у мужчин угол QRS-T больше, чем у женщин. Величина ЖГ у мужчин также больше, чем у женщин (у мужчин 104 ± 32 мВ*мс, у женщин 84 ± 29 мВ*мс). У мужчин ЖГ направлен более вперед, чем у женщин (азимут ЖГ у мужчин $-23 \pm 15^\circ$, у женщин $-13 \pm 14^\circ$). Элевация ЖГ примерно одинакова у мужчин и женщин и составляет в норме 28-30 градусов [21]. У лиц обоего пола угол QRS-T увеличивается с возрастом. В разных исследованиях, посвященных определению нормальных значений угла QRS-T, верхние границы нормы разнились. Так, для мужчин они составляли от 75° до 130° , а у женщин от 73° до 90° [22]. При увеличении частоты сердечных сокращений величина ЖГ уменьшается, а угол QRS-T увеличивается. При этом в исследовании, посвященном изменениям угла QRS-T при нагрузочных пробах у здоровых лиц, было показано, что его зависимость от частоты сердечных сокращений не прямая, и может быть неодинаковой во время нагрузки и в периоде восстановления [23]. Также необходимо учитывать, что использование синтезированной ВКГ приводит к некоторому завышению значений угла QRS-T по сравнению с реальной ВКГ, снятой с помощью специальной системы отведений. Это касается метода получения синтезированной ВКГ, который называется «обратная матрица Дауэра» [24]. При использовании этого метода значения угла QRS-T могут получаться на 20-30 градусов больше, чем при других методах получения синтезированной ВКГ или при использовании реальной ВКГ [25].

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ УГЛА QRS-T И ЖГ

В состоянии покоя клетка миокарда имеет электрический заряд, она поляризована. Во время возбуждения электрический заряд исчезает, наступает деполяризация клетки. Затем, через некоторый временной интервал, электрический заряд клетки восстанавливается, происходит реполяризация. Если все клетки восстанавливают электрический заряд через одинаковый интервал времени, то разница между ними отсутствует, временной градиент равен нулю. Если часть клеток реполяризуется быстрее, а часть медленнее, то между ними имеется разница, которая и называется «градиентом». Желудочковый градиент – это математическое понятие, которое

отражает разницу в длительности возбужденного состояния разных групп желудочковых кардиомиоцитов.

В ходе теоретических исследований было показано, что ЖГ зависит не только от длительности потенциала действия, но и от изменения его амплитуды, конфигурации и т.п. Можно сказать, что ЖГ – это индекс различий потенциалов действия в разных областях желудочков сердца [26, 27].

Причины существования этих различий в здоровом сердце остаются неясными. Предполагалось, что на скорость процесса реполяризации могут оказывать влияние градиенты давления в стенках желудочков. Определенную роль могут играть сложные механизмы «сердечной памяти», благодаря

Таблица 1.
Исследования, посвященные прогностическому значению пространственного угла QRS-T

Авторы	Контингент	Число лиц	Срок наблюдения	Конечная точка и коэффициент риска (КР)
Kors J.A, et al. 2003 [1]	Общая популяция	6134	6,7 лет	Сердечнососудистая смертность (КР 3.7)
de Torbal A., et al. 2004 [2]	Пациенты с острой болью в груди	2261	6,3 лет	Общая смертность (КР 1.5)
Yamazaki T., et al. 2005 [3]	Пациенты стационара	46 573	6 лет	Сердечнососудистая смертность (КР 3.6)
Rautaharju P.M., et al. 2006 [4]	Женщины в постменопаузе	38 283	6,2 лет	Развитие сердечной недостаточности (КР 2.73); общая смертность (КР 2.98)
Zhang Z.M., et al. 2007 [5]	Общая популяция	13 973	14,3 лет	Развитие ИБС у женщин (КР 2.14); общая смертность (КР 1.54 у мужчин, КР 1.67 у женщин)
Whang W., et al. 2012 [6]	Лица без признаков сердечнососудистых заболеваний старше 40 лет	7 052	14 лет	Сердечнососудистая смертность (КР 2.08 у мужчин, КР 2.05 у женщин); общая смертность (КР 1.78 у мужчин, КР 1.46 у женщин)
Borleffs C.J., et al. 2009 [7]	Больные ИБС с имплантацией кардиовертера-дефибриллятора	412	22 месяца	Адекватное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора (КР 7.3)
Lipton J.A., et al. 2010 [8]	Пациенты, направленные на стресс-эхокардиографию	2347	7 лет	Сердечнососудистая смертность (КР 1.9)
Dawood F.Z., et al. 2013 [9]	Пациенты, инфицированные ВИЧ	4 453	28,7 месяцев	Сердечнососудистые события (КР 1.53)
de Bie M.K., et al. 2013 [10]	Пациенты на хроническом гемодиализе	277	2,1 года	Общая смертность (КР 2.33); внезапная сердечная смерть (КР 2.99)
Strauss DG, et al. 2013 [11]	Пациенты двух крупных больниц	18567	1 год	Общая смертность (КР 1.29)
Laukkanen JA, et al. 2014 [12]	Репрезентативная когорта мужчин	1951	20 лет	Общая смертность (КР 1.41); внезапная сердечная смерть (КР 2.02)
Zhang ZM, et al. 2014 [13]	Пациенты с внутрижелудочковыми блокадами	377	21 год	Развитие сердечной недостаточности (КР 3.37)
Zhang ZM, et al. 2015 [14]	Пациенты с внутрижелудочковыми блокадами	429	22 года	Смерть от ИБС (КР 6.04 у мужчин, КР 15.9 у женщин); общая смертность (КР 1.84 у мужчин, КР 3.01 у женщин)
Lingman M, et al. 2016 [15]	Пациенты с острым коронарным синдромом	643	30 месяцев	внезапная сердечная смерть (КР 2.00); сердечнососудистая смертность (КР 1.60)
Tereshchenko LG, et al. 2016 [16]	Пациенты на гемодиализе	358	2 года	внезапная сердечная смерть (КР 4.52); сердечнососудистая смертность (КР 2.99)
Waks JW, et al. 2016 [17]	Общая популяция	20 177	14 лет	внезапная сердечная смерть (КР 1.29)

Таблица 2.
Исследования, посвященные прогностическому значению ЖГ

Авторы	Контингент	Число лиц	Срок наблюдения	Конечная точка и коэффициент риска (КР)
Scherptong RW, et al. 2012 [19]	Больные легочной гипертензией	117	21,8 месяцев	Общая смертность (КР 1.025)
Couperus LE, et al. 2016 [20]	Больные системной склеродермией с легочной гипертензией	20	3 года	Общая смертность (КР 4.49)
Waks JW, et al. 2016 [17]	Общая популяция	20 177	14 лет	внезапная сердечная смерть (КР 1.15)

которым области, где возбуждение начинается позже, имеют более короткую длительность потенциалов действия. Считается, что эти механизмы способствуют «синхронизации» процессов реполяризации в желудочках и, соответственно, предотвращению аритмий.

Теоретически ЖГ направлен от места, где длительность потенциалов действия самая большая, к месту, где она самая малая. На практике, у здоровых людей ЖГ чаще всего направлен вдоль продольной анатомической оси сердца по направлению к верхушке. Однако необходимо учитывать, что ЖГ – это интегральный показатель, который суммирует влияния множества неоднородностей в длительности потенциала действия, которые существуют между эндокардом и эпикардом, верхушкой и основанием, левым и правым желудочком и т.д. Исследования на моделях показывают, что в норме основной вклад в формирование ЖГ вносит разница в длительности потенциала действия между эндокардом и эпикардом, однако небольшая разница в апикобазальном направлении также имеет важное значение [28].

Угол QRS-T характеризует «согласованность» или же «расогласованность» де- и реполяризации. Одинаковая направленность комплексов QRS и зубцов T в большинстве отведений приводит к малым значениям угла QRS-T; увеличение угла QRS-T происходит, когда в большинстве отведений комплекс QRS и зубец T направлены в разные стороны. Считается, что пространственный угол QRS-T характеризует «вторичные» изменения реполяризации, то есть, те, которые возникают при изменении хода возбуждения в сердце (при блокадах ножек пучка Гиса, электрокардиостимуляции желудочков, в желудочковых экстрасистолах). В этом смысле угол QRS-T дополняет ЖГ.

Математические методы вычисления угла QRS-T и ЖГ подробно освещены в обзорах [22, 26].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕЛИЧИНУ УГЛА QRS-T И ЖГ

Первоначально ЖГ пытались использовать для дифференциации так называемых «первичных» и «вторичных» изменений зубца T [29]. «Первичные» изменения зубца T (например, при ишемии миокарда) являются следствием изменений длительности и конфигурации потенциалов действия в пораженной области, и таким образом, приводят к изменению ЖГ. Предполагалось, что при «вторичных» изменениях зубца T (вследствие изменений деполяризации, например, при блокадах ножек пучка Гиса) ЖГ должен оставаться неизменным. Однако впоследствии было показано, что измененный ход деполяризации в миокарде желудочков запускает механизмы «сердечной памяти», что приводит к локальным изменениям длительности потенциалов действия; еще более сложные процессы электрического ремоделирования развиваются при гипертрофии желудочков. Таким образом, изолированные «вторичные» изменения зубца T на практике встречаются крайне редко.

Данные исследований, появившихся в последние годы, заставляют взглянуть на проблему угла QRS-T и ЖГ несколько шире.

С одной стороны, у лиц с разными формами патологии прослеживается связь увеличения угла QRS-T с наличием желудочковых аритмий. При обследовании больных системной склеродермией оказалось, что у больных, имевших парные желудочковые экстрасистолы и пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии при холтеровском мониторинге, пространственный угол QRS-T был достоверно больше, чем

у пациентов без серьезных желудочковых аритмий [30]. При анализе данных больных гипертрофической кардиомиопатией у пациентов с желудочковыми аритмиями длительностью 30 секунд и более (документированными при холтеровском мониторинге, нагрузочных пробах или с помощью петлевых регистраторов) пространственный угол QRS-T также был достоверно больше, чем у пациентов без желудочковых аритмий [31].

С другой стороны, в разных группах пациентов увеличение угла QRS-T оказывается ассоциированным с более высокими цифрами как артериального давления, так и давления в легочной артерии, с более высокой массой миокарда и со снижением сократительной функции как левого, так и правого желудочка.

Более высокие значения угла QRS-T были связаны с более высокими цифрами как систолического, так и диастолического артериального давления у женщин в постменопаузе без ЭКГ признаков гипертрофии левого желудочка [32]. Среди больных артериальной гипертензией, находящихся на лекарственной терапии, угол QRS-T был значительно увеличен у пациентов с более высокими значениями артериального давления по сравнению с остальной группой [33]. У больных хронической обструктивной болезнью легких были выявлены достоверные корреляционные связи угла QRS-T и ЖГ с систолическим давлением в легочной артерии [34], а у больных легочной артериальной гипертензией – с систолическим давлением в легочной артерии, размерами правого желудочка и параметрами систолической и диастолической функции правого желудочка [35, 36].

У больных, находящихся на диализе, увеличение угла QRS-T имело значимую связь с индексом жесткости аорты, массой миокарда левого желудочка, низкой фракцией выброса и высокой степенью диссинхронии левого желудочка [37, 38]; а у больных, направленных на постановку кардиовертера-дефибриллятора – с наличием постинфарктного кардиосклероза (по данным МРТ сердца), снижением сократительной функции, расширением полости и увеличением массы миокарда левого желудочка [39].

У больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом множественный регрессионный анализ выявил значимую независимую связь угла QRS-T с индексом Tei – эхокардиографическим параметром, который рассчитывается как сумма времени изоволюметрического сокращения и изоволюметрического расслабления, деленная на время изгнания, то есть характеризует как систолическую, так и диастолическую функцию [40, 41].

Было показано, что угол QRS-T значительно увеличен, а ЖГ – уменьшен у пациентов гипертрофической кардиомиопатией, причем эти изменения были достоверно больше у больных, у которых выявлялись известные мутации, по сравнению с теми, у которых мутаций выявлено не было [42].

В ряде исследований была продемонстрирована связь увеличения угла QRS-T с метаболическими нарушениями и биохимическими показателями. Так, угол QRS-T был увеличен у больных сахарным диабетом, при этом степень его увеличения зависела от уровня гликозилированного гемоглобина, а также от наличия и тяжести автономной нейропатии [40]. У больных метаболическим синдромом были выявлены независимые значимые связи угла QRS-T с индексом массы тела, уровнем гликозилированного гемоглобина, С-реактивного белка, холестерина липопротеидов низкой плотности, микроальбу-

минурией [41]. У больных, находящихся на перитонеальном диализе, независимыми предикторами значений угла QRS-T были индекс кальцификации коронарных артерий, индекс атеросклеротических бляшек в сонных артериях и уровень тропонина Т [43]. При наблюдении за ВИЧ-инфицированными лицами увеличение угла QRS-T при динамическом наблюдении было связано с курением и диабетом [44].

Заключение

Хотя ЖГ впервые был описан более 80 лет назад, он до сих пор не был внедрен в клиническую практику, частично из-за трудности вычисления, частично из-за трудности восприятия этого понятия. Широкое распространение цифровых электрокардиографов и программ компьютерного анализа ЭКГ позволяет легко вычислять ЖГ и угол QRS-T практически на любой ЭКГ. Последние данные показывают, что ЖГ и угол QRS-T являются важными взаимодополняющими показателями. Их совместное использование может быть полезным для оценки электрической гетерогенности миокарда и, соответственно, стратификации риска желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти. На разнообразных группах пациентов была продемонстрирована связь угла QRS-T и ЖГ со структурно-функциональным состоянием желудочков сердца, а также с рядом метаболических и биохимических изменений. Однако точные механизмы, влияющие на эти показатели в норме и патологии, ясны далеко не до конца. Возможно, дальнейшие исследования в этой области помогут по-новому взглянуть на патогенетические механизмы, лежащие в основе широкого спектра патологических состояний сердечнососудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kors JA, Kardys I, van der Meer IM, et al. Spatial QRST angle as a risk indicator of cardiac death in an elderly population. *J Electrocardiol.* 2003; 36 Suppl: 113–114.
2. De Torbal A, Kors JA, van Herpen G, et al. The electrical T axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain. *Cardiology* 2004; 101: 199–207. doi: 10.1159/000076697
3. Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J, et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm* 2005; 2(1): 73–78. doi: 10.1016/j.hrthm.2004.10.040
4. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, et al. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: The Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:481–489. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537415
5. Zhang ZM, Prineas RJ, Case D, et al. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol* 2007;100:844–849. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.104
6. Whang W, Shimbo D, Levitan EB, et al. Relations between QRS/T angle, cardiac risk factors, and mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Cardiol* 2012;109:981–987. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.11.027
7. Borleffs CJ, Scherptong RW, Man SC, et al. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:548–554. doi: 10.1161/CIRCEP.109.859108
8. Lipton JA, Nelwan SP, van Domburg RT, et al. Abnormal spatial QRS-T angle predicts mortality in patients undergoing dobutamine stress echocardiography for suspected coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2010; 21: 26–32. doi: 10.1097/MCA.0b013e328332ee32
9. Dawood FZ, Khan F, Roediger MP, et al. Electrocardiographic spatial QRS-T angle and incident cardiovascular disease in HIV-infected patients (from the Strategies for the Management of Antiretroviral Therapy [SMART] study). *Am J Cardiol.* 2013; 111(1): 118–124. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.08.054
10. de Bie MK, Koopman MG, Gaasbeek A, et al. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace* 2013; 15: 290–296. doi: 10.1093/europace/eus306
11. Strauss DG, Mewton N, Verrier RL, et al. Screening entire health system ECG databases to identify patients at increased risk of death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013; 6(6): 1156–1162. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000411
12. Laukkanen JA, Di Angelantonio E, Khan H, et al. T-wave inversion, QRS duration, and QRS/T angle as electrocardiographic predictors of the risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol.* 2014; 113(7): 1178–1183. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.12.026
13. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Usefulness of electrocardiographic QRS/T angles with versus without bundle branch blocks to predict heart failure (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol.* 2014; 114(3): 412–418. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.05.011
14. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. A wide QRS/T angle in bundle branch blocks is associated with increased risk for coronary heart disease and all-cause mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Electrocardiol.* 2015; 48(4): 672–677. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.04.014
15. Lingman M, Hartford M, Karlsson T, et al. Value of the QRS-T area angle in improving the prediction of sudden cardiac death after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2016; 218: 1–11. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.005
16. Tereshchenko LG, Kim ED, Oehler A, et al. Electrophysiologic Substrate and Risk of Mortality in Incident Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(11): 3413–3420. doi: 10.1681/ASN.2015080916
17. Waks JW, Sitlani CM, Soliman EZ, et al. Global Electric Heterogeneity Risk Score for Prediction of Sudden Cardiac Death in the General Population: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health (CHS) Studies. *Circulation.* 2016; 133(23): 2222–2234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021306
18. Zhang X, Zhu Q, Zhu L, et al. Spatial/Frontal QRS-T Angle Predicts All-Cause Mortality and Cardiac Mortality: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015; 10(8): e0136174. doi: 10.1371/journal.pone.0136174
19. Scherptong RW, Henkens IR, Kapel GF, et al. Diagnosis and mortality prediction in pulmonary hypertension: the

- value of the electrocardiogram-derived ventricular gradient. *J Electrocardiol.* 2012; 45(3): 312-318. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2011.12.001
20. Couperus LE, Vliegen HW, Henkens IR, et al. Electrocardiographic detection of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis using the ventricular gradient. *J Electrocardiol.* 2016; 49(1): 60-68. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2015.09.003
21. Scherptong RW, Henkens IR, Man SC, et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J Electrocardiol.* 2008; 41(6): 648-655. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.07.006
22. Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, Tereshchenko LG. QRS-T angle: a review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2014; 19(6): 534-542. doi: 10.1111/anec.12206
23. Kenttä T, Karsikas M, Kiviniemi A, et al. Dynamics and rate-dependence of the spatial angle between ventricular depolarization and repolarization wave fronts during exercise ECG. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2010; 15(3): 264-275. doi: 10.1111/j.1542-474X.2010.00374.x
24. Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Синтезированная векторкардиограмма: прошлое и будущее//Кардиологический вестник. 2013, 8, 2. 61 – 66. / Blinova E.V., Sakhnova T.A. Synthesized vectorcardiogram: past and future// Kardiologicheskii vestnik. 2013, 8, 2. 61 – 66.
25. Cortez DL, Schlegel TT. When deriving the spatial QRS-T angle from the 12-lead electrocardiogram, which transform is more Frank: Regression or inverse Dower? *J Electrocardiol.* 2010; 43(4): 302-309. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2010.03.010
26. Waks JW, Tereshchenko LG. Global electrical heterogeneity: A review of the spatial ventricular gradient. *J Electrocardiol.* 2016; 49(6): 824-830. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.07.025
27. Voulgari C, Pagoni S, Tesfaye S, Tentolouris N. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. *Curr Cardiol Rev.* 2013; 9(3): 197-210.
28. Okada J, Washio T, Maehara A, et al. Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301(1): H200-8. doi: 10.1152/ajpheart.01241.2010
29. Hurst JW. Thoughts about the ventricular gradient and its current clinical use (part II of II). *Clin Cardiol.* 2005; 28(5): 219-224.
30. Gialafos E., Konstantopoulou P., Voulgari C., et al. Abnormal spatial QRS-T angle, a marker of ventricular repolarisation, predicts serious ventricular arrhythmia in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30(3): 327-331.
31. Cortez D, Graw S, Mestroni L. In Hypertrophic Cardiomyopathy, the Spatial Peaks QRS-T Angle Identifies Those With Sustained Ventricular Arrhythmias. *Clin Cardiol.* 2016; 39(8): 459-463. doi: 10.1002/clc.22549
32. Atsma F, Bartelink ML, van der Schouw YT, Kors JA, Grobbee DE. Elevated blood pressure and electrocardiographic frontal T axis and spatial QRS-T angle changes in postmenopausal women. *J Electrocardiol.* 2008; 41(4): 360-364. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2008.01.001
33. Dilaveris P., Gialafos E., Pantazis A., et al. The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarisation in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2001; 15(1):63-70.
34. Pan D, Liu R, Ren S, et al. Prediction of Pulmonary Arterial Hypertension in Chronic Obstructive Lung Disease from Three-Dimensional Vectorcardiographic Parameters. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016; 21(3): 280-286. doi: 10.1111/anec.12305
35. Kamphuis VP, Haeck ML, Wagner GS, et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol.* 2014; 47(2): 175-182. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.10.010
36. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А., и соавт. Сопоставление параметров синтезированной векторкардиограммы со структурно-функциональным состоянием правого желудочка у больных легкой гипертензией// Системные гипертензии. 2015, 12, 4. 57 – 60. / Blinova E.V., Sakhnova T.A., Saidova M.A., et al. Comparison of vectorcardiographic parameters with structural-functional state of the right ventricle in patients with pulmonary hypertension//Sistemnye gipertenzii. 2015, 12, 4. 57 – 60.
37. Zapolski T, Jaroszycki A, Drelich-Zbroja A, et al. Aortic stiffness, left ventricle hypertrophy, and homogeneity of ventricle repolarization in adult dialyzed patients. *ScientificWorldJournal.* 2012; 2012:947907. doi: 10.1100/2012/947907
38. de Bie MK, Ajmone Marsan N, Gaasbeek A, et al. Echocardiographical determinants of an abnormal spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(12): 3045-3052. doi: 10.1093/ndt/gft347
39. Shi B, Ferrier KA, Sasse A, et al. Correlation between vectorcardiographic measures and cardiac magnetic resonance imaging of the left ventricle in an implantable cardioverter defibrillator population. *J Electrocardiol.* 2014; 47(1): 52-58. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.06.018
40. Voulgari C, Moysakakis I, Perrea D, et al. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2010; 27(12): 1420-1429. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03120.x
41. Voulgari C, Tentolouris N, Papadogiannis D, et al. Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis, and low-grade inflammation. *Metabolism.* 2010; 59(2): 159-165. doi: 10.1016/j.metabol.2009.06.028
42. Cortez D, Schlegel TT, Ackerman MJ, Bos JM. ECG-derived spatial QRS-T angle is strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *J Electrocardiol.* 2016 Oct 14. pii: S0022-0736(16)30271-0. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2016.10.001
43. Jaroszynski A., Czekajska-Chechab E., Drelich-Zbroja A., et al. Spatial QRS-T angle in peritoneal dialysis patients: association with carotid artery atherosclerosis, coronary artery calcification and troponin T. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(3):1003-1008. doi: 10.1093/ndt/gfn581
44. Dawood FZ, Roediger MP, Grandits G, et al. Determinants of developing widened spatial QRS-T angle in HIV-infected individuals: results from the Strategies for Management of Antiretroviral Therapy [SMART] Study. *J Electrocardiol.* 2014; 47(2): 264-271. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2013.12.001

Клинический случай: ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА РАДИОЧАСТОТНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ МУЛЬТИЭЛЕКТРОДНЫМ БИПОЛЯРНЫМ УСТРОЙСТВОМ ПРИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

Агаева Р.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Сагайдак О.В., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е.

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

Clinical case: MULTI-ELECTRODE RENAL DENERVATION FOR TREATMENT IN PATIENT WITH RESISTANT HYPERTENSION

Agaveva R.A., Danilov N.M., Shchelkova G.V., Sagaydak O.V., Matchin U.G., Chazova I.E.

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

РЕЗЮМЕ

Радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) является современным методом лечения рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ), направленным на снижение гиперактивности симпатической нервной системы как основной причины. Исследования с использованием моноэлектродного катетера продемонстрировали недостаточную эффективность. Появление принципиально нового мультиэлектродного биполярного устройства второго поколения Vessix Renal Denervation System™ устранило большинство недостатков предыдущего катетера.

В данной статье представляется клинический случай возможности использования РДН мультиэлектродным устройством Vessix у пациента с рефрактерной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: рефрактерная артериальная гипертензия, радиочастотная денервация, почечные артерии, мультиэлектродное устройство

SUMMARY

Renal sympathetic denervation (RSDN) or renal denervation (RDN) is a contemporary method for the treatment of resistant hypertension. It is based on decrease of sympathetic nerve system activity, as a main purpose. The researches using single-electrode catheter showed low effectiveness. In 2013 multi-electrode bipolar catheter of the second generation Vessix Renal Denervation System™ was developed.

In this article, a clinical case of the possibility of using RDN with a multi-electrode catheter Vessix in patient with resistant hypertension.

Keywords: radiofrequency denervation, multielectrode catheter, resistant hypertension, renal artery

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Тел.: 84954146549. E-mail: ndanilov1@gmail.com
Щелкова Галина Владимировна	младший научный сотрудник организационно-методического отдела, врач-кардиолог отдела гипертензии НИИ клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Тел.: 84954146353. E-mail: galina03@yandex.ru
Сагайдак Олеся Владимировна	младший научный сотрудник отдела регистров сердечно - сосудистых заболеваний, врач-кардиолог отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Тел.: 84954146163, E-mail: olesyasagaydak@gmail.com
Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., заведующий отдела рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Тел.: 84954146853, E-mail: yumatchin@gmail.com
Чазова Ирина Евгеньевна	Академик РАН, профессор, д.м.н., директор НИИ Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ
Ответственный за связь с редакцией: Агаева Регина Агаевна	клинический ординатор отдела гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. E-mail: reg-agava@mail.ru

В 2007 году был разработан новый метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии (РАГ) – радиочастотная денервация почечных артерий (РДН) [1]. Первые крупные исследования данного метода SYMPPLICITY-HTN-1 и SYMPPLICITY-HTN-2, где применялось одноэлектродное устройство первого поколения Medtronic Ardian Symplicity Catheter System™, продемонстрировали обнадеживающие результаты [6,7]. В России РДН впервые была выполнена в 2011 году в РКНПК НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова. Годичное наблюдение также продемонстрировало стойкий гипотензивный эффект после выполненного вмешательства [1]. Тем не менее, опубликованные в 2014 году результаты многоцентрового, рандомизированного, слепого, контролируемого исследования SYMPPLICITY-HTN-3 показали, что надежды, возлагавшиеся на денервацию почечных артерий, как эффективного метода лечения РАГ, были поставлены под сомнение [8]. Так, в данном исследовании не было выявлено достоверной разницы в снижении систолического артериального давления (САД) между группами пациентов, которым проводилась РДН, и пациентами, у которых была выполнена имитация процедуры. В первой группе снижение САД после вмешательства составило $6,75 \pm 15,11$ мм рт. ст., а в группе контроля $4,79 \pm 17,25$ мм рт. ст., разница между САД в группах оказалась незначима [8]. Несмотря на то, что денервация показала себя безопасным методом, она не продемонстрировала достаточную эффективность.

В настоящее время ведется поиск возможных причин низкой эффективности денервации. По мнению экспертов, наиболее вероятными причинами являются отсутствие адекватной оценки гиперактивности симпатической нервной системы как основного механизма, обуславливающего РАГ, глубокое расположение нервных волокон в толще почечных артериях, неправильный отбор пациентов, а также использование системы одноэлектродного катетера [2]. Данный вид устройства имеет ряд недостатков. Во-первых, из-за сложности правильной оценки позиционирования радиочастотных электродов в просвете почечных артерий и широкого разброса зон воздействия применение одноэлектродного устройства зачастую не позволяет достичь полной денервации [2]. Во-вторых, каждая аппликация наносится отдельно, в результате чего время процедуры значительно удлиняется, в среднем занимая 60 минут, и сопровождается выраженным болевым синдромом.

Появление в 2013 году принципиально нового мультиэлектродного биполярного устройства второго поколения Vessix Renal Denervation System™ устранило большинство недостатков предыдущего катетера. Преимуществом устройства второго поколения является то, что он снабжен мультиэлектродным катетером и биполярными электродами на поверхности баллона. В зависимости от диаметра катетера, баллон может иметь 4 или 6 электродов. Такое строение позволяет наносить одновременно несколько радиочастотных воздействий и проводить абляции по всей длине и окружности сосуда, что значительно сокращает разброс зон воздействия. Подобное строение обеспечивает однонаправленное контролируемое распространение радиочастотной энергии, что позволяет использовать малую мощность (1 Вт) и уменьшить повреждение окружающей ткани. При этом болевой синдром во время процедуры значительно снижается, так как время нанесения радиочастотных воздействий с каждой стороны составляет 30 с.

Еще одним преимуществом Vessix является хорошая аппозиция электродов к стенке сосуда, которая способствует остановке кровотока. Это, в свою очередь, исключает охлаждение ткани кровью и обеспечивает точность нанесения аппликации. В случае, если электрод не прилегает плотно к стенке артерии, происходит его автоматическое выключение.

В данной статье представляется клинический случай возможности использования РДН мультиэлектродным устрой-

ством Vessix Renal Denervation System™ у пациента с рефрактерной артериальной гипертензией.



Рисунок 1. Ангиография левой почечной артерии

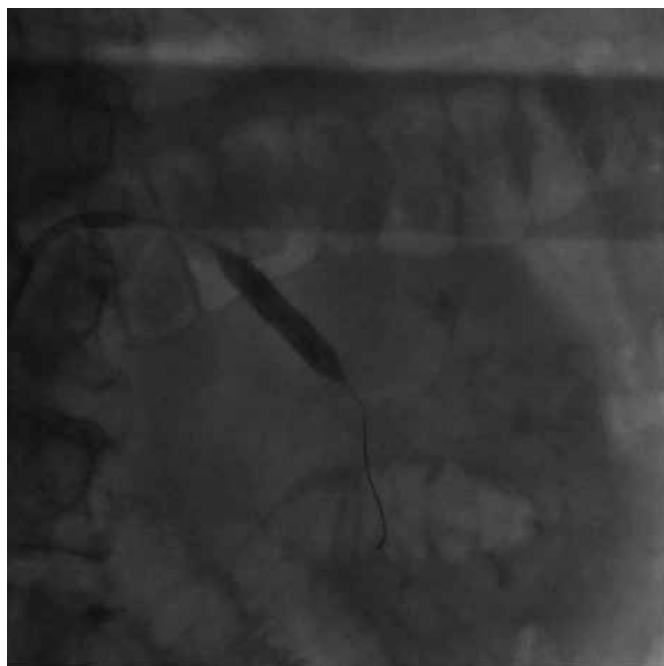


Рисунок 2. Установка мультиэлектродного катетера в левую почечную артерию

Пациент Н., 34-х лет, поступил в январе 2017 года в РКНПК НИИ Клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова в связи с повышением АД до 260/160 мм.рт.ст. на фоне приема комбинированной многокомпонентной гипотензивной терапии, включающей диуретики: лозартан 100 мг/сут, нифедипин 60 мг/сут, моксонидин 0,4 мг/сут, бисопролол 5 мг/сут, гидрохлортиазид 12,5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут. Из анамнеза известно, что впервые повышение АД было зарегистрировано в возрасте 19 лет. Последние два года, несмотря на регулярный прием гипотензивной терапии, отмечалось устойчивое повышение АД 170-180/100-120 мм.рт.ст. с эпизодами подъема максимально до 260/160 мм.рт.ст. Так, по данным СМАД исходные цифры САД и ДАД составили 217 и 150 мм.рт.ст. соответственно. В дневные часы САД превышало целевой уро-

вень на 100%, а ДАД – в 100% случаев. В ночные часы частота превышения целевых уровней САД и ДАД составляла 100% и 88% соответственно.

Во время госпитализации пациенту было проведено комплексное обследование с целью исключения вторичных форм артериальной гипертензии (АГ). Был исключен синдром обструктивного апноэ сна, как наиболее частая причина рефрактерного течения АГ (по данным кардиореспираторного мониторинга индекс апноэ/гипопноэ составил 4,8 соб./ч при норме до 5). Также пациент был обследован на наличие эндокринной патологии. В ходе обследования были исключены патологии надпочечников, феохромоцитомы, гиперкортицизм, гиперальдостеронизм, заболевания щитовидной железы.

Следующим этапом пациенту проводились лабораторные и инструментальные исследования с целью выявления структурно-функциональных нарушений почек. Так, в биохимическом анализе уровень креатинина составил 97,0 мкмоль/л, СКФ по формуле MDRD = 82 мл/мин/1,73 м². При ультразвуковом исследовании почек патологии выявлено не было. По результатам дуплексного сканирования почечных артерий гемодинамических значимых стенозов не отмечалось (максимальная систолическая скорость 55–60 см/сек), что также подтверждается результатам МР-ангиографии. Таким образом, по результатам проведенного обследования данных за вторичный генез АГ получено не было, пациенту был выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии. Артериальная гипертензия 3 степени. Дислипидемия. Атеросклероз экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий. Риск 4 (очень высокий).

Учитывая рефрактерный характер течения АГ, отсутствие данных за вторичную форму АГ, было принято решение о проведении радиочастотной денервации почечных артерий.

Перед оперативным вмешательством проводилось изучение анатомии почечных артерий с целью выявления анатомических противопоказаний и выбора диаметра баллона. Более предпочтительным методом в данном случае является МР-ангиография, так как она позволяет без применения контрастного вещества четко визуализировать строение сосудов почек. Так, по результатам МР-ангиографии диаметр правой артерии составил 8 мм, диаметр левой артерии – 6 мм. На основании этого был выбран баллон диаметром 7 мм и длиной 25 мм. (Рис.1,2). Вмешательство было выполнено феморальным доступом под контролем ангиографии в условия рентгеноперационной. В качестве премедикации перед вмешательством внутримышечно вводились наркотические анальгетики и седативные препараты. Радиочастотные воздействия наносились в течение 30 с в артериях обеих почек. Общая продолжительность процедуры составила 15 мин. Процедура прошла без осложнений.

В послеоперационном периоде уровень креатинина в плазме крови и показатели СКФ у пациента оставались без существенной динамики. Сердечно-сосудистых или периферических осложнений не зарегистрировано. Субъективно пациент отмечал улучшение состояния. Коррекция гипотензивной терапии до и после процедуры не проводилась. Уже в ранние сроки после РДН у пациента отмечалось значительное снижение АД. Через 3 дня после вмешательства по данным СМАД средний суточный уровень САД и ДАД снизился на 35 и 27 мм рт.ст. и составил 181±20 и 113±25 мм рт.ст. соответственно. При этом в дневные часы частота превышения САД составила 100%, а ДАД – 92%. В ночные часы значения САД и ДАД выше целевого уровня регистрировались с частотой 90% и 89% соответственно.

Таким образом, впервые в России была выполнена радиочастотная ренальная денервация устройством Vessix Renal Denervation System™. Представленный клинический случай демонстрирует не только эффективность и безопасность применения устройства второго поколения, что согласуется с

данными исследования REDUCE-HTN [9], но и преимущества использования мультиэлектродного катетера по сравнению с моноэлектродными устройствами первого поколения. Несмотря на положительные результаты, полученные после РДН, данные нуждаются в проверке в более крупных исследованиях. Дальнейшие наблюдения позволят более точно судить о преимуществах и эффективности мультиэлектродного устройства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Матчин Ю.Г., Григин В.А., Данилов Н.М. и др. Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годовичного наблюдения. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2013; 3: 12–8. / Matchin Yu.G., Grigin V.A., Danilov N.M. et al. Radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arteriy v lechenii refrakternoi arterial'noi gipertonii – rezul'taty godichnogo nabludeniia. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2013; 3: 12–8.
2. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий. Миф или реальность? *Системные гипертензии* 2015;12(3):39–44. / Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arteriy. Mif ili real'nost' ? *Sistemnyye gipertenzii* 2015;12(3):39–44.
3. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Эндovasкулярная радиочастотная денервация почечных артерий – инновационный метод лечения рефрактерной артериальной гипертензии. *Первый опыт в России. Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012; с. 51–3; 3 / Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. Endovaskuliarnaya radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arterii innovatsionnyi metod lecheniia refrakternoi arterial'noi gipertonii. *Pervyi opyt v Rossii. Angiologiya i sosudistaia khirurgiya*. 2012; s. 51–3.
4. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии – Всероссийское научное общество кардиологов. *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр)*. М., 2008. / Rossiyskoye meditsinskoye obshchestvo po arterial'noy gipertonii – Vserossiyskoye nauchnoye obshchestvo kardiologov. *Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertenzii. Rossiyskiye rekomendatsii (tretiy peresmotr)*. М., 2008.
5. Григин В.А., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Щелкова Г.В., Чазова И.Е. Радиочастотная денервация почечных артерий: в ожидании ответов. *Системные гипертензии* 2015.-N 1.-С.8-9. / Grigin V.A., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Shchelkova G.V., Chazova I.E. Radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arteriy: v ozhidanii otvetov. *Sistemnyye gipertenzii* 2015.-N 1.-С.8-9;
6. *Clinical Trial Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation for Resistant Hypertension Durability of Blood Pressure Reduction Out to 24 Months. Hypertension*. 2011;57:911-917;
7. *Esler M, Krum H, Sobotka PA et al. Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. Lancet* 2010; 376: 1903-9;
8. *Bhatt D, Kandzari D, O'Neill W et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. N Engl J Med* 2014; 370: 1393-401;
9. *Sievert H, Schofer J, Ormiston J et al. Bipolar radiofrequency renal denervation with the Vessix catheter in patients with resistant hypertension: 2-year results from the REDUCE-HTN trial. J Hum Hypertens*. 2017 Jan 12. doi: 10.1038/jhh.2016.82.

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

К 80-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН РОЗЕНШТРАУХА ЛЕОНИДА ВАЛЕНТИНОВИЧА

OF THE 80TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF RAS ROZENSTRAUCH L.V.



10 апреля 2017 года отметил своё 80-летие академик Российской академии наук, профессор, доктор биологических наук Розенштраух Леонид Валентинович.

Выпускник биолого-почвенного факультета МГУ, Л.В. Розенштраух после окончания университета в 1961 г. в течение года работал на кафедре физиологии, после чего перешел на должность старшего лаборанта в лабораторию физиологии кровообращения Института терапии АМН СССР. С тех пор научная деятельность Леонида Валентиновича связана с Институтом кардиологии АМН СССР, который затем вошел в состав Всесоюзного кардиологического научного центра.

Работая в лаборатории физиологии кровообращения, Л.В. Розенштраух освоил новейший в то время метод микроэлектродной техники для регистрации трансмембранных потенциалов действия от отдельных клеток сердечной мышцы. Это позволило ему впервые описать развитие на клеточном уровне эктопического очага возбуждения, вызываемого алкалоидом аконитином, и клеточную активность при высокочастотных тахикардиях сердца, вызванных раздражением вегетативных парасимпатических нервов сердца. Эти новые и важные наблюдения легли в основу его успешно защищенной в 1965 году кандидатской диссертации «Исследование механизмов возникновения эктопических ритмов и фибрилляции сердца методом микроэлектродного отведения потенциалов действия».

Однако получения даже подробной описательной картины клеточной активности было недостаточно для понимания роли нервных воздействий, провоцирующих самую распространенную форму аритмий — мерцание и трепетание предсердий. Л.В. Розенштраух впервые установил факт развития в предсердиях сердца лягушки зон временной функциональной невозбудимости после раздражения нервов. Совместная работа с кандидатом физико-математических наук А.В. Холоповым привела к созданию математической модели механизма возникновения нейрогенных аритмий. Эти материалы послужили основой для докторской диссертации Л.В. Розенштрауха «Электрофизиологические механизмы развития аритмий сердца и антиаритмический эффект» (1974 г.).

Став руководителем лаборатории электрофизиологии сердца в ВКНЦ в 1976 году, Л.В. Розенштраух вместе с сотрудниками осуществили целый ряд исследований, носивших новаторский характер. В частности, были впервые проведены исследования по ионной проводимости в изолированных кардиомиоцитах с помощью метода внутриклеточного диализа. Несколько позднее этот метод был трансформирован и позволил регистрировать активность одиночных ионных каналов, что дало возможность наблюдать за поведением белковых структур, ответственных за перенос ионов через клеточные мембраны кардиомиоцитов. Тогда же в лаборатории была создана уникальная установка, позволяющая регистрировать микросокращения сердечной мышцы, способные определять ее тонус. Была изучена так называемая сложная структура сокращения сердца, определены пути поступления ионов кальция, активатора сокращения, к сократительным белкам. Несколько позже была создана установка, регистрирующая одновременно электрограммы от 250 точек сердца, что дало возможность строить подробные карты распространения возбуждения по сердцу и проводить его детальный анализ.

Научные исследования Л.В. Розенштрауха носят фундаментальный характер и достойно оценены научной общественностью и Правительством страны. Работа, выполненная совместно с лабораторией профессора В.А. Сакса и посвященная проблемам внутриклеточного транспорта энергии,

признана Открытием СССР (диплом № 187, авторы — В.А Сакс, В.Н. Смирнов, Л.В. Розенштраух, Е.И. Чазов).

В 1978 году за цикл работ по исследованию клеточных и молекулярных механизмов деятельности сердечной мышцы в норме и при патологии Л.В. Розенштраух (в числе других ученых) удостоен Государственной премии СССР в области науки и техники.

В конце 70-х годов возглавляемая Л.В. Розенштраухом лаборатория электрофизиологии в дополнение к изучению фундаментальных вопросов физиологии и электрофизиологии сердца активно включилась в работы прикладного характера, связанные, в частности, с созданием новых лекарственных препаратов. Плодотворно развивалось сотрудничество с Институтом фармакологии АМН СССР по созданию первых оригинальных антиаритмических препаратов из фенотиазинов. Совместная работа увенчалась большим успехом: были созданы и внедрены в клиническую практику два новых антиаритмических препарата фенотиазинового ряда — этмозин и этацизин. За создание этих препаратов группе авторов, в числе которых был и Л.В. Розенштраух, в 1986 году присуждена Государственная премия СССР в области науки и техники.

Кроме того, исследования по созданию новых лекарственных препаратов были продолжены совместно с Центром по химии лекарственных средств. В результате 20-летнего труда создан и внедрен в клиническую практику оригинальный антиаритмический препарат нибентан. За эту работу Л.В. Розенштраух вместе с группой химиков, фармакологов и клиницистов удостоены Государственной премии РФ за 2003 год в области науки и техники.

Совместно с Центром по химии лекарственных средств был создан и внедрен в практику здравоохранения еще один лекарственный препарат — проксадолол. Наконец, Л.В. Розенштраухом и его сотрудниками был исследован и испытан новый препарат ниферидил (рефралон), чрезвычайно эффективный при самом распространенном типе нарушений ритма сердца – мерцании предсердий.

Леонид Валентинович автор более 250 печатных работ. Он – главный редактор журнала «Успехи физиологических наук», член редакционных коллегий журналов «Кардиология», «Кардиологический вестник» и «Природа». Является членом престижных международных научных комиссий.

В 2016 году Л.В. Розенштраух был награжден Золотой медалью имени И.П. Павлова, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» 2-ой степени.

Глубокоуважаемый Леонид Валентинович! От всего сердца поздравляем Вас с юбилеем! Желаем Вам крепкого здоровья и научных успехов!

*Редакционная коллегия журнала
«Кардиологический вестник»*

К 80-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН СМИРНОВА ВЛАДИМИРА НИКОЛАЕВИЧА

OF THE 80TH ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF RAS SMIRNOV V.N.



17 мая 2017 года доктору медицинских наук, профессору, академику РАН Владимиру Николаевичу Смирнову исполнилось 80 лет.

Родился Владимир Николаевич в Челябинске. После окончания Ленинградского государственного университета в 1959 г. Смирнов В.Н. работал в Институте медицинской радиологии Академии медицинских наук СССР в Обнинске. С 1968 по 1973 гг. он заведовал отделом биохимии Центральной научно-исследовательской лаборатории 4-го Главного управления Министерства здравоохранения СССР, где проявил себя талантливым учёным и прекрасным организатором. В 1973 г. в институте кардиологии им. А.Л. Мясникова была организована лаборатория метаболизма миокарда, руководителем которой стал Владимир Николаевич. Большая научная активность и высокие достижения лаборатории принесли организованному в 1975 г. Всесоюзному кардиологическому научному центру (ВКНЦ) государственные награды СССР. В 1981 г. Смирнов В.Н. возглавил созданный в составе ВКНЦ институт экспериментальной кардиологии. Под его руководством за относительно короткое время институт занял ведущие позиции в изучении патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и разработке новых методов их лечения.

Научные интересы В.Н. Смирнова охватывают различ-

ные области биологии и медицины. На протяжении многих лет руководимый В.Н. Смирновым коллектив изучал фундаментальные аспекты биологии сосудистой стенки и клеточно-молекулярные основы патогенеза атеросклероза. В ходе исследований были разработаны уникальные методы моделирования процессов межклеточного взаимодействия при атеросклерозе *in vitro* и *in vivo*, позволившие получить новые данные, внесшие существенный вклад в современную концепцию атерогенеза. Важные научные результаты были получены при исследовании механизмов развития морфологической и функциональной гетерогенности эндотелиальной выстилки магистральных артерий человека в постнатальном онтогенезе и при атеросклерозе, а также в ходе изучения этиологической роли вирусов в раннем атерогенезе. Особый вклад в становлении современных представлений о клеточных механизмах развития атеросклероза у человека вносят данные о репопуляции интимы аорты клетками-предшественниками гематогенного происхождения с последующим возникновением очагов эктопического кроветворения в ходе формирования атеросклеротического поражения.

Была сформулирована концепция об участии стромальных стволовых клеток в генезе атеросклероза, и на ее основе предложен диагностический тест, позволяющий оценить степень риска сосудистых осложнений. В последние годы отработаны методы культивирования мезенхимальных стволовых клеток человека, проведено их иммунофенотипирование и показана их способность к дифференцировке в адипоциты, остеобласты и нейроноподобные клетки. Отработан метод вирусного переноса генов в костно-мозговые клетки-предшественники *ex vivo*. Полученные приоритетные результаты по трансдукции этих клеток с помощью лентивирусных векторов *in vitro* вносят значительный вклад в решение проблемы переноса генов в стволовые клетки.

Научную деятельность В.Н. Смирнов сочетает с педагогической, научно-издательской и общественной работой. В 1990 г. он создал кафедру молекулярной биологии и медицинской биотехнологии в Российском медицинском университете им. Н.И. Пирогова. Под его руководством подготовлено и защищено 11 докторских и более 40 кандидатских диссертаций.

Он – автор более 350 научных публикаций. В.Н. Смирнов является членом редколлегии журналов «Молекулярная биология», «Current opinion in Lipidology», «Molecular and cellular biochemistry», координатором сотрудничества Россия-США по разделу «Атеросклероз человека», председателем секции стран СНГ Международного общества по изучению атеросклероза.

Научно-педагогическая, организационная и общественная деятельность В.Н. Смирнова получила широкое признание, что нашло отражение в присуждении ему почетных званий лауреата государственных (1978 г., 1985 г.) и Ленинской (1982 г.) премий, награждении орденом «Знак Почета», орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, а также в избрании его членом РАН (2013 г.).

Уважаемый Владимир Николаевич! От всей души поздравляем Вас с юбилеем! Желаем Вам здоровья, благополучия и научных успехов!

*Редакционная коллегия журнала
«Кардиологический вестник»*

К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



OF THE 30TH ANNIVERSARY OF THE EXPERIMENTAL PRODUCTION OF BIOMEDICAL PREPARATIONS OF THE RUSSIAN CARDIOLOGY RESEARCH AND PRODUCTION COMPLEX

Экспериментальное производство медико-биологических препаратов (ЭПМБП) было основано в 1987 году как структурное подразделение Российского кардиологического научно-производственного комплекса Министерства здравоохранения РФ (первоначально – Всесоюзного кардиологического научного центра Академии медицинских наук СССР).

Идея объединить в одном учреждении клинику (институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова), науку (институт экспериментальной кардиологии) и производство лекарственных препаратов (ЭПМБП) принадлежит основателю Комплекса, академику и лауреату Нобелевской премии мира Евгению Ивановичу Чазову.

Прошедшее время доказало синергетический эффект от взаимодействия и взаимодополнения трех указанных функционалов, объединенных на базе государственного учреждения Министерства здравоохранения РФ. Уже в 1990 году Экспериментальное производство дало практическую отдачу при проведении экспериментальных, опытно-промышленных и технологических работ ученых РКНПК.

Изначально ЭПМБП специализируется на выпуске жидких форм лекарственных препаратов в ампулах и флаконах, включая их лиофилизированные формы.

Сегодня ЭПМБП выпускает уникальные лекарственные препараты, «с нуля» созданные в стенах Кардиоцентра: Пуrolазу, Рефралон, Гемазу.

Помимо уникальных инновационных препаратов Экспериментальное производство выпускает высококачественные препараты Аперомид, Даларгин, Динисорб, Карнитина хлорид.

На контрактной основе со своими многолетними партнерами ЭПМБП выпускает препараты Аллокин альфа, Ацизол, Глутоксим, Добутамин-МР, Неовир, Моликсан и другие.

Востребованными услугами Экспериментального предприятия являются НИОКР в области молекулярной биологии, медицинской биохимии и генетики.

ЭПМБП оснащено высокоэффективным современным оборудованием таких фирм как Uhlmann, Bosch, Edwards, Finn-Agua, Glatt, Manesty, Siemens, CAM, Tofflon, которое позволяет изготавливать до 30 миллионов ампул и до 7 миллионов флаконов лекарственной продукции в год.

Особое место на ЭПМБП занимает служба контроля качества (СКК), включающая в себя контрольно-аналитическую

и микробиологическую лаборатории. Лаборатории оснащены современными аналитическими приборами и оборудованием известных фирм: Hewlett Packard, Beckman, Shimadzu, Sartorius, Radiometer, Perkin, Elmer, Erweka и др., которые позволяют производить контроль параметров качества выпускаемых препаратов в соответствии с современными требованиями Государственной фармакопеи России и Фармакопей ведущих стран-производителей лекарственных препаратов.

С 2000 г. ЭПМБП аттестовано на соответствие требованиям международного стандарта качества ISO 3001-94 и российского стандарта систем качества ГОСТ Р ИСО 9001-96.

В настоящее время ЭПМБП продолжает активно сотрудничать с учеными РКНПК в создании новых препаратов, не имеющих аналогов в мире – Оксаком (донатор оксида азота), Нейропептид FF, Инграмон, Корвиан, Плазмин, Юпикор, Метилин и др.

На ЭПМБП запущен комплексный процесс реконструкции при экспертном сопровождении ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Минпромторга России, который позволит в ближайшее время соответствовать предприятию строгим международным требованиям надлежащей производственной практики GMP.

Завод успешно сотрудничает с ведущими российскими фармацевтическими компаниями: Татхимфармпрепараты, Штада, Канонфарма, ГК Фармэко, ЦВ Протек, Катрен и многими другими.

По данным на начало 2017 года:

- на предприятии трудится 119 человек, более половины из которых имеют стаж работы на ЭПМБП 10 и более лет;
- за все время работы завод не получил ни одной рекламации по качеству выпущенной продукции.

За выпуск качественной, доступной и социально-значимой продукции коллектив предприятия отмечен различными отечественными и международными наградами.

Редакционная коллегия журнала «Кардиологический вестник» сердечно поздравляет сотрудников Экспериментального производства медико-биологических препаратов Российского кардиологического научно-производственного комплекса со знаменательной датой и желает благополучия и дальнейшего процветания.

ИНФОРМАЦИЯ О XIII ВСЕРОССИЙСКОМ КОНГРЕССЕ «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ 2017 КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА», КОТОРЫЙ СОСТОЯЛСЯ В ГОРОДЕ УФЕ 22-24.03.2017 ГОДА

INFORMATION ABOUT THE XIII RUSSIAN CONGRESS "ARTERIAL HYPERTENSION 2017 AS THE INTERDISCIPLINARY PROBLEM", UFA, 22-24.03.2017



С 22 по 24 марта 2017 года в г. Уфе состоялся XIII Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема».

Организаторами выступили Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, Республиканский кардиологический центр, Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Европейское общество по артериальной гипертензии, Международное общество по артериальной гипертензии, общество специалистов по неотложной кардиологии, общество специалистов по изучению лёгочной гипертензии, национальное общество по изучению атеросклероза, национальное общество по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда, общероссийская общественная организация «Российское общество сомнологов».

В рамках Конгресса обсуждались вопросы эпидемиологии артериальной гипертензии, особенности терапии АГ в различных группах пациентов, технологии лабораторной диагностики и методов функциональной диагностики в кардиологической практике, новых направлений липидснижающей

терапии у больных с АГ с атеросклеротическим поражением, АГ у больных с нарушением эндокринной системы, патологии дыхательной системы, национальные и международные рекомендации по диагностике и лечению АГ, новой междисциплинарной проблеме – кардиоонкологии, легочной гипертензии и метаболического синдрома, а также вопросы снижения заболеваемости и смертности населения от АГ и ее осложнений.

В течение трех дней на Конгрессе были проведены пленарное заседание, 34 секционных заседания, прочитано более 130 докладов, кроме того организованы выставки фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования.

Целью проведения Конгресса явилось консолидирование всего сообщества специалистов в области артериальной гипертензии для обмена последней профессиональной информацией в сфере повышения качества оказания медицинской помощи больным артериальной гипертензией и снижения заболеваемости и смертности населения от данного заболевания и его осложнений. Конгресс собрал на одной площадке ведущих российских ученых кардиологов, неврологов, эндокринологов.

В пленарном заседании приняли участие директор Департамента социальной политики Аппарата Правительства Республики Башкортостан Гарифуллина З.Н., первый заместитель министра здравоохранения Республики Башкортостан Мингазов Н.Н., главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава РФ академик РАН Чазова И.Е., главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава РБ Николаева И.Е., председатель Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению Омеляновский В.В. и другие.



Участников и гостей конгресса приветствовала Чазова И.Е. Она подчеркнула высокий уровень организации кардиологической помощи в регионе и поблагодарила республику за поддержку в организации данного мероприятия. Отметила, что за последние пять лет в регионе наметилась положительная тенденция снижения смертности от болезней системы кровообращения. Значимую роль в этом сыграло внедрение трехуровневой системы оказания медицинской помощи, четкая организация маршрутизации больных с острой сосудистой патологией. К тому же, в республике успешно функционируют региональные и первичные сосудистые центры, постоянно внедряются новые методы профилактической работы с населением, продолжается совершенствование и развитие специализированной высокотехнологичной медицинской помощи больным кардиологического профиля.

По словам Николаевой И.Е., в Республиканском кардиологическом центре проводятся все современные высокотехнологичные виды операций, начиная от ангиопластики и коронарографии, заканчивая пересадкой сердца и сложнейшими гибридными вмешательствами. Отмечено, что на сегод-



няшний день в Башкортостане проведено 13 трансплантаций сердца. В своем выступлении главный специалист-кардиолог республики акцентировала внимание на использовании в ра-

боте кардиослужбы информационных технологий. Она отметила функции РМИАС, организацию передачи в электронном виде ЭКГ, работу Логистического центра, телемедицины и Центра удаленных консультаций. Особое внимание уделяется профилактической работе, направленной на раннее выявление заболеваний сердца. Основная цель всей деятельности службы – это снижение смертности от болезней системы кровообращения, улучшение качества жизни больных, увеличение доступности специализированной помощи.

В завершение пленарного заседания состоялась церемония вручения высших наград Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. В номинации «Лучшая клиника» победителем признан ГБУЗ Республиканский кардиологический центр (Республики Башкортостан). Премия была вручена главному внештатному специалисту-кардиологу Республики Башкортостан, главному врачу кардиоцентра Ирине Евгеньевне Николаевой.



В работе Конгресса приняли участие около 1500 специалистов, в том числе делегаты из 33 городов России (Москвы, Новосибирска, Томска, Екатеринбурга, Казани, Симферополя, Оренбурга, Челябинска, Н. Новгорода, Самары и других городов РФ). Темы, обсужденные на Конгрессе, актуальны для современного здравоохранения и представили интерес для специалистов различного профиля. Среди делегатов Конгресса были врачи первичного звена, кардиологи, врачи функциональной диагностики, гериатры, неврологи, эндокринологи, урологи, представители отечественной академической науки, профессора профильных кафедр вузов РФ и организаторы здравоохранения.

Также, в рамках Конгресса состоялся Пленум Российского медицинского общества по артериальной гипертонии с участием главных внештатных специалистов-кардиологов субъектов РФ, руководителей профильных кафедр вузов РФ и руководителей региональных сосудистых центров.

В целом работа XIII Всероссийского Конгресса «Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема» прошла на высоком организационном уровне, была выполнена вся научная программа. Специалисты регионов имели уникальную возможность обсудить «наболевшие» проблемы в процессе непосредственного общения друг с другом и выслушать экспертное мнение ведущих ученых страны.

Несомненно, что работа Конгресса будет содействовать дальнейшему совершенствованию системы оказания медицинской помощи населению при сердечно-сосудистых заболеваниях, выработке общего понимания задач дальнейшего развития и взаимодействия учреждений здравоохранения, ученых и врачей-практиков.

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ДАТА	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Май 2017			
Всероссийская научно-практическая конференция (57 ежегодная сессия РКНПК)	Москва, Россия	31.05.2017-1.06.2017	http://event.cardioweb.ru/konferentsii/2017/97-vserossijskaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-57-ezhegodnaya-sessiya-rknpk.html
Июнь 2017			
«Школа по проблемам хронической сердечной недостаточности»	Нижний Новгород, Россия	01.06.2017-02.06.2017	http://www.scardio.ru/events/page2/?year=2017
VII Всероссийский съезд аритмологов	Москва, Россия	01.06.2017-03.06.2017	http://www.mediexpo.ru/calendar/forums/vsa-2017/index/
X Юбилейная международная конференция «Профилактическая кардиология 2017»	Москва, Россия	15.06.2017-16.06.2017	http://www.scardio.ru/events/h_yubileynaya_mezhdunarodnaya_konferenciya_profilakticheskaya_kardiologiya__2017/
27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection	Milan, Italy	16.06.2017-19.06.2017	http://www.esh2017.eu/
Конференция CSI Foundation "Визуализация и инновации 2017"	Франкфурт, Германия	28.06.2017-01.07.2017	http://www.csi-congress.org/index.php
CSI Foundation "Визуализация и инновации 2017"	Франкфурт, Германия	28.06.2017-01.07.2017	http://www.csi-congress.org/index.php
8й Международный симпозиум по асимметричному диметиларгинину (ADMA 2017)	Гамбург, Германия	29.06.2017-01.07.2017	https://www.uke.de/english/departments-institutes/institutes/clinical-pharmacology-and-toxicology/event-adma-2017/index.html
Cardio Update Europe 2017	Прага Чехия	29.06.2017-01.07.2017	https://cardio-update-europe.eu/
Июль 2017			
CPPEI 2017 – 2nd Congress of Cardiovascular Prevention in Pre-Elderly and Elderly Individuals	Вена, Австрия	07.07.2017-09.07.2017	http://www.cardioelderly.org/
ESC in Singapore	Сингапур	13.07.2017-15.07.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-science-in-your-country/Global-scientific-activities/Middle-East/Abu-Dhabi-UAE
Август 2017			
ESC Congress 2017	Барселона, Испания	26.08.2017-30.08.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress
Сентябрь 2017			
27 Всемирный конгресс кардиоваскулярных и торакальных хирургов	Астана, Казахстан	01.09.2017-03.09.2017	http://www.wscts2017.com/en/home
CSI-UCSF 2017		08.09.2017-09.09.2017	http://www.csi-congress.org/csi-ucsf.php?go=0
2017 ESH Summer School	Snagov, Romania	09.09.2017-15.09.2017	http://www.eshonline.org/meetingevents/summer-school/
V Евразийский конгресс кардиологов	Бишкек, Кыргызская республика	11.09.2017-12.09.2017	http://eurasian.cardioweb.ru/index.html
International Conference & Expo on Heart Surgery 2017	San Antonio, Texas, USA	21.09.2017-22.09.2017	http://heartsurgery.cmesociety.com/
NEUROCARD 2017	Belgrade, Serbia	22.09.2017-23.09.2017	http://www.scardio.ru/content/activities/2017/Flyer.Neurocard%202017.doc.pdf
PCR LONDON VALVES 2017	London, UK	24.09.2017-26.09.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/PCR-London-Valves

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ДАТА	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
Сентябрь 2017			
CARDIOVASCULAR DEVELOPMENT MEETING 2017	Padua, Italy	28.09.2017-30.09.2017	http://www.escardio.org/Congresses-&-Events/Working-group-events/Cardiovascular-Development-Meeting
Октябрь 2017			
VII СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ СФО	Омск, Россия	05.10.2017-07.10.2017	http://www.scardio.ru/events/vii_sezd_kardiologov_sfo_budushee_zhazhivaemogo_pacientorientirovannoy_kardiologiyey_sovmestno_s_vii_vserossiyskoy_nauchnoprakticheskoy_konferenciyei_aktualnye_voprosy_vnutrenney_patologii_displaziyi_soedinitelnoy_tkani/
III Российский конгресс лабораторной медицины	Москва, Россия	11.10.2017-13.10.2017	http://www.scardio.ru/events/iii_rossiyskiy_kongress_laboratornoy_mediciny/
Great Wall International Congress of Cardiology in 2017 (GW-ICC)	Beijing, China	12.10.2017-15.10.2017	http://en.gw-icc.org/
ICCAD 2017	Venice, Italy	15.10.2017-17.10.2017	http://web.emtact.com/r.ashx?h=http%3a%2f%2fwww.iccadcongress.com%2f%3futmsource%3dNewsletters%26utm_medium%3demail%26utm_campaign%3dNewsletterNov01&l=3570885&d=IK8-sxJ1LVAj1PxWbrDFRdOMyLpAGFhP
Российский национальный конгресс кардиологов 2017	Санкт-Петербург, Россия	24.10.2017-17.10.2017	http://www.scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2017/
Ноябрь 2017			
4th European Congress on eCardiology and eHealth	Berlin, Germany	08.11.2017-10.11.2017	http://www.e-cardiohealth.com/
AHA's Scientific Sessions 2017	Anaheim, California	10.11.2017-15.11.2017	http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/MeetingsLiveCME/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp
9й Ежегодный международный конгресс кардиологов ВIT (ICC-2017)	Сингапур	15.11.2017-17.11.2017	http://www.bitcongress.com/icc2017/default.asp
Annual Conference on Hypertension & Cardio Metabolism	Atlanta, USA	16.11.2017-17.11.2017	http://hypertension.cmesociety.com/
X Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2017»	Москва, Россия	22.11.2017-24.11.2017	http://cardioweb.ru/conferentions/item/778
6-я межрегиональная конференция «Актуальные вопросы профилактики внезапной сердечной смерти»	Брянск, Россия	24.11.2017	http://www.scardio.ru/events/6ya_mezhregionalnaya_konferenciya_aktualnye_voprosy_profilaktiki_vnezapnoy_serdechnoy_smerti/
Декабрь 2017			
The ICI Meeting 2017 - Innovations in Cardiovascular Interventions	Tel Aviv, Israel	03.12.2017-05.12.2017	http://www.scardio.ru/events/the_ici_meeting_2017_innovations_in_cardiovascular_interventions/
Научно-практический форум «Российская неделя здравоохранения-2017»	Москва, Россия	04.12.2017-08.12.2017	http://www.scardio.ru/events/nauchnoprakticheskij_forum_rossiyskaya_nedelya_zdravoohraneniya2017/
Всероссийская научно-практическая конференция с конкурсом работ молодых ученых «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза»	Кемерово, Россия	07.12.2017-08.12.2017	http://www.scardio.ru/events/vserossiyskaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_s_konkursom_rabot_molodyh_uchenyh_aktualnye_problemy_dislipidemiy_i_ateroskleroza/
V Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия»	Москва, Россия	13.12.2017-14.12.2017	http://cardioweb.ru/conferentions/item/779

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 (сокращённый 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. Объём резюме должен быть не более 300-350 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объём оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объём 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 во-

проса 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. За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы. Если в литературной ссылке допущены явные неточности или она не упоминается в тексте статьи, редакция оставляет за собой право исключить ее из списка.

С целью повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи – смысловая транслитерация (перевод). При этом желательно, чтобы фамилии и инициалы авторов были написаны так, как автор уже цитируется в английском варианте, чтобы не было путаницы. Если транслитерация не совпадает с таким написанием, фамилия должны быть исправлены не по транслитерации.

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 «at al»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

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.

По требованию международных баз данных в конце литературной ссылки англоязычной и русскоязычной (где имеется) необходимо проставлять цифровой идентификатор объекта – индекс DOI – для повышения востребованности и цитируемости научных работ.

Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation – NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия зарубежных периодических изданий может быть представлены сокращенно, их можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

Названия российских изданий НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ необходимо писать полностью без сокращения для обеспечения цитирования в международных базах данных.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

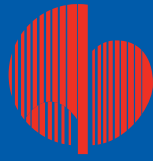
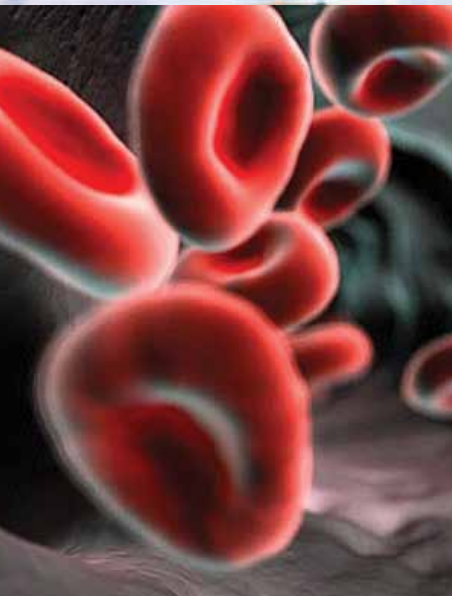
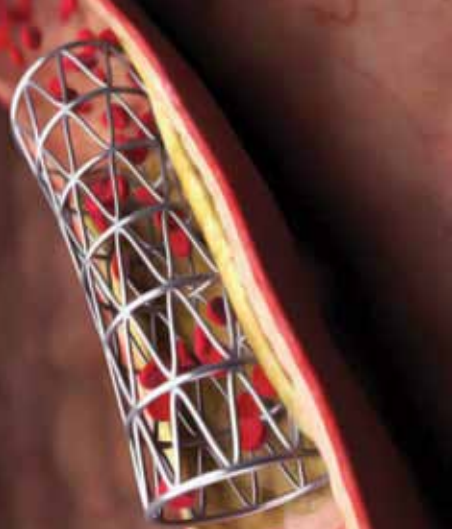
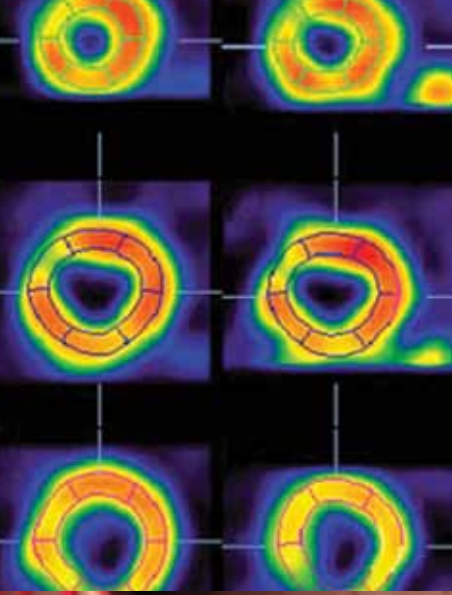
1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23. / Chazova I.Ye., Avdeev S.N., Tsareva N.A. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapevtichesky arhive 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. Bonow R. O. New insights into the cardiac natriuretic peptides. Circulation. 1996. Vol. 93(11). P. 1946-1950. doi: 10.1161/01.CIR.93.11.1946.

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998. / Voloshin A.I., Subbotin Y.K. Illness and health: two sides of the adaptation. M.: Medicine, 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. / Nozdrachëv A. D. Functional morphology of the cardiovascular system. Diseases of the cardiovascular system / Ed. Chazov Ye. I. M.: Medicine, 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

Общество специалистов по неотложной кардиологии



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2017

X Всероссийский форум

**22-24 ноября 2017 г.
г. Москва**

Тезисы принимаются до 1 сентября 2017 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

Аллопуринол-ЭГИС

аллопуринол 100 мг N50, 300 мг N30

Лидер среди препаратов для снижения мочевой кислоты в крови^{1,2}



Уровни мочевой кислоты:
мужчины 210-420 мкмоль/л
женщины 150-350 мкмоль/л



Торговое название: Аллопуринол-ЭГИС. **Международное непатентованное название:** аллопуринол
Фармакотерапевтическая группа: противоподагрическое средство – ксантиноксидазы ингибитор. **КОД АТХ:** M04AA01
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Фармакодинамика: Аллопуринол является структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол, а также его основной активный метаболит – оксипуринол, ингибируют ксантиноксидазу – фермент, обеспечивающий преобразование гипоксантина в ксантин, и ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол уменьшает концентрацию мочевой кислоты как в сыворотке крови, так и в моче. Тем самым он предотвращает отложение кристаллов мочевой кислоты в тканях и (или) способствует их растворению. Помимо подавления катаболизма пуринов у некоторых (но не у всех) пациентов с гиперурикемией, большое количество ксантина и гипоксантина становится доступно для повторного образования пуриновых оснований, что приводит к угнетению биосинтеза пуринов *de novo* по механизму обратной связи.

ПОКАЗАНИЯ. Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагра, кожные тофусы, нефритизис) или предполагаемом клиническом риске их накопления (например, лечение злокачественных новообразований может осложняться развитием острой мочекислотной нефропатии). К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся: - идиопатическая подагра; - мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты); - острая мочекислотная нефропатия; - опухольевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии; - определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты, например, пониженная активность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (включая синдром Леша-Найхана), пониженная активность глюкозо-6-фосфатазы (включая гликогенозы), повышенная активность фосфорибозил-пирофосфатазы, повышенная активность фосфорибозил-пирофосфат-амидотрансферазы, пониженная активность аденин-фосфорибозилтрансферазы. Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксиадениновых (2,8-ДГА) конкрементов в связи с пониженной активностью аденин-фосфорибозилтрансферазы. Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), первичный (идиопатический) гемохроматоз, бессимптомная гиперурикемия, острый приступ подагры, беременность, период лактации, детский возраст до 3-х лет. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать препарат. *С осторожностью:* хроническая почечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, артериальная гипертензия, детский возраст (до 14 лет назначают только во время цитостатической терапии лейкозов и др. злокачественных заболеваний, а также симптоматического лечения ферментных нарушений). *Беременность и лактация.* В настоящее время данных по безопасности терапии аллопуринолом в период беременности недостаточно, хотя этот препарат широко применялся в течение долгих лет без явных неблагоприятных

последствий. Беременным женщинам не следует принимать таблетки Аллопуринол-ЭГИС, за исключением тех случаев, когда не существует менее опасного альтернативного лечения и заболевание составляет больший риск для матери и плода, нежели прием препарата.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутри. Препарат следует принимать после еды, запивая большим количеством воды. Суточный объем мочи должен быть более 2 л, а реакция мочи нейтральная или слабощелочная. Суточную дозу более 300 мг необходимо делить на несколько приемов.

Взрослые пациенты. Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов рекомендуется использовать аллопуринол в начальной дозе 100 мг один раз в день. Если этой дозы недостаточно для того чтобы должным образом снизить уровень мочевой кислоты в сыворотке крови, то суточную дозу препарата можно постепенно увеличивать по 100 мг до достижения желаемого эффекта. При повышении дозы аллопуринола каждые 1-3 недели необходимо определять концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови. При подборе дозы препарата рекомендуется использовать следующие режимы дозирования. Рекомендованная доза препарата при легком течении заболевания составляет 100-200 мг в сутки, при среднетяжелом течении - 300-600 мг в сутки, а при тяжелом течении - 700-900 мг в сутки. Если при расчете дозы исходить из массы тела пациента, то доза аллопуринола должна составлять от 2 до 10 мг/кг/сутки.

Дети. От 10 до 15 лет - назначают по 10-20 мг/кг/сут или 100-400 мг в день. Суточная доза препарата не должна превышать 400 мг. От 3-х до 10 лет - по 5-10 мг/кг/сут

Рекомендации по мониторингу. Для коррекции дозы препарата необходимо с оптимальными интервалами оценивать концентрацию солей мочевой кислоты в сыворотке крови, а также уровень мочевой кислоты и уратов мочи.

ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки по 100 мг. По 50 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению. Таблетки по 300 мг: По 30 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

СРОК ХРАНЕНИЯ. 5 лет. Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ. Аллопуринол-ЭГИС таблетки 100 мг: хранить при температуре не выше 30°C.

Аллопуринол-ЭГИС таблетки 300 мг: хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Аллопуринол-ЭГИС
2. Россия, IMS, август 2016

РН: П № 012684/01

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 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



ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России
Экспериментальное производство медико-биологических препаратов

1987 2017

30 лет
безупречной работы

ВСЕ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ СЕРДЦА!

КАЧЕСТВО ОТ ГОСУДАРСТВЕННОГО ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

ПУРОЛАЗА® (фибринолитическое средство III поколения)

РЕФРАЛОН® (инновационный антиаритмик III класса)

ДИНИСОРБ® (вазодилататор)

ДАЛАРГИН (регуляторный пептид)

КАРНИТИНА ХЛОРИД (метаболик)



www.КардиоФарма.рф
Москва, 3-я Черепковская ул., д.15а

www.CardioPharma.ru
(495) 414-61-95