

# КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№3, 2015

Том X

Главная тема номера:  
**ХРОНИЧЕСКАЯ  
ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**



ISSN 2077-6764

# АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ  
КОНТРОЛЬ АД<sup>1,2</sup>



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ<sup>5,7</sup>



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ  
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ<sup>3</sup>



ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА<sup>5,6</sup>



УМЕНЬШЕНИЕ  
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ<sup>8</sup>



БЕЗОПАСЕН  
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ<sup>9</sup>



УСИЛИВАЕТ  
ЛЮБУЮ  
АГ-ТЕРАПИЮ<sup>4</sup>

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

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

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

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

Регистрационный номер П № 015249/01



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

На правах рекламы



Кардиологический  
Вестник  
Kardiologicheskij  
Vestnik

№ 3' 2015  
Том XI

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО  
КОМПЛЕКСА

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

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

Представлен в Российском  
индексе научного цитирования.  
Импакт фактор журнала – 0,381.

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

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

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

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

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

Адрес для подачи статей  
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано:  
«Комплект Сервис»  
Подписной индекс  
«Пресса России»: 29573

Подписано в печать 04.09.2015г.

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР**

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

**EDITOR-IN-CHIEF**

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

**ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ**

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

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

**EXECUTIVE SECRETARY**

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**ASSOCIATE EDITORS**

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

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)

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА (клинические рекомендации)** 3

Список сокращений и условных обозначений 4  
Основные документы, которые были использованы при подготовке рекомендаций по диагностике и лечению хронической ИБС 5

1. ВВЕДЕНИЕ 5  
2. ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС 7  
3. ЛЕЧЕНИЕ 17  
4. ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС У НЕКОТОРЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ 27  
5. ТРУДОСПОСОБНОСТЬ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 32  
ПРИЛОЖЕНИЕ 33

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

*В.А. Азизов, Э.М. Хатамзаде*  
СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ 34

*Г.Н. Бакашвили, Р.В. Атанесян, Ю.Г. Матчин*  
РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕНТИРОВАНИЯ ВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТЕНТА «MGUARD» У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ 40

*О.Л. Барбараш, Т.А. Мулерова, М.Ю. Огарков, Г.В. Артамонова*  
КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КОРЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ШОРЦЕВ 46

*Е.В. Гуськова, Е.П. Панченко, А.Л. Комаров, А.Б. Добровольский, А.Д. Деев, Е.В. Титаева, А.Н. Сторожилова, А.Н. Самко*  
ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И ПРОГНОЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ГЕМОРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ 54

*А.А. Черняев, С.Н. Наконечников, А.А. Демидов*  
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ 64

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

*А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, П.М. Лепилин, Р.С. Акчурин*  
ПРЯМАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНОГО 62 ЛЕТ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ КОРОНАРИТОМ 70

**ОБЗОР**

*О.Д. Остроумова, О.В. Бондарец, Т.Ф. Гусева, И.И. Копченев, Е.А. Смолярчук*  
УТРЕННИЕ ПОДЪЕМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КАНДЕСАРТАНА В ИХ КОРРЕКЦИИ 76

*А.М. Намитокон, В.К. Зафираки, Е.Д. Космачева, В.А. Порханов*  
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ 82

*В.И. Капелько*  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ XXXIII КОНФЕРЕНЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ СЕКЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ СЕРДЦА 88

**КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ** 94  
**ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ** 95

**DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE (clinical guidelines)** 3

Abbreviations 4  
Main source documents 5

1. INTRODUCTION 5  
2. DIAGNOSIS OF ISCHEMIC HEART DISEASE 7  
3. TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE 17  
4. SOME FEATURES OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASES IN SELECTED GROUPS OF PATIENTS 27  
5. WORKING ABILITY AND OUTPATIENT FOLLOW-UP 32  
APPENDIX 33

**ORIGINAL ARTICLES**

*V.A. Azizov, E.M. Hatamzade*  
THE MODERN CHARACTERISTIC OF AGE DYNAMICS OF MORTALITY OF THE POPULATION OWING TO BLOOD CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN AZERBAIJAN 34

*G.N. Bakashvili, R.V. Atanesyan, Yu.G. Matchin*  
THE RESULTS OF «MGUARD» STENTING IN PATIENTS WITH STENOSIS OF VENOUS GRAFTS AFTER CORONARY BYPASS GRAFTIN 40

*O.L. Barbarach, T.A. Mulerova, M.Yu. Ogarkov, G.V. Artamonova*  
CLINICAL AND GENETIC RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG INDIGENOUS POPULATIONS SHOR 46

*E.V. Guskova, E.P. Panchenko, A.L. Komarov, A.B. Dobrovolsky, A. D. Deev, E.V. Titaeva, A.N. Storozhilova, A.N. Samko*  
HAEMOSTATIC FACTORS AND PROGNOSIS OF THROMBOTIC AND BLEEDING EVENTS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION 54

*A.A. Chernyaev, S.N. Nakonechnikov, A.A. Demidov*  
THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF PHAGOCYTES AND METABOLIC SYNDROMES 64

**CLINICAL CASE**

*A. Komlev, T. Imaev, P. Lepilin, R. Akchurin*  
CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN 62 Y.O. PATIENT WITH PREVIOUS CORONARITIS 70

**REVIEW**

*O.D. Ostroumova, O.V. Bondarets, T. F. Guseva, I.I. Kopchenov, E.A. Smolarczyk*  
THE MORNING RISE IN BLOOD PRESSURE: CLINICAL IMPLICATIONS AND OPPORTUNITIES OF CANDESARTAN IN THEIR CORRECTION 76

*A.M. Namitokov, V.K. Zafiraki, E.D. Kosmacheva, V.A. Porhanov*  
MEDICAL TREATMENT OF ACCUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 82

*V.I. Kapelko*  
CURRENT STATE OF EXPERIMENTAL HEART RESEARCH (PROCEEDINGS OF THE XXXIII CONFERENCE OF THE EUROPIAN SECTION OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART RESEARCH) 88

**INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES** 94  
**INSTRUCTION FOR AUTHORS** 95

## Клинические рекомендации

# Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца\*

## Clinical guidelines

# Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease

### **Авторы (рабочая группа по подготовке текста рекомендаций):**

председатель проф. Ю.А. Карпов, чл.-корр. РАН, проф. В.В. Кухарчук, к.м.н. А.А. Лякишев, проф. В.П. Лупанов, проф. Е.П. Панченко, д.м.н. А.Л. Комаров, д.м.н. М.В. Ежов, проф. А.А. Ширяев, проф. А.Н. Самко, д.м.н. Г.Н. Соболева, к.м.н. Е.В. Сорокин

### **Authors (working group preparing practice guidelines):**

prof. Yu.A. Karpov, head of the working group, prof. V.V. Kukharchuk, MD, PhD, Associated Member of Russian Academy of Medical Sciences, PhD A.A. Lyakishev, prof. V.P. Lupaniv, prof. E.P. Panchenko, MD A.L. Komarov, MD M.V. Ezhov, prof. A.A. Shiryayev, prof. A.N. Samko, MD G.N. Soboleva, PhD E.V. Sorokin

*\*Разработаны экспертами Национального общества по изучению атеросклероза  
Утверждены на заседании Общества специалистов по неотложной кардиологии и профильной комиссии по кардиологии  
29 декабря 2013 года*

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония	МРТ – магнитно-резонансная томография
АД – артериальное давление	МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
АК – антагонисты кальция	МТ – масса тела
АЛТ – аланинаминотрансфераза	НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II	НФА – низкая физическая активность
АСК – ацетилсалициловая кислота	ОБ – окружность бедер
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ОПЭКТ – однофотонная позитронно-эмиссионная компьютерная томография
АТФ – аденозинтрифосфат	ОТ – окружность талии
ББ – β-адреноблокаторы	ОХС – общий холестерин
ББИМ – безболевого ишемия миокарда	САД – систолическое АД
ВС – внезапная смерть	СД – сахарный диабет
ВЭМ – велоэргометрия	СМ ЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
ГЗТ – гормональная заместительная терапия	СМАД – суточное мониторирование АД
ГИ – гиперинсулинемия	СН – сердечная недостаточность
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	СРБ – С-реактивный белок
ГЛП – гиперлипидемия	ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ГМГ-КоА редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза	ТБКА – транслюминальная баллонная коронароангиопластика
ГТГ – гипертриглицеридемия	ТГ – Триглицериды
ГХС – гиперхолестеринемия	ТМЛР – Трансмиокардиальная лазерная ревазуляризация
ДАД – диастолическое АД	УВТ – Ударно-волновая терапия сердца
ДЛП – дислипидемия	УНКП – Усиленная наружная контрапульсация
ДФТ – дозированные физические тренировки	ФВ – фракция выброса
ЖК – жирные кислоты	ФК – функциональный класс
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ФН – физическая нагрузка
ИА – индекс атерогенности	ФР – факторы риска
иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких
ИБС – ишемическая болезнь сердца	ХС ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ИМ – инфаркт миокарда	ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ИМТ – индекс массы тела	ЧКВ – чрескожные коронарные вмешательства
ИР – инсулинорезистентность	ЧПЭС – чреспищеводная предсердная электрическая стимуляция
иЦОГ – ингибиторы циклооксигеназы	ЧСС – частота сердечных сокращений
КАГ – коронарная ангиография	ЭКГ – электрокардиография
КШ – коронарное шунтирование	ЭхоКГ – эхокардиография
ЛЖ – левый желудочек	NO – оксид азота
ЛКА – левая коронарная артерия	NT-BNP – концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
ЛОНП – липопротеиды очень низкой плотности	
Лп(а) – липопротеин а	
МИ – мозговой инсульт	

# Основные документы, которые были использованы при подготовке рекомендаций по диагностике и лечению хронической ИБС

1. Рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК 2008г.
2. Рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза Национального общества по атеросклерозу (НОА), 2012г.
3. Рекомендации по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа (ACC) и Американской ассоциации сердца (АНА) 2012г.
4. Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013г.
5. Результаты Российских и международных регистров, наблюдательных и крупномасштабных клинических исследований по оценке влияния медикаментозного и инвазивного лечения на течение и прогноз хронической ИБС.

## 1. ВВЕДЕНИЕ

### 1.1. Эпидемиология ИБС

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается высокой как по общим, так и по стандартизованным показателям. В значительной степени сердечно-сосудистая смертность обусловлена ИБС. По данным Росстата в 2011г. в стране с диагнозом ИБС находилось под наблюдением 7 млн. 411 тыс. больных, причем впервые в течение года это диагноз был установлен у 738 тыс. пациентов. В том же году диагноз ИБС как причина смерти был указан в 568 тыс. случаях, что составляет 397,4 на 100 тыс. населения. В нашей стране ИБС является самой частой причиной обращаемости взрослых в медицинские учреждения среди всех ССЗ - 28% случаев.

Вместе с тем, реальное количество больных ИБС существенно больше. По данным российского Регистра ОКС почти у половины больных с острой коронарной недостаточностью первым проявлением ИБС является ИМ. Поэтому можно предполагать, что только 40–50% всех больных ИБС знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным.

С возрастом распространенность ИБС и ее наиболее часто встречающейся формой стенокардии увеличивается, а гендерные различия в частоте нивелируются (Таблица 1.).

Ежегодная смертность больных при стабильной стенокардии составляет почти 2%, еще у 2–3% больных ежегодно возникает нефатальный ИМ. Больные с установленным диагнозом стабильной стенокардии умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица без этого заболевания.

Мужчины, страдающие стенокардией, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует.

### 1.2. Определение

Ишемическая болезнь сердца — поражение миокарда, вызванное нарушением кровотока по коронарным артериям.

Поражение коронарных артерий бывает органическим (необратимым) и функциональным (преходящим).

Главная причина органического поражения коронарных артерий — стенозирующий атеросклероз.

Факторы функционального поражения коронарных артерий — спазм, преходящая агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз.

Понятие «ИБС» включает острые преходящие и хронические патологические состояния.

### 1.3. Этиология, факторы риска

В большинстве случаев основными причинами развития ИБС являются стабильный анатомический атеросклеротический и/или функциональный стеноз эпикардиальных сосудов и/или микроциркуляции. Другими причинами ИБС (<5% случаев) являются: врожденные аномалии отхождения коронарных артерий, синдромы Марфана, Элерса-Данло с расслоением корня аорты, коронарные васкулиты при системных заболеваниях и коллагенозах, болезнь Кавасаки и синдром Гурлер, бактериальный эндокардит, передозировка сосудосуживающих препаратов и некоторых наркотических средств, диффузное стенозирование коронарных артерий в пересаженном сердце.

Табл. 1. «Распространенность стенокардии в различных возрастных группах населения»

	Возраст 45–64 лет	Возраст 65–84 лет
Мужчины	4–7%	12–14%
Женщины	5–7%	10–12%

#### Главные модифицируемые факторы риска ИБС:

- Гиперхолестеринемия;
- Артериальная гипертензия;
- Сахарный диабет;
- Курение;
- Низкая физическая активность;
- Ожирение.

#### Немодифицируемые факторы риска ИБС:

- Мужской пол;
- Возраст;
- Отягощенность семейного анамнеза по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Социальные факторы риска, предрасполагающие к массовому распространению ИБС в развивающихся странах: урбанизация, индустриализация, экономическая отсталость населения.

### 1.4. Патогенез хронической ИБС

Ишемия миокарда возникает, когда потребность миокарда в кислороде превышает возможности его доставки по коронарным артериям. Главные механизмы возникновения ишемии:

1. Снижение способности к увеличению коронарного кровотока при повышении метаболических потребностей миокарда (снижение коронарного резерва);

2. Первичное уменьшение коронарного кровотока.

Потребность миокарда в кислороде определяют 3 основных фактора:

- Напряжение стенок левого желудочка;
- Частота сердечных сокращений;
- Сократимость миокарда.

Чем выше значение каждого из этих показателей, тем выше потребление миокардом кислорода.

В клинической практике потребность миокарда в кислороде оценивают по величине «двойного произведения»:  
 $[AD_{\text{сист}}] \times [ЧСС] / 100$

Величина коронарного кровотока зависит от 3 основных факторов:

- Сопrotivления коронарных артерий;
- Частоты сердечных сокращений;
- Перфузионного давления (разность между диастолическим давлением в аорте и диастолическим давлением в левом желудочке).

### 1.5. Течение хронической ИБС

Заболевание может быть в виде стенокардии напряжения, причиной которой может быть стеноз эпикардальных артерий; дисфункция мелких сосудов; вазоконстрикция в области динамического стеноза или стенокардии покоя, причиной которой может быть вазоспазм (локальный или диффузный) в области стеноза эпикардальных артерий; диффузный спазм эпикардальных сосудов; спазма мелких сосудов и комбинации вышеперечисленных причин или бессимптомного течения из-за отсутствия клинических или инструментальных признаков ишемии миокарда и/или дисфункции ЛЖ.

Хроническая ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Выделяют стабильную симптомную или бессимптомную фазы, которые могут прерваться развитием ОКС. Постепенное прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных, а у некоторых — к острым осложнениям (нестабильная стенокардия, ИМ), которые бывают фатальными (внезапная сердечная смерть). Своевременно поставленный диагноз, правильная стратификация риска осложнений, назначение полноценного медикаментозного и, в необходимых случаях, инвазивного лечения — способны улучшить качество жизни и существенно снизить частоту заболеваемости и смертности среди лиц с хроническими формами ИБС.

По данным различных регистров, в общей популяции больных с ИБС ежегодная смертность варьирует в пределах 1,2–2,4%, частота фатальных сердечно-сосудистых осложнений — 0,6–1,4%, нефатальные ИМ случаются с частотой 0,6–2,7% в год. Однако, в субпопуляциях с различными сопутствующими факторами риска эти значения могут существенно различаться. Например, в регистре REACH у лиц с хронической ИБС без обструктивного поражения коронарных артерий ежегодная смертность составила 0,63%, тогда как среди пациентов, перенесших ранее ИМ и страдающих одновременно СД, ежегодная смертность в этом же регистре была значительно выше: 3,8%.



## 2. ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС

### 2.1. Основы диагностики

- Расспрос и сбор анамнеза;
- Физикальное исследование;
- Инструментальные исследования;
- Лабораторные исследования.

### 2.2. Задачи врача в ходе диагностического поиска:

- Поставить диагноз и определить форму ИБС;
- Определить прогноз заболевания — вероятность осложнений;
- Исходя из степени риска, определить тактику лечения (медикаментозное, хирургическое), периодичность и объем последующих амбулаторных обследований.

На практике диагностическая и прогностическая оценки проводятся одновременно, а многие диагностические методы содержат важную информацию о прогнозе.

Степень риска осложнений при хронической ИБС определяют по следующим основным показателям:

- Клиническая картина (выраженность ишемии миокарда) заболевания;
- Анатомическая распространенность и выраженность атеросклероза крупных и средних коронарных артерий;
- Систолическая функция левого желудочка;
- Общее состояние здоровья, наличие сопутствующих заболеваний и дополнительных факторов риска.

### 2.3. Классификации ИБС

Существует несколько классификаций ИБС. В российской клинической практике широко применяется классификация, основанная на Международной Классификации Болезней IX пересмотра и рекомендациях Комитета экспертов ВОЗ (1979 г). В 1984 г с поправками ВКНЦ АМН СССР эта классификация была принята в нашей стране.

#### Классификация ИБС (по МКБ-IX 410—414,418)

1. Стенокардия напряжения:
  - 1.1. Стенокардия напряжения впервые возникшая;
  - 1.2. Стенокардия напряжения стабильная с указанием функционального класса (I–IV);
  - 1.3. Стенокардия напряжения прогрессирующая;
  - 1.4. Стенокардия спонтанная (вазоспастическая, особая, вариантная, Принцметала);
2. Острая очаговая дистрофия миокарда;
3. Инфаркт миокарда:
  - 3.1. Крупноочаговый (трансмуральный) — первичный, повторный (дата);
  - 3.2. Мелкоочаговый — первичный, повторный (дата);
4. Кардиосклероз постинфарктный очаговый;
5. Нарушение сердечного ритма (с указанием формы);
6. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии);

7. Безболевая форма ИБС;
8. Внезапная коронарная смерть.

#### Примечания:

Внезапная коронарная смерть — смерть в присутствии свидетелей, наступившая мгновенно или в пределах 6 часов от начала сердечного приступа.

Впервые возникшая стенокардия напряжения — продолжительность заболевания до 1 мес. с момента появления.

Стабильная стенокардия — продолжительность заболевания более 1 месяца.

Прогрессирующая стенокардия — увеличение частоты, тяжести и продолжительности приступов в ответ на обычную для данного больного нагрузку, уменьшение эффективности нитроглицерина; иногда изменения на ЭКГ.

Спонтанная (вазоспастическая, вариантная) стенокардия — приступы возникают в покое, трудно поддаются действию нитроглицерина, могут сочетаться со стенокардией напряжения.

Постинфарктный кардиосклероз — ставится не ранее, чем через 2 месяца с момента развития инфаркта миокарда.

Нарушение сердечного ритма и проводимости (с указанием формы, степени).

Недостаточность кровообращения (с указанием формы, стадии) — ставится после диагноза «постинфарктный кардиосклероз».

### 2.4. Примеры формулировки диагноза

1. ИБС, атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения впервые возникшая.
2. ИБС, атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения и (или) покоя, ФК IV, желудочковая экстрасистолия. НКО.
3. ИБС. Стенокардия вазоспастическая.
4. ИБС, атеросклероз коронарных артерий. Стенокардия напряжения, функциональный класс III, постинфарктный кардиосклероз (дата), нарушение внутрисердечной проводимости: атриовентрикулярная блокада I степени, блокада левой ножки пучка Гиса. Недостаточность кровообращения II Б стадии.

В Международной Классификации Болезней X пересмотра стабильная ИБС находится в 2 рубриках.

В клинической практике удобнее пользоваться классификацией ВОЗ, поскольку в ней учтены разные формы заболевания. Для статистических нужд в здравоохранении используют МКБ-10.

### 2.5. Формы хронической ИБС

#### 2.5.1. Стенокардия напряжения

##### Симптомы:

**Признаки типичной (несомненной) стенокардии напряжения (все 3 признака):**

- 1) боль в области грудины, возможно с иррадиацией в левую руку, спину или нижнюю челюсть, длительностью

(I00-I99) Класс IX. Болезни органов кровообращения				
	(120–25) Ишеми- ческая болезнь сердца			
		I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца		
			I25.0	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная
			I25.1	Атеросклеротическая болезнь сердца
			I25.2	Перенесенный в прошлом инфаркт миокарда
			I25.3	Аневризма сердца
			I25.4	Аневризма коронарной артерии
			I25.5	Ишемическая кардиомиопатия
			I25.6	Бессимптомная ишемия миокарда
			I25.8	Другие формы ишемической болезни сердца
			I25.9	Хроническая ишемическая болезнь сердца, неуточ- ненная

(I00-I99) Класс IX. Болезни органов кровообращения				
	(120–25) Ишеми- ческая болезнь сердца			
		I20 Стенокардия [грудная жаба]		
			I25.0	Нестабильная стенокардия
			I25.1	Стенокардия с документально подтвержденным спазмом
			I25.8	Другие формы стенокардии
			I25.9	Стенокардия неуточненная

2–5 мин. Эквивалентами боли бывают одышка, ощущение «тяжести», «жжения».

2) Вышеописанная боль возникает во время сильного эмоционального стресса или физической нагрузки;

3) Вышеописанная боль быстро исчезает после прекращения физической нагрузки либо после приема нитроглицерина.

Встречаются атипичные варианты иррадиации (в эпигастральную область, в лопатку, в правую половину грудной клетки). Главный признак стенокардии напряжения — четкая зависимость возникновения симптомов от физической нагрузки.

Эквивалентом стенокардии могут быть одышка (вплоть до удушья), ощущение «жара» в области грудины, приступы аритмии во время физической нагрузки.

Эквивалентом физической нагрузки может быть кризовое повышение артериального давления с увеличением нагрузки на миокард, а также обильный прием пищи.

#### Признаки атипичной (возможной) стенокардии

Диагноз атипичной стенокардии ставится, если у пациента присутствуют любые 2 из 3 вышеперечисленных признаков типичной стенокардии.

#### Неангинозные (нестенокардитические) болевые ощущения в грудной клетке

1) Боли локализуются справа и слева от грудины;

2) Боли носят локальный, «точечный» характер;

3) После возникновения боли продолжаются более 30 минут (до нескольких часов или суток), могут быть постоянными или «внезапно прокалывающими»;

4) Боли не связаны с ходьбой или иной физической нагрузкой, однако возникают при наклонах и поворотах корпуса, в положении лежа, при длительном нахождении тела в неудобном положении, при глубоком дыхании на высоте вдоха;

5) Боли не изменяются после приема нитроглицерина;

6) Боли усиливаются при пальпации грудины и/или грудной клетки по ходу межреберных промежутков.

### 2.5.1.1. Функциональные классы стенокардии

В ходе расспроса, в зависимости от переносимой физической нагрузки, различают 4 функциональных класса стенокардии (по классификации Канадского кардиологического общества).

Табл. 2. Функциональные классы стенокардии

ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
«Латентная» стенокардия. Приступы возникают лишь при экстремальном напряжении	Приступы стенокардии возникают при обычной нагрузке: быстрой ходьбе, подъеме в гору, по лестнице (более 1-2 пролетов), после обильной еды, сильных стрессов	Приступы стенокардии резко ограничивают физическую активность — возникают при незначительной нагрузке: ходьбе в среднем темпе <500 м, при подъеме по лестнице на 1-2 пролета. Изредка приступы возникают в покое	Неспособность к выполнению любой, даже минимальной нагрузки из-за возникновения стенокардии. Приступы возникают в покое. В анамнезе часто ИМ, сердечная недостаточность

### 2.5.1.2. Дифференциальная диагностика при стенокардии напряжения

- Сердечно-сосудистые заболевания: выраженная гипертрофия миокарда при артериальной гипертензии, аортальном стенозе, гипертрофическая кардиомиопатия, коронариты, расслаивающая аневризма аорты, вазоспастическая стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии, перикардит;
- Острые и хронические заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта: рефлюкс-эзофагит, спазм пищевода, эрозивное поражение, язвенная болезнь и опухоли пищевода, желудка и двенадцатипестной кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, холецистит, панкреатит;
- Острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей: острый бронхит, трахеит, бронхиальная астма;
- Заболевания легких: плеврит, пневмония, пневмоторакс, рак легких;
- Травмы и посттравматические заболевания грудной клетки, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника с корешковым синдромом;
- Психогенные расстройства: нейроциркуляторная дистония, гипервентиляционный синдром, панические расстройства, психогенная кардиалгия, депрессия;
- Межреберная невралгия, миалгия;
- Артрит грудинно-реберных суставов (синдром Титце);
- Острые инфекционные заболевания (опоясывающий герпес).

### 2.5.2. Безболевая ишемия миокарда

Значительная часть эпизодов ишемии миокарда протекает в отсутствие симптомов стенокардии или ее эквивалентов — вплоть до развития безболевых ИМ.

В рамках хронической ИБС выделяют 2 типа безболевой ишемии миокарда (ББИМ):

I тип — полностью безболевая ишемия миокарда

II тип — сочетание безболевых и болевых эпизодов ишемии миокарда

Эпизоды ББИМ обычно выявляют во время проб с физической нагрузкой и суточного мониторирования ЭКГ.

Полностью безболевая ишемия миокарда выявляется приблизительно у 18—25% лиц с доказанным атеросклерозом КА. При сопутствующем сахарном диабете вероятность ББИМ I типа и II типа выше. По данным суточного мониторирования ЭКГ, большинство эпизодов ББИМ отмечаются днем, что объясняется повышенной средней ЧСС во время

активной деятельности. В то же время, нередко эпизоды ББИМ происходят и в ночные часы, на фоне нормальной и даже сниженной ЧСС, что, по-видимому, отражает роль динамических стенозов КА (спазмов). Считают, что если ББИМ происходит и в ночные и утренние часы — это характерный признак многососудистого атеросклероза, либо поражения ствола левой коронарной артерии.

#### Диагностические исследования при безболевой ишемии миокарда

В диагностике и оценке ББИМ нагрузочные пробы и суточное мониторирование ЭКГ дополняют друг друга.

Тредмил-тест, ВЭМ, ЧПЭС — позволяют активно выявить ББИМ и охарактеризовать ее связь с АД, ЧСС, физической нагрузкой. Одновременное проведение перфузионной сцинтиграфии миокарда и ЭХОКГ позволяет выявить сопутствующие гипоперфузию и нарушение сократительной функции миокарда.

Мониторирование ЭКГ позволяет определить общее количество и длительность эпизодов ББИМ, а также выявить ББИМ в ночные часы и вне связи с нагрузкой.

Безболевая ишемия II типа встречается намного чаще, чем ББИМ I типа. Даже у лиц с типичной стенокардией около 50% эпизодов ишемии — бессимптомны. При сопутствующем сахарном диабете этот показатель несколько выше. Следует помнить, что ББИМ, а также малосимптомные и бессимптомные ИМ часто встречаются у лиц с сахарным диабетом, иногда являясь единственным указанием за поражение коронарных артерий. При этом заболевании весьма распространена нейропатия с нарушением поверхностной и глубокой чувствительности.

#### Прогноз

Повреждающее действие ишемии на миокард определяется не наличием боли, а выраженностью и продолжительностью гипоперфузии. Поэтому безболевая ишемия миокарда обоих типов — плохой прогностический признак. Неблагоприятным прогностическим значением обладают количество, выраженность и продолжительность эпизодов ишемии миокарда — независимо от того, являются они болевыми или безболевыми. У лиц с ББИМ I типа, выявленной во время нагрузочной пробы, риск сердечно-сосудистой смерти выше в 4—5 раз, чем у здоровых людей. Выявление эпизодов ББИМ при суточном мониторировании ЭКГ — также неблагоприятный

предиктор. Сопутствующие ББИМ факторы сердечно-сосудистого риска (сахарный диабет, ИМ в анамнезе, курение) — дополнительно ухудшают прогноз.

### 2.5.3. Вазоспастическая стенокардия

Описана в 1959 г. как разновидность (вариант) болевого приступа в грудной клетке, вызванного ишемией миокарда в покое, — вне связи с физической и эмоциональной нагрузкой, сопровождающегося элевациями сегмента ST на ЭКГ. Нередко такую стенокардию называют вариантной.

Вазоспастическая стенокардия может сопровождаться угрожающими нарушениями ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков), изредка приводить к развитию ИМ и даже к внезапной смерти.

Доказано, что эта разновидность стенокардии вызвана спазмом коронарных артерий. При «типичной» вазоспастической стенокардии ишемия наступает вследствие существенного уменьшения диаметра просвета коронарных артерий и снижения кровотока дистальнее места спазма, но не в результате повышения потребности миокарда в кислороде.

Как правило, спазм развивается локально, в одной из крупных коронарных артерий, которая может быть интактной, либо содержать атеросклеротические бляшки.

Причины повышения чувствительности локальных участков коронарных артерий к вазоконстрикторным стимулам неясны. Среди основных перспективных направлений исследований — дисфункция эндотелия, поражение сосудистой стенки в ходе раннего формирования атеромы, гиперинсулинемия.

Среди установленных факторов риска вазоспастической стенокардии — холод, курение, выраженные нарушения электролитного обмена, употребление кокаина, алкалоидов спорыньи, аутоиммунные заболевания.

Возможно, вазоспастическая стенокардия связана с предвестниками аспириновой бронхиальной астмы, а также других вазоспастических расстройств — синдрома Рейно и мигрени.

#### Симптомы

Вазоспастическая стенокардия обычно встречается в более молодом возрасте, чем стенокардия напряжения на фоне атеросклероза КА. Нередко у пациентов с вазоспастической стенокардией не удается выявить многие типичные факторы риска атеросклероза (за исключением курения).

Болевой приступ при вазоспастической стенокардии, как правило, очень сильный, локализуется в «типичном» месте — в области грудины. В тех случаях, когда приступ сопровождается обмороками, следует заподозрить сопутствующие желудочковые нарушения ритма. Нередко такие приступы случаются ночью и рано утром.

В отличие от нестабильной стенокардии и стенокардии напряжения, интенсивность приступов вазоспастической стенокардии со временем не увеличивается, и толерантность к физической нагрузке у пациентов сохранена. В то же время, следует помнить, что у части больных вазоспастическая стенокардия развивается на фоне атеросклероза КА, — поэтому у них возможны положительные нагрузочные пробы с депрессией сегмента ST во время или после нагрузки, а также подъемы сегмента ST во время спонтанных спазмов КА вне физической нагрузки.

#### Диагностические исследования при вазоспастической стенокардии

Дифференциальный диагноз между стенокардией напряжения и вазоспастической стенокардией на основе только описания болевого приступа непрост. Физикальное обследование чаще всего неспецифично.

Основой неинвазивной диагностики вазоспастической стенокардии являются изменения ЭКГ, записанной во время приступа. Вазоспастическая стенокардия сопровождается выраженными элевациями сегмента ST. Одновременная инверсия зубцов T и увеличение амплитуды зубцов R могут быть предвестниками угрожающих желудочковых аритмий. Одновременное выявление элеваций сегмента ST во многих отведениях (обширная зона ишемии) является неблагоприятным предиктором развития внезапной смерти. Наряду с элевациями сегмента ST, выявленными на фоне боли, суточное мониторирование ЭКГ часто выявляет аналогичные безболевого изменения. Иногда вазоспастическая стенокардия сопровождается преходящими нарушениями внутрисердечной проводимости. Желудочковая экстрасистолия обычно встречается на фоне длительной ишемии. Желудочковые нарушения ритма при вазоспастической стенокардии могут быть вызваны как гипоперфузией на фоне вазоспазма, так и последующей реперфузией после его исчезновения. Иногда следствием длительного спазма коронарных артерий может быть повышение активности кардиоспецифических ферментов плазмы. Описаны случаи развития трансмуральных ИМ после выраженных спазмов коронарных артерий.

Нагрузочное тестирование лиц с вазоспастической стенокардией малоинформативно. В ходе нагрузочных проб примерно в равном количестве выявляют: 1) депрессию сегмента ST (на фоне сопутствующего атеросклероза КА), 2) элевацию сегмента ST, 3) отсутствие диагностических изменений ЭКГ.

На ЭхоКГ во время приступа вазоспастической стенокардией отмечают нарушение локальной сократимости миокарда в зоне ишемии.

Главным диагностическим критерием вазоспастической стенокардии считают верифицированный при КАГ спазм коронарной артерии — спонтанный, или во время фармакологической пробы.

У большинства больных с вазоспастической стенокардией при КАГ выявляют гемодинамически значимый стеноз, как минимум, в одной крупной коронарной артерии. При этом место развития спазма обычно находится в пределах 1 см от стеноза. Иногда спазмы развиваются сразу в нескольких участках коронарного русла. Стенокардия у таких больных бывает связана с физической нагрузкой, при этом изменения ЭКГ фиксируются чаще в прекардиальных отведениях (V1-V6).

У части лиц при КАГ выявляются полностью интактные коронарные артерии. В таких случаях вазоспастической стенокардии элевация сегмента ST отмечается в отведениях II, III, aVF и никак не связана с физической нагрузкой.

Используются с целью вызова типичного для пациента болевого приступа. Они небезопасны, поэтому их проводят в условиях палаты (отделения) интенсивного наблюдения или ангиографической лаборатории через центральный венозный, либо интракоронарный катетер. Учитывая, что длительный спазм поврежденных коронарных артерий может вызвать ИМ, провокационные пробы проводят, как правило, лицам с интактными или малоизмененными КА по результатам предыдущего ангиографического исследования.



Главные пробы для выявления вазоспастической стенокардии — холоддовая проба, интракоронарное введение ацетилхолина, метахолина, гистамина, дофамина.

### Прогноз

Смертность от сердечно-сосудистых осложнений при вазоспастической стенокардии в отсутствие ангиографических признаков стенозирующего коронарного атеросклероза составляет около 0,5% в год. Однако, при сочетании спазма коронарных артерий с атеросклеротическим стенозированием прогноз хуже.

## 2.5.4. Микрососудистая стенокардия

Синонимом этой разновидности стенокардии является термин «коронарный синдром X». Для нее характерно сочетание 3 признаков:

- Типичная или атипичная стенокардия напряжения;
- Выявление признаков ишемии миокарда по результатам нагрузочных ЭКГ-проб (тредмил, ВЭМ, ЧПЭС) и визуализирующих исследований ((в большинстве случаев – скintiграфия миокарда; или - стресс-ЭхоКГ). Наиболее чувствительным методом диагностики ишемии миокарда у этих больных является применение фармакологических тестов (с АТФ/аденозином/дипиридамом/добутамином) или ВЭМ-теста в сочетании с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией миокарда при введении <sup>99m</sup>Tc-МИБИ (аналог Таллия-201);

- Выявление при КАГ нормальных или малоизмененных крупных и средних коронарных артерий, при вентрикулографии — нормальной функции левого желудочка.

Причиной микрососудистой стенокардии считается дисфункция мелких коронарных артерий диаметром 100—200 мкм в пре-артериолярном сегменте коронарного русла. Метод КАГ не позволяет выявить поражение артерий, диаметр которых менее 400 мкм. Дисфункция этих артерий характеризуется чрезмерной вазоконстрикцией (микрососудистый спазм) и неадекватной реакцией вазодилатации (сниженный коронарный резерв) в ответ на физическую нагрузку. Ишемические изменения на ЭКГ и дефекты захвата миокардом радиофармпрепарата во время стресс-тестов идентичны у больных с микрососудистой стенокардией (МСС) и обструктивным атеросклерозом эпикардальных КА, но отличаются отсутствием зон гипокинеза при микрососудистой стенокардии, что обусловлено небольшими объемами очагов ишемии, частой локализацией их в субэндокардиальной зоне.

Микрососудистая стенокардия может сосуществовать с классической стенокардией у больных с атеросклеротическими стенозами (более чем в 70% случаев).

У некоторых пациентов с синдромом стенокардии при «нормальных» крупных и средних коронарных артериях часто выявляют гипертрофию миокарда на фоне артериальной гипертензии. Синдром «гипертонического сердца» характеризуется эндотелиальной дисфункцией коронарных артерий, изменениями ультраструктуры миокарда и коронарного русла с одновременным снижением коронарного резерва.

**Табл. 3. Диагностические мероприятия при подозрении на хроническую ИБС и при оптимизации лечения у лиц с доказанной хронической ИБС**

Сбор анамнеза, анализ документации, оценка качества жизни
Физикальный осмотр
Регистрация 12-канальной ЭКГ в покое
Регистрация 12-канальной ЭКГ во время или сразу после приступа болей в грудной клетке
Рентгенография грудной клетки при подозрении на недостаточность кровообращения
Рентгенография грудной клетки при нетипичных симптомах и при подозрении на болезни легких
Эхокардиография трансторакальная 1) для исключения некоронарных причин; 2) для оценки локальной сократимости миокарда; 3) для оценки ОФВЛЖ с целью стратификации риска; 4) для оценки диастолической функции ЛЖ
Амбулаторное мониторирование ЭКГ при подозрении на сопутствующую пароксизмальную аритмию
Амбулаторное мониторирование ЭКГ при подозрении на вазоспастическую стенокардию
Ультразвуковое исследование сонных артерий для выявления внекардиального атеросклероза (утолщение стенок, атеросклеротические бляшки) у лиц с подозрением на ИБС
Клинический анализ крови с определением уровня гемоглобина и лейкоцитарной формулы
Скрининг на СД2Т: уровень глюкозы крови натощак и HbA1C. При неинформативности – тест толерантности к глюкозе
Уровень креатинина плазмы для расчета клиренса креатинина с целью оценки почечной функции
Липидный спектр крови натощак (уровни ОХС, ХсЛНП, ХсЛВП, ТГ)
При подозрении на заболевания щитовидной железы — лабораторное исследование функции щитовидной железы
У лиц, недавно начавших принимать статины, — исследование функции печени
У лиц, предъявляющих жалобы на симптомы миопатии на фоне приема статинов, — активность креатинфосфокиназы крови
При подозрении на сердечную недостаточность — уровни BNP/proBNP крови

Примечания: СД2Т – сахарный диабет 2 типа; Hb<sub>A1C</sub> – гликозилированный гемоглобин; ОХС – общий холестерин; ХсЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХсЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; BNP/proBNP – мозговой натрийуретический пептид

## Диагностические исследования при микрососудистой стенокардии

- Нагрузочная ЭхоКГ с физической нагрузкой или внутривенным введением добутамина для выявления сегментарных нарушений сократимости миокарда.

### Прогноз при микрососудистой стенокардии

Как показали исследования последнего времени, отдаленный прогноз неблагоприятный: по данным длительных наблюдений сердечно-сосудистые события развиваются у 5–15% больных.

## 2.6. Общая неинвазивная диагностика

При обследовании всех больных с подозрением на ИБС, а также перед изменением лечения пациентов с доказанной ИБС врач проводит общую оценку здоровья (Таблица 3).

### 2.6.1. Физикальное исследование

В большинстве случаев физикальное исследование при хронической ИБС малоспецифично. Можно выявить признаки факторов риска и симптомы осложнений ИБС. Важное диагностическое и неблагоприятное прогностическое значение имеют симптомы сердечной недостаточности (одышка, хрипы в легких, кардиомегалия, ритм галопа, набухание шейных вен, гепатомегалия, отеки ног), атеросклероза периферических артерий (перемежающаяся хромота, ослабление пульсации артерий и атрофия мышц нижних конечностей), артериальная гипертензия, аритмия, шум над сонными артериями.

Кроме того, следует обращать внимание на избыточную массу тела и внешние симптомы анемии, сахарного диабета (расчесы, сухость и дряблость кожи, снижение кожной чувствительности, кожные трофические нарушения). У больных с семейными формами гиперхолестеринемии при внимательном осмотре можно выявить ксантомы на кистях, локтях, ягодицах, коленях и сухожилиях, а также ксантелазмы на веках.

Обязательно рассчитывают индекс массы тела, окружность талии, определяют частоту сердечных сокращений, измеряют артериальное давление (АД) на обеих руках. Всем больным следует провести пальпацию периферического пульса, аускультацию сонных, подключичных и бедренных артерий. При подозрении на перемежающуюся хромоту необходимо подсчитать лодыжечно-плечевой индекс систолического АД. При атипичной стенокардии проводят пальпацию болевых точек парастеральной области и межреберных промежутков.

### 2.6.2. ЭКГ в покое

Запись 12-канальной ЭКГ в покое обязательно показана всем больным.

При неосложненной хронической ИБС вне нагрузки специфичные ЭКГ-признаки ишемии миокарда обычно отсутствуют. Единственный специфический признак ИБС на ЭКГ покоя — крупноочаговые рубцовые изменения миокарда после перенесенного ИМ. Изолированные изменения зубца Т, как правило, малоспецифичны и требуют сопоставления с клиникой заболевания и данными других исследований.

Регистрация ЭКГ во время болевого приступа в грудной клетке имеет гораздо большее значение. Если во время боли изменения на ЭКГ отсутствуют, — вероятность ИБС у таких больных невысока, хотя и не исключается полностью.

Появление любых изменений ЭКГ во время болевого приступа или сразу после него существенно повышает вероятность ИБС. Ишемические изменения ЭКГ сразу в нескольких отведениях являются неблагоприятным прогностическим признаком.

У больных с исходно измененной ЭКГ вследствие постинфарктного кардиосклероза во время приступа даже типичной стенокардии изменения ЭКГ могут отсутствовать, быть малоспецифичными или ложноположительными (уменьшение амплитуды и реверсия исходно отрицательных зубцов Т). Следует помнить, что на фоне внутрижелудочковых блокад регистрация ЭКГ во время болевого приступа бывает неинформативной. В этом случае врач принимает решение о характере приступа и тактике лечения по сопутствующим клиническим симптомам.

### 2.6.3. Мониторирование ЭКГ

Мониторирование ЭКГ показано всем больным с ХИБС при подозрении на сопутствующие аритмии, а также при невозможности выполнения нагрузочной пробы из-за сопутствующих заболеваний (заболевания опорно-двигательного аппарата, перемежающаяся хромота, склонность к выраженному повышению АД при динамической физической нагрузке, детренированность, дыхательная недостаточность).

Позволяет определить частоту возникновения болевой и безболевой ишемии миокарда, а также провести дифференциальный диагноз с вазоспастической стенокардией.

Чувствительность мониторирования ЭКГ в диагностике ИБС составляет 44–81%, специфичность равна 61–85%. Этот метод диагностики менее информативен для выявления переходящей ишемии миокарда, чем пробы с физической нагрузкой.

Прогностически неблагоприятные находки при суточном мониторировании ЭКГ:

- Большая суммарная продолжительность ишемии миокарда;
- Эпизоды желудочковых аритмий во время ишемии миокарда;
- Ишемия миокарда при невысокой ЧСС (<70 уд./мин).

Выявление при мониторировании ЭКГ суммарной продолжительности ишемии миокарда >60 мин в сутки служит веским основанием для направления пациента на КАГ и последующую реваскуляризацию миокарда, — поскольку говорит о тяжелом поражении коронарных артерий.

### 2.6.4. Ультразвуковое исследование сонных артерий

Исследование проводят пациентам с диагнозом ИБС и умеренным риском тяжелых осложнений для оценки выраженности и распространенности атеросклероза. Выявление множественных гемодинамически значимых стенозов в сонных артериях заставляет переqualифицировать риск осложнений на высокий, — даже при умеренной клинической симптоматике. Кроме того, УЗИ сонных артерий проводят всем пациентам с ИБС, которым планируется хирургическая реваскуляризация миокарда.

## 2.6.5. Рентгенологическое исследование при хронической ИБС

Рентгенологическое исследование грудной клетки проводят всем больным с ИБС. Однако наиболее ценно это исследование у лиц с постинфарктным кардиосклерозом, сердечными пороками, перикардитом и другими причинами сопутствующей сердечной недостаточности, а также при подозрении на аневризму восходящей части дуги аорты. У таких больных на рентгенограммах можно оценить увеличение отделов сердца и дуги аорты, наличие и выраженность нарушений внутрилегочной гемодинамики (венозный застой, легочная артериальная гипертензия).

## 2.6.6. Эхокардиографическое исследование

Исследование проводят всем больным с подозреваемым и доказанным диагнозом хронической ИБС. Основная цель эхокардиографии (ЭхоКГ) в покое — дифференциальная диагностика стенокардии с некоронарогенной болью в груди при пороках аортального клапана, перикардитах, аневризмами восходящей аорты, гипертрофической кардиомиопатии, пролапсе митрального клапана и другими заболеваниями. Кроме того, ЭхоКГ — основной способ выявления и стратификации гипертрофии миокарда и левожелудочковой дисфункции.

## 2.6.7. Лабораторные исследования

Лишь немногие лабораторные исследования обладают самостоятельной прогностической ценностью при хронической ИБС. Самым важным параметром является липидный спектр. Остальные лабораторные исследования крови и мочи позволяют выявить ранее скрытые сопутствующие заболевания и синдромы (СД, сердечная недостаточность, анемия, эритремия и другие болезни крови), которые ухудшают прогноз ИБС и требуют учета при возможном направлении больного на оперативное лечение.

### Липидный спектр крови

Дислипидотеидемия — нарушение соотношения основных классов липидов в плазме — ведущий фактор риска атеросклероза. При очень высоком содержании холестерина ИБС развивается даже у молодых людей. Гипертриглицеридемия — также значимый предиктор осложнений атеросклероза.

## 2.7. Специальная неинвазивная диагностика

### 2.7.1. Оценка данных первично обследования и априорная вероятность ИБС

После первичных исследований врач строит план дальнейшего обследования и лечения больного, исходя из полученных первичных данных и априорной вероятности диагноза хронической ИБС (Таблица 4).

Если по результатам первичных исследований априорная вероятность хронической ИБС превышает 85% — дальнейшие исследования для уточнения диагноза можно не проводить, а приступить к стратификации риска осложнений и назначению лечения.

Если по результатам первичных исследований априорная вероятность хронической ИБС не превышает 15% — следует заподозрить функциональное заболевание сердца или некардиальные причины симптомов.

Пациентов с промежуточной априорной вероятностью ИБС (15—85%) направляют на дополнительные неинвазивные визуализирующие исследования (Таблица 5).

### 2.7.2. Нагрузочные ЭКГ-пробы

Нагрузочные пробы показаны всем пациентам с подозрением на стенокардию напряжения и априорной вероятностью ИБС 15–85%. Показания к проведению нагрузочных проб лицам с ранее установленным диагнозом ИБС: первоначальная и повторная стратификации риска осложнений, оценка эффективности медикаментозного и хирургического лечения.

Обычно проводят велоэргометрическую пробу (ВЭМ-проба) или тредмил-тест. Проба с ходьбой (тредмил-тест) более физиологична и чаще используется для верификации функционального класса пациентов с ИБС. Велоэргометрия информативнее при выявлении ИБС в неясных случаях, но при этом требует от пациента, как минимум, начальных навыков езды на велосипеде, труднее выполняется пожилыми пациентами и при сопутствующем ожирении.

Распространенность чреспищеводной стимуляции (ЧПЭС) предсердий в повседневной диагностике ИБС ниже, хотя этот метод сравним по информативности с ВЭМ-пробой и тредмил-тестом. Метод ЧПЭС является средством выбора при невозможности выполнения пациентом других нагрузочных проб из-за некардиальных факторов (заболевания опорно-двигательного аппарата,

Табл. 4. Априорная вероятность диагноза хронической ИБС в зависимости от характера боли в грудной клетке

Возраст, лет	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Боль некоронарного характера	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30–39	59	28	29	10	18	5
30–39	69	37	38	14	25	8
30–39	77	47	49	20	34	12
30–39	84	58	59	28	44	17
30–39	89	68	69	37	54	24
>80	93	76	78	47	65	32

Примечание: указана вероятность в %

**Табл. 5. Диагностические пробы при ИБС**

	Диагностика ИБС	
	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
Нагрузочная ЭКГ	40–50	85–90
Стресс-ЭхоКГ	80–85	80–88
Стресс-ОЭКТ	72–92	63–87
Стресс-ЭхоКГ с добутамином	79–83	82–86
Стресс-МРТ	79–88	81–91
Стресс-ЭхоКГ с вазодилататором	72–79	92–95
Стресс-ОЭКТ с вазодилататором	90–91	75–84
Стресс-МРТ с вазодилататором	67–94	61–85
МСКТ-ангиография КА	95–99	64–83
Стресс-ПЭТ с вазодилататором	81–97	74–91

Примечания: КА – коронарные артерии; МРТ – магнитно-резонансная томография; МСКТ – мультиспиральная рентгенкомпьютерная томография; ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография; ЭхоКГ – эхокардиография

перемежающаяся хромота, склонность к выраженному повышению АД при динамической физической нагрузке, детренированность, дыхательная недостаточность).

Для определения суммарного риска по результатам нагрузочных проб используется **тредмил-индекс** — показатель, комбинирующий информацию, полученную при нагрузочном тестировании.

Тредмил-индекс в равной степени информативен у стационарных и амбулаторных больных, а также у мужчин и женщин, однако у пожилых пациентов его прогностическая ценность изучена недостаточно

Результаты тредмил-теста выражаются в метаболических единицах (оксигенация тканей в единицу времени), а велоэргометрии — в ваттах или двойном произведении (характеристики мышечной работы). Для пересчета этих единиц измерения и стандартизации результатов нагрузочных проб используют Таблицу 7.

### 2.7.3. Фармакологические пробы

В основе метода — провокация приступа ишемии миокарда с помощью лекарственных средств с одновременной записью ЭКГ. В зависимости от вводимого препарата, различают пробы: с вазодилататором (дипиридамолом) или с инотропным средством (добутамином).

Указанные препараты вводят в условиях палаты интенсивной терапии внутривенно под строгим контролем АД и ЧСС, под непрерывным мониторингом ЭКГ.

Фармакологические пробы показаны для диагностики ИБС только при невозможности выполнения или неинформативности проб с физической нагрузкой. Для оценки эффективности лечения ИБС фармакологические пробы не используются.

Сочетание нагрузочной пробы с визуализирующими методами (ЭхоКГ, томография, радиоизотопная сцинтиграфия) существенно повышает ценность полученных результатов.

**Табл. 6. «Расчет тредмил-индекса»**

<b>Тредмил-индекс = A - [5 x B] - [4 x C]</b>	<b>A</b> — продолжительность нагрузки в минутах
	<b>B</b> — отклонение от изолинии сегмента ST в мм (в ходе нагрузки или после ее завершения)
	<b>C</b> — индекс стенокардии: 0 — стенокардии нет; 1 — стенокардия есть; 2 — стенокардия приводит к остановке исследования

**Табл. 7. «Характеристика функционального класса стенокардии по результатам проб с физической нагрузкой»**

Показатели	Функциональный класс стенокардии			
	I	II	III	IV
Число МЕ (тредмил-тест)	>7,0	4,0–6,9	2,0–3,9	<2,0
Двойное произведение (ВЭМ): (ЧСС*САД)/100	>278	218–277	151–217	<150
Мощность последней ступени нагрузки, Вт (ВЭМ)	>125	75–100	50	25

Примечания: МЕ – метаболические единицы; САД — систолическое артериальное давление на максимуме нагрузки; ЧСС – частота сердечных сокращений;



## 2.7.4. Стресс-эхокардиография

Один из самых востребованных и высокоинформативных методов неинвазивной диагностики ИИБС. В основе метода лежит визуальное выявление локальной дисфункции левого желудочка во время физической нагрузки или фармакологической пробы. Стресс-ЭхоКГ превосходит обычную нагрузочную ЭКГ по диагностической ценности, обладает большей чувствительностью (80–85%) и специфичностью (84–86%) в диагностике ИИБС. Метод позволяет не только доказательно верифицировать ишемию, но и предварительно определить симптом-связанную коронарную артерию по локализации переходящей дисфункции левого желудочка. При технической возможности метод показан всем больным с доказанной ИИБС для верификации симптом-связанной коронарной артерии, а также при сомнительных результатах обычной нагрузочной пробы в ходе первоначальной диагностики.

## 2.7.5. Радионуклидные исследования

Перфузионная сцинтиграфия миокарда — чувствительный и высокоспецифичный метод исследования с высокой прогностической значимостью. Сочетание сцинтиграфии с физической нагрузкой или фармакологическими пробами (дозированное в/в введение добутамина, дипиридамола) намного повышает ценность полученных результатов.

Отсутствие существенных нарушений перфузии миокарда по данным нагрузочной сцинтиграфии говорит о хорошем прогнозе даже при доказанной ИИБС.

Выявление существенных нарушений перфузии в ходе сцинтиграфических исследований у больных с ИИБС говорит о неблагоприятном прогнозе и служат веским основанием для проведения КАГ с последующим решением вопроса о хирургической реваскуляризации миокарда.

Исследование перфузии миокарда показано всем пациентам с доказанной хронической ИИБС для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений.

## 2.7.6. Томографические исследования

**Мультиспиральная рентгенкомпьютерная томография коронарных артерий**

После внутривенного введения рентгенконтрастного вещества можно визуализировать коронарные артерии и шунты к ним, довольно точно выявить атеросклеротические бляшки и определить степень внутрисосудистого стенозирования.

При диагностике ИИБС в неясных случаях метод является альтернативой обычной инвазивной КАГ и может проводиться по тем же показаниям. Преимуществом метода является малоинвазивность. У пожилых пациентов с множественными кальцинированными внутрисосудистыми бляшками этот метод нередко приводит к гипердиагностике стенозирования коронарных артерий. При доказанной ИИБС и выборе способа хирургической реваскуляризации — предпочтительнее проводить КАГ.

**Электронно-лучевая томография коронарных артерий**

Метод используется в диагностике атеросклероза коронарных артерий, — особенно при верификации многососудистого поражения и поражении ствола левой коронарной артерии. Однако для повсеместного применения

этот метод пока малодоступен, дорог и имеет ряд ограничений. Целесообразность повсеместного проведения этого исследования при ИИБС пока не доказана.

**Другие методы томографической визуализации**

Магнитно-резонансная томография сердца, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография сердца, — в покое и в комбинации со стрессовыми воздействиями, — доказали в эксперименте высокую чувствительность и специфичность при хронической ИИБС, однако повсеместно они не проводятся.

## 2.8. Итоговая стратификация риска осложнений

Конечной целью неинвазивных диагностических исследований является распределение больных с доказанной ИИБС в группы: с высоким, умеренным или низким риском тяжелых осложнений и фатальных исходов (Таблица 8).

Стратификация пациентов на группы риска имеет важное практическое значение, поскольку позволяет избежать ненужных дальнейших диагностических исследований и сократить медицинские расходы у одних пациентов, и активно направлять на КАГ и реваскуляризацию миокарда других больных.

- В группе с низким риском осложнений (предполагаемая ежегодная смертность <1%) проведение дополнительных визуализирующих исследований с диагностической целью не оправданно. Также нет необходимости в рутинном направлении таких больных на КАГ.

- Больных с высоким риском осложнений (предполагаемая ежегодная смертность >3%) следует направлять на КАГ без дальнейших неинвазивных исследований.

- У больных, отнесенных к группе умеренного риска (предполагаемая ежегодная смертность 1—3%) показания к КАГ определяют по дополнительным исследованиям (визуализирующие стресс-тесты, наличие левожелудочковой дисфункции).

## 2.9. Инвазивные исследования

### 2.9.1. Коронароангиография

Является «золотым стандартом» при выявлении и оценке степени поражения коронарных артерий. Показания к проведению КАГ при хронической ИИБС:

- Верификация диагноза ИИБС в неясных случаях;

- Определение тактики реваскуляризации миокарда при доказанной ИИБС:

- при неэффективности медикаментозного лечения ИИБС;

- при высоком риске сердечно-сосудистых осложнений по клиническим данным и результатам неинвазивных исследований.

Для обоснованного проведения КАГ необходимо учитывать весь комплекс данных, полученных в ходе расспроса, осмотра и неинвазивных инструментальных исследований. Наиболее оправдано проведение КАГ пациентам с априорно высоким риском смерти и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, — поскольку в ходе исследования у таких пациентов обычно

**Табл. 8. Распределение больных с ИБС по степени риска на основании неинвазивных диагностических исследований**

Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
<b>(ежегодная смертность &lt;1%)</b>	<b>(ежегодная смертность 1–3%)</b>	<b>(ежегодная смертность &gt;3%)</b>
Высокий тредмил-индекс (>5)	Незначительная/умеренная дисфункция ЛЖ в покое (ОФВ 35—49%)	Тяжелая дисфункция ЛЖ в покое (ОФВ<35%)
Незначительный дефект перфузии или его отсутствие в покое и при нагрузке*	Пограничный тредмил-индекс (-11/+5)	Низкий тредмил-индекс (< -11)
Нормальная сократимость миокарда по данным нагрузочной эхокардиографии. Либо имеющиеся участки локального гипокинеза не увеличиваются при нагрузке*	При нагрузке индуцируется дефект перфузии миокарда умеренной величины без сопутствующей дилатации ЛЖ и без увеличения поглощения индикатора легкими	Тяжелая дисфункция ЛЖ при нагрузке (ОФВ<35%)
	При фармакологической стресс-эхокардиографии нарушение локальной сократимости вызывается только большими дозами препарата и распространяется не более, чем на 2 сегмента	Крупный дефект перфузии при нагрузке (особенно в передней стенке ЛЖ)
		Множественные умеренные дефекты перфузии миокарда при нагрузке
		Крупный необратимый дефект перфузии миокарда в сочетании с постстрессовой дилатацией ЛЖ или увеличением поглощения индикатора легочной тканью
		При стресс-эхокардиографии — нарушение локальной сократимости в >2 сегментах на фоне введения низких доз фармакологического препарата или при низкой ЧСС (<120/мин)
		Распространенный гипокинез по данным стресс-эхокардиографии с использованием иных методов нагрузки

*Примечание:* \* — сочетание этого признака с низким тредмил-индексом и/или выраженной дисфункцией ЛЖ в покое (ОФВ <35%) переводят его из группы низкого риска в группу высокого риска.

принимается решение о способе реваскуляризации миокарда с целью снижения этого риска. При низком риске сердечно-сосудистых осложнений проведение КАГ нецелесообразно, поскольку ее результаты обычно не оказывают влияния на ход лечения и, соответственно, не изменяют прогноз. При необходимости КАГ дополняют проведением внутрикоронарного ультразвукового исследования (ВКУЗИ).

Данные КАГ являются одним из важнейших критериев доказанности диагноза ИБС, прогнозирования частоты осложнений и выживаемости при этом заболевании.

В практике используют классификацию атеросклероза коронарных артерий по количеству пораженных сосудов (однососудистое, двухсосудистое, трехсосудистое). Доказано, что неблагоприятная прогностическая роль стенозов в проксимальных отделах коронарных артерий выше, чем роль стенозов в дистальных участках. Отдельно выделяют группы больных со стенозированием ствола левой коронарной артерии и проксимальной части передней нисходящей артерии.

В основе предложенного прогностического индекса ИБС лежит распространенность атеросклероза коронарных

артерий (Таблица 9). Прогностический вес признаков тяжести поражения варьирует от 0 (интактные КА) до 100 (стенозирование ствола ЛКА).

### 2.9.2. Вентрикулография

Иногда коронароангиографию дополняют вентрикулографическим исследованием. Главное показание к проведению вентрикулографии — детальная оценка общей и локальной левожелудочковой сократимости. Значение выявленной при вентрикулографии левожелудочковой дисфункции очень важно для прогнозирования выживаемости больных со всеми формами ИБС. Вентрикулографию проводят при неинформативности эхокардиографического исследования.

### 2.9.3. Внутрикоронарное ультразвуковое исследование

Сравнительно новый метод диагностического исследования, дополняющий КАГ. Он свободен от некоторых

**Табл. 9. Прогностический индекс ИБС по данным коронароангиографии (при медикаментозном лечении)**

Распространенность атеросклероза и степень стенозирования КА (% стенозирования)	Прогностический вес показателя (0–100)	5-летняя выживаемость (%)
Поражение 1 КА (75%)	23	93
Поражение >1 КА (50—74%)	23	93
Поражение 1 КА (>95%)	32	91
Поражение 2 КА	37	88
Поражение 2 КА (оба стеноза >95%)	42	86
Поражение 1 КА, стеноз в проксимальном отделе ПНА >95%	48	83
Поражение 2 КА, стеноз ПНА >95%	48	83
Поражение 2 КА, стеноз в проксимальном отделе ПНА >95%	56	79
Поражение 3 КА	56	79
Поражение 3 КА, один из стенозов >95%	63	73
Поражение 3 КА, стеноз в проксимальном отделе ПНА 75%	67	67
Поражение 3 КА, стеноз в проксимальном отделе ПНА >95%	74	59

*Примечание: КА — коронарная артерия; ПНА — передняя нисходящая ветвь левой коронарной артерии.*

недостатков КАГ, поскольку позволяет изучить поверхность и внутреннюю структуру атеросклеротических бляшек, выявить тромбоз коронарных артерий, исследовать состояние сосудистой стенки вокруг бляшек. Кроме того, с помощью ВКУЗИ удастся точнее верифицировать бляшки сложной

конфигурации, плохо поддающиеся количественной оценке при КАГ в обычных проекциях. Наибольшее значение метод имеет при выявлении нормальных или малоизмененных КА во время обычной КАГ. Исследование не показано к повсеместному применению при хронической ИБС.

## 3. ЛЕЧЕНИЕ

### 3.1. Общие принципы

Основой лечения хронической ИБС являются модификация устранимых факторов риска и комплексная медикаментозная терапия. Как правило, их проводят неопределенно долго.

К немедикаментозным методам лечения относят хирургическую реваскуляризацию миокарда: коронарное шунтирование и баллонную ангиопластику со стентированием коронарных артерий. Решение о выборе хирургического лечения принимают лечащий врач, рентгеноэндоваскулярный хирург и сердечно-сосудистый хирург с учетом суммарного риска осложнений, состояния миокарда и коронарных артерий, желаний больного и возможностей лечебного учреждения.

### 3.2. Модификация устранимых факторов риска и обучение

#### 3.2.1. Информирование и обучение

Это необходимый компонент лечения, поскольку правильно информированный и обученный больной тщательно выполняет врачебные рекомендации и может самостоятельно принимать важные решения.

Больному в доступной для него форме рассказывают о сути ИБС и особенностях выявленной у него клинической формы заболевания. Следует подчеркнуть, что при должном соблюдении врачебных рекомендаций симптомы болезни можно контролировать, улучшая, таким образом, качество и продолжительность жизни и сохраняя трудоспособность.

Следует обсудить с пациентом перспективы медикаментозного и хирургического лечения выявленной у него формы ИБС, а также оговорить необходимость и периодичность дальнейших инструментальных и лабораторных исследований.

Больным рассказывают о типичных симптомах заболевания, учат правильно принимать плановую и экстренную медикаментозную терапию для профилактики и купирования приступов стенокардии. Обязательно следует рассказать больному о возможных побочных эффектах назначенных ему препаратов и возможном лекарственном взаимодействии.

Также рассказывают о показаниях для экстренного вызова «Скорой помощи» и обращения к врачу поликлиники. Напоминают о необходимости постоянно иметь с собой препарат нитроглицерина быстрого действия (в таблетках или в виде аэрозоля), а также о регулярной замене препаратов с истекшим сроком действия на свежие. Больной должен хранить дома записанные ЭКГ для сравнения с последующими записями. Полезно

также хранение на дому копий выписок из стационаров и санаториев, результатов проводившихся исследований и перечня назначавшихся ранее лекарственных средств.

В беседе с больным следует рассказать о самых типичных симптомах нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда и подчеркнуть важность быстроты обращения за помощью при их появлении.

На случай развития острого коронарного синдрома пациент должен иметь четкий план действий, включающий в себя:

- Немедленный прием аспирина и нитроглицерина (лучше в положении сидя);
- Способы обращения за экстренной медицинской помощью;
- Адрес и телефонные номера ближайшего медицинского стационара с круглосуточной кардиологической службой.

### 3.2.2. Прекращение курения

Отказ от курения пациента ИБС – одна из задач лечащего врача. Исследования показали, что даже простой совет врача, во многих случаях помогает пациенту отказаться от курения. Что бы помочь больному справиться с вредной привычкой, врач должен:

- расспросить о стаже курения;
- оценить степень никотиновой зависимости и желание пациента бросить курить;
- помочь пациенту составить план отказа от курения (при необходимости сделать это с ним совместно);
- обсудить с пациентом даты и сроки последующих контрольных визитов;
- при необходимости пригласить близких родственников пациента и провести с ними беседу с целью обеспечить поддержку членов семьи в прекращении курения.

При отсутствии эффекта от разъяснительной работы может быть применена никотинзаместительная терапия. Препараты бупропион (велбитрин, зибан) и варениклин, применяемые для лечения никотиновой зависимости, считаются эффективными и относительно безопасными средствами при назначении их больным ИБС, однако варениклин может спровоцировать обострение стенокардии.

### 3.2.3. Диета и контроль массы тела

Основная цель диетотерапии при ИБС — снижение избыточного веса и концентрации ОХС плазмы. Основные требования к диете: 1) энергетическая ценность до 2000 ккал/сут; 2) содержание ОХС до 300 мг/сут; 3) обеспечение за счет жиров не более 30% энергетической ценности пищи. Строгой диетой можно добиться снижения уровня ОХС плазмы на 10—15%. Для снижения гипертриглицеридемии можно рекомендовать обогащение рациона жирными сортами рыбы или N-3 полиненасыщенные жирные кислоты в пищевых добавках в дозе 1 г/сут.

Потребление алкоголя ограничивают до умеренных доз (50 мл этанола в сутки). Потребление алкоголя в больших дозах (как регулярное, так и эпизодическое) может привести к серьезным осложнениям. При сопутствующих сердечной

недостаточности сахарном диабете и артериальной гипертензии рекомендуют отказ от алкоголя.

Ожирение и избыточный вес сочетаются с повышенным риском смерти у больных со СС. Степень избыточной массы тела (МТ) оценивается по индексу Кетле (ИМТ):  $ИМТ = \text{масса тела(кг)}/\text{рост(м)}^2$ .

Коррекция веса у больных, страдающих, наряду с ИБС, ожирением и избыточной массой, сопровождается снижением АД, нормализацией уровня липидов и сахара в крови. Лечение рекомендуется начинать с назначения диеты, имеющей следующие особенности:

- соблюдение баланса между энергией, потребляемой с пищей, и энергией, расходуемой в повседневной деятельности;
- ограничение потребления жиров;
- ограничение потребления алкоголя (например, в 100 г водки содержится 280 ккал; кроме того потребление алкоголя «растормаживает» пищевой рефлекс, попросту говоря существенно повышает аппетит);
- ограничение, а в ряде случаев исключение, легкоусвояемых углеводов (сахар); доля углеводов должна составлять 50-60% суточной калорийности, преимущественно за счет овощей и фруктов с ограничением картофеля и фруктов с высоким содержанием глюкозы – виноград, изюм, дыни, груши, сладкие сливы, абрикосы, бананы;
- ограниченное потребление сладостей, сладких неалкогольных напитков, острых приправ, пряностей.

Диетотерапия, направленная на снижение веса тела, проводится под наблюдением врача с учетом медицинских показаний и противопоказаний. Темп снижения массы тела должен составлять 0,5-1 кг в неделю. Фармакотерапия ожирения назначается при индексе  $МТ \geq 30$  и неэффективности диеты и проводится, как правило, в специализированных стационарах.

Одна из основных трудностей в лечении ожирения – удержание достигнутого результата в снижении веса. Поэтому снижение веса – это не «разовая» мера, а формирование мотивации, направленной на поддержание достигнутого результата в течение всей жизни.

В любых программах, направленных на снижение массы тела, важное место отводится физическим нагрузкам, которые рекомендуются в комплексе с диетотерапией, но обязательно после консультации с врачом.

Ожирение часто сочетается с таким состоянием, как ночное апноэ – остановка дыхания во время сна. Пациенты, страдающие ночным апноэ, имеют повышенный риск развития тяжелых осложнений ИБС и коронарной смерти. Сегодня существуют методы лечения ночного апноэ с помощью метода СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP), во время которой создается постоянное положительное давление в дыхательных путях пациента, предупреждающее остановку дыхания во сне. При выявлении у больного с ИБС и избыточным весом ночного апноэ рекомендуется направить его в медицинское учреждение, в котором проводят СИПАП-терапию.

### 3.2.4. Физическая активность

Пациента информируют о допустимых физических нагрузках. Очень полезно научить сопоставлять



максимальную ЧСС во время нагрузочного теста (если он проводился) с ЧСС при повседневных физических нагрузках. Особенно важна информация о дозированных физических нагрузках лицам, восстанавливающим двигательную активность после инфаркта миокарда. В постинфарктном периоде проводимая специалистами физическая реабилитация безопасна и улучшает качество жизни. Пациентам со стенокардией рекомендуют внеочередной прием нитроглицерина перед ожидаемой физической нагрузкой — это часто позволяет избежать ангинозного приступа.

Особенно полезна дозированная физическая активность пациентам с ожирением и сахарным диабетом, т.к. на фоне физических упражнений у них улучшается углеводный и липидный метаболизм.

Всем пациентам с диагнозом ИИБС (с разрешения лечащего врача) рекомендуется ежедневная ходьба в среднем темпе 30-40 мин.

### 3.2.5. Сексуальная активность

Сексуальная активность ассоциируется с нагрузкой на уровне до 6 MET в зависимости от типа активности. Таким образом, при интимной близости у больных ИИБС из-за симпатической активации вследствие повышения ЧСС и АД могут возникнуть условия для развития ангинозного приступа с необходимостью принимать нитроглицерин. Больные должны быть проинформированы об этом и уметь предупредить приступ стенокардии приемом антиангинальных препаратов.

Эректильная дисфункция ассоциируется с многими факторами сердечного риска более часто встречается у больных ИИБС. Обычным звеном между эректильной дисфункцией и ИИБС является эндотелиальная дисфункция и антигипертензивная терапия, в особенности бета-блокаторы и тиазидные диуретики, которые увеличивают эректильную дисфункцию.

Модификация образа жизни (снижение веса; физическая активность; прекращение курения) и фармакологические вмешательства (статины) уменьшают эректильную дисфункцию. Больные с эректильной дисфункцией после консультации с врачом могут использовать ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил, варденафил, тарденафил) с учетом толерантности к нагрузке и противопоказаний — прием нитратов в любой форме, низкое АД, низкая толерантность к ФН. Пациенты с низким риском осложнений могут как правило получать такое лечение без дополнительной оценки с помощью нагрузочного теста. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа не рекомендуются пациентам с низким АД, ХСН (NYHA III–IV ФК), рефрактерной стенокардией и недавним сердечно-сосудистым событием.

### 3.2.6. Коррекция дислипидемии

Коррекция дислипидемии имеет важное значение для предупреждения осложнений ИИБС и коронарной смерти. Наряду с диетой, терапия дислипидемии осуществляется с помощью гиполипидемических препаратов, из которых наиболее эффективными являются ингибиторы синтеза холестерина - статины. Это было доказано в

многочисленных исследованиях у пациентов с различными проявлениями ИИБС. Детальное изложение вопросов, связанных с диагностикой и лечением дислипидемией изложено в V версии Российских рекомендаций [ 2 ].

У больных с ИИБС терапию статинами нужно начинать, не смотря на уровень ОХС и ХС ЛПНП. Целевой уровень гиполипидемической терапии, оценивается по уровню ХС ЛПНП и составляет 1,8 ммоль/л. или уровню ХС, не связанного с ХС ЛВП (ОХС-ХС ЛВП), который составляет <2,6 ммоль/л., и на который целесообразно ориентироваться у больных ИИБС с гипертриглицеридемией, метаболическим синдромом или СД.

В случаях, когда целевой уровень, по разным причинам, достичь не удается, рекомендуется снизить значения ХС ЛПНП или ХС не связанного с ХС ЛВП на 50% от исходного. Как правило, желаемого результата удается достичь с помощью монотерапии одним из статинов, однако в ряде случаев приходится прибегать к комбинированной терапии (при непереносимости средних или высоких доз статинов). Обычно к терапии статинами с целью дальнейшего снижения уровня ХС ЛПНП добавляют эзетимиб.

К другим препаратам, корригирующим нарушения липидного обмена и зарегистрированным в России, относятся фибраты, никотиновая кислота и омега 3 ПНЖК. Фибраты назначают больным с выраженной гипертриглицеридемией, главным образом, с целью профилактики панкреатита. Было показано, что у больных с СД II типа назначение фенофибрата лицам с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС ЛПВП ведет к снижению сердечно-сосудистых осложнений на 24%, что является основанием рекомендовать фенофибрат этой категории больных. Омега 3 ПНЖК в дозе 4-6 г обладают гипотриглицеридемическим действием и являются средством второй линии после фибратов для коррекции гипертриглицеридемии. Никотиновая кислота, так же как и секвестранты желчных кислот, в лекарственной форме, приемлемой для коррекции дислипидемии, на фармацевтическом рынке РФ в настоящее время отсутствуют.

Показано, что назначение аторвастатина в дозе 80 мг перед проведением чрескожной коронарной ангиопластики со стентированием предупреждает развитие ИМ во время и непосредственно после процедуры.

В случаях, когда гиполипидемическая терапия не эффективна, можно прибегнуть к экстракорпоральной терапии (плазмаферез, каскадная плазмафильтрация), в особенности у больных с ИИБС, развившейся на фоне наследственной гиперлипидемии или у больных с непереносимостью к медикаментозной терапии.

### 3.2.7. Артериальная гипертензия

Повышенное АД является важнейшим фактором риска развития атеросклероза и осложнений ИИБС. Основная цель лечения больных АГ определена в Национальных рекомендациях ВНОК и РМОАГ [ 1 ] и состоит в максимальном снижении риска развития ССО и смерти от них.

При лечении больных с ИИБС и АГ уровень АД должен быть менее 140/90 мм рт.ст

**Табл. 2. Алгоритм индивидуального выбора целевого уровня HbA1c в зависимости от особенностей течения СД и возраста пациента**

	Возраст		
	молодой	средний	пожилой
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	менее 6,5%	менее 7,0%	менее 7,5%
Есть тяжелые осложнения и/или риска тяжелой гипогликемии	менее 7,0%	менее 7,5%	менее 8,0%

Примечание: HbA1c\* – гликированный гемоглобин.

### 3.2.8. Нарушения углеводного обмена, сахарный диабет

Нарушение углеводного обмена и СД увеличивают риск ССО у мужчин в 3 раза, у женщин в 5 раз по сравнению с лицами без диабета. Вопросы диагностики и лечения СД рассматриваются в специальных руководствах [3]. У этой категории больных контроль основных ФР, включая АД, дислипидемию, избыточный вес, низкую физическую активность, курение, должен осуществляться с особой тщательностью.

Артериальное давление должно быть ниже 140/90 мм рт.ст. В силу того, что у больных с СД существует реальная угроза поражения почек, для коррекции АД им показаны ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Статины являются основным средством для коррекции гиперхолестеринемии. В то же время у больных с гипертриглицеридемией и низким уровнем ХС ЛПВП (<0,8 ммоль/л) возможно добавление к статинам фенофибрата (см. предыдущий раздел).

Что касается гликемического контроля, то в настоящее время рекомендуется ориентироваться на целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c, принимая во внимание длительность течения заболевания, наличие осложнений, возраст [3]. Основные ориентиры оценки целевого уровня HbA1c представлены в таблице 2.

У больных хронической ИБС, в сочетании с СД I и II типа и проявлениями ХПН (СКФ >60-90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) назначение статинов не связано с какими-либо побочными явлениями. Однако, при более выраженной ХПН (СКФ < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), рекомендуется назначать статины с минимальным уровнем почечной экскреции (аторвастатин, флувастатин, розувастатин). Была показана эффективность и безопасность применения комбинации симвастатина (20 мг) с эзетимибом (10 мг) у больных с различной степенью ХПН, в том числе находящихся на гемодиализе [4].

### 3.2.9. Психосоциальные факторы

У больных ИБС часто встречаются тревожно-депрессивные расстройства; многие из них подвержены воздействию стрессорных факторов. В случае клинически выраженных расстройств пациентов ИБС необходимо проконсультировать у специалистов. Антидепрессивная терапия значительно уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни, однако в настоящее время нет строгих доказательств, что такое лечение снижает риск сердечно-сосудистых событий.

### 3.2.10. Кардиальная реабилитация

Обычно проводится среди недавно перенесших ИМ или после инвазивных вмешательств. Рекомендуется у всех больных с диагнозом ИБС, в том числе страдающих стабильной стенокардией. Имеются данные о том, что регулярные нагрузочные пробы по программе кардиальной реабилитации как в специализированных центрах, так и в домашних условиях оказывают эффект на общую и сердечно-сосудистую смертность, а также количество госпитализаций. Менее доказано благоприятное влияние на риск развития ИМ и необходимость проведения процедур реваскуляризации миокарда. Есть доказательства улучшения качества жизни при кардиальной реабилитации.

### 3.2.11. Вакцинация против гриппа

Ежегодная сезонная вакцинация против гриппа рекомендуется всем больным ИБС, особенно настоятельно лицам пожилого возраста (в отсутствие абсолютных противопоказаний).

### 3.2.12. Гормонозаместительная терапия

Результаты крупных рандомизированных исследований не только не подтвердили гипотезу о благоприятном влиянии эстроген-заместительной терапии, но и указали на увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин старше 60 лет. В настоящее время гормонозаместительная терапия не рекомендуется ни для первичной, ни для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

## 3.3. Медикаментозное лечение

### 3.3.1. Препараты, улучшающие прогноз при хронической ИБС:

- Антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
- Статины;
- Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Поскольку главной целью лечения хронической ИБС является снижение заболеваемости и смертности, то в любой схеме медикаментозной терапии у больных с органическим поражением коронарных артерий и миокарда обязательно должны присутствовать препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз при

этом заболевании — если только у конкретного больного нет прямых противопоказаний к их приему.

### 3.3.1.1. Антитромбоцитарные средства

Антитромбоцитарные препараты подавляют агрегацию тромбоцитов и препятствуют формированию тромбов в коронарных артериях, тем не менее, антитромбоцитарная терапия ассоциируется с увеличением риска геморрагических осложнений.

Аспирин. У большинства больных стабильной ИБС предпочтительнее назначение аспирина в низких дозах за счёт благоприятного соотношения пользы и риска, а также низкой стоимости лечения. Аспирин остается основной медикаментозной профилактики артериального тромбоза. Механизм действия аспирина заключается в необратимом ингибировании циклооксигеназы – 1 тромбоцитов и нарушении синтеза тромбосана. Полное подавление продукции тромбосана достигается при постоянном длительном приеме аспирина в дозах  $\geq 75$  мг в сутки. Повреждающее действие аспирина на желудочно-кишечный тракт возрастает по мере увеличения дозы. Оптимальное соотношение пользы и риска достигается при применении аспирина в диапазоне доз от 75 до 150 мг в сутки.

Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов. Блокаторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов включают тиенопиридины и тикагрелор. Тиенопиридины необратимо ингибируют АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов. Доказательной базой для применения данных лекарств у больных стабильной ИБС послужило исследование CAPRIE. В этом исследовании, включившем больных высокого риска (недавно перенесших инфаркт миокарда, инсульт и страдающих перемежающейся хромотой), клопидогрел оказался эффективнее и имел лучший профиль безопасности, чем аспирин в дозе 325 мг в отношении профилактики сосудистых осложнений. Анализ подгрупп показал преимущества клопидогрела только у больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий. Поэтому клопидогрел следует считать препаратом второй линии, назначаемым при непереносимости аспирина, или в качестве альтернативы аспирину у больных с распространённым атеросклеротическим поражением.

Тиенопиридин третьего поколения – прасугрел, а также препарат с обратимым механизмом блокады P2Y<sub>12</sub> рецептора – тикагрелор вызывают более сильное ингибирование агрегации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. Эти препараты эффективнее клопидогрела при лечении больных с острыми коронарными синдромами. Клинических исследований, изучавших прасугрел и тикагрелор у больных стабильной ИБС, не проводилось.

Двойная антитромбоцитарная терапия. Комбинированная антитромбоцитарная терапия, включающая аспирин и тиенопиридин (клопидогрел), является стандартом лечения для больных, переживших ОКС, а также для пациентов стабильной ИБС, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ).

В крупном исследовании, включавшем стабильных пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов или множественными сердечно-сосудистыми факторами риска, добавление клопидогрела

к аспирину дополнительной пользы не принесло. Анализ подгрупп этого исследования обнаружил положительный эффект комбинации аспирина и клопидогрела лишь у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда.

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия имеет преимущества лишь у отдельных категорий пациентов с высоким риском развития ишемических событий. Рутинное назначение этой терапии больным стабильной ИБС не рекомендовано.

Остаточная реактивность тромбоцитов и фармакогенетика клопидогрела. Хорошо известен факт вариабельности показателей, характеризующих остаточную реактивность тромбоцитов (ОРТ) на фоне лечения антитромбоцитарными препаратами. В связи с этим, вызывает интерес возможность корректировки антитромбоцитарной терапии на основании результатов исследования функции тромбоцитов и фармакогенетики клопидогрела. Установлено, что высокая ОРТ определяется множеством факторов: пол, возраст, наличие ОКС, сахарного диабета, а также повышенным потреблением тромбоцитов, сопутствующим приемом других лекарств и низкой приверженностью больных к лечению.

Специфичность для клопидогрела является носительство однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциирующихся со снижением всасывания препарата в кишечнике (ген ABCB1 C3435T), либо его активации в печени (ген CYP2C19\*2). Влияние носительства указанных генетических вариантов на исходы лечения клопидогрелом доказано для больных ОКС, подвергаемых инвазивному лечению, подобных данных для больных стабильной ИБС нет. Поэтому, рутинное исследование фармакогенетики клопидогрела и оценка ОРТ у больных стабильной ИБС в т.ч. подвергаемых плановым ЧКВ не рекомендованы.

#### Препараты:

- Ацетилсалициловая кислота внутрь в дозе 75–150 мг 1 р/сут.;
- Клопидогрел внутрь в дозе 75 мг 1 р/сут.

### 3.3.1.2. Статины и другие гиполипидемические средства

Снижение уровня холестерина в крови сопровождается значительным популяционным снижением общей смертности и риска всех сердечно-сосудистых осложнений. Длительная липидснижающая терапия обязательна при всех формах ИБС — на фоне строгой гиполипидемической диеты (см. выше).

Больные с доказанной ИБС относятся к группе очень высокого риска; их следует лечить статинами в соответствии с рекомендациями по лечению дислипидемий Национального общества по атеросклерозу (НОА) 2012г. Целевой уровень ХсЛНП  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл) или на  $>50\%$  от исходного уровня. Для этих целей часто используются высокие дозы статинов – аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг. Другие липидснижающие препараты (фибраты, никотиновая кислота, эзетимиб) могут снижать ХсЛНП, однако в настоящее время нет клинических данных, что это сопровождается улучшением прогноза.

### 3.3.1.3. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Ингибиторы АПФ снижают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и ХСН у пациентов с сердечной недостаточностью и осложненным СД. Назначение ингибиторов АПФ следует обсудить у больных хронической ИБС, особенно при сопутствующей АГ, фракции выброса левого желудочка равной или меньше 40%, СД или хроническими заболеваниями почек, если они не противопоказаны. Следует отметить, что не во всех исследованиях были продемонстрированы эффекты ингибиторов АПФ в снижении риска развития смерти и других осложнений у больных хронической ИБС с сохранной функцией левого желудочка. Сообщалось о способности периндоприла и рамиприла снижать комбинированный риск осложнений в общей выборке больных с хронической ИБС при длительном лечении. У больных хронической ИБС с АГ предпочтительнее назначение комбинированной терапии ингибитором АПФ и дигидропиридиновым антагонистом кальция, таких как периндоприл/амлодипин или беназеприл/амлодипин, доказавших эффективность в длительных клинических исследованиях. Комбинация ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов не рекомендуется, так как ассоциируется с увеличением нежелательных явлений без клинических преимуществ.

При непереносимости ингибиторов АПФ назначают блокаторы ангиотензиновых рецепторов, однако нет клинических доказательств их эффективности у больных хронической ИБС.

#### Препараты:

- Периндоприл внутрь в дозе 2,5–10 мг 1 р/сут;
- Рамиприл внутрь в дозе 2,5–10 мг 1 р/сут.

### 3.3.2. Препараты, улучшающие симптомы заболевания:

- Бета-адреноблокаторы;
- Антагонисты кальция;
- Нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин);
- Ивабрадин;
- Никорандил;
- Ранолазин;
- Триметазидин

#### 3.3.2.1. Бета-адреноблокаторы

Препараты этого класса оказывают прямое действие на сердце через снижение ЧСС, сократимости миокарда, атриовентрикулярного проведения и эктопической активности. Бета-блокаторы — основное средство в схеме лечения больных ИБС. Это связано с тем, что препараты этого класса не только устраняют симптомы заболевания (стенокардию), оказывают антиишемическое действие и улучшают качество жизни больного, но и способны улучшить прогноз после перенесенного ИМ и у больных с низкой фракцией выброса левого желудочка и ХСН. Предполагается, что ББ могут оказывать протективное действие у больных с хронической ИБС с сохранной систолической функцией левого желудочка, однако доказательств, полученных в контролируемых исследованиях, этой точки зрения нет.

Для лечения стенокардии БАБ назначают в минимальной дозе, которую при необходимости постепенно повышают до полного контроля приступов стенокардии или достижения максимальной дозы. При применении БАБ максимальное снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока достигается при ЧСС 50–60 уд./мин. При возникновении побочных эффектов может потребоваться уменьшение дозы БАБ или даже их отмена. В этих случаях следует рассмотреть назначение других ритм-урежающих препаратов — верапамила или ивабрадина. Последний, в отличие от верапамила, может присоединяться при необходимости к ББ для улучшения контроля ЧСС и увеличения антиишемической эффективности. Для лечения стенокардии применяют наиболее часто такие ББ как бисопролол, метопролол, атенолол, небиволол, а также карведилол. Препараты рекомендуются в следующих дозах:

- Бисопролол внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут;
- Метопролола сукцинат внутрь 100–200 мг 1 р/сут;
- Метопролола тартрат внутрь 50–100 мг 2 р/сут (не рекомендован при ХСН);
- Небиволол внутрь 5 мг 1 р/сут;
- Карведилол внутрь 25–50 мг 2 р/сут;
- Атенолол внутрь начиная с 25–50 мг 1 р/сут, обычная доза 50–100 мг (не рекомендован при ХСН).

При недостаточной эффективности, а также невозможности использовать достаточную дозу БАБ из-за нежелательных проявлений целесообразно комбинировать их с нитратами или/и антагонистами кальция (дигидропиридиновыми производными длительного действия). При необходимости можно присоединять к ним ранолазин, никорандил и триметазидин.

#### 3.3.2.2. Антагонисты кальция

Антагонисты кальция применяют для профилактики приступов стенокардии. Антиангинальная эффективность антагонистов кальция сопоставима с ББ. Дилтиазем и, особенно верапамил, в большей степени, чем дигидропиридиновые производные, действуют непосредственно на миокард. Они уменьшают ЧСС, угнетают сократимость миокарда и АВ-проводимость, оказывают антиаритмическое действие. В этом они схожи с бета-адреноблокаторами.

Наилучшие результаты по профилактике ишемии антагонисты кальция показывают у больных с вазоспастической стенокардией. Антагонисты кальция также назначают в случаях, когда ББ противопоказаны или не переносятся. Эти препараты обладают рядом преимуществ перед другими антиангинальными и антиишемическими средствами и могут применяться у более широкого круга больных с сопутствующими заболеваниями, чем ББ. Препараты этого класса показаны при сочетании стабильной стенокардии с АГ. К противопоказаниям относятся выраженная артериальная гипотония; выраженная брадикардия, слабость синусового узла, нарушенная АВ-проводимость (для верапамила, дилтиазема); сердечная недостаточность (кроме амлодипина и фелодипина);

#### Препараты:

- Верапамил внутрь 120–160 мг 3 р/сут;
- Верапамил пролонгированного действия 120–240 мг 2 р/сут;



- Дилтиазем внутрь 30–120 мг 3–4 р/сут.;
- Дилтиазем пролонгированного действия внутрь 90–180 мг 2 р/сут. или 240–500 мг 1 р/сут.;
- Нифедипин пролонгированного действия внутрь 20–60 мг 1–2 р/сут.;
- Амлодипин внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут.;
- Фелодипин внутрь 5–10 мг 1 р/сут.

Рекомендуется для улучшения контроля стенокардии более широко использовать комбинацию дигидропиридиновых антагонистов кальция с ББ.

### 3.3.2.3. Нитраты и нитратоподобные средства

Для лечения ИИБС традиционно широко применяют нитраты, дающие несомненный клинический эффект, способные улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда. К достоинствам нитратов относится разнообразие лекарственных форм. Это позволяет пациентам с разной тяжестью заболевания использовать нитраты как для купирования, так и для профилактики приступов стенокардии.

Купирование приступа стенокардии. При возникновении стенокардии пациент должен остановиться, присесть и принять препарат НТГ или ИСДН короткого действия. Эффект наступает через 1,5–2 мин после приема таблетки или ингаляции и достигает максимума через 5–7 мин. При этом происходят выраженные изменения периферического сопротивления сосудов за счет расширения вен и артерий, снижаются ударный объем сердца, систолическое АД, укорачивается период изгнания, сокращается объем желудочков сердца, увеличивается коронарный кровоток и количество функционирующих коллатералей в миокарде, что в конечном итоге обеспечивает восстановление необходимого коронарного кровотока и исчезновение очага ишемии. Благоприятные изменения гемодинамики и сосудистого тонуса сохраняются в течение 25–30 мин — времени, достаточного для восстановления равновесия между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением с коронарным кровотоком. Если приступ не купируется в течение 15–20 мин, в том числе после повторного приема нитроглицерина, возникает угроза развития ИМ.

Изосорбида тринитрат (нитроглицерин, НТГ) и некоторые формы изосорбида динитрата (ИСДН) показаны для купирования приступа стенокардии. Эти препараты короткого действия применяются в сублингвальных и аэрозольных лекарственных формах. Эффект развивается медленнее (начинается через 2–3 мин, достигает максимума через 10 мин), но он не вызывает феномена «обкрадывания», меньше влияет на ЧСС, реже вызывает головную боль, головокружение, тошноту и в меньшей степени влияет на уровень АД. При сублингвальном приеме ИСДН эффект может сохраняться в течение 1 ч:

#### Препараты:

- Нитроглицерин 0,9–0,6 мг под язык или ингаляционно 0,2 мг (2 нажатия клапана);
- Изосорбид динитрат ингаляционно 1,25 мг (два нажатия клапана);
- Изосорбид динитрат сублингвально 2,5–5,0 мг.

Каждый больной ИИБС должен постоянно иметь при себе НТГ быстрого действия. Рекомендуется принять его немедленно, если приступ стенокардии не купируется при исключении провоцирующих факторов (физическая нагрузка, психоэмоциональное напряжение, холод). Ни в коем случае нельзя ожидать самостоятельного прекращения приступа стенокардии. В отсутствие эффекта прием НТГ можно повторить через 5 мин, но не более 3 раз подряд. При сохранении боли необходимо срочно вызвать «Скорую помощь» или активно обращаться к врачу.

#### Профилактика приступа стенокардии

Для длительного поддержания в крови достаточной концентрации применяют изосорбид динитрат или изосорбид мононитрат, которые являются препаратами выбора:

#### Препараты:

- Изосорбида динитрат внутрь 5–40 мг 4 р/сут.;
- Изосорбида динитрат длительного действия внутрь 20–120 мг 2–3 р/сут.;
- Изосорбида мононитрат внутрь 10–40 мг 2 р/сут.;
- Изосорбида мононитрат длительного действия внутрь 40–240 мг 1 р/сут.

При назначении нитратов необходимо учитывать время начала и продолжительность их антиангинального действия, для того чтобы обеспечить защиту больного в периоды наибольшей физической и психоэмоциональной нагрузки. Дозу нитратов подбирают индивидуально.

Нитраты можно применять в виде трансдермальных форм - мази, пластыри и диски:

- Нитроглицерин 2% мазь, нанести 0,5–2,0 см на кожу груди или левой руки;
- Нитроглицерин пластырь или диск 10, 20 или 50 мг прикрепить к коже на 18–24 ч.

Начало лечебного эффекта мази с НТГ наступает в среднем через 30–40 мин и продолжается 3–6 ч. Следует учитывать значительные индивидуальные различия в эффективности и переносимости препарата, зависящие от особенностей и состояния кожного покрова, кровообращения в нем и подкожном слое, а также от температуры окружающей среды. Антиангинальный эффект нитратов в форме дисков и пластырей наступает в среднем через 30 мин после аппликации и продолжается в течение 18, 24 и 32 ч (в двух последних случаях может достаточно быстро возникнуть толерантность).

Нитроглицерин применяется и в так называемых буккальных лекарственных формах:

- Нитроглицерин прикрепить к слизистой оболочке рта полимерную пленку 1 мг или 2 мг.

При наклеивании пленки с НТГ на слизистую оболочку рта эффект наступает через 2 мин и продолжается 3–4 ч.

Толерантность к нитратам и синдром отмены. Ослабление чувствительности к нитратам нередко развивается при длительном применении препаратов пролонгированного действия или трансдермальных лекарственных форм. Толерантность носит индивидуальный характер и развивается не у всех больных. Она может проявляться либо в уменьшении антиишемического эффекта, либо в его полном исчезновении.

Для профилактики толерантности к нитратам и ее устранения рекомендуется прерывистый прием нитратов в

течение суток; прием нитратов средней продолжительности действия 2 р/сут, пролонгированного действия — 1 р/сут; альтернативную терапию молсидомин.

Молсидомин близок к нитратам по механизму антиангинального действия, но не превосходит их по эффективности, назначают при непереносимости нитратов. Обычно его назначают пациентам с противопоказаниями к применению нитратов (с глаукомой), при плохой переносимости (сильная головная боль) нитратов или толерантности к ним. Молсидомин хорошо сочетается с другими антиангинальными препаратами, в первую очередь с ББ.

- Молсидомин внутрь 2 мг 3 р/сут.;
- Молсидомин пролонгированного действия внутрь 4 мг 2 р/сут. или 8 мг 1 р/сут.

### 3.3.2.4. Ингибитор синусового узла ивабрадин

В основе его антиангинального действия ивабрадина — снижение ЧСС посредством селективного ингибирования трансмембранного ионного тока  $I_f$  в клетках синусового узла. В отличие от ББ, ивабрадин снижает только ЧСС, не влияет на сократимость, проводимость и автоматизм миокарда, а также на АД. Препарат рекомендуется для лечения стенокардии у больных стабильной стенокардией с синусовым ритмом с противопоказаниями/непереносимостью к приему ББ или вместе с ББ при недостаточном антиангинальном эффекте. Было показано, что присоединение препарата к ББ у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка и ЧСС более 70 уд/мин улучшает прогноз заболевания. Ивабрадин назначается внутрь 5 мг 2 р/сут.; при необходимости, через 3–4 недели дозу повышают до 7,5 мг 2 р/сут.

### 3.3.2.5. Активатор калиевых каналов никорандил

Антиангинальный и антиишемический препарат никорандил одновременно обладает свойствами органических нитратов и активирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Расширяет коронарные артериолы и вены, воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования, а также уменьшает агрегацию тромбоцитов. Препарат при длительном применении может способствовать стабилизации атеросклеротической бляшки, а в одном исследовании снизил риск сердечно-сосудистых осложнений. Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на АД, ЧСС, на проводимость и сократимость миокарда. Рекомендуется для лечения больных с микроваскулярной стенокардией (при неэффективности ББ и антагонистов кальция). Препарат используют как для купирования, так и для предотвращения приступов стенокардии.

#### Препарат:

- Никорандил под язык 20 мг для купирования приступов стенокардии;
- Никорандил внутрь 10–20 мг 3 р/сут. для профилактики стенокардии.

### 3.3.2.6. Ранолазин

Селективно ингибирует поздние натриевые каналы, которые предотвращают перегрузку внутриклеточным кальцием — негативным фактором при ишемии миокарда. Ранолазин снижает сократимость и жесткость миокарда, оказывает антиишемический эффект, улучшает перфузию миокарда, снижает потребность миокарда в кислороде. Увеличивает продолжительность физической нагрузки до появления симптомов ишемии миокарда. Не влияет на сердечный ритм и АД. Ранолазин показан при недостаточной антиангинальной эффективности всех основных лекарственных средств.

- Ранолазин внутрь 500 мг 2 р/сут. При необходимости через 2–4 нед. доза может быть увеличена до 1000 мг 2 р/сут.

### 3.3.2.7. Триметазидин

Препарат является антиишемическим метаболическим модулятором, по антиишемической эффективности сопоставим с пропранололом 60 мг/сут. Улучшает метаболизм и энергообеспечение миокарда, уменьшает гипоксию миокарда, не оказывая влияния на показатели гемодинамики. Хорошо переносится и может назначаться с любыми другими антиангинальными препаратами. Препарат противопоказан при двигательных расстройствах (болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор, мышечная ригидность и «синдром беспокойных ног»). Не изучался в длительных клинических исследованиях у больных с хронической ИБС.

- Триметазидин внутрь 20 мг 3 р/сут.;
- Триметазидин внутрь 35 мг 2 р/сут.

### 3.3.3. Особенности медикаментозного лечения вазоспастической стенокардии

Бета-адреноблокаторы при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных коронарных артерий не рекомендуются. Для профилактики ангинозных приступов таким больным назначают антагонисты кальция, для купирования приступов рекомендуют прием НТГ или ИСДН по общим правилам.

В тех случаях, когда спазм коронарных артерий имеет место на фоне стенозирующего атеросклероза, желателно назначить малые дозы БАБ — в комбинации с антагонистами кальция. Прогностическое действие АСК, статинов, ингибиторов АПФ при вазоспастической стенокардии на фоне ангиографически интактных коронарных артерий не изучено.

### 3.3.4. Особенности медикаментозного лечения микрососудистой стенокардии

При этой форме стенокардии также рекомендуется назначение статинов и антиагрегантов. Для предупреждения болевых синдромов в первую очередь назначаются ББ, а при недостаточной эффективности используют антагонисты кальция и нитраты длительного действия. В случаях сохраняющейся стенокардии назначают ингибиторы АПФ и никорандил. Есть данные об эффективности ивабрадина и ранолазина.

## 3.4. Немедикаментозное лечение

### 3.4.1. Реваскуляризация миокарда при хронической ИИБС

Плановую реваскуляризацию миокарда проводят с помощью баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий, либо посредством шунтирования коронарных артерий.

В каждом случае, решая вопрос о реваскуляризации при стабильной стенокардии, необходимо учитывать следующее:

1. Эффективность медикаментозной терапии. Если после назначения пациенту комбинации всех антиангинальных препаратов в оптимальных дозах у него сохраняются приступы стенокардии с неприемлемой для данного конкретного больного частотой, необходимо рассмотреть вопрос о реваскуляризации. Следует подчеркнуть, что эффективность медикаментозной терапии является субъективным критерием и должна обязательно учитывать индивидуальный образ жизни и пожелания больного. Для очень активных пациентов даже стенокардия напряжения I ФК может оказаться неприемлемой, в то время как у пациентов ведущих малоподвижный образ жизни более высокие градации стенокардии могут быть вполне допустимыми.

2. Результаты нагрузочных проб. Результаты любой нагрузочной пробы могут выявить критерии высокого риска осложнений, которые говорят о неблагоприятном отдаленном прогнозе (Таблица 7).

3. Риск вмешательства. Если ожидаемый риск процедуры низкий, а вероятность успеха вмешательства высокая, это является дополнительным аргументом в пользу проведения реваскуляризации. Во внимание принимают анатомические особенности поражения КА, клинические характеристики больного, операционного опыта данного учреждения. Как правило, от инвазивной процедуры воздерживаются в тех случаях, когда оценочный риск смерти во время ее проведения превышает риск смерти конкретного пациента в течение 1 года.

4. Предпочтение больного. Вопрос о проведении инвазивного лечения должен обязательно подробно обсуждаться с больным. Необходимо рассказать больному о влиянии инвазивного лечения не только на текущие симптомы, но и на отдаленный прогноз болезни, а также рассказать о риске осложнений. Необходимо также разъяснить пациенту, что даже после успешного инвазивного лечения ему придется продолжить принимать медикаментозные средства.

#### 3.4.1.1. Эндоваскулярное лечение: ангиопластика и стентирование коронарных артерий

В подавляющем большинстве случаев баллонная ангиопластика одного или нескольких сегментов коронарных артерий (БКА) сейчас сопровождается стентированием. Для этой цели используются стенты с различными типами лекарственных покрытий, а также стенты без лекарственного покрытия.

Стабильная стенокардия — одно из самых частых показаний для направления на БКА. При этом следует четко понимать, что главной целью БКА в этих случаях следует считать уменьшение частоты или исчезновение болевых приступов (стенокардии напряжения).

Показания к ангиопластике со стентированием коронарных артерий при стабильной ИИБС:

- Стенокардия напряжения с недостаточным эффектом от максимально возможной медикаментозной терапии;
- Ангиографически верифицированный стенозирующий атеросклероз коронарных артерий;
- Гемодинамически значимые изолированные стенозы 1–2 коронарных артерий в проксимальном и среднем сегментах;

В сомнительных случаях показания к БКА уточняют после проведения визуализирующей нагрузочной пробы (стресс-ЭхоКГ или нагрузочная перфузионная сцинтиграфия миокарда), которая позволяет выявить симптом-связанную коронарную артерию.

Отдаленный прогноз при стабильной стенокардии БКА улучшает не лучше, чем оптимальная медикаментозная терапия. Важно помнить, что даже успешное проведение БКА со стентированием и уменьшение/исчезновение в результате симптомов стенокардии — не может считаться поводом для отмены постоянной медикаментозной терапии. В некоторых случаях «лекарственная нагрузка» в послеоперационном периоде может и возрасти (за счет дополнительного приема антиагрегантных средств).

#### 3.4.1.2. Шунтирование коронарных артерий при хронической ИИБС

Показания к хирургической реваскуляризации миокарда определяются по клиническим симптомам, данным КАГ и вентрикулографии. Успешное шунтирование коронарных артерий не только устраняет симптомы стенокардии и сопутствующее улучшение качества жизни, но и существенно улучшает прогноз заболевания, снижая риск нефатального ИМ и смерти от сердечно-сосудистых осложнений.

**Показания к аортокоронарному шунтированию при хронической ИИБС:**

- стеноз > 50% основного ствола левой коронарной артерии;
- стенозирование проксимальных сегментов всех трех основных коронарных артерий;
- коронарный атеросклероз иной локализации с вовлечением проксимального отдела передней нисходящей и огибающей артерий;
- множественные окклюзии коронарных артерий;
- сочетания коронарного атеросклероза с аневризмой левого желудочка и/или с поражением клапанов;
- диффузные дистальные гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий;
- предшествующие неэффективные ангиопластики и стентирования коронарных артерий.

Снижение систолической функции левого желудочка (левожелудочковая фракция выброса <45%) является дополнительным фактором в пользу выбора шунтирования как способа реваскуляризации миокарда.

Значительное нарушение функции левого желудочка (левожелудочковая фракция выброса <35%, конечное диастолическое давление в полости левого желудочка

>25 мм. рт. ст.) в сочетании с клинически выраженной сердечной недостаточностью существенно ухудшают прогноз как хирургического, так и медикаментозного лечения, однако не считаются в настоящее время абсолютными противопоказаниями к операции.

При изолированных поражениях коронарных артерий и благоприятных для дилатации вариантах стенозов – можно проводить как шунтирование, так и ангиопластику со стентированием.

У пациентов с окклюзиями и множественными осложненными поражениями коронарных артерий отдаленные результаты хирургического лечения лучше, чем после стентирования.

Показания и противопоказания к оперативному лечению ИИБС определяются в каждом конкретном случае.

При категорическом отказе пациента от шунтирующей операции БКА со стентированием возможна только по строгим показаниям и при достаточной квалификации врачебного персонала.

Лучшие результаты реваскуляризации миокарда с помощью шунтирования отмечены при максимальном использовании внутренних грудных артерий в качестве шунтов в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии, с применением прецизионной техники. Операции рекомендуется проводить в специализированных стационарах, где летальность при плановых вмешательствах у пациентов с неотягощенным анамнезом составляет менее 1%, количество периоперационных инфарктов не превышает 1—4 %, а частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде — менее 3%.

### 3.4.2. Экспериментальное немедикаментозное лечение хронической ИИБС

Симпатэктомию, эпидуральная спинномозговая электростимуляция, прерывистая урокиназотерапия, трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация и др., — не получили широкого распространения, вопрос о возможностях генной терапии до сих пор остается открытым. Новыми и активно развивающимися немедикаментозными методами лечения хронической ИИБС являются наружная контрпульсация (НКП) и экстракорпоральная кардиологическая ударно-волновая терапия (КУВТ), считающиеся способами «неинвазивной реваскуляризации сердца».

Наружная контрпульсация — безопасный и атравматичный лечебный метод, повышающий перфузионное давление в коронарных артериях в диастолу и снижающий сопротивление систолическому сердечному выбросу в результате синхронизированного функционирования пневматических манжет, наложенных на ноги пациентов. Основное показание к проведению наружной контрпульсации — резистентная к медикаментозной терапии стенокардия III—IV ФК при сопутствующей сердечной недостаточности, при невозможности выполнить инвазивную реваскуляризацию миокарда (шунтирование или БКА со стентированием).

Экстракорпоральная кардиологическая ударно-волновая терапия (КУВТ) — новый подход к лечению самого тяжелого контингента больных с хронической

ИБС, ишемической кардиомиопатией и сердечной недостаточностью, резистентных к медикаментозной терапии, при невозможности выполнить инвазивную реваскуляризацию миокарда (шунтирование или БКА со стентированием). В основе метода КУВТ — воздействие на миокард экстракорпорально генерируемой энергии ударных волн. Предполагается, что данный метод активизирует коронарный ангионеогенез и способствует вазодилатации коронарных артерий. Основные показания к проведению КУВТ:

- 1) тяжелая стабильная стенокардия напряжения III—IV ФК, рефрактерная к медикаментозному лечению;
- 2) неэффективность обычных методов реваскуляризации миокарда;
- 3) остаточные симптомы после реваскуляризации миокарда;
- 4) распространенное поражение дистальных ветвей коронарных артерий,
- 5) сохранность жизнеспособного миокарда левого желудочка.

Эффект этих немедикаментозных методов лечения, проводимых в рамках принятых протоколов, выражается в улучшении качества жизни: уменьшении тяжести стенокардии и потребности в нитратах, увеличении толерантности к физической нагрузке на фоне улучшения перфузии миокарда и гемодинамических показателей. Влияние этих методов лечения на прогноз при хронической ИИБС не изучалось. Преимуществом методов наружной контрпульсации и КУВТ являются их неинвазивность, безопасность, возможность проведения в амбулаторном режиме. Повсеместно эти методы не используются, назначаются по индивидуальным показаниям в специализированных учреждениях.



## 4. ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИБС У НЕКОТОРЫХ КАТЕГОРИЙ БОЛЬНЫХ

### 4.1. Женщины

#### Эпидемиология, факторы риска, заболеваемость

Сердечно-сосудистые заболевания и, в первую очередь, ИБС, — основная причина инвалидизации и смерти у мужчин и женщин старше 60 лет. Атеросклероз коронарных артерий у женщин, в среднем, развивается на 5—10 лет позже, чем у мужчин. Возможно причина в том, что в молодом и среднем возрасте у женщин в липидограмме отмечается более высокий, чем у мужчин, уровень ХсЛВП. Однако при высоком индексе атерогенности (>7,5) риск развития ИБС у мужчин и женщин одинаков и не зависит от возраста. Самые весомые факторы риска ИБС у женщин — снижение уровня ХсЛВП и повышение уровня ЛП(а) в плазме крови. По сравнению с мужчинами, более существенным негативным прогностическим значением у женщин обладают гипертриглицеридемия и сахарный диабет II типа.

После 50 лет АГ развивается у женщин чаще, чем у мужчин. Курение — столь же существенный фактор риска у женщин, как и у мужчин. У женщин старше 35 лет курение усиливает негативное влияние гормональных противозачаточных средств и ускоряет наступление менопаузы. У некоторых женщин имеются важные дополнительные факторы риска ИБС: развитие в послеродовом периоде СД, наступление преждевременной менопаузы (естественной или после хирургических вмешательств) с ожирением, развитием АГ и нарушением углеводного обмена, а также прием гормональных контрацептивных препаратов в репродуктивном возрасте. Гормональная заместительная терапия в настоящее время не рекомендуется в качестве средства первичной и вторичной профилактики ИБС, а среди пожилых женщин способен даже повысить заболеваемость ИБС.

Отмеченная в последние годы во многих странах тенденция к снижению смертности от ИБС не затронула субпопуляцию женщин молодого возраста с этим диагнозом: среди них смертность не изменилась.

#### Симптомы заболевания и диагностические исследования

По сравнению с мужчинами, ИБС у женщин реже дебютирует как острый ИМ и внезапная смерть. Первым признаком ИБС у женщин чаще является стабильная стенокардия. Однако сами симптомы стенокардии у женщин и мужчин могут отличаться и бывают по-разному интерпретированы врачами. Как таковые, боли в грудной клетке у женщин обладают меньшей диагностической значимостью в отношении ИБС, особенно в молодом и среднем возрасте. По сравнению с мужчинами, у женщин с истинной стабильной стенокардией напряжения ангинозные приступы чаще случаются вне активной физической нагрузки — во время сна, после еды, во время стресса. Из-за невысокой клинической настороженности врачи чаще расценивают боли в груди у женщин как внекардиальные

и потому реже направляют их на дополнительные исследования (нагрузочные пробы с визуализацией и КАГ), чем мужчин. Среди женщин выше распространенность «функциональных» заболеваний миокарда (вазоспастической и микрососудистой стенокардии), симптомы которых нередко непохожи на «типичную» стенокардию и плохо знакомы врачам. На ЭКГ у женщин чаще встречаются признаки, «маскирующие» ишемию миокарда: например ранняя реполяризация желудочков, отрицательные зубцы Т и другие неспецифические изменения конечной части желудочкового комплекса. Диагностическая значимость обычной нагрузочной ЭКГ у женщин меньше, чем у мужчин (60–70% против почти 80%) — по причине более высокой частоты ложноположительных результатов, из-за детренированности, а также более частых исходных изменений ЭКГ на фоне дисгормональных изменений в период постменопаузы. Для преодоления указанных диагностических ограничений следует активно направлять женщин с подозрением на ИБС на такие дополнительные неинвазивные исследования, как ОЭКТ, фармакологические и эхокардиографические нагрузочные пробы, на МРТ-исследование миокарда и МСКТ коронарных артерий.

Врачи реже направляют женщин на КАГ по сравнению с мужчинами, предпочитая назначать женщинам консервативное лечение — даже при сопоставимых с мужчинами уровнях риска тяжелых осложнений. Процедуру КАГ женщины переносят несколько хуже мужчин — в основном за счет нефатальных сосудистых и почечных осложнений. Вероятной причиной этого считают более пожилой возраст женщин, направляемых на КАГ. Однако, частота опасных осложнений — ИМ, инсультов и смерти во время КАГ — среди мужчин и женщин одинакова.

Более чем у половины из числа женщин, направленных на КАГ с диагнозом стабильной стенокардии в ходе исследования выявляют интактные или малоизмененные коронарные артерии (с участками стенозирования <50% по диаметру). По данным инвазивных исследований, среди женщин гораздо чаще встречаются пациентки с вазоспастической и микрососудистой стенокардией. «Доброкачественность» подобных синдромов сейчас пересмотрена: доказано, что смертность от сердечно-сосудистых осложнений среди таких пациентов все же выше, чем в общей популяции. Кроме того, дополнение обычной КАГ методом ВкУЗИ выявило значительную переоценку возможностей традиционной КАГ в исключении атеросклероза коронарных артерий. Следовательно, у женщин с типичной стенокардией и выявленными при КАГ интактными или малоизмененными коронарными артериями следует активно проводить ангиографические фармакологические пробы с аденозином и ацетилхолином для выявления вазоспастических реакций коронарных артерий. В сомнительных случаях может быть полезным ВкУЗИ. В повседневной практике следует активно выявлять и максимально полно устранять у таких больных

«традиционные» модифицируемые факторы риска развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений.

Принципы медикаментозного лечения ИБС у мужчин и женщин одинаковы.

### **Реваскуляризация миокарда: баллонная ангиопластика со стентированием и коронарное шунтирование**

Из пациентов, направляемых на ЧКВ, женщины чаще всего старше мужчин, у них более тяжелая стенокардия (III-IV ФК). При этом у женщин чаще выявляются сопутствующие заболевания (АГ, сердечная недостаточность, СД, гиперхолестеринемия, и др.). Коронарная анатомия не влияет на успешность ангиографических манипуляций среди мужчин и женщин. В раннем послеоперационном периоде у женщин несколько чаще происходит тромбоз с окклюзией стентов, в том числе с фатальным исходом. Однако частота ИМ и необходимость экстренной КШ в раннем периоде после БКА у женщин и у мужчин одинаковы. В отдаленные сроки после ЧКВ у женщин несколько чаще возобновляется стенокардия, а у мужчин чаще случается ИМ, возникает необходимость в КШ, и наступает внезапная смерть.

У женщин чаще случаются операционные осложнения (кровотечения, сердечная недостаточность, ИМ), у них реже удается полностью осуществить планируемую реваскуляризацию миокарда.

По аналогии с ЧКК, женщины, направляемые на плановую операцию КШ, в среднем старше мужчин, и страдают большим числом сопутствующих заболеваний. Послеоперационная летальность у женщин выше, чем у мужчин. Возможные причины: сопутствующие заболевания, меньший диаметр коронарных артерий, а также более частое проведение КШ женщинам по срочным и экстренным показаниям.

В отдаленные сроки после КШ у женщин несколько чаще рецидивирует стенокардия, женщины трудоспособного возраста реже возвращаются к активному труду, чем мужчины. Однако выживаемость, частота ИМ, необходимость в повторных КШ среди мужчин и женщин одинаковы.

## **4.2. Пожилые больные**

Пожилые люди составляют большинство больных ИБС. Почти ¼ смертей от осложнений ИБС происходят среди лиц старше 65 лет. Более чем в 50% случаев смерть лиц старше 65 лет наступает от осложнений ИБС.

### **Особенности ИБС в пожилом возрасте:**

- Многососудистый атеросклероз коронарных артерий;
- Стенозирование ствола левой коронарной артерии;
- Снижение левожелудочковой функции;
- Выше частота атипичной стенокардии, безболевого ишемии миокарда (вплоть до безболевых ИМ);
- Частые сопутствующие внекардиальные заболевания (неврологические расстройства, сахарный диабет, почечная недостаточность, заболевания опорно-двигательного аппарата, анемия, гипотиреоз, болезни легких)
- Сопутствующая полипрагмазия, и, как следствие, невысокая готовность выполнения врачебных назначений.

### **Симптомы и диагностика**

Сбор анамнеза у пожилых людей нередко затруднен из-за когнитивных нарушений. В таких случаях следует активно использовать медицинскую документацию. В то же время специфичность выявленных симптомов ИБС у таких больных весьма высока. Проводя ЭхоКГ у пожилых, особое внимание уделяют клапанному аппарату, поскольку нередки в этом возрасте стеноз устья аорты и аортального клапана существенно ухудшает прогноз заболевания. Выполнение нагрузочных тестов пожилыми людьми часто затруднено или невозможно из-за детренированности, сопутствующих внекардиальных заболеваний, неинформативной исходной ЭКГ.

В подобных случаях пожилым больным следует активно проводить неинвазивные фармакологические и томографические пробы с визуализацией и направлять на КАГ. Возраст не является противопоказанием для проведения инвазивных исследований коронарных артерий. Предпочтительным является проведение КАГ радиальным доступом. После использования рентгенконтрастных препаратов у пожилых больных чаще развивается контраст-индуцированная нефропатия, поэтому предварительно следует внимательно исследовать у них функцию почек.

### **Реваскуляризация миокарда и медикаментозное лечение у пожилых больных**

Баллонную ангиопластику со стентированием коронарных артерий в пожилом возрасте проводят по общим правилам. Следует помнить, что в послеоперационном периоде на фоне приема комбинированной антиагрегантной терапии у таких пациентов чаще развиваются кровотечения.

Коронарное шунтирование часто является методом выбора реваскуляризации миокарда в пожилом возрасте на фоне многососудистого атеросклероза коронарных артерий, особенно с поражением ствола левой коронарной артерии и снижения левожелудочковой функции.

Медикаментозное лечение ИБС у пожилых осуществляется по общим принципам. Эффективность медикаментозных препаратов, назначаемых при ИБС, с возрастом не изменяется. Активная антиангинальная, антиишемическая, антиагрегантная и гиполипидемическая терапия у пожилых позволяет существенно снизить у них частоту осложнений ИБС и потребность в повторных госпитализациях.

- Необходимо выявить и устранить/компенсировать сопутствующие заболевания, которые могут ослаблять эффективность терапии ИБС (сахарный диабет, анемия, гипотиреоз, и др.);
- Пожилые люди хуже переносят артериальную гипотонию;
- У пожилых нередко требуется уменьшение доз лекарственных средств из-за снижения биодоступности и нарушения выведения препаратов, полипрагмазии, а также из-за изменения индивидуальной чувствительности к препаратам.

## **4.3. Больные с сахарным диабетом (СД)**

Сахарный диабет — самостоятельный фактор риска развития ИБС и независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений и смерти, особенно при неконтролируемой гипергликемии.

Особенности хронической ИБС при СД:

- Течение ИБС на фоне СД определяется не столько тяжестью, сколько продолжительностью диабета;
- ИБС на фоне СД нередко протекает бессимптомно: как ББИМ, — вплоть до безболевого ИМ;
- ИБС на фоне СД часто осложняется нестабильной стенокардией, угрожающими нарушениями ритма;
- При ИБС на фоне СД быстрее развивается сердечная недостаточность, в том числе в постинфарктном периоде;
- При ИБС на фоне СД на КАГ часто выявляют диффузное поражение коронарных артерий с вовлечением дистальных участков — что затрудняет проведение БКА и хирургическую реваскуляризацию миокарда.

Выявление СД на этапе диагностики переводит пациента в группу очень высокого риска и требует начала профилактических мероприятий. При медикаментозном лечении ИБС на фоне СД обязательно назначение ингибиторов АПФ (или блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и статинов. Целевым уровнем артериального давления при СД считают <140/80 мм рт. ст.

Инвазивные и визуализирующие исследования при ИБС на фоне СД проводят по общим правилам. Польза рутинного скрининга при СД в отсутствие клинических симптомов ИБС не доказана.

При СД повышен риск контраст-индуцированной нефропатии после инвазивных эндоваскулярных исследований и вмешательств. У таких больных следует обязательно исследовать исходную функцию почек, проводить профилактические мероприятия после введения рентгенконтрастных веществ (активная гидратация, коррекция сопутствующего лечения).

Частота осложнений и смерти после всех форм хирургической реваскуляризации миокарда на фоне СД выше, чем в его отсутствие. Во многих случаях польза от хирургического лечения ИБС (ЧКВ или КШ) не отличается от пользы при оптимальном медикаментозном лечении. После КШ у больных СД прогноз лучше, чем при выполнении ЧКВ. При эндоваскулярном лечении на фоне СД, следует использовать стенты с лекарственным покрытием, поскольку это снижает риск рестеноза в послеоперационном периоде.

#### 4.4. Больные с хронической почечной недостаточностью

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) — независимый неблагоприятный фактор риска развития ИБС и сердечно-сосудистых осложнений. В терминальной стадии ХПН риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений повышен в 5 раз. Диагностические исследования в отношении ИБС проводят по общим правилам, однако следует помнить, что снижение почечной функции повышает априорную вероятность ИБС у лиц с жалобами на боль в грудной клетке. Кроме того, введение йод-содержащих рентгенконтрастных препаратов с целью визуализации коронарных артерий на фоне ХПН существенно повышает риск контраст-индуцированной нефропатии и дальнейшего ухудшения почечной функции. Назначая медикаментозные средства таким больным, врач обязан учитывать путь выведения активного вещества или его метаболитов, и при

необходимости своевременно снижать дозы препаратов, чтобы избежать их кумуляции и нежелательного действия на фоне ХПН.

Риск тяжелых осложнений и смерти во время хирургического шунтирования коронарных артерий на фоне ХПН повышен. Однако в случае благоприятного исхода вмешательства выживаемость таких больных лучше, чем после реваскуляризации с помощью ЧКВ.

#### 4.5. Молодые больные

В общей структуре заболеваемости ИБС молодые люди (возраст до 45 лет) составляют 3–10%. Стабильная стенокардия у молодых людей встречается в 0,4–1,6% случаев. Более чем в половине случаев дебютом заболевания в молодом возрасте является острый ИМ, в подавляющем большинстве случаев он развивается у мужчин (92–95% случаев). Чаще всего инфаркт трансмуральный, на фоне атеросклеротического поражения 1–2 коронарных артерий. Многососудистое атеросклеротическое поражение КА в молодом возрасте встречается нечасто. По данным КАГ около 80% случаев острого ИМ в молодом возрасте происходит на фоне атеросклероза коронарных артерий, однако нередко случаи острого ИМ на фоне интактных или малоизмененных сосудов (в 20% случаев). Самые частые из «традиционных» факторов риска ИБС, выявляемых у таких больных — это курение и отягощенный семейный анамнез. Причины стенокардии в отсутствие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий у лиц молодого возраста:

- Гипертрофия миокарда левого желудочка;
- Кардиомиопатии;
- Врожденные и приобретенные клапанные пороки сердца;
- Врожденные аномалии коронарных артерий;
- Поражение коронарных артерий при антифосфолипидном синдроме, в т.ч. на фоне различных системных заболеваний (системная красная волчанка);
- Коронарные артерииты при системных заболеваниях (болезнь Такаясу);
- Тромбозы коронарных артерий при коагулопатиях, нефротическом синдроме;
- Спазм коронарных артерий при интоксикации кокаином, этанолом;
- Миокардиальные «мостики».

Некоторые важные особенности ИБС у лиц молодого возраста:

- Ранняя диагностика ИБС в молодом возрасте затруднена из-за низкой обращаемости больных и невысокой настороженности врачей;
- Дебют ИБС в виде ИМ у молодых часто происходит во время распространенных в этом возрасте интенсивных нагрузок — интенсивной физической работы, спортивных тренировок и соревнований, турпоходов и т.п.
- У лиц моложе 45 лет в постинфарктном периоде реже, чем в пожилом возрасте, развиваются сердечная недостаточность, повторные инфаркты и постинфарктная стенокардия;
- Молодых лиц с доказанной ИБС или подозрением на ее наличие, следует активно направлять на диагностические исследования, желательнее с проведением

КАГ. При выявлении коронарного атеросклероза следует придерживаться активной тактики реваскуляризации миокарда с помощью БКА или КШ;

- При выявлении у молодых больных с признаками ИБС интактных или малоизмененных КА следует активно исследовать этих пациентов с целью выявления системных заболеваний и неатеросклеротического поражения коронарных артерий;
- Медикаментозную терапию пациентам в возрасте до 45 лет с доказанной ИБС назначают на общих основаниях.

## 4.6. Больные артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия часто сопутствует ИБС и является независимым фактором риска развития атеросклероза, а также сердечно-сосудистых осложнений — ИМ, сердечной недостаточности. Целевой уровень АД у больных ИБС < 140/90 мм рт.ст. Контроль АД улучшает прогноз ИБС.

### Особенности диагностики

При повышенном АД нельзя проводить нагрузочные пробы, в том числе из-за неинформативности. В то же время, некоторые антигипертензивные средства (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция) одновременно являются антиишемическими средствами, и на фоне их приема результаты нагрузочных проб могут оказаться ложными.

### Особенности лечения

Следует избегать быстрого и чрезмерного снижения АД (<115/75 мм рт.ст.), поскольку это может вызвать тахикардию, усугубить ишемию миокарда и вызвать приступ стенокардии. При назначении препаратов с периферическим вазодилатирующим действием к терапии обязательно добавляют β-АБ — для устранения рефлекторной тахикардии, повышающей потребность миокарда в кислороде.

Препаратами выбора при АГ на фоне ИБС являются ББ, антагонисты кальция и ингибиторы АПФ.

Высокая стойкая АГ требует временной отмены антиагрегантов из-за риска геморрагических инсультов. После стабилизации АД антиагрегантная терапия вполне безопасна, и может быть начата или возобновлена.

## 4.7. Особенности ИБС при болезнях легких

Хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ) широко распространены среди пожилых лиц, особенно подверженных риску развития ИБС, а также среди курильщиков.

### Особенности диагностики

Некоторые симптомы ХОБЛ имитируют стенокардию и ее эквиваленты:

- Одышка;
- Дискомфорт и «заложенность» за грудиной;

Выраженное нарушение функции внешнего дыхания при ХОБЛ нередко затрудняет верификацию ИБС с помощью нагрузочных проб. Таким больным следует активно проводить фармакологические пробы, чреспищеводную

стимуляцию предсердий и перфузионные исследования миокарда, а в спорных случаях — КАГ.

### Медикаментозное лечение

Препараты, которые следует с осторожностью применять при ХОБЛ (повышают риск бронхоспазма):

- Неселективные бета-адреноблокаторы;
- Большие дозы кардиоселективных бета-адреноблокаторов;
- Ацетилсалициловая кислота (при аспириновой бронхиальной астме).

Препараты, которые следует с осторожностью применять при ИБС (могут вызвать стенокардию)

- бета-адреномиметики парентерально;
- большие дозы ингибиторов фосфодиэстеразы (аминофиллин) парентерально.

Риск назначения кардиоселективных бета-адреноблокаторов больным с ИБС при сопутствующих ХОБЛ часто преувеличен. В малых и средних дозах эти препараты обычно хорошо переносятся. При выраженном бронхоспазме и невозможности назначения любых доз бета-адреноблокаторов, их заменяют ивабрадином или антагонистами кальция. При непереносимости ацетилсалициловой кислоты назначают клопидогрел.

## 4.8. Повторная реваскуляризация миокарда при хронической ИБС

Реваскуляризация миокарда с помощью шунтирования проводится в развитых странах довольно большому числу людей. С течением времени у некоторых из них возобновляется стенокардия. Причинами этого могут быть как стенозирование атеросклеротическими бляшками нативных коронарных артерий, так и стенозирование аутовенозных и маммарных шунтов. При неэффективности медикаментозного лечения таким больным проводят коронарошунтографию с вентрикулографией и решают вопрос о повторном оперативном лечении. Показания к повторной операции у таких больных определяют по общим правилам, учитывая, в то же время основную причину рецидивирования стенокардии, состояние нативных коронарных артерий и шунтов, сократимость левого желудочка, эффективность медикаментозного лечения и тяжесть сопутствующих заболеваний. Выполнение любой повторной операции требует высокой квалификации операционной бригады.

Эндоваскулярное лечение (ангиопластику со стентированием) можно проводить при дискретных стенозах в шунтах и нативных коронарных артериях, нормальной сократимости левого желудочка и неоперабельном состоянии дистальных участков коронарных артерий. Противопоказаниями к эндоваскулярному лечению считают множественное поражение и окклюзии венозных шунтов, распространенное поражение нативных коронарных артерий, выраженную левожелудочковую дисфункцию.

Повторное шунтирование предпочтительнее проводить при многососудистом и диффузном поражении коронарных артерий и венозных шунтов, выявлении хронических сосудистых окклюзий, хорошем состоянии дистальных участков коронарных артерий.



## 4.9. Ведение больных после реваскуляризации миокарда

Мероприятия по вторичной профилактике начинают в раннем послеоперационном периоде, когда мотивированность пациентов к выполнению врачебных предписаний особенно высока.

Вторичная профилактика включает: диету, рациональный двигательный режим с дозированными физическими нагрузками, устранение модифицируемых факторов риска и отказ от вредных привычек, медикаментозное лечение.

На амбулаторном этапе наблюдения следует оценивать функциональный и социальный статус больного, появление новых симптомов, правильность выполнения врачебных предписаний. Степень ишемии миокарда оценивают по функциональным пробам. При необходимости морфологической оценки проходимости стентированных коронарных артерий или шунтов больных направляют на контрастную рентгенкомпьютерную ангиографию — с обязательным исследованием как оперированных, так и нативных участков коронарного русла. Метод обладает высокой диагностической точностью в исследовании оперированных сегментов коронарных артерий, однако его возможности ограничены при выраженном кальцинозе атеросклеротических бляшек.

Лицам, перенесшим стентирование ствола левой коронарной артерии, для оценки результата можно рекомендовать плановое коронарографическое исследование через 3–12 мес. после вмешательства. В остальных случаях рутинное проведение коронароангиографии не показано.

## 4.10. Лечение ИБС при хронической окклюзии коронарных артерий

При коронароангиографии хронические окклюзии коронарных артерий выявляют в 15–30% случаев. Приблизительно у 60% таких больных отсутствуют анамнестические указания на крупноочаговый инфаркт миокарда. К настоящему времени нет однозначных рекомендаций о необходимости проводить реваскуляризацию этих участков, особенно при бессимптомном течении заболевания. Выявление с помощью визуализирующих исследований жизнеспособного миокарда в зоне окклюзированных артерий, особенно при доказанной сопутствующей стенокардии — считается показанием к попытке катетерной реокклюзии или аортокоронарному шунтированию пораженного участка. Однако чрескожное вмешательство чревато осложнениями, требует высокой квалификации ангиохирурга и не всегда завершается успешно: лишь в 60–85% случаев против 98% успешных вмешательств на субтотально стенозированных коронарных артериях. Для стентирования реокклюзированных сегментов коронарных артерий используют стенты с лекарственным покрытием, которые существенно снижают риск рестенозирования и соответственно потребность в дополнительной реваскуляризации в послеоперационном периоде.

Аорто-коронарное и маммарокоронарное шунтирование коронарных артерий, окклюзированных в проксимальных

сегментах у больных с выраженной стенокардией и жизнеспособным миокардом может быть альтернативой эндоваскулярным вмешательствам. Шунтирование же дистальных сегментов коронарных артерий не всегда бывает успешным.

Вопрос о пользе реваскуляризации «бессимптомных» окклюзированных коронарных артерий в настоящее время изучается в нескольких рандомизированных исследованиях. Ретроспективные данные свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе у больных, которым не удалось восстановить кровоток в окклюзированной коронарной артерии. Однако прямых доказательств пользы от восстановления кровотока по бессимптомным «внеинфарктным» зонам миокарда в проспективных исследованиях пока не получено. Поэтому в каждом случае необходимость оперативного лечения у таких пациентов определяют индивидуально. В отсутствие ишемии и при недоказанности существования жизнеспособного миокарда в бассейне окклюзированной артерии ни эндоваскулярное вмешательство, ни операция шунтирования чаще всего не показаны. Таким больным назначают комплексную медикаментозную терапию по стандартным показаниям в рамках вторичной профилактики осложнений ИБС.

## 4.11. Рефрактерная стенокардия

Рефрактерной стенокардией называют хронический ангинозный синдром ишемического генеза на фоне атеросклероза коронарных артерий, который неустраним с помощью комплексной медикаментозной терапии и оперативной реваскуляризации миокарда (катетерной ангиопластики или коронарного шунтирования).

В дополнение к медикаментозной терапии таким пациентам можно проводить дополнительные немедикаментозные вмешательства с целью устранения болевого синдрома: усиленную наружную контрапульсацию, чрескожную нейроэлектростимуляцию, спинномозговую электростимуляцию.

Клиническая эффективность этих вмешательств переменчива, прогностическая польза остается недоказанной.

Отдельными направлениями экспериментальных исследований в этой области считают инвазивную и неинвазивную стимуляцию коронарного ангиогенеза (трансмокардиальную и чрескожную лазерную терапию, ударно-волновую терапию), а также регенеративную терапию стволовыми клетками. В настоящее время эти методы проходят доклинические испытания.

Восстановление в результате операции кровоснабжения в зоне левой коронарной артерии улучшает выживаемость больных, в то время как восстановление кровотока в зоне правой и огибающей коронарных артерий главным образом устраняет симптомы стенокардии.

## 5. ТРУДОСПОСОБНОСТЬ И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Трудоспособность больного с хронической ИБС во многом зависит от функционального класса стенокардии и сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваний, характера профессии. Больные со стабильной стенокардией I-II ФК, как правило, трудоспособны, если их профессиональная деятельность не связана с тяжелым физическим трудом и потенциальной общественной риском (летчики, крановщики, водители общественного транспорта). Больных со стенокардией III-IV ФК направляют на медико-социальную экспертизу для определения группы инвалидности.

Все больные с хронической ИБС должны находиться под диспансерным наблюдением врача ЛПУ, который определяет частоту визитов, контролирует выполнение предписанных рекомендаций, вносит коррективы в терапию, оценивает риск осложнений, направляет на санаторно-курортное лечение и, при необходимости, — на госпитализацию.

### 5.1. Диспансерное ведение

Диспансерное наблюдение и ведение больных с неосложненными хроническими формами ИБС может проводиться врачами-терапевтами. Наблюдение осложненных форм ИБС, коррекция лечения при изменении состояния, появлении новых или обострении старых симптомов, решение вопроса о КАГ и других методах визуализирующих исследований — требуют консультации специалиста-кардиолога. Частота посещений ЛПУ должна быть не реже 4–6 раз в 12 мес в течение первого года с момента установки диагноза. Если в дальнейшем состояние остается стабильным, амбулаторный осмотр можно проводить каждые полгода. В других случаях (сопутствующий сахарный диабет, АГ, другие заболевания) посещение врача должно быть чаще. При ухудшении течения стенокардии или появлении побочных эффектов терапии обращение к врачу должно быть внеочередным.

Во время визита проводят целенаправленный сбор анамнеза, физикальный осмотр, регистрируют 12-канальную ЭКГ покоя. Выполняется общеклинический и биохимический анализ крови с липидограммой. Целью является контроль за правильным выполнением врачебных предписаний и своевременное выявление признаков изменения (обострения) течения заболевания, и требующих медикаментозной или иной коррекции. Особое внимание следует уделить выполнению больным рекомендаций по модификации образа жизни и устранению факторов риска, особенно при наличии сопутствующих заболеваний и состояний, таких как АГ, сахарный диабет, почечная недостаточность, дислипидемия, сердечная недостаточность, депрессия. Всем больным рекомендуется проведение стандартного ЭКГ исследования в 12 отведениях в покое не реже 1 раза в год или чаще при необходимости (при ухудшении самочувствия, снижении переносимости нагрузок, появлении симптомов аритмии и сердечной недостаточности). При появлении или усугублении

симптомов сердечной недостаточности больных направляют на ЭхоКГ. Снижение левожелудочковой фракции выброса <50% является основанием для переоценки прогноза и пересмотра тактики дальнейшего ведения таких больных. Нагрузочные ЭКГ тесты (ВЭМ, тредмил, ЧПЭС) проводят амбулаторно при появлении новых или рецидивировании прежних симптомов (исключая нестабильную стенокардию), причем предпочтение отдают визуализирующим стресс-тестам (нагрузочная сцинтиграфия, стресс-ЭхоКГ). Появление симптомов нестабильной стенокардии служит основанием для решения вопроса об экстренной госпитализации в стационар отделением интенсивной терапии и ангиографической лабораторией.

В особую диспансерную группу должны быть включены больные после процедуры реваскуляризации миокарда (операции АКШ или пластики коронарных артерий). Период после реваскуляризации миокарда должен сопровождаться кардиореабилитацией и адекватными мерами вторичной профилактики: оптимальной медикаментозной терапией, модификацией факторов риска и изменением образа жизни. При исчезновении после вмешательства симптомов стенокардии диспансерное наблюдение и ведение таких больных должно проводиться в обычном для больных стабильной стенокардией режиме. Есть данные о целесообразности проведения контрольной стресс-ЭХОКГ (изотопной сцинтиграфии миокарда) для выявления рестенозов в поздние (спустя 6 месяцев) сроки после процедуры реваскуляризации, даже при отсутствии симптомов стенокардии. У больных особых профессий, или нуждающихся в повышенном потреблении кислорода (например, пилотов, профессиональных водителей, дайверов), так же, как и у пациентов с сохраняющейся стенокардией, контрольная стресс-ЭХОКГ может проводиться и в более ранние сроки после реваскуляризации миокарда. Пациентам, у которых при визуализирующем стресс-тесте выявляется небольшая зона ишемизированного миокарда (менее 5% объема), рекомендуется продолжение оптимальной медикаментозной терапии; при выявлении обширной зоны ишемизированного миокарда (>10% объема) рекомендуется проведение КАГ для решения вопроса о повторном вмешательстве. Проведение регулярных КАГ в раннем, и в позднем периодах после БКА без клинических показаний не рекомендуется. После БКА и стентирования коронарных артерий у больных с исходно высоким риском (например, на стволе левой коронарной артерии) рекомендуется контрольная КАГ через 3–12 мес. вне зависимости от наличия симптомов.

При возобновлении стенокардии больных направляют на срочную КАГ для решения вопроса о возможной реваскуляризации миокарда.

### 5.2. Физическая активность

Сохранение адекватной физической активности способствует профилактике осложнений ИБС, снижению АД, предупреждает ожирение. Поддержание физической

активности, включает в себя различные виды повседневной деятельности (работа в саду, уборка квартиры, энергичная ходьба), а также физические упражнения. Аэробные упражнения обычно составляют часть реабилитационных мероприятий с предварительной оценкой возможностей пациента и риска, связанного с выполнением тренировочной программы. Перед тем, как рекомендовать тот или иной вид физической активности, врач должен получить результаты нагрузочного теста с определением функциональных возможностей пациента. Больным со стенокардией противопоказано участие в спортивных состязаниях и командных играх. Больным, перенесшим инфаркт миокарда, шунтирование и стентирование коронарных артерий, страдающим стенокардией, показаны тренировки умеренной интенсивности (ходьба, велотренажер) 3 раза в неделю продолжительностью до 30 минут. У пациентов с низким уровнем физической активности, тренировочная программа должна быть максимально облегченной с постепенным, по мере тренированности, увеличением нагрузки. Регулярная физическая тренировка также помогает снизить избыточную массу тела, повысить уровень антиатерогенных ЛПВП в плазме крови, снизить АД. Физические кондиции пациента с ИИБС во многом определяют и его способность к реализации сексуальной активности.

### 5.3. Санаторно-курортное лечение

Больные стабильной стенокардией I–II ФК без нарушения сердечного ритма и проводимости могут направляться как в местные кардиологические санатории, так и на дальние бальнеологические и климатические курорты. При стенокардии III–IV ФК санаторное лечение противопоказано.

### 5.4. Обучение

В задачи обучающих циклов лекций школ для больных ИИБС входят формирование приверженности медикаментозному лечению, приобретение умений и навыков по самоконтролю за состоянием здоровья, по оказанию первой доврачебной само- и взаимопомощи при приступах стенокардии и гипертонических кризах, формирование мотивации к здоровому образу жизни с целью снижения влияния модифицируемых поведенческих факторов риска

## ПРИЛОЖЕНИЕ

В таблице 1 приведена классификация ВОЗ индекса Кетле и зависимость от этого показателя риска развития ССЗ.

Табл. 1. Классификация ВОЗ массы тела по индексу Кетле и сердечно-сосудистый риск.\*

Типы массы тела	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Риск ССЗ
Дефицит МТ	<18,5	Низкий
Нормальная МТ	18,5 – 24,9	Средний в популяции
Избыточная МТ	25 – 29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0 – 34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0 – 39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

\*Garrow JS. *Treat obesity seriously – a clinical manual*. Churchill Livingstone London, 1981. World Health Organisation. *Physical Status: The use and interpretation of anthropometry*. Technical Report Series 854, Geneva, 1995

# СОВРЕМЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В АЗЕРБАЙДЖАНЕ

В.А. Азизов, Э.М. Хатамзаде

Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан

## THE MODERN CHARACTERISTIC OF AGE DYNAMICS OF MORTALITY OF THE POPULATION OWING TO BLOOD CIRCULATORY SYSTEM DISEASES IN AZERBAIJAN

V.A. Azizov, E.M. Hatamzade

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** оценить и сравнить тренд возрастной динамики смертности населения в Азербайджане от болезней системы кровообращения, в том числе от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и цереброваскулярных болезней.

**Материалы и методы:** первичными материалами исследования явились медицинские свидетельства о смерти - 54383 документа за 2012 год, из которых отобраны 34379 свидетельств умерших лиц, старше 40 лет, в которых, как первоначальная причина смерти указана патология системы кровообращения (без учета сопутствующих заболеваний). Статистическая обработка проводилась методом анализа качественных признаков. Тренд изменения частоты случаев смерти по возрастным группам определялся путем выбора уровней регрессии с наибольшим коэффициентом детерминации ( $R^2$ ).

**Результаты:** в возрасте 40-44 лет частота смертности от болезней системы кровообращения (БСК) среди мужчин ( $98,5\text{‰}$ ) 2,55 раза была выше, чем среди женщин ( $38,5\text{‰}$ ). Среди болезней системы кровообращения преобладала ишемическая болезнь сердца (ИБС), уровень смертности, которой составлял  $58,7\text{‰}$  среди мужчин и  $22,5\text{‰}$  среди женщин (относительный риск 2,61 для мужчин по сравнению с женщинами). Смертность мужчин от цереброваскулярных болезней ( $28,0\text{‰}$ ) и острого инфаркта миокарда ( $7,5\text{‰}$ ) соответственно в 2,50 и 2,46 раз была выше, чем смертность женщин от этих причин ( $3,0$  и  $11,4\text{‰}$ ). В возрастной группе 45-49 лет по сравнению с возрастной группой 40-44 года смертность от болезней системы кровообращения увеличилась в 2,7 раза среди мужчин ( $265,5\text{‰}$ ) и в 2,3 раза среди женщин ( $89,6\text{‰}$ ). Уровень смертности населения от болезней системы кровообращения в возрасте 50-54 года в Азербайджане ( $283,4\text{‰}$  среди мужчин,  $124,5\text{‰}$  среди женщин) сравнительно меньше, чем в России, но больше чем в странах Евросоюза. Соотношение уровней смертности мужчин и женщин в Азербайджане ( $\leq 3,0$ ) во всех возрастах меньше таковых в России и близка к таковым в странах Евросоюза.

**Ключевые слова:** возрастная динамика, болезни системы кровообращения, смертность.

### SUMMARY

**Aim:** to estimate and compare the trend of age dynamics of the population mortality in Azerbaijan owing to blood circulatory system diseases, including coronary heart disease, a myocardial infarction and the cerebrovascular diseases.

**Materials and methods:** primary materials of research were health certificates on death for 2012 (54383 documents). Statistical processing was carried out by methods of the analysis of qualitative signs. The trend of frequency change of mortality cases on age groups decided by a choice of levels of regression on the greatest coefficient of determination ( $R^2$ ).

**Results:** at the age of 40-44 mortality frequency owing to blood circulatory system diseases among males ( $98,5$ ) 2,55 times was more than among females ( $38,5$ ). Among diseases of the blood circulatory system coronary heart disease, death rate owing to which made 58,7 among males and 22,5 among females prevailed (relative risk 2,61 for men on comparison with women). Mortality of males owing to the cerebrovascular diseases ( $28,0$ ) and a sharp myocardial infarction ( $7,5$ ) respectively 2,50 and 2,46 times was more than mortality of females owing to noted reasons ( $3,0$  and  $11,4$ ). At the age of 45-49 on comparison with age 40-44 mortality owing to diseases of the blood circulatory system increased 2,70 times among males ( $265,5$ ) and 2,33 times among females ( $89,6$ ). Death rate of the population owing to blood circulatory system diseases at the age of 50-54 in Azerbaijan ( $283,4$  among males,  $124,5$  among females) is rather less, than in Russia, but it is more than in the European Union countries. The ratio of death rates of males and females in Azerbaijan ( $\leq 3,0$ ) at all ages is less than those in Russia and relatives that in the European Union countries.

**Key words:** age dynamics, blood circulatory system diseases, mortality.



**Азизов  
Васадат Али оглы**

д.м.н., проф., зав.кафедрой Внутренних болезней -2 Азербайджанского Медицинского Университета Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.  
vasadat.azizov@gmail.com, +994502118382

**Ответственный за связь  
с редакцией:  
Хатамзаде  
Эльдар Мурсал оглы**

к.м.н., докторант кафедры Внутренних болезней -2 Азербайджанского Медицинского Университета Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики.  
agayevakamala@mail.ru, +994502152736; Баку, Азербайджан AZ1022 ул. Бакиханова 23.

Хронические патологии, которые являются ведущими причинами смертности населения, часто поражают людей старшего возраста. Поэтому старение населения оказывает существенное влияние на смертность, связанную с БСК [1-7]. Процесс старения населения охватывает все развитые страны. Страны постсоветского пространства в разной степени столкнулись с процессами старения. Этот процесс с относительно меньшей скоростью развивается в Азербайджане. По данным Госкомстата Азербайджана, после последней советской всеобщей переписи населения в Азербайджане (1989 год) доля лиц в возрасте 60 лет и старше увеличилась на 1% (7,8% в 1989, 8,8% в 2013 году). При этом общая смертность в Республике имеет тенденцию к снижению, в то время как уровень смертности от БСК за период с 1995 года (340,6) по 2013 год (369,8) увеличился всего в 1,1 раз. Однако, такая ситуация не должна создавать иллюзию об относительном благополучии, так как, стандартизованные коэффициенты смертности от БСК в Азербайджане (выше 593 ) в 2-3 раза выше, чем таковые во всех странах Европы, за исключением Республики Беларусь, Молдовы и Украины. В этой связи мониторинг возрастной динамики смертности населения от БСК имеет важное значение.

**Цель исследования:** оценить и сравнить тренд возрастной динамики смертности населения в Азербайджане от болезней системы кровообращения, в том числе от ИБС, инфаркта миокарда и цереброваскулярных болезней.

### Материал и методы

Первичными материалами исследования были 54383 документа медицинских свидетельства о смерти за 2012 год, которые были оценены в плане соблюдения правил

оформления их в соответствии с требованиями ВОЗ. В 34379 документах умерших в возрасте 40 лет и старше в последней графе I раздела «причины смерти» в качестве первоначальной причины смерти были указаны патологии, которые относятся к классу «Болезни системы кровообращения». Эти свидетельства были распределены на возрастные группы (40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70 и старше), а внутри каждой группы по полу. В каждой возрастно-половой группе определялось количество умерших от ИБС, в том числе острого инфаркта миокарда и цереброваскулярных болезней. Источником информации о численности населения по возрастным группам было официальное издание Госкомстата Азербайджана ([www.stat.gov.az](http://www.stat.gov.az)).

Статистическая обработка проводилась методами анализа качественных признаков [8]. Тренд изменения частоты случаев смерти по возрастным группам определялся путем выбора уровней регрессии с наибольшим коэффициентом детерминации ( $R^2$ ).

### Результаты и обсуждение

Данные о частоте смертности населения в возрасте старше 40 лет от болезней системы кровообращения приведены в таблице 1. В возрасте 40-44 года частота смертности от БСК среди мужчин (98,5‰) в 2,5 раза была выше, чем среди женщин (38,5‰). Среди БСК преобладала ишемическая болезнь сердца, уровень смертности, которой составлял 58,7‰ среди мужчин и 22,5‰ среди женщин (относительный риск 2,61 для мужчин по сравнению с женщинами). В возрастной группе уровень смертности мужчин от цереброваскулярных болезней (28,0‰) и острого инфаркта миокарда (7,5‰) в 2,5 раза была выше, чем смертность женщин.

**Табл. 1. Смертность населения по возрастным группам старше 40 лет от болезней системы кровообращения (на 100 тыс. соответствующего населения)**

Возраст	Пол	БСК	ИБС	Инфаркт миокарда	Цереброваскулярные болезни
40-44	мужчины	98,5	58,	7,5	28,0
	женщины	38,5	22,5	3,0	11,4
	оба	89,5	53,3	6,6	26,2
45-49	мужчины	265,5	170,2	21,2	83,7
	женщины	89,6	57,4	7,4	28,5
	оба	224,5	143,7	17,8	70,8
50-54	мужчины	283,4	183,5	24,5	89,5
	женщины	124,5	80,5	10,0	39,6
	оба	227,6	145,8	18,1	71,8

Возраст	Пол	БСК	ИБС	Инфаркт миокарда	Цереброваскулярные болезни
55-59	мужчины	622,3	395,4	49,5	195,4
	женщины	258,5	165,5	20,4	82,5
	оба	548,4	347,3	43,0	171,1
60-64	мужчины	1291,5	859,5	108,5	425,6
	женщины	586,4	394,5	49,5	193,4
	оба	1178,9	789,9	97,9	389,0
65-69	мужчины	1969,5	1321,5	165,6	659,8
	женщины	888,4	598,4	75,5	295,6
	оба	1849,1	1238,9	153,5	610,2
70+	мужчины	4836,5	3245,8	405,5	1618,4
	женщины	4025,6	2698,4	334,5	1328,5
	оба	4228,3	2833,0	351,0	1395,3
40+	мужчины	942,6	613,5	85,5	305,4
	женщины	807,5	574,6	62,5	275,5
	оба	882,8	591,5	73,3	291,3

В возрастной группе 45–49 лет по сравнению с возрастной группой 40–44 года смертность от БСК увеличилась в 2,7 раз среди мужчин (265,5‰) и в 2,3 раза среди женщин (89,6‰). При этом риск смерти среди мужчин был выше в 3 раза, по сравнению с женщинами. В отмеченном возрастном интервале по сравнению с предыдущим возрастным интервалом, также увеличилась смертность от ишемической болезни в 2,9 раза среди мужчин и в 2,5 раза – среди женщин, от острого инфаркта миокарда, соответственно – в 3 и в 2,5 раза и от цереброваскулярных болезней (соответственно в 3 и в 2,5 раза).

В возрастной группе 50–54 года, рост смертности по сравнению с предыдущей возрастной группой был существенным, особенно среди женщин, но темп роста был относительно низок (не более 1,4 раза). Более заметный темп роста смертности наблюдается после 55 лет. В возрастной группе 55–59 лет по сравнению с возрастной группой 50–54 лет смертность от БСК увеличилась в 2,2 раза среди мужчин (622,3‰) и в 2,1 раза среди женщин (258,5‰). При этом смертность мужчин в 2,4 раза превышала смертность женщин. В этом возрастном интервале темп роста смертности мужчин и женщин от ИБС (2,2 и 2,1), инфаркта миокарда (2 и 2) и цереброваскулярных болезней (2,2 и 2,1) был относительно сходным.

Следующая возрастная группа (60–64 года) также характеризуется высоким темпом роста смертности. Уровень смертности мужчин и женщин от болезней системы кровообращения достиг 1291,5 и 586,4‰ (относительный риск смерти у мужчин выше 2 раза), более чем в 2,2 раза увеличилась смертность от инфаркта миокарда и цереброваскулярных болезней.

В возрасте 70 лет и старше по сравнению с возрастным интервалом 65–69 лет смертность от БСК увеличилась в 2,46 раз (с 1969,5 до 4836,5‰) среди мужчин, в 4,5 раза (с 888,4 до 4025,6‰) среди женщин. Особенно был высок по уровню смертности от цереброваскулярных болезней (с 659,8 до 1618,4‰ среди мужчин и с 295,6 до 1328,5‰ среди женщин), кратность которого, соответственно, составляла 2,4 и 4,5.

В целом, смертность мужчин и женщин в возрасте старше 40 лет от болезней системы кровообращения (942,6 и 807), в том числе от ишемической болезни сердца (574,6 и 613), острого

инфаркта миокарда (62,5 и 85,5) и цереброваскулярных болезней (305,4 и 275) друг от друга относительно мало отличалась (1,16–1,36 раза). Максимальный риск смертности мужчин в 2,21 раза выше, по сравнению с женщинами наблюдался в возрастном интервале 65–69 лет.

Возрастной тренд смертности хорошо описывается следующими уравнениями:

Уравнение регрессии, описывающее тренд возрастной динамики уровня смертности вследствие БСК:

$$y = 11,30x^4 - 137,79x^3 + 641,54x^2 - 1119,6x + 710,06 \quad (R^2 = 0,9942)$$

y – уровень смертности на 100 тыс. соответствующего населения

x – порядковые номера возрастных групп: 1 от 40 до 44, 2 от 45 до 49, 3 от 50 до 54, 4 от 55 до 59 и так далее.

Уравнение регрессии, описывающее тренд возрастной динамики уровня смертности вследствие инфаркта миокарда:

$$y = 13,901x^4 - 191,24x^3 + 890,6x^2 - 1563,6x + 913,21 \quad (R^2 = 0,9675)$$

Уравнение регрессии, описывающее тренд возрастной динамики уровня смертности вследствие ИБС:

$$y = 7,5762x^4 - 92,319x^3 + 429,83x^2 - 750,14x + 475,74 \quad (R^2 = 0,9942)$$

Уравнение регрессии, описывающее тренд возрастной динамики уровня смертности вследствие ЦВБ:

$$y = 2,8445x^4 - 42,064x^3 + 236,56x^2 - 539,81x + 446,52 \quad (R^2 = 0,9942)$$

Повышение риска смертности с возрастом населения предопределяет возрастной состав умерших от болезней системы кровообращения (таблица 2). Более половины умерших от болезней системы кровообращения были старше 70 лет. Инфаркт миокарда относительно раньше становится причиной смерти: каждый второй умирает от инфаркта миокарда не дожив до 70 лет. Среди умерших до 60 лет не дожили 19,8% по причинам смерти от БСК, 19,2% умерших, в том числе от ишемической болезни сердца, 34% от инфаркта миокарда и 10,2% от цереброваскулярных болезней.

В литературе достаточно публикаций по проблеме смертности населения от болезней системы кровообращения [1–7]. Однако, часто в этих работах приводятся данные в разных периодах, с разными возрастными группами объектов

**Табл. 2. Удельный вес умерших по возрастным группам от болезней системы кровообращения (в %)**

Возраст, годы	БСК	ИБС	ИМ	ЦВБ
40-44	1,8	2,0	2,5	0,5
45-49	5,0	4,5	3,9	1,2
50-54	5,1	5,5	8,4	3,5
55-59	7,9	7,2	19,2	5,0
60-64	12,0	13,1	16,6	7,2
65-69	8,5	9,0	13,8	13,5
70-74	12,0	11,5	8,5	22,8
75-79	20,0	18,5	7,4	20,5
80-84	18,0	19,0	8,0	12,8
85+	9,7	10,0	11,7	13,0
70+	59,7	58,7	35,6	69,1
60+	80,2	80,8	66,0	89,8

наблюдения, что существенно затрудняет их сравнение. В статье Т. Максимовой и соавт. [4], охвачены материалы большого периода (1980-2010 гг) и дан анализ по возрастам 25-64, 65 лет и старше.

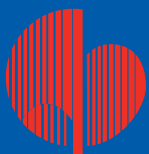
Поэтому при сравнении собственных данных с литературными данными попытались найти сопоставимые аспекты. Так, например, Харченко В.И. и соавт. [1] представляют удельный вес умерших в разных возрастах от болезней системы кровообращения. При этом авторы отмечают, что в России 83,1% смертей от болезней системы кровообращения, 82,2% - от ишемической болезни сердца, 77,4% - от инфаркта миокарда и 90,0% от цереброваскулярных болезней наступают после 60 лет. Наши данные близки к этим (80,2; 80,8; 66,0 и 89,8%). Во всех работах [1-7] и в нашей, отмечено, что риск смертности от БСК выше в мужской популяции, однако имеются расхождения по уровням смертности и по соотношениям уровня смертности среди мужчин и женщин. Харченко В.И. и соавт. [1] показывают, что в трудоспособном возрасте смертность от БСК среди мужчин по сравнению с женщинами в 4-4,8 раза выше от, в том числе от ИБС в 6,2-8,6 раз больше, в 8,2-11,2 раза выше от инфаркта миокарда и в 2,6-3,3 раза выше от цереброваскулярных болезней. По нашим данным, это соотношение значительно меньше (соответственно составляет:  $\leq 2,18$ ; 2,18; 2,19 и 2,20). По данным Иванова А.Е. и соавт. [2] в возрасте 40-54 лет уровень смертности от БСК среди мужчин (480,6) в 3,5 раза выше, чем смертность женщин (134). По нашим данным даже в возрасте 50-54 года уровень смертности мужчин значительно ниже (283,4 и 124,5%; соотношение мужчин/женщин – 2,2).

Следует отметить, что доля ишемической болезни, инфаркта миокарда и цереброваскулярных болезней среди БСК, по нашим наблюдениям (67,0; 8,3 и 32,9%), соответствует литературным данным [5].

Таким образом, возрастной риск смертности от болезней системы кровообращения и ее возрастная динамика в Азербайджане имеет определенные особенности на фоне сходности многих характеристик.

## Выводы:

1. Повышение риска смертности от болезней системы кровообращения с возрастом населения, как общая закономерность, порождает вероятность риска роста смертности в связи с демографическим старением.
2. Возрастная динамика смертности вследствие болезней системы кровообращения, в том числе от ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и цереброваскулярных болезней хорошо описывается, полиномиальными уравнениями регрессии ( $R^2 \geq 0,96$ ).
3. Более 80% случаев смерти от болезней системы кровообращения наступает после 60 лет.
4. Уровень смертности населения от болезней системы кровообращения в возрасте 50-54 года в Азербайджане (283 случая среди мужчин, 124,5 случая среди женщин) сравнительно ниже, чем в России, но выше, чем в странах Евросоюза.
5. Соотношение уровней смертности мужчин и женщин в Азербайджане ( $\leq 3,0$ ) во всех возрастных группах ниже, чем в России и приближается к таковому в странах Евросоюза.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ



# САММИТ ПО КОРОНАРНЫМ ОСЛОЖНЕНИЯМ 2016

*Научно-практическая конференция*

**25 - 26 февраля 2016 г.**

**г. Москва**

*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](http://www.cardioweb.ru)*

## Список литературы

1. Харченко В.И., Вирин М.М., Корякин М.В. и др. Старение населения России – одна из причин роста смертности от основных болезней системы кровообращения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2006. №3. с. 8-16.
2. Иванова А.Е., Землякова Е.В., Михайлов А.Ю., Головенкин С.Е. Различия смертности взрослого населения России по уровню образования // Здравоохранение Российской Федерации. 2014. №2. 4-7 с.
3. Бойцов С.А., Самородская И.В. Половозрастные показатели смертности населения и годы жизни, потерянные в результате преждевременной смертности в Российской Федерации в 2012 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. №2. с. 20-25
4. Т.М. Максимова, В.Б. Белов, Н.П. Пушкина. Смертность населения и характеристики госпитализации при заболеваниях системы кровообращения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. №5. с. 7-10
5. Ощепкова Е.В., Евстифеева С.Е., Ким С.К. Эпидемиологическая ситуация по болезням системы кровообращения в Сахалинской области (аналитический обзор) // Здравоохранение Российской Федерации. 2010. №6. 30-33с.
6. Линденбратен А.Л., Ковалева В.В, Роговина А.Г., Самоцин О.А. О тенденциях кардиологической заболеваемости и смертности в Тверской области // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2012. №2. с. 6-10
7. Rzayeva A. J., Agayeva K.F., Mamedbeyli A.K. Comparative valuation of the epidemiological characteristics and survival after myocardial infarction and stroke in railroad Azerbaijan // Journal Of Health Sciences, 2013, Vol. 3 No10 2013, p.745 - 754
8. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва. Практика. 1999. 459 с.



# ИБС ХСН Следите за пульсом



## Если пульс идёт на приступ...

- Уменьшение симптомов<sup>1</sup>
- Улучшение прогноза ХСН<sup>1</sup>
- Надежный контроль ЧСС<sup>1</sup>
- Комбинированная терапия с  $\beta$ -адреноблокаторами<sup>1</sup>

### Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

**Состав\***. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа\***. Антиангинальное средство. **Показания к применению\***. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы\***. Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приёма пищи. **Стабильная стенокардия**: Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания\***. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон; беременность; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучалась); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью\***. Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин, или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то прием препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами\***. **Противопоказано**: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотика группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефенавир, ритонавир) и нефазодон. **Не рекомендуется**: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). **С осторожностью**: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации\***. Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций\***. Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие\***. *Очень часто*: изменения световосприятия (фотопсия). *Часто*: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. *Нечасто*: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперуриемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. *Очень редко*: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. **Неуточненной частоты**: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка\***. **Фармакологическое действие\***. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I<sub>h</sub>-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. **Форма выпуска\***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)  
\*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

# РЕЗУЛЬТАТЫ СТЕНТИРОВАНИЯ ВЕНОЗНЫХ ШУНТОВ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТЕНТА «MGUARD» У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ АОРТО-КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ

Г.Н. Бакашвили, Р.В. Атанесян, Ю.Г. Матчин

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

## THE RESULTS OF «MGUARD» STENTING IN PATIENTS WITH STENOSIS OF VENOUS GRAFTS AFTER CORONARY BYPASS GRAFTING

G.N. Bakashvili, R.V. Atanesyan, Yu.G. Matchin

A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex» of Ministry of Healthcare of Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение безопасности и эффективности применения стентов «MGuard», покрытых специальной микросеткой, у пациентов со стенозами венозных шунтов после операции коронарного шунтирования.

**Материалы и методы:** в исследование включено 15 больных после аорто-коронарного шунтирования (АКШ) с рецидивом клиники стенокардии, которым был имплантирован стент «MGuard», в венозные шунты. Средний возраст больных составил 67.4±9 лет. Оценивался непосредственный результат стентирования и клиническое состояние пациентов при выписке из стационара и через 6 и 12 месяцев. У 5 (33%) больных через 12 месяцев проводилась контрольная коронарошунтография (КШГ).

**Результаты:** всего было имплантировано 18 стентов «MGuard» в 15 венозных шунтов. Был достигнут хороший непосредственный результат процедуры с отсутствием в 100% случаев признаков дистальной эмболизации. Через 12 месяцев после стентирования сердечно-сосудистых событий не наблюдалось. У одного больного с рецидивом стенокардии было выполнено стентирование нового стеноза в другом венозном шунте.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стентирование венозных шунтов, стент «MGUARD».

### SUMMARY

**Aim:** investigation of the safety and efficacy of stents «MGuard», covered by micromesh, in patients with stenosis of venous grafts after coronary bypass grafting.

**Materials and methods:** the study enrolled 15 patients after coronary artery bypass grafting (CABG) with recurrent angina, which was implanted stent «MGUARD» in venous grafts. The mean age of the patients was 67.4 ± 9 years. To estimated the direct result of stenting and clinical status of patients at discharge and at 6 and 12 months. After 12 months in 5 (33%) patients a control angiography was performed.

**Results:** a total of 18 stents «MGuard» 15 vein grafts were implanted. The procedural success without distal embolization were 100%. In one patient with recurrent angina was performed stenting new stenosis in another vein graft.

**Key words:** coronary artery disease, vein grafts stenting, stent «MGuard».

## Сведения об авторах

**Матчин  
Юрий Георгиевич**

д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, matchin@hotmail.ru, 8-495-414-68-53

**Атанесян  
Руслан Вагифович**

к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, atarus@bk.ru, 8-495-414-69-83

**Ответственный за связь  
с редакцией:  
Бакашвили  
Гиви Нодарович**

к.м.н., врач лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, podarevich@rambler.ru, 8-495-414-69-83, 121552, 3-я Черепковская 15а.

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одной из наиболее важных социально-медицинских проблем, в связи с высокой заболеваемостью и смертностью, как в Российской Федерации, так и в мире [1,2]. В России ИБС занимает лидирующее место среди причин смерти от болезней системы кровообращения. В 2013 году в Российской Федерации в структуре смертности от болезней системы кровообращения смерть от ИБС составила 52,9% [3]. Лечение ИБС, помимо медикаментозной терапии, включает в себя реваскуляризацию миокарда - аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и транслюминальная ангиопластика (ТБКА) со стентированием коронарных артерий. Однако, по данным различных авторов, в первый год после операции аортокоронарного шунтирования наблюдается окклюзия 15-20% венозных шунтов, а в каждый последующий год дополнительно закрываются от 1 до 4% [4].

Возврат стенокардии у пациентов в отдаленные сроки после операции представляет серьезную проблему [5,6]. Методами лечения данной категории больных являются медикаментозная терапия, повторная операция АКШ и эндоваскулярные вмешательства. Повторная операция АКШ сопряжена с техническими сложностями, более высокой операционной летальностью, худшим прогнозом и качеством жизни больных после операции.

Проведение эндоваскулярного вмешательства на венозных шунтах сопряжено с некоторыми сложностями. Наиболее часто причиной перипроцедурных осложнений является эмболизация дистального сегмента шунтированной артерии с развитием феномена «замедленного кровотока» (no-reflow) и окклюзией шунта, что может приводить к инфаркту миокарда. Для снижения количества этих осложнений рекомендовано выполнение ЧКВ на венозных шунтах с использованием устройств для профилактики дистальной эмболии, представляющие собой специальные микрофильтры-ловушки, смонтированные на коронарном проводнике и содержащие микропоры, которые пропускают форменные элементы крови, но задерживают

фрагменты атеросклеротических и тромботических масс [7].

Для снижения количества перипроцедурных осложнений и улучшения отдаленного прогноза после стентирования венозных шунтов в настоящее время ведутся поиски наиболее оптимальных технических возможностей. Особого внимания заслуживают недавно появившиеся новые стенты, покрытые специальной микросеткой для эффективного снижения риска тромбоэмболических осложнений во время стентирования. В настоящее время опубликованы результаты применения этих стентов у больных с ОКС, при котором риск фрагментирования тромботической масс и дистальной эмболии повышен. Опыт применения этих стентов у больных с пораженными венозными шунтами после КШ несколько более ограничен.

Целью нашего исследования явилось изучение безопасности и эффективности применения стентов «MGuard», покрытых специальной микросеткой, у пациентов со стенозами венозных шунтов после операции коронарного шунтирования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 15 больных с рецидивом стенокардии после операции АКШ, из них - 12 (80%) мужчины. Средний возраст больных составил 67,4±9 лет. Клиника стенокардии напряжения I функционального класса (ФК) была у 3 (20%) больных, II ФК - 7 (47%), III ФК - 5 (33%). Сахарным диабетом 2 типа страдало 5 (33,7%) больных. Фракция выброса левого желудочка <40% была у 2 (13%) больных. Среднее время после операции коронарного шунтирования составила 6±5 лет (от 1 года до 11 лет). Клинические данные больных представлены в таблице №1.

Коронарошунтография и стентирование проводились левым трансрадиальным или локтевым доступами по стандартной методике. После установки интродьюсера внутриаартериально при диагностическом исследовании вводился раствор гепарина в дозе 5000 ЕД. При проведении лечебных процедур гепарин вводился из расчета 100 ЕД/кг массы тела под контролем активированного времени свертывания (АВС), которое

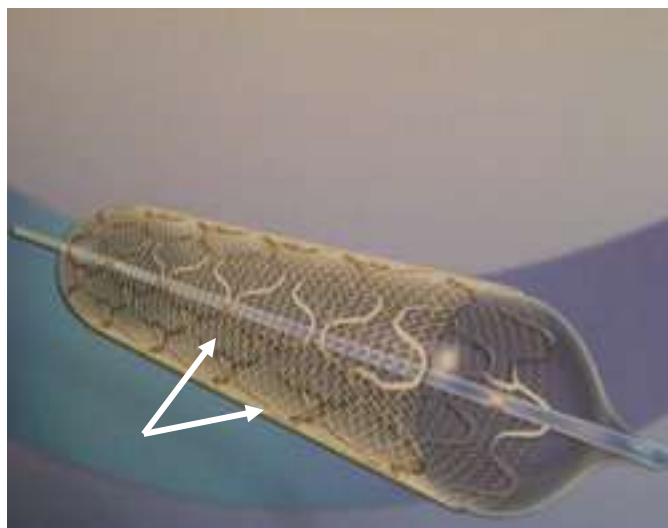
Табл. 1. Клиническая характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	n=15
Мужчины, %	13 (86%)
Средний возраст, лет	67,4 ± 9
АГ	11 (73,4%)
СД 2 типа	5 (33,7%)
Курение	2 (13,3%)
Гиперхолестеринемия	9 (60%)
Отягощенный семейный анамнез по ССЗ	5 (33,4%)
ФК стенокардии напряжения:	
I ФК	3 (20%)
II ФК	7 (46,6%)
III ФК	5 (33,4%)
ПИКС	7 (46,6%)
ФВ<40%	2 (13,3%)
Время после АКШ (лет)	6 ± 5

Обозначения: АГ – артериальная гипертония, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФК – функциональный класс, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ФВ – фракция выброса левого желудочка



Рис. 1 Стент «MGuard»



Стрелками указана микросетка из полиэтилентерефталата

поддерживалось на уровне  $\geq 350$  с. АВС определялось каждые 30 мин, при необходимости дополнительно вводился гепарин из расчета 35-50 ЕД/кг массы тела.

Процедуры проводились на ангиографической установке Allura FD10 (Philips, Голландия). У всех больных проводилась автоматическая количественная оценка степени стеноза с помощью программного обеспечения Xcelera R2.2L1SP2 Philips (Голландия), для калибровки использовался кончик направляющего или диагностического катетера, не заполненного контрастным веществом. Все вмешательства проводились в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения при научно-диспансерном отделе ФГБУ «РКНПК» Министерства Здравоохранения РФ.

Стентирование проводилось по стандартной методике. Предпочтение отдавалось прямому стентированию, преддилатация проводилась только в случаях возникновения сопротивления при проведении стента к стенозированному участку. Для эндоваскулярного лечения использовался стент «MGuard» (Inspire MD, Израель) (рис. 1). Это матричный стент из нержавеющей медицинской стали с интегрированной микросеткой из полиэтилентерефталата, толщина стенки стента составляет 100  $\mu\text{m}$ , размер ячейки микросетки расширенного стента - 180x150  $\mu\text{m}$ . Микросетка потенциально снижает риск пролабирования бляшки через ячейку стента а также уменьшает риск эмболизации мелких фрагментов бляшки тромботических масс в дистальные отделы коронарного русла.

За 1-3 дня до процедуры назначался клопидогрель в суммарной дозе 600 мг и аспирин (суммарная 300-500 мг), в течение 6 месяцев после процедуры продолжался прием аспирин 100 мг/сутки и клопидогреля 75мг/сутки. Остальные медикаментозные препараты назначались по клиническим показаниям.

Критерием успеха ЧКВ являлось устранение гемодинамически значимого стеноза с остаточным стенозом менее 20% по диаметру сосуда и кровотоком не менее 2 степени по классификации TIMI, без возникновения осложнений (смерти, инфаркта миокарда или экстренного коронарного шунтирования) в течение периода госпитализации.

Через 12 мес. оценивали клиническое состояние больных, в т.ч. рецидив стенокардии с определением функционального

класса, при отсутствии противопоказаний выполняли тест с дозированной физической нагрузкой. Показанием для проведения контрольной КАГ в течение первых 12 месяцев после процедуры было возобновление клиники стенокардии и (или) объективные признаки ишемии миокарда по данным нагрузочных проб.

В отдаленном периоде наблюдения оценивали следующие конечные конечные точки: смерть от любых причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный инфаркт миокарда а также частоту повторной реваскуляризации целевого стеноза.

#### Статистическая обработка материала

Статистическую обработку данных проводили в программе «Excel» для Windows XP. При описании количественных показателей приводили среднее значение и стандартное отклонение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнена диагностическая шунтографии 53 коронарных шунтов у 15 больных, включенных в исследование, что составило 3,5 шунта/больного. Из них 26 (49%) шунтов были без признаков стенозирования, 12 (23%) шунтов были окклюзированы, 15 (28%) - имели критические стенозы.

В нашем исследовании проводилось эндоваскулярное лечение 15 стенозированных венозных шунтов без окклюзирующего поражения у 15 больных. Всего было имплантировано 18 стентов «MGuard» в венозные шунты (1,2 стента на пациента). В таблице 2 представлена ангиографическая характеристика больных.

Процедура была успешная у 14 (94%) больных. У 1 (6%) пациента при попытке провести стент 3,5x23 мм в область дистального сегмента шунта для прямого стентирования произошла дислокация стента с доставляющей системы. Повторно провести в просвет стента баллон доставляющей системы не удалось. По коронарному проводнику для предварительной дилатации стента был проведен баллон 3,0x20 мм, после чего выполнена успешная имплантация стента в проксимальном сегменте шунта. В области стеноза дистального сегмента был имплантирован обычный стент с лекарственным покрытием 3,5x24 мм. Других осложнений не было. У 11 (73%) больных было выполнено прямое стентирование, у 4 (27%) больных перед имплантацией стента была выполнена преддилатация стеноза, в связи с невозможностью выполнения прямого стентирования. После процедуры степень остаточного стеноза составил  $6\pm 4\%$ . Адекватный кровоток TIMI III был достигнут у всех 15 пациентов, признаков замедленного кровотока в бассейне кровоснабжения пролеченных шунтов не наблюдалось. Средняя длина имплантированных стентов составила  $18,5\pm 5$  мм.

Повышения уровня кардиоспецифических ферментов в период госпитализации не отмечалось. Все больные были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Контрольная КШГ в течение первых 12 месяцев после процедуры проводилась у 5 (33%) больных, во всех случаях шунты были проходимы без признаков рестеноза. Из них у 1 (6 %) был выявлен стеноз 90% в венозном шунте, где ранее эндоваскулярного лечения не выполнялось. Этот стеноз был успешно устранен стентированием с применением стента с лекарственным покрытием. Через 12 месяцев после процедуры «больших» сердечно-сосудистых событий (MACE) (сердечная смерть; ИМ, повторная реваскуляризация целевого сосуда; тромбоз) не наблюдалось. На рисунке 2



**Табл. 2. Ангиографическая характеристика больных, включенных в исследование (n=15)**

Общее кол-во венозных шунтов	53
Окклюзированные венозные шунты, n (%)	12(23%)
Всего стенозированных венозных шунтов, n (%)	15 (28%)
ОА, ВТК	3 (20 %)
ПКА	7 (46,6%)
ПНА, ДВ	5 (33,4%)
Диаметр шунта менее 3,5 мм	4 (26,7%)
Диаметр шунта ≥3,5 мм	11 (73,3%)
Средняя степень стеноза %	87±10,7
Средняя длина поражения (мм)	17,9±21,2
Средний диаметр стента (мм)	3,3
4 стента	3,0
9 стента	3,5
5 стента	4,0

Обозначения: ПНА – передняя нисходящая артерия, ДВ - диагональная ветвь ПНА, ОА-огибающая артерия, ВТК - ветвь тупого края ОА, ПКА - правая коронарная артерия, ЗНА-задняя нисходящая артерия, ЗБА- задняя боковая артерия

приведен пример успешного стентирования венозного шунта к правой коронарной артерии стентом «MGuard». 3,5x 18 мм у пациента К. 75 лет с рецидивом клиники стенокардии через 4 года после выполненного АКШ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые ТБКА венозных шунтов была выполнена в 1978 г. [8]. В последние годы отмечается неуклонный рост частоты выполнения данных вмешательств. Частота успешных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) на венозных

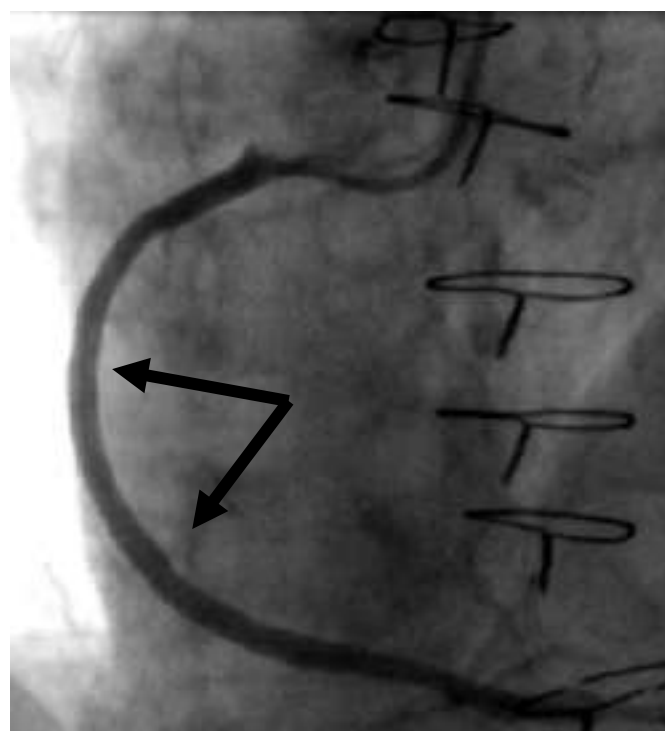
**Рис. 2а. Исходная ангиограмма шунта к правой коронарной артерии. Стрелкой указан субтотальный стеноз в средней трети венозного шунта.**



шунтах превышает 90%, уровень смертности составляет менее 1.2% и инфаркта миокарда с зубцом Q менее чем 2.5%. В тоже время, инфаркт миокарда без зубца Q в этой группе может возникать чаще, чем при ЧКВ в нативных сосудах у неоперированных больных.

Исследования, проведенные в 80-90-х годах прошлого века, посвященные изучению эффективности баллонной дилатации аортокоронарных шунтов, выявили достаточно высокий уровень острых осложнений после эндоваскулярных вмешательств, таких как экстренное АКШ - в 2,5-4% случаев, в 4,8-7% случаев развился острый инфаркт миокарда [9,10].

**Рис. 2б. Результат ангиопластики со стентированием стентом «MGuard» 3,5x18 мм (16 атм 20 сек). Стрелками указан стентированный сегмент, остаточный стеноз отсутствует.**



Непосредственные результаты стентирования венозных шунтов оказались обнадеживающими и по сравнению с ТБКА имели преимущество. В проведенном в 1991 г. исследовании эффективности стентирования венозных шунтов Romerantz RM. и соав. сообщалось о 99% достижении непосредственного успеха, отсутствии острых осложнений и уровне рестеноза, не превышающем 21% [11]. По данным других авторов клинический успех имплантации стентов составил 87%, частота развития острого инфаркта миокарда - 7%, рестеноз в отдаленном периоде развивался в 47% случаев [12]. В дальнейшем проводились исследования, изучающие результаты стентирования венозных шунтов с различными типами стентов. В работе Leon MB. и соав. при имплантации в венозные шунты матричных стентов «Palmaz-Schatz» частота острых осложнений, сопровождающихся развитием инфаркта миокарда, составила 4.2% [13]. В исследовании Strumpf R. Et al. при использовании стентов «Palmaz-Schatz», частота рестеноза в течение 1 года составила 13-22%; подострый тромбоз стента развился у 0,5-1% пациентов, летальность составила 1,5%, развитие инфаркта миокарда - 1,1%, экстренная операция коронарного шунтирования - 0,4-3,6% [14].

Учитывая достаточно высокий уровень осложнений при выполнении вмешательств на венозных шунтах важным представляется изучение новых типов стентов. Впервые, данные о применении стента «MGuard» были опубликованы в 2008 г., Kaluski E. и соавт., в данной работе был продемонстрирован непосредственный положительный результат ангиопластики со стентированием нативных коронарных артерий и венозных шунтов у 29 пациентов [15]. В 2009 г. были опубликованы результаты исследования, где 7 пациентам, перенесшим АКШ, было имплантировано 12 стентов «MGuard» в венозные шунты [16]. В 100% случаев был достигнут хороший перипроцедурный эффект с отсутствием осложнений, в том числе дистальной эмболии, через 30 дней наблюдения также осложнений выявлено не было.

В исследовании Grube E. и соавт. было выполнено стентирование венозных шунтов и нативных коронарных артерий [17]. В работу был включен 41 пациент, из них 23-м пациентам выполнялось стентирование венозных шунтов. Проводилось определение маркеров некроза миокарда, контроль динамики электрокардиограммы и контрольная коронароангиография через 6 месяцев. В данном исследовании не использовались специальные устройства для дистальной эмболической защиты. В результате было показано, что непосредственный успех был достигнут в 100% случаев. Через 6 месяцев у 1 пациента произошел инфаркт миокарда и у 19,5% была выполнена реваскуляризация целевого сосуда. В 2011 г. были опубликованы результаты исследования INSPIRE, в котором 30 пациентам был имплантирован стент «MGuard» в нативные коронарные артерии и венозные шунты, также без использования устройств для дистальной эмболической защиты [18]. Перипроцедурных осложнений не наблюдалось. Через год наблюдения у 2-х пациентов развился инфаркт миокарда и 6 пациентам потребовалось проведение повторной реваскуляризации целевого сосуда. Тромбозов стента зарегистрировано не было.

Впоследствии был выполнен ряд исследований среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с использованием стента «MGuard» [19-23]. В этих исследованиях были продемонстрированы непосредственные положительные результаты стентирования, связанные со

снижением риска возникновения дистальной эмболии при использовании данного стента и хорошие отдаленные результаты, в том числе и при сравнении стента «MGuard» с голометаллическими стентами и стентами с лекарственным покрытием.

В одном из таких исследований - MASTER («MGuard» for Acute ST Elevation Reperfusion) проводилось сравнение стента «MGuard» с голометаллическими стентами и стентами с лекарственным покрытием. В исследовании было включено 431 пациент с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым в течение 12 часов после появления симптомов было проведено ЧКВ. Пациенты были разделены на две группы: которым имплантировали стенты эмболической защиты «MGuard» (N = 217) и пациенты, которым имплантировали голометаллические стенты или стенты с лекарственным покрытием (N = 216). Наблюдение производилось в течение 6 месяцев. В результате был продемонстрирован более низкий уровень смертности у пациентов, которым имплантировали стент MGuard по сравнению с группой контроля (0,5% против 2,8%, p = 0,06) [24].

Несмотря на относительно небольшое количество исследований, посвященных использованию стента «MGuard» при вмешательствах на венозных шунтах, в этих работах было продемонстрировано что непосредственные результаты стентирования с использованием стента эмболической защиты «MGuard» были удовлетворительными, с отсутствием эпизодов дистальной эмболии. Отдаленные результаты стентирования не сопровождались повышением количества осложнений по сравнению с другими стентами. В нашей работе, где 15 больным были имплантированы стенты эмболической защиты «MGuard» в венозные шунты, также был продемонстрирован непосредственный хороший результат стентирования, с отсутствием эпизодов дистальной эмболии. Через год наблюдения в нашем исследовании случаев повторной реваскуляризации целевого сосуда и других осложнений зарегистрировано не было. Полученные нами результаты согласуются с имеющимися в литературе немногочисленными данными по использованию стента «MGuard» для выполнения ангиопластики со стентированием венозных шунтов. Для дальнейшего определения эффективности и безопасности использования стента «MGuard» при стентировании венозных шунтов требуется проведение большего количества крупных рандомизированных многоцентровых исследований с накоплением большего опыта.

## Список литературы

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18–e209.
2. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. *Терапевтический архив*. 2013 г., №4, Т. 85, с. 4–10.
3. Демографический ежегодник России (официальное издание Федеральной службы государственной статистики) 2013: Стат. сб./ Росстат.
4. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5065 grafts related to survival and reoperation in 1388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 616–26.
5. Deb S, Wijesunder HC, Ko DT. et al. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA* 2013 Nov 20;310(19):2086–95.
6. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. SYNTAX investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961–972.
7. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European Heart Journal*. 2010. 31, 2501–2555.
8. Ford W. B., Wholey M.H., Zikria E.A., et al. Percutaneous transluminal dilatation of aorto-coronary saphenous vein bypass grafts. *Chest*. –1981. –Vol.79.–P.529–535.
9. Corbelli J, Franco I, Hollman J, Simpfendorfer C, Galan K. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after previous coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol*. 1985 Sep 1;56(7):398–403.
10. Talley JD1, Weintraub WS, Roubin GS, et al. Failed elective percutaneous transluminal coronary angioplasty requiring coronary artery bypass surgery. In-hospital and late clinical outcome at 5 years. *Circulation*. 1990 Oct;82(4):1203–13.
11. Pomerantz RM, Kuntz RE, Carrozza JP, et al. Acute and long-term outcome of narrowed saphenous venous grafts treated by endoluminal stenting and directional atherectomy. *Am J Cardiol*. 1992 Jul 15;70(2):161–7.
12. deScheerder IK, Strauss BH, de Feyter PJ, et al. Stenting of venous bypass grafts: a new treatment modality for patients who are poor candidates for reintervention. *Am Heart J*. 1992 Apr;123(4 Pt 1):1046–54.
13. Wong SC, Leon MB. Palmaz-Schatz stent implantation in the treatment of saphenous vein graft lesions. *J Invasive Cardiol*. 1995;7Suppl A:23A–29A.
14. Strumpf RK, Mehta SS, Ponder R, Heuser RR. Palmaz-Schatz stent implantation in stenosed saphenous vein grafts: clinical and angiographic follow-up. *Am Heart J*. 1992 May;123(5):1329–36.
15. Kaluski E, Hauptmann KE, Müller R, et al. Coronary stenting with MGuard: first-in-man trial. *J Invasive Cardiol*. 2008 Oct;20(10):511–5.
16. Vaknin-Assa H, Assali A, Kornowski R. Preliminary experiences using the MGuard stent platform in saphenous vein graft lesions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2009 Dec 1;74(7):1055–7.
17. Grube E, Hauptmann KE, Müller R, et al. Coronary stenting with MGuard: extended follow-up of first human trial. *Cardiovasc Revasc Med*. 2011 May-Jun;12(3):138–46.
18. Costa JR, Abizaid A, Feres F, et al. One-year results of the INSPIRE trial with the novel MGuard stent: serial analysis with QCA and IVUS. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011 Dec 1;78(7):1095–100.
19. Piscione F, Danzi GB, Cassese S, et al. Multicentre experience with MGuard net protective stent in ST-elevation myocardial infarction: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2010 Apr 1;75(5):715–21.
20. Dudek D, Dziewierz A, Rzeszutko Ł, et al. Mesh covered stent in ST-segment elevation myocardial infarction. *EuroIntervention*. 2010 Nov;6(5):582–9.
21. Veselka J, Malý M, Zemánek D. et al. Effect of MGuard net protective stent on the release of troponin I in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial. *Int Heart J*. 2011;52(4):203–6.
22. Cassese S1, Esposito G, Mauro C. et al. MGUard versus bare-metal stents plus manual thrombectomy in ST-elevation myocardial infarction pAtieNts-(GUARDIAN) trial: study design and rationale. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012 Jun 1;79(7):1118–26.
23. Fernández-Cisnal A, Cid-Álvarez B, Álvarez-Álvarez B. et al. Real world comparison of the MGuard Stent versus the bare metal stent for ST elevation myocardial infarction (the REWARD-MI study). *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015 Jan 1;85(1).
24. Dudek D, Brener SJ, Rakowski T. et al. Efficacy of an Embolic Protection Stent as a Function of Delay to Reperfusion in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (from the MASTER Trial). *Am J Cardiol*. 2014 Nov 15;114(10):1485–

# КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В КОРЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ШОРЦЕВ

О.Л. Барбараш<sup>1</sup>, Т.А. Мулерова<sup>1,2</sup>, М.Ю. Огарков<sup>1,2</sup>, Г.В. Артамонова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

## CLINICAL AND GENETIC RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG IN DIGENOUS POPULATIONS SHOR

O.L. Barbarach<sup>1</sup>, T.A. Mulerova<sup>1,2</sup>, M.Yu. Ogarkov<sup>1,2</sup>, G.V. Artamonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal state budgetary scientific institution «Research Institute of cardiovascular disease complex problems», Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>State budgetary educational institution of additional professional education «Novokuznetsk State Institute for Physicians' Advanced Training» Russian Federation Health Ministry, Novokuznetsk, Russia

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить распространенность негенетических и генетических факторов риска АГ и их ассоциацию с данным заболеванием среди коренного населения Горной Шории.

**Материалы и методы:** проведено клинико-эпидемиологическое исследование коренного населения труднодоступных районов Горной Шории. Сплошным методом обследовано 395 человек, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше). Изучены антропометрические данные, показатели липидного спектра крови, полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133).

**Результаты:** наиболее значимыми факторами риска развития АГ в коренной этнической группе Горной Шории оказались возраст, ожирение и абдоминальное ожирение. В коренной популяции средние показатели триглицеридов, индекса атерогенности и холестерина липопротеинов очень низкой плотности были выше у лиц с гомозиготным генотипом DD гена ADRA2B. Относительный риск обнаружить в группе лиц с гиперхолестеринемией носителей аллеля D гена ACE в 7,9 раза выше, чем в группе с нормальным уровнем общего холестерина и 11,2 раза выше в группе лиц с гипербетакхолестеринемией, чем в группе с нормальным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности. Аллель A гена ADRB1 ассоциируется с риском развития артериальной гипертензии. Средний уровень САД был выше у носителей гомозиготного генотипа AA по сравнению с носителями гомозиготного генотипа GG.

**Заключение:** с относительным риском развития артериальной гипертензии в популяции шорцев ассоциируется: возраст, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, гипербетакхолестеринемия, ожирение, повышенное значение индекса атерогенности и носительство гомозиготного генотипа AA гена ADRB1.

**Ключевые слова:** гены-кандидаты, артериальная гипертензия, коренное население.

### SUMMARY

**Aims:** determine the prevalence of non-genetic and genetic risk factors of arterial hypertension and their association with the disease among the indigenous population Mountain Shoria.

**Subjects and methods:** a clinical-epidemiological study of Mountain Shoria indigenous populations at isolated regions was undertaken. There were examined 395 people by continuous method, the sample collection consisted of adult population (18 years and older). Studied anthropometric data, the measurements of blood lipids, polymorphisms of genes ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) and MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133).

**Results:** the most significant risk factors of arterial hypertension in an indigenous ethnic group Mountain Shoria were age, obesity and abdominal obesity. An average triglycerides, cholesterol and atherogenic index of very low density lipoproteins among indigenous population Mountain Shoria were higher among patients with homozygous DD genotype ADRA2B gene. The relative risk to detect the carriers of D allele ACE gene among persons with hypercholesterolemia is for 7.9 times higher than among people with normal levels of total cholesterol and for 11.2 times higher than in group with hyperbetahypercholesterolemia than in group with normal levels of low density lipoprotein cholesterol. For A allele ADRB1 gene is associated with the risk of developing hypertension. The average SBP was higher in carriers of the homozygous AA genotype compared with carriers of the homozygous genotype GG.

**Conclusion:** with a relative risk of hypertension in the population is associated Shor: age, abdominal obesity, hypercholesterolemia, hyperbetahypercholesterolemia, obesity, atherogenic index increased value and carrier homozygous genotype AA gene ADRB1.

**Key word:** candidate genes, hypertension, indigenous population.



## Сведения об авторах

<b>Барбараш Ольга Леонидовна</b>	д.м.н., профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».
<b>Огарков Михаил Юрьевич</b>	д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, заведующий лабораторией эпидемиологии ССЗ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».
<b>Артамонова Галина Владимировна</b>	д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. отделом ОМП Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».
<b>Ответственный за связь с редакцией: Мулерова Татьяна Александровна</b>	кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ССЗ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ассистент кафедры кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ. mulerova-77@mail.ru, 8 (960) 906-36-56; Адрес: г. Новокузнецк, 654007, ул. Тольятти 51-49, Служебный адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; 8-960-906-36-56

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из главных неинфекционных пандемий и определяет структуру сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на современном этапе развития общества [1-4]. Данное заболевание принято считать мультифакториальным, развитие которого определяется сложным взаимодействием генетических, негенетических факторов риска и влиянием окружающей среды [5,6].

Распространенность АГ в настоящее время составляет 30-45% общей популяции. С возрастом она резко возрастает, достигая 60% у пожилых людей и 90% – у лиц старше 80 лет [7,8]. Существенно повышается риск развития АГ у лиц с ожирением, метаболическим синдромом, дислипидемией [9]. Избыточная масса тела (ИМТ), ожирение, в частности, абдоминальное (АО) являются одними из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Данные патологические процессы приводят к повышению активности ренина и уровня альдостерона плазмы крови, обуславливая в дальнейшем развитие АГ [11,12]. Значительно ухудшает прогноз у больных АГ дислипидемия: риск смертности при гиперхолестеринемии (ГХС) увеличивается на 30%, при гипертриглицеридемии (ГТГ) – на 27% [13]. Частое сочетание АГ и дислипидемии объясняют также непосредственным влиянием ГХС и дислипопротеидемии на тонус периферических сосудов и, следовательно, уровень артериального давления. Известна роль холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в развитии эндотелиальной дисфункции, что приводит к нарушению синтеза оксида азота, увеличению продукции эндотелина-1 и вазоконстрикции. Снижение уровня общего холестерина (ОХС) и особенно уровня ХС-ЛПНП существенно уменьшает сердечно-сосудистый риск [14].

Значительный интерес в последние годы уделяется анализу полиморфизма и уровня экспрессии генов, ответственных за развитие АГ [15-17]. Важная роль в этом процессе принадлежит генам, кодирующим компоненты ренин-ангиотензиновой системы (ACE) [18], ключевых симпатических рецепторов (ADRB1, ADRA2B), метаболизма гомоцистеина (MTHFR) [19].

Кроме этого, одним из пусковых механизмов развития АГ является нарушение функциональных свойств эндотелия. Среди генов, ответственных за изменение тонуса сосудистой стенки, наибольшее внимание привлекает ген эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [20].

Результаты ранее проведенных исследований в различных популяциях мира оказались крайне противоречивыми, что может быть связано как с генетической гетерогенностью популяций, так и с особенностями молекулярно-генетических механизмов развития заболевания у представителей разных этнических групп [21,22]. Поэтому исследование факторов риска и полиморфизмов генов-кандидатов в популяциях малочисленных народов может внести дополнительный вклад в представление о патогенезе АГ.

**Цель исследования:** определить распространенность негенетических и генетических факторов риска АГ и их ассоциацию с данным заболеванием среди коренного населения Горной Шории.

### Материалы и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего коренного населения (шорцев) в труднодоступных районах Горной Шории (п.Ортон, п.Усть-Кабырза, п.Шерегеш Кемеровской области). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 395 жителей указанных поселков. Выборка состояла из взрослого населения, включающего лиц 18 лет и старше, из них 33,2% – мужчины, 66,8% – женщины. Средний возраст составил 46,1±1,4 лет и 47,7±0,9 лет соответственно (p=0,301).

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК (2010 г.). Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности

талии (ОТ), окружности бедер. Рассчитывали индекс Кетле (ИК), индекс «талия/бедро» (ИТБ). Критериями абдоминального ожирения считались ОТ выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин, ИТБ более 0,9 у мужчин и более 0,8 у женщин. Вся обследованная популяция была разделена на две группы: первая – лица с АГ в количестве 149 (37,7%) человек, вторая – лица без АГ 246 (62,3%) человек.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Изучены показатели липидного спектра крови – ОХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПНП, холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП). Расчетным методом определяли индекс атерогенности (ИА). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями III пересмотра 2003 года.

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполняли на базе Межинститутского сектора молекулярной эпидемиологии и эволюции человека (Институт цитологии и генетики и НИИ терапии и профилактической медицины, г.Новосибирск). Полиморфизмы генов ADRB1 (Ser49Gly, A/G, rs1801252) ADRA2B (I/D), ACE (I/D), eNOS (4a/4b) и MTHFR (C677T, Ala222Val, rs1801133) тестировали с помощью ПЦР по опубликованным методикам (Snarir A., 2003; Salimi S., 2006; Lima J.J., 2007).

Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m), удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия  $\chi^2$  Пирсона. При сравнении данных определяли относительный риск (RR) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

## Результаты

Курящих женщин среди коренного населения было меньше (24,3%), чем курящих мужчин – 48,1% ( $p=0,0001$ ). Процент женщин, злоупотребляющих алкоголем, составил 12,6%, умеренно пьющих – 62,2%, малопьющих и не употребляющих алкоголь – 25,2%, мужчин – 32,8%, 53,5% и 13,7% соответственно.

Дефицит массы тела (ДМТ) выявлен в 9,2% случаев среди мужчин и в 4,5% случаев среди женщин ( $p=0,071$ ). Анализ гендерных особенностей распределения массы тела продемонстрировал, что среди женщин нормальная масса тела (НМТ) встречалась реже в 1,7 раза по сравнению с мужчинами: 40,2% и 69,5% ( $p=0,0001$ ). ИМТ и ожирение в 2,3 и 3,6 раза реже выявлялись среди мужчин: 37,1% и 16,0% ( $p=0,0001$ ); 18,2% и 5,3% ( $p=0,0005$ ) соответственно. АО также значительно чаще встречалось среди представительниц женского пола по сравнению с представителями мужского пола: повышенную ОТ имели 67,4% женщин и 11,5% мужчин ( $p=0,0001$ ), избыточный ИТБ – 80,7% и 37,4% ( $p=0,0001$ ) соответственно.

Дислипидемия среди коренного населения была выявлена у 77,0% респондентов. Встречались следующие нарушения

липидного обмена: ГХС – в 46,3%, гипербетакхолестеринемия – в 44,0%, ГТГ – в 42,5%, повышенный ИА – в 41,5%, гипоальфахолестеринемия – в 39,8% случаев.

Распространенность АГ среди коренных жителей Горной Шории составила 37,7%. С возрастом частота данного заболевания увеличивалась. Среди женщин в возрастной когорте 18-34 лет АГ выявлена у 6,1%, среди мужчин – у 5,7% респондентов ( $p=0,938$ ), в 35-44 лет – у 27,1% и у 10,5% ( $p=0,135$ ) соответственно. В возрастном диапазоне 45-54 лет чаще пациенты с АГ встречались среди женщин по сравнению с мужчинами – 53,8% и 19,5% ( $p=0,0003$ ). В возрастной группе 55-64 лет также выявлена тенденция к увеличению числа больных АГ среди женщин (69,8%) по сравнению с мужчинами (47,6%) ( $p=0,074$ ). В старшей возрастной группе гендерных различий выявлено не было: 69,6% против 80,0% ( $p=0,475$ ) соответственно.

Наиболее значимыми факторами риска развития АГ в коренной этнической группе оказались АО и возраст. В 2,9 раза в группе лиц с избыточным ИТБ [95%ДИ (1,96-4,38),  $p=0,0001$ ] и в 2,3 раза в группе обследованных с повышенной ОТ [95%ДИ (1,71-3,02),  $p=0,0001$ ] увеличивался риск развития данного заболевания. Относительный риск повышенного артериального давления был выше в 2,6 раза в старшей возрастной когорте [95%ДИ (2,02-3,24),  $p=0,0001$ ] и в 2,0 раза в средней возрастной когорте 45-64 лет [95%ДИ (1,50-2,59),  $p=0,0001$ ]. Повышенные уровни ОХС и ХС-ЛПНП ассоциировались с риском развития АГ в 1,9 раза [95%ДИ (1,22-2,97),  $p=0,002$ ] и [95%ДИ (1,27-2,85),  $p=0,001$ ] соответственно. Менее значимыми факторами риска являлись ожирение и ИА. В 1,7 раза в группе лиц с ожирением [95%ДИ (1,29-2,21),  $p=0,001$ ] и в 1,6 раза в группе обследованных с повышенным ИА [95%ДИ (1,13-2,28),  $p=0,012$ ] увеличивался риск развития данного заболевания.

Частоты генотипов I/D полиморфизма гена ADRA2B в популяции шорцев находились в равновесии Харди-Вайнберга (II – 27,0%, ID – 51,5%, DD – 21,5%), гена ADRB1: AA – 47,0%, AG – 41,4%, GG – 11,6%. Генотипы гена eNOS распределились следующим образом: 4b/4b – 80,8%, 4a/4b – 18,7%, 4a/4a – 0,5%; гена MTHFR: CC – 79,2%, CT – 19,8%, TT – 1,0%; гена ACEII – 46,3%, ID – 46,8%, DD – 6,9%.

Носители генотипа DD гена ADRA2B имели более высокие средние значения ИК ( $25,4 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с носителями генотипа ID ( $23,3 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,009$ ). Носители генотипа II по уровню ИК ( $24,0 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup>) статистически значимо не отличались от носителей двух других генотипов. У гомозигот DD средние значения ОТ оказались больше ( $86,9 \pm 1,7$  см), чем у гомозигот II ( $81,8 \pm 1,5$  см,  $p=0,025$ ) и у гетерозигот ( $80,9 \pm 1,1$  см,  $p=0,003$ ). Выявлена связь I/D полиморфизма данного гена с показателями липидного обмена (ТГ, ИА, ХС-ЛПОНП). Средний уровень ТГ был выше у носителей генотипа, гомозиготного по делеции по сравнению с обследованными, имеющими гетерозиготный генотип:  $1,7 \pm 0,2$  ммоль/л против  $1,4 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p=0,043$ ). Аналогичная закономерность выявлена и в отношении ИА:  $3,7 \pm 0,4$  и  $3,0 \pm 0,2$  соответственно ( $p=0,026$ ). Средний уровень ХС-ЛПОНП был выше у гомозигот по аллелю D ( $0,83 \pm 0,03$ ) по сравнению с гетерозиготами ( $0,62 \pm 0,03$ ,  $p=0,016$ ). I/D полиморфизм гена ADRA2B не ассоциировался с относительным риском развития АГ в популяции шорцев [генотип II: RR 95%ДИ 0,9 (0,60-1,35); генотип ID: RR 95%ДИ 1,1 (0,80-1,62); генотип DD: RR 95%ДИ 0,9 (0,60-1,44)]. Среди носителей генотипа II процент лиц без АГ составил 65,5%, больных АГ – 34,5% ( $p=0,362$ ); среди носителей генотипа ID – 58,4% и 41,6% ( $p=0,317$ ); среди носителей генотипа DD – 63,6% и 36,4% ( $p=0,817$ ) соответственно.

У носителей генотипа DD гена ACE средние значения ОХС оказались больше ( $6,5 \pm 0,3$  ммоль/л), чем у обладателей гомозиготного генотипа II ( $5,6 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p=0,015$ ) и у гетерозигот ( $5,5 \pm 0,1$  ммоль/л,  $p=0,007$ ). Аллели I и D гена ACE не ассоциировались с относительным риском развития АГ в коренной популяции шорцев: генотип II: RR 95%ДИ 0,9 (0,61-1,24); генотип ID: RR 95%ДИ 1,1 (0,74-1,50); генотип DD: RR 1,3 95%ДИ (0,77-2,33). Среди носителей генотипа II процент лиц без АГ составил 64,5%, больных АГ – 35,5% ( $p=0,445$ ); среди носителей генотипа ID – 60,6% и 39,4% ( $p=0,773$ ); среди носителей генотипа DD – 50,0% и 50,0% ( $p=0,351$ ) соответственно.

У гомозиготных носителей 4a/4a гена eNOS средний ИТБ оказался статистически значимо выше ( $1,02 \pm 0,00$ ), чем у гетерозиготных 4a/4b ( $0,87 \pm 0,01$ ,  $p=0,047$ ). Полиморфизм данного гена также не ассоциировался с относительным риском развития АГ в обследованной популяции [генотип 4b/4b: RR 95%ДИ 1,1 (0,67-1,67); генотип 4a/4b: RR 95%ДИ 0,9 (0,55-1,44); генотип 4a/4a: RR 95%ДИ 2,6 (2,19-3,11)]. Среди носителей генотипа 4b/4b процент лиц без АГ составил 61,0%, больных АГ – 39,0% ( $p=0,803$ ); среди носителей генотипа 4a/4b – 64,9% и 35,1% ( $p=0,631$ ); среди носителей генотипа 4a/4a – 0% и 100,0% ( $p=0,206$ ) соответственно.

Не было выявлено ассоциации с относительным риском развития АГ и у полиморфизма гена MTHFR [генотип CC: RR 95%ДИ 1,2 (0,75-1,92); генотип CT: RR 95%ДИ 0,8 (0,50-1,32); генотип TT: RR 95%ДИ 1,3 (0,32-5,25)]. Среди носителей генотипа CC лиц без АГ было 60,0%, больных АГ – 40,0% ( $p=0,430$ ), среди носителей генотипа CT – 67,5% и 32,5% ( $p=0,375$ ), среди носителей генотипа TT – 50,0% и 50,0% ( $p=0,740$ ) соответственно.

С относительным риском развития АГ в популяции шорцев ассоциировался аллель А гена ADRB1. Среди носителей генотипа AA больных АГ выявлено больше, чем лиц с нормальным уровнем артериального давления (60,8% против 38,7%,  $p=0,003$ ). Среди носителей аллеля G лиц с АГ встречалось меньше, чем здоровых (5,4% против 15,3%,  $p=0,035$ ). Относительный риск развития АГ у респондентов с гомозиготным генотипом AA был выше в 1,6 раза по сравнению с обследованными лицами с гомозиготным генотипом GG и гетерозиготным генотипом AG [95%ДИ 1,18-2,09,  $p=0,003$ ]. Соответственно, у гомозиготных носителей аллеля G относительный риск развития повышенного АД был ниже, чем

у гомозиготных носителей аллеля А и гетерозиготных лиц [RR 95%ДИ 0,35 (0,12-0,99),  $p=0,035$ ]. Средний уровень САД был выше у носителей гомозиготного генотипа AA ( $137,8 \pm 2,5$  мм рт.ст.) по сравнению с носителями гомозиготного генотипа GG ( $127,4 \pm 4,0$  мм рт.ст.,  $p=0,050$ ). Анализ ассоциаций A/G полиморфизма гена ADRB1 с факторами риска АГ представлен в таблице 1.

## Обсуждение

Распространенность АГ среди коренных жителей Горной Шории составила 37,7%. Частота встречаемости данного заболевания в когорте шорцев ниже по сравнению с результатами, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

Наиболее значимыми факторами риска развития АГ в коренной этнической группе Горной Шории оказались возраст, ожирение и АО. Рост уровня артериального давления с возрастом является общей закономерностью для всей человеческой популяции. Возрастные изменения сердечно-сосудистой системы сопровождаются потерей эластичности стенок артерий и отложением в них коллагена, гликозаминогликанов, кальция. Количество эластических волокон в мышечном слое аорты и крупных артерий уменьшается. [26,27]. Четкая связь АГ с ИМТ установлена по данным Фрамингемского исследования. Его результаты показали, что избыточный вес, действительно, является достоверным, независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, уступающим по частоте и прогностической значимости только дислипидемии и возрасту [28,29]. Высокая распространенность повышенного артериального давления при абдоминальном ожирении также выявлена у жителей Чувашии, где частота АГ среди лиц с данным состоянием была в 3 раза выше, чем у лиц без него – 61,1% и 21,4% соответственно [30]. В нашем исследовании при повышении уровней ОХС и ХС-ЛПНП увеличивался риск развития АГ. Аналогичные данные получены С.Г. Кривошековым [31]: у молодых жителей Якутии среди здоровых лиц уровень ХС-ЛПНП ( $3,42 \pm 0,16$  ммоль/л) ниже, чем у больных АГ ( $3,86 \pm 0,21$  ммоль/л).

Частоты генотипов и аллелей гена ADRA2B в коренной этнической группе Горной Шории практически совпадали с данными, полученными на коренной финской популяции – 28 %

Табл. 1. Анализ ассоциаций A/G полиморфизма гена ADRB1 с факторами риска АГ

Признаки	AA			AG			GG		
	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ	p	RR	ДИ
Избыт. масса тела	0,610	1,09	0,79-1,51	0,861	0,97	0,66-1,42	0,600	0,78	0,30-1,99
Ожирение	0,775	1,07	0,67-1,71	0,539	0,83	0,45-1,55	0,618	1,34	0,43-4,10
ОТ	0,770	1,05	0,78-1,41	0,913	0,98	0,70-1,37	0,773	0,89	0,40-1,96
ИТБ	0,404	1,14	0,83-1,57	0,513	0,89	0,64-1,25	0,769	0,89	0,41-1,95
ГХС	0,596	1,09	0,80-1,49	0,806	1,05	0,73-1,49	0,227	0,62	0,28-1,35
ГТГ	0,682	1,07	0,78-1,48	0,502	0,87	0,59-1,30	0,695	1,18	0,51-2,74
ХС-ЛПНП	0,684	1,06	0,79-1,44	0,919	1,02	0,72-1,43	0,427	0,73	0,33-1,60
ХС-ЛПВП	0,124	1,28	0,95-1,74	0,053	0,65	0,41-1,04	0,564	1,28	0,55-2,96
ИА	0,044	1,38	1,03-1,84	0,049	0,65	0,42-1,03	0,912	0,95	0,39-2,30
СРБ	0,014	1,47	1,07-2,02	0,027	0,68	0,48-0,96	0,656	0,84	0,38-1,84
АпоВ/А	0,844	0,93	0,44-1,96	0,639	0,81	0,32-2,07	0,303	2,02	0,56-7,35



51 % и 21 % [32], но отличались от частот в японской популяции [33]. Heinonen R. et al. [32] и Vasudevan R. et al. [34] определили, что наличие DD генотипа и носительство D-аллеля гена ADRA2B могут быть важным генетическим маркером развития эссенциальной гипертензии. В нашем исследовании взаимосвязи аллелей I/D полиморфизма с АГ выявлено не было. Отсутствие ассоциации между данным полиморфизмом и АГ получено и в других работах [35, 36]. Однако на китайской популяции установлены противоположные результаты: повышение АД было связано с аллелем I [37]. При обследовании шорцев аллель D гена ADRA2B являлся диагностическим маркером генетической предрасположенности к ожирению и нарушению распределения жировой ткани. Аналогичные данные получены в работе Koulu M. [37]: угомозигот DD выявлена ассоциация с ожирением, а угомозигот II были ниже масса тела, ИК, ИТБ.

Накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена ACE с АГ [38,39]. Так, при обследовании большой популяции (3145 человек) в рамках Фрамингемского исследования выявлено, что наличие аллеля D ассоциируется с АГ у мужчин, особенно с уровнем диастолического давления. Высокие уровни АД у носителей генотипа DD обуславливают прогрессию гипертонической болезни, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца. У носителей данного генотипа заболевание отличается тяжелым течением с развитием таких состояний, как инфаркт миокарда, аритмия, а период реабилитации у таких больных затягивается. Генотип II гена ACE является защитным, характеризует низкий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В то же время огромное число работ не подтверждают предположение о возможной связи полиморфизма гена ACE с АГ [40,41]. Так, при обследовании популяции шорцев Кемеровской области не выявлены ассоциации полиморфизма гена ACE с АГ.

Эпидемиологическое исследование коренного населения Горной Шории выявило взаимосвязь аллеля A гена ADRB1 с АГ. Сходные результаты были продемонстрированы в работе T. Nieminen с соавторами [42] при обследовании коренного населения Финляндии: полиморфный маркер данного гена оказался ассоциирован с артериальным давлением.

Редко встречающееся гомозиготное носительство аллеля 4a гена eNOS (генотип 4a/4a) ассоциировано с почти 2-кратным увеличением массы миокарда левого желудочка у больных АГ в сравнении с носителями генотипов 4a/4b и 4b/4b [43]. Китайские ученые в анализе американской популяции установили связь генотипа 4a/4a с повышенным риском развития ишемического инсульта [44]. Однако не во всех работах была найдена связь между 4a/4b полиморфизмом гена eNOS и риском развития АГ [45,46]. В нашем исследовании также не получено ассоциации между полиморфизмом данного гена и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, поскольку в обследованной популяции преобладал генотип 4b/4b (80,8%).

## Выводы

1. Распространенность АГ среди коренного населения Кемеровской области составила 37,7%, что ниже по сравнению с данными, полученными в рамках эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ Кемеровской области (43,4%).

2. На риск развития АГ у шорцев оказывают влияние факторы: возраст, абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, гипербеттахолестеринемия, ожирение и

повышенное значение индекса атерогенности.

3. Продемонстрированы особенности частот генотипов полиморфизмов генов NOS, MTHFR и ACE: значительно реже встречались прогностически неблагоприятные генотипы (4a/4a, TT и DD) в популяции шорцев, ассоциированные у европеоидов с АГ и её факторами риска.

4. Выявлена взаимосвязь I/D полиморфизма гена ADRA2B с уровнем триглицеридов, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, индексом атерогенности, I/D полиморфизма гена ACE с уровнем общего холестерина.

5. Аллель D гена ADRA2B ассоциировался с ожирением, нарушением распределения жировой ткани.

6. Установлена ассоциация аллеля A гена ADRB1 с относительным риском развития артериальной гипертензии в популяции шорцев.

## Список литературы

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты Федерального мониторинга 2003-2010 гг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 1: 9-13.
2. Appel L.J. ASH position paper: dietary approaches to lower blood pressure. J. Clin. Hypert. 2009; 11(7): 358-368.
3. Redon J., Olsen M.N., Cooper R.S. et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. Eur Heart J. 2011; 32:1424-1431.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Перспективы лечения артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2013; 19(1): 280-9.
5. Naber, C.K., Siffer W. Genetic of human arterial hypertension. Minerva. Med. 2004; 5(5): 347-356.
6. Qi Y. Correlation between angiotensinogen gene polymorphisms and essential hypertension in Chinese population. J. Hum. Hypertens. 2008; 22(2): 147-150.
7. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. AHA Statistical Update Heart Disease and Stroke Statistics-2010 Update A Report From the American Heart Association. Circulation. 2010; 121: e46-e215.
8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertension. 2013; 31(7): 1281-1357.
9. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Влияние числа одновременно встречающихся компонентов метаболического синдрома на тяжесть артериальной гипертензии, распространенность и выраженность поражения органов-мишеней у данных больных. Системные гипертензии. 2011; 3: 47-52.
10. Shields M., Tremblay V.S., Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. Health Reports. 2012; 23(2): 7-15.
11. Luther J.M., Brown N.J. The renin-angiotensin-aldosterone system and glucose homeostasis. Trends Pharmacol. Sci. 2011; 32(12): 734-739.
12. Асташкин В.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия. Проблемы женского здоровья. 2008; 3(4): 23-24.
13. Sposito, A.C. Emerging insights into hypertension and dyslipidaemia synergies. Eur. Heart J. 2004; 6: G8-G12.



14. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients with average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomized controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.
15. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы. *Артериальная гипертензия*. 2004; 8(3): 157-160.
16. Bianchi G., Ferrari P., Staessen J.A. Adducin Polymorphism: Detection and impact on hypertension and related disorders hypertension. *J. American Heart Association*. 2005; 45(3): 331-340.
17. Wolff B., Grabe H.J., Schluter C. et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *Journal of hypertension*. 2005; 23(7): 1361-1366.
18. Zivko M., Kusec R., Galesić K. Impact of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on proteinuria and arterial hypertension. *Antropology*. 2013; 37(3): 765-770.
19. Deng A.Y. Genetic basis of polygenic hypertension. *Human molecular genetics*. 2007; 16(2): 195-202.
20. Kishimoto T. et al. eNOS Glu298Asp polymorphism and hypertension in a cohort study in Japanese. *Preventive Med*. 2004; 39(5): 927-931.
21. Cowley A.W. The genetic dissection of essential hypertension. *Nature Rev. Genetics*. 2006; 7(11): 829-840.
22. Eichler E.E. et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat. Rev. Genet*. 2010; 11(6): 446-450.
23. Snapir A., Scheinin M., Groop L.C., Orho-Melander M. The insertion/deletion variation in the  $\alpha$ 2B-adrenoceptor does not seem to modify the risk for acute myocardial infarction, but may modify the risk for hypertension in sib-pairs from families with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2003; 24(2): 15.
24. Lima J.J., Feng H., Duckworth L. et al. Association analyses of adrenergic receptor polymorphisms with obesity and metabolic alterations. *Metabolism*. 2007; 56(6): 757-765.
25. Salimi S., Firoozrai M., Nourmohammadi I. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene intron 4 VNTR polymorphism in patients with coronary artery disease in Iran. *Indian J Med Res*. 2006; 124(6): 683-688.
26. Arnett D.K., Boland L.L., Evans G.W. Hypertension and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *ARIC Investigators. Am. J. Hypertens*. 2000; 13(4 Pt 1): 317-323.
27. Blacker J., Guerin A., Pannier B. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 9: 2434-2439.
28. Hubert H.B., Fienleib M., Mc Namara P.T. et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26 year followup of participants of the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968-977.
29. Sjostrom L., Rissanen A., Andersen T. Randomized, placebo controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet*. 1998; 352: 167-172.
30. Макарова Н.В., Ильченко И.Н. Эпидемиология артериальной гипертензии на уровне региона европейской части России: вопросы профилактики. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2009; 2: 12-20.
31. Кривошеков С.Г., Пинигина И.А., Махарова Н.В. Структурно-функциональные особенности сердечно-сосудистой системы и метаболические показатели у молодых жителей Якутии с нормальным и повышенным уровнем артериального давления. *Бюллетень СО РАМН*. 2009; 6: 100-108.
32. Heinonen P., Snapir A., Tuomainen T.P. et al. An insertion/deletion polymorphism in the alpha2B-adrenergic receptor gene is a novel genetic risk factor for acute coronary events. *J Am. Coll. Cardiol*. 2001; 37(6): 1516-1522.
33. Wolff B., Grabe H.J., Schluter C. et al. Endothelial nitric oxide synthase Glu298Asp gene polymorphism, blood pressure and hypertension in a general population sample. *Journal of hypertension*. 2005; 23(7): 1361-1366.
34. Vasudevan R., Ismail P., Stanslas J. et al. Association of insertion/deletion polymorphism of alpha-adrenoceptor gene in essential hypertension with or without type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects. *Int. J Biol. Sci*. 2008; 4(6): 362-367.
35. Baldwin C.T., Schwartz F., Baima J. et al. Identification of a polymorphic glutamic acid stretch in the alpha2B-adrenergic receptor and lack of linkage with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1999; 12(9): 853-857.
36. Etzel J.P., Rana B.K., Wen G. et al. Genetic variation at the human alpha2B-adrenergic receptor locus: role in blood pressure variation and yohimbine response. *Hypertension*. 2005; 45(6): 1207-1213.
37. Heinemann P., Koulu M., Pesonen U. et al. Identification of a three-amino acid deletion in the alpha2B-adrenergic receptor that is associated with reduced basal metabolic rate in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84(7): 2429-2433.
38. Fox C.S., Heard-Costa N.L., Vasan R.S. et al. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham heart study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 15: 3197-3201.
39. Penesova A., Cizmarova E., Kvetnansky R. et al. Insertion/deletion polymorphism on ACE gene is associated with endothelial dysfunction in young patients with hypertension. *Horm Metab Res*. 2006; 38(9): 592-597.
40. Glavnik N., Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians. *Folia Biol (Praha)*. 2007; 53(2): 69-70.
41. Fatini C., Guazelli R., Manetti P. et al. RAS genes influence exercise-induced left ventricular hypertrophy: an elite athletes study. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(11): 1868-1872.
42. Nieminen T., Lehtimäki T., Laiho J. et al. Effects of polymorphisms in beta1-adrenoceptor and alpha-subunit of G protein on heart rate and blood pressure during exercise test. *The Finnish Cardiovascular Study. J. Appl. Physiol*. 2006; 100(2): 507-511.
43. Карлов П.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. и др. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. *Кардиология*. 2001; 6: 25-30.
44. Tong Y., Yin X., Wang Z. et al. A tailed primers protocol to identify the association of eNOS gene variable number of tandem repeats polymorphism with ischemic stroke in Chinese Han population by capillary electrophoresis. *Gene*. 2013; 517(2): 218-223.
45. Granath B., Taylor R.R., van Bockxmeer F.M. et al. Lack of evidence for association between endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and coronary artery disease in the Australian Caucasian population. *J. Cardiovasc. Risk*. 2001; 8(4): 235-241.
46. Nakagami H., Ikeda U., Maeda Y., et al. Coronary artery disease and endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms. *J. Thromb Thrombolysis*. 1999; 8(3): 191-195.

# SYNERGY™

Новое поколение стентов с лекарственным покрытием

- Синхронное выделение лекарственного вещества эверолимус и биодegradация ультратонкого аблюминального полимерного покрытия
- Возможное уменьшение времени эндотелизации стента и сокращение сроков приема двойной антиагрегантной терапии

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](mailto:info@cardiomedics.ru)  
[www.cardiomedics.ru](http://www.cardiomedics.ru)



# МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ<sup>1,2</sup>

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



на правах рекламы

## МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ<sup>3</sup>

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ<sup>4</sup>**
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕРВАННЫХ ИНФАРКТОВ** при применении в течение первого часа<sup>5</sup>



1. Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al. Circulation. 2003; 108: 135-142 (Валентин Л., Гольдштейн П., Армстронг П.В. и соавт. Кровообращение. 2003; 108: 135-142). 2. Danchin N. et al. Circulation. 2004; 110: 1909-1915 (Данчин Н. и соавт. Кровообращение. 2004; 110: 1909-1915). 3. Acute Coronary Syndrome Study: 2010 Decision Resources Inc (Исследование по острому коронарному синдрому; Ресурсы решения инк. 2010). 4. Morrison L.J. et al. JAMA. 2000; 283 (20): 2686-2692 (Моррисон Л.Дж. и соавт. Журнал американской медицинской ассоциации. 2000; 283: 2686-2692). 5. Verheugt F.W.A. et al. Eur Heart J. 2006; 27: 901-904 (Верхегт Ф.В.А. и соавт. Европейский журнал сердца. 2006; 27: 901-904). Все материалы опубликованы на английском языке.

### Сокращенная инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МЕТАЛИЗЕ®

Reg. номер: П N016055/01. МНН: тенектеплаза. Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 40 мг и 50 мг. В 1 мл разведенного раствора содержится 1000 ЕД (5 мг) тенектеплазы. Показания. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противопоказания. Заболевания, сопровождающиеся значительными кровотечениями в течение последних 6 месяцев, геморрагический диатез; одновременный прием пероральных антикоагулянтов (международное нормализованное отношение >1,3); заболевания центральной нервной системы (ЦНС) в анамнезе (новообразование, аневризма, хирургическое вмешательство на головном и спинном мозге); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; крупные оперативные вмешательства, биопсия паренхиматозного органа или значительная травма в течение последних 2 месяцев (в том числе травма в сочетании с ОИМ в настоящее время), недавно перенесенные черепно-мозговые травмы; длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин) в течение последних 2 недель; тяжелое нарушение функции печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. с варикозным расширением вен пищевода) и активный гепатит; язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; аневризма артерии или наличие артериального/венозного порока развития сосудов; новообразование с повышенным риском развития кровотечения; острый перикардит и/или подострый бактериальный эндокардит; острый панкреатит; повышенная чувствительность к активному веществу (тенектеплаза), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу; геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение последних 6 месяцев. Беременность и лактация. Опыт применения МЕТАЛИЗЕ у беременных женщин отсутствует. Нет данных о выведении тенектеплазы с грудным молоком. Способ применения и дозы. Доза МЕТАЛИЗЕ рассчитывается в зависимости от массы тела, максимальная доза не должна превышать 10 000 ЕД (50 мг тенектеплазы). Необходимая доза препарата вводится путем быстрой однократной внутривенной инъекции в течение 5-10 сек. Препарат МЕТАЛИЗЕ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения. Препарат МЕТАЛИЗЕ несовместим с раствором декстрозы. Побочные эффекты. Наружное кровотечение (как правило, из мест пункции кровеносных сосудов); внутренние кровотечения; в любой части или полости тела; анафилактические реакции, реперфузионные аритмии, снижение артериального давления, повышение температуры тела, жировая эмболия, которая может привести к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов, необходимость в переливании крови. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Взаимодействия с другими препаратами. Нет данных о наличии клинически значимых взаимодействий МЕТАЛИЗЕ с другими препаратами, часто применяемыми у пациентов с ОИМ. Условия хранения. При температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте, недоступном для детей. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

ООО «Берингер Ингельхайм»  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,  
тел.: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingenheim.ru



RU/ACT\_C-141000



# ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА И ПРОГНОЗ ТРОМБОТИЧЕСКИХ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Е.В. Гуськова<sup>1</sup>, Е.П. Панченко<sup>1</sup>, А.Л. Комаров<sup>1</sup>, А.Б. Добровольский<sup>1</sup>, А.Д. Деев<sup>2</sup>,  
Е.В. Титаева<sup>1</sup>, А.Н. Сторожилова<sup>1</sup>, А.Н. Самко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

## HAEMOSTATIC FACTORS AND PROGNOSIS OF THROMBOTIC AND BLEEDING EVENTS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AFTER ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

E.V. Guskova<sup>1</sup>, E.P. Panchenko<sup>1</sup>, A.L. Komarov<sup>1</sup>, A.B. Dobrovolsky<sup>1</sup>,  
A. D. Deev<sup>2</sup>, E.V. Titaeva<sup>1</sup>, A.N. Storozhilova<sup>1</sup>, A.N. Samko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** исследования: изучить взаимосвязь клинических факторов риска и коагулологических показателей (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), комплекс плазмин альфа2-антиплазмин (ПАП), Д-димер, комплекс тканевой активатор плазминогена - ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ТАП-ИАП-1), фибриноген) с развитием прогноз определяющих тромботических и геморрагических осложнений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) в течение 12 месяцев после плановой процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материал и методы:** в исследование было включено 188 больных стабильной ИБС, подвергнутых ЧКВ и получающих ДАТТ. Взятие крови выполнялось накануне ЧКВ. Исследование показателей гемостаза проводилось методом иммуноферментного анализа. Средний период наблюдения составил 1,09±0,3 лет. Регистрировались ишемические исходы: острый коронарный синдром, ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака, тромбоэмболии легочной артерии. Геморрагические осложнения оценивали по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium, 2011г.).

**Результаты исследования:** за период наблюдения частота тромботических исходов и кровотечений 2-5 типов по BARC составила 20,2%. Более половины больных ИБС, переживших плановое ЧКВ имели повышение нормальных значений ИАП-1 и Д-димера. Содержание фибриногена, комплексов ПАП, ТАП-ИАП-1 у большинства больных находилось в пределах нормы, указанной производителем. Уровень Д-димера, превышающий 783,5 нг/мл (Q5) был связан с развитием тромбозов и

### SUMMARY

**Aim:** to investigate the association between clinical risk factors, haemostatic factors (D-dimer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity, tissue plasminogen activator (tPA/PAI-1) complex, plasmin-antiplasmin complex (PAP)) and prognosis of thrombotic and bleeding events in patients with stable coronary artery disease (CAD) receiving double anti-platelet therapy (DAPT) during 12 month after elective percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods:** the study enrolled 188 patients with stable CAD undergoing elective PCI on DAPT. Blood samples were taken the day before PCI. Haemostatic factors were measured by ELISA method. Mean follow-up period was 1.09 ± 0.3 years. Registered ischemic events included acute coronary syndrome, ischemic stroke/transient ischemic attack, pulmonary embolism. Bleeding events had been characterized by BARC-defined bleeding classification (Bleeding Academic Research Consortium, 2011).

**Results:** the 1.1 year incidence rate of thrombotic and bleeding (BARC Types 2-5) events in patients with CAD after elective PCI was 20.2%. More than one half of patients with CAD, underwent elective PCI had higher levels of PAI-1 and D-dimer. The majority of patients had normal values of fibrinogen, PAP complex, tPA-PAI-1 complex. On univariate analysis (age- and sex-adjusted), only D-dimer (> 783.5 ng/ml) were significantly associated with risk of thrombotic and bleeding (BARC Types 2-5) events – OR 5.0 (95% CI 1.2-19.7, p=0.02). Other estimated variables (PAI-1, TPA/PAI-1, PAP, fibrinogen) had no significant relations to negative prognosis (thrombotic and BARC Types 2-5 bleeding events). Plasma level of D-Dimer was strongly associated with clinical risk factors, which had negative prognostic impact. Repeated ACS/PCI, thoracic/abdominal aorta aneurysm, atherosclerotic disease of the aortic



кровотечений 2-5 типов по BARC, риск которых увеличивался в 5,0 раз (1,2-19,7,  $p=0,02$ ) по сравнению с уровнем Д-димера  $\leq 236,2$  нг/мл (Q1). Достоверной взаимосвязи комплексов ПАП, ТАП-ИАП-1, уровня фибриногена, ИАП-1 с развитием негативного прогноза (тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC) обнаружено не было. Содержание Д-димера зависит от ряда клинических факторов (повторные эпизоды ОКС/ЧКВ в анамнезе, аневризмы грудного/брюшного отделов аорты, атеросклеротическое поражение аортального клапана, одинокое проживание, СКФMDRD  $\leq 88$ мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, прием омепразола), определяющих развитие тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC. Многофакторный анализ не показал достоверного влияния Д-димера на негативный прогноз.

**Ключевые слова:** кровотечения, тромбозы, показатели гемостаза, плановое ЧКВ.

valve, CKD MDRD  $\leq 88$ мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, omeprazole therapy, living alone were independently associated with risk of thrombotic and BARC Types 2-5 bleeding events. No significant relationship was found between D-dimer and negative prognosis (thrombotic and BARC Types 2-5 bleeding events) in multiple regression model.

**Keywords:** haemostatic factors, thrombotic and bleeding events, elective percutaneous coronary intervention.

## Сведения об авторах

<b>Панченко Елизавета Павловна</b>	д.м.н., профессор, руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. lizapanchenko@mail.ru, 8-495-414-63-04
<b>Комаров Андрей Леонидович</b>	д.м.н., вед.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. andrkomarov@mail.ru, 8-495-414-72-77
<b>Добровольский Анатолий Борисович</b>	д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. abdobrovolsky@inbox.ru, 8-495-414-66-30
<b>Деев Александр Дмитриевич</b>	кандидат физико-математических наук, руководитель лаборатории биостатистики ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Министерства здравоохранения РФ. adeev@gnicpm.ru, 8-495-621-44-07.
<b>Титаева Елена Владимировна</b>	к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. evlti@mail.ru
<b>Сторожилова Анна Николаевна</b>	врач-лаборант лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. anstor@inbox.ru
<b>Самко Анатолий Николаевич</b>	д.м.н., профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. samkoan@mail.ru
<b>Ответственный за связь с редакцией: Гуськова Екатерина Владимировна</b>	аспирант лаборатории клинических проблем атеротромбоза отдела ангиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ. evguskova@gmail.com, 8-926-272-10-05; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

### Введение

В течение последних десятилетий в области интервенционной кардиологии достигнуты значительные успехи в совершенствовании методов выполнения ЧКВ, появлении стентов третьего поколения, новых лекарственных препаратов, тем не менее, развитие тромбозов и крупных

кровотечений на фоне приема двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) остается серьезной проблемой [1,2].

Процессы активации каскада коагуляции играют важную роль в патогенезе тромбозов и кровотечений [3,4]. При этом компоненты системы гемостаза у больных с различными проявлениями атеротромбоза и геморрагическими осложнениями могут обладать предсказательной ценностью.

Во многих исследованиях подтверждена общность факторов риска тромбозов и крупных кровотечений, т.к. эти факторы характеризуют исходную тяжесть заболевания, и усугубляют прогноз. При этом вопрос о влиянии коагуляционных показателей на развитие тромботических и геморрагических осложнений в настоящее время продолжает изучаться, а результаты различных исследований носят противоречивый характер.

Поэтому **целью работы** явилось изучить взаимосвязь клинических факторов риска и коагулологических показателей (ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ИАП-1), комплекс плазмин альфа2-антиплазмин (ПАП), Д-димер, комплекс тканевой активатор плазминогена - ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (ТАП-ИАП-1), фибриноген) с развитием прогноз определяющих тромботических и геморрагических осложнений у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ в течение 12 месяцев после плановой процедуры ЧКВ.

## Материалы и методы

В исследование был включен 191 больной (145 мужчин и 46 женщин) в возрасте от 34 до 85 лет со стабильной ИБС после проведения плановой процедуры ЧКВ. Однако в дальнейшем, с тремя пациентами связь была утеряна, поэтому итоговому анализу были подвергнуты 188 больных.

В исследование не включались пациенты с сопутствующими заболеваниями и состояниями, способствующими активации системы свёртывания крови:

- тромбоз глубоких вен/тромбоз эмболия легочной артерии  $\leq 6$  месяцев назад;
- острый коронарный синдром (ОКС), ишемический инсульт (ИИ)/транзиторная ишемическая атака (ТИА)  $\leq 1$  месяца назад;
- хирургические вмешательства, обширные гематомы, травмы  $\leq 1$  месяца назад;
- воспалительные, онкологические, системные аутоиммунные заболевания;
- хроническая болезнь почек IV-V стадия, выраженная хроническая печеночная недостаточность;
- наличие недостаточности кровообращения (NYHA IV);
- принимающие пероральные антикоагулянты.

Всем больным на этапе включения в исследование проводилось стандартное обследование, включавшее анализы крови, электро- и эхокардиография, рентгенография органов грудной клетки, дуплексное ангиосканирование брахиоцефальных артерий, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, стресс-тест (по показаниям).

Всем пациентам было выполнено ЧКВ с имплантацией как голометаллических стентов, так и стентов с лекарственным покрытием. В подавляющем большинстве случаев были имплантированы стенты с лекарственным покрытием эверолимус (Xience/Promus) и зотаролимус (Resolute) в 56,1% и 40,2% случаев соответственно. Среднее количество имплантируемых стентов на одного больного составило  $1,62 \pm 0,90$ .

Всем больным был рекомендован приём аспирина 75-100 мг в сутки и блокатора P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), статинов.

При недостаточном антиангинальном и/или гипотензивном эффекте к терапии добавляли нитраты, антагонисты кальция, ивабрадин [5]. В случае развития тромбоза стента на фоне приема клопидогрела больным назначали тикагрелор совместно с аспирином согласно действующими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) по реваскуляризации миокарда 2010 года [6].

Наблюдение за больными проводилось в течение 1 года. Телефонное анкетирование пациентов проводилось 1 раз в 3-4 месяца по специальным опросникам, выданным в стационаре, в которых были подробно описаны все возможные признаки кровотечений. Повторные плановые визиты в клинику осуществлялись через 6 и 12 месяцев после проведения ЧКВ, или в более ранние сроки, при усугублении клинической картины стенокардии или появлении признаков кровотечения. При развитии больших кровотечений больные госпитализировались в специализированные профильные стационары по месту жительства. При усугублении течения стенокардии напряжения проводилась повторная коронарография.

Конечными точками служили все эпизоды тромботических и геморрагических осложнений, случившиеся в период наблюдения за больными. При статистической обработке полученных результатов учитывалось наступление только первого осложнения, повторные события не анализировались.

**Тромботическими исходами** считали: развитие эпизода ОКС, в том числе обусловленного определённым/вероятным тромбозом стента (согласно критериям ARC – Academic Research Consortium) [7], ИИ или ТИА, тромбоз эмболии лёгочной артерии.

**Геморрагические осложнения** оценивали по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [8], одобренной рабочей группой по Тромбозам ЕОК (2011г.), с выделением следующих типов: **тип 0** – больные без геморрагических осложнений; **тип 1** – клинически незначимые кровотечения (КНК); **тип 2** – клинически значимые кровотечения (КЗК); **типы 3-5** – большие кровотечения (БК).

## Лабораторные исследования

Взятие венозной крови для определения уровней Д-димера, фибриногена, ИАП-1, комплексов ПАП, ТАП-ИАП-1 выполнялось накануне проведения ЧКВ. В качестве консерванта использовали 3,2 % раствор цитрата натрия. Далее кровь центрифугировали при комнатной температуре в течение 10 минут при 3000 об/мин, отбирали 4 аликвоты объемом 0,5мл, замораживали и хранили при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$  до проведения исследования коагуляционных показателей. Исследование параметров системы гемостаза проводилось в лаборатории клинических проблем атеротромбоза РКНПК.

Определение уровней Д-димера, ИАП-1, фибриногена и комплексов ПАП и ТАП-ИАП-1 проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием соответствующих наборов реактивов Asserachrom D-Di (Diagnostica Stago, Франция), Technozym PAI-1 Actibind ELIZA (Technoclone, Австрия), STA-Fg (Diagnostica Stago, Франция), PAP Complex ELIZA (Technoclone, Австрия), t-PA/PAI-1 Complex ELIZA (Technoclone, Австрия).

**Статистическую обработку** результатов проводили с помощью стандартного статистического пакета программы STATISTICA 10,0, GraphPad Prism 5.0, а затем в системе SAS 6.12 (Statistical

Analysis System). Для получения описательных характеристик изучаемых переменных использовались соответствующие процедуры SAS (MEANS, FREQ, SUMMARY, UNIVARIATE). Непрерывные переменные описаны в виде среднего (Mcp) и стандартного отклонения (SD). Для коагулологических показателей данные приведены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха - (QН) - 25-й квартиль и (QB) -75-й квартиль. Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критериев Колмагорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с использованием критериев Мана-Утни и критерия Стьюдента. Сравнение качественных признаков проводилось точным критерием Фишера (двусторонний вариант). Многофакторный анализ влияния различных клинических факторов на прогноз осуществлялся методом линейной логистической регрессии. Для всех критериев статистически достоверным принимали уровень значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, отражена в таблице 1. Всего в исследование было включено 188 человек, большинство пациентов были мужского пола (76,1%), средний возраст составил  $61,4 \pm 10,7$  лет. Из социальных факторов: инвалидность имели 19,7% больных, проживали в одиночестве 9,6%. Среди классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертензия была у 91,4% пациентов, 42,6% имели ожирение с  $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>. Сахарный диабет отмечался у 21,3% больных, 23,4% больных курили на момент включения в исследование. Снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> отмечено у 10,6% больных. У большинства больных (90,4%) в анализах крови на момент включения в исследование отмечалось не достижение целевых (общий холестерин (ОХ)  $> 3,5$  ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)  $> 1,8$  ммоль/л) значений холестерина. Среднее значение ОХ составило  $4,7 \pm 1,2$  ммоль/л, ЛПНП -  $2,9 \pm 1,0$  ммоль/л.

Большинство (88,9%) пациентов на момент включения в исследование имели стабильную стенокардию напряжения на уровне II-III ФК, 61,7 % больных перенесли в прошлом ИМ, из них у 18,1% отмечено развитие повторных эпизодов ОКС в анамнезе. Реваскуляризация миокарда в прошлом отмечалась у 35,6% больных: у 11,2% была выполнена операция АКШ, а у 24,5% больных - ЧКВ. Инсульт или ТИА в анамнезе имели 6,9 % больных, у 9,5 % больных отмечалась клиника перемежающейся хромоты.

Подавляющее большинство больных принимали бета-блокаторы и и-АПФ, соответственно 94,1% и 69,7%. Антагонисты кальция получали 33%, нитраты - 13,3% больных, ивабрадин - 2,1% больных. Все больные принимали аспирин в суточной дозе 75мг - 100 мг. Большинство пациентов (76,6%) в течение всего периода наблюдения принимали клопидогрел в суточной дозе 75 мг, 25 человек (13,3 %) получали удвоенную дозу клопидогрела в течение двух месяцев, а 9 больных (4,8 %) на протяжении года. Пятеро больных, получавших удвоенную дозу клопидогрела в течение года, являлись носителями аллелей CYP2C19 \*1/\*2, а четыре пациента имели генотип CYP2C19 \*2/\*17.

Девять больных - носителей аллелей ослабленного метаболизма клопидогрела (CYP2C19\*2,\*3) в течение года после ЧКВ принимали тикагрелор, один больной принимал празугрел, один пациент продолжал принимать тикагрелор в связи с ИМ и ЧКВ за 1,5 месяца до включения в исследование.

Длительность периода наблюдения за больными была от 3-х месяцев до 2,1 лет, и в среднем составила  $1,09 \pm 0,3$  лет. Характеристика тромботических и геморрагических исходов у 188 больных представлена в таблице 2.

Тромботические исходы отмечены у 20 больных (10,6 %). Среди тромботических исходов отмечено 16 эпизодов (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST, среди которых были пять определенных и один вероятный тромбоз стентов. За период наблюдения случилось также два ишемических инсульта, две ТИА и одна ТЭЛА. У одного пациента отмечалось одновременно возникновение ТИА и ТЭЛА

За период наблюдения у 100 (53,2 %) больных случились геморрагические осложнения. **БК (типы 3-5 по BARC)** случились у 6 больных. Среди больших кровотечений было два желудочно-кишечных кровотечения, потребовавших экстренной госпитализации и эндоскопического лечения, одна пульсирующая гематома со снижением гемоглобина на 30 г/л, одно носовое кровотечение, потребовавшее госпитализации с проведением задней тампонады носа, два острых нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу.

**КЗК (тип 2 по BARC)**, потребовавшие обращения за медицинской помощью случились у 17 (9,0 %) больных. Среди КЗК кровотечений отмечались кровоизлияние в склеру глаза, спонтанное кровотечение из ушной раковины, геморроидальные кровотечения, кровянистые выделения из уретры, метроррагии, обильные носовые кровотечения, появление спонтанных и индуцированных гематом размером более 15см, микрогематурия.

Самыми частыми были **КНК (тип 1 по BARC)**, они отмечались у 96 пациентов. КНК были представлены спонтанными и индуцированными травмой подкожными гематомами, кровоточивостью десен, повышенной кровоточивостью после порезов в результате бритья, и при взятии анализа крови, эпизодическим появлением нескольких капель крови в кале, незначительными носовыми кровотечениями.

У 19 больных отмечались различные сочетания кровотечений: 15 больных имели одновременно клинически значимое и незначимое кровотечение, трое - большое и КНК, а у одного отмечалось развитие большого и КЗК.

Кровотечения, включающие одновременно большие (тип 3-5 по BARC) и КЗК (тип 2 по BARC) случились у 22 (11,7%) больных.

КНК оказались наиболее частыми и встречались у 51,1 % больных в течение всего периода наблюдения. Трое больных с тромботическими осложнениями на фоне приема аспирина и клопидогрела одновременно отметили появление КЗК: при этом у двоих кровотечения появились раньше, чем произошел тромбоз, а у одной пациентки через 8 месяцев после планового ЧКВ произошла ТИА, и далее через 2 месяца на фоне регулярного приема ДАТТ отмечались метроррагии. Из двух больных, у которых кровотечения на фоне приема ДАТТ появились раньше, чем произошел тромбоз, только один принимал клопидогрел и аспирин нерегулярно, в связи с выделением крови из уретры, при мочеиспускании. У одной больной на следующий день, после проведения процедуры планового ЧКВ, осложненной развитием острого тромбоза

**Табл. 1. Характеристика обследованных больных**

Признак	Все больные, (n=188)
<b>Возраст, M±SD</b>	61,4±10,7
<b>Пол</b>	
- мужчины, n (%)	143 (76,1)
- женщины, n (%)	45 (23,9)
<b>Социальные факторы:</b>	
- одинокое проживание, n (%)	18 (9,6)
- инвалидность, n (%)	37 (19,7)
<b>Классические факторы риска ССЗ:</b>	
• Артериальная гипертония, n (%)	172 (91,4)
• Сахарный диабет, n (%)	40 (21,3)
• Курение	
- в анамнезе, n (%)	61 (32,4)
- в настоящее время, n (%)	44 (23,4)
• Гиперхолестеринемия (ОХ>3,5 ммоль/л, ЛПНП >1,8ммоль/л)	170 (90,4)
• Ожирение (индекс массы тела ≥30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	80 (42,6)
• Скорость клубочковой фильтрации по уравнению MDRD <60 мл/мин, n (%)	20 (10,6)
<b>ИБС</b>	
• Стабильная стенокардия ФК II – III, n (%)	167 (88,9)
• ИМ в анамнезе, n (%)	116 (61,7)
• Эпизоды повторных ОКС в анамнезе, n (%)	34 (18,1)
• АКШ в анамнезе, n (%)	21 (11,2)
• ЧКВ в анамнезе, n (%)	46 (24,5)
• Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, n (%)	11 (5,9)
• Атеросклеротическая болезнь аортального клапана, n (%)	12 (6,4)
• Аневризма грудного или брюшного отдела аорты, n (%)	7 (3,7)
• Хроническая сердечная недостаточность (НУНА III), n (%)	10 (5,3)
<b>Ишемическая болезнь мозга</b>	
• ИИ/ТИА в анамнезе более 1 месяца назад, n (%)	13 (6,9)
• Хирургическое вмешательство на сонных артериях в анамнезе, n (%)	5 (2,7)
<b>Атеросклероз артерий нижних конечностей</b>	
• Перемежающая хромота, n (%)	18 (9,5)
• Хирургическое вмешательство на артериях нижних конечностей в анамнезе, n (%)	4 (2,1)

**Табл. 2. Характеристика исходов, у больных стабильной ИБС после плановых процедур ЧКВ**

Характеристика исходов	n* (%)
<b>Тромботические исходы</b>	20 (10,6%)
• ОКС	16 (8,5%)
- обусловленный определённым/вероятным тромбозом стента	5(2,7%)/1(0,5%)
• Ишемический инсульт/ТИА	4 (2,1%)
• Тромбоэмболия лёгочной артерии	1 (0,5%)
<b>Геморрагические исходы (по классификации BARC 2011г.)</b>	100 (53,2%)
• Большие кровотечения (типы 3-5)	6 (3,2%)
• Клинически значимые кровотечения (тип 2)	17 (9,0%)
• Клинически незначимые кровотечения (тип 1)	96 (54,1%)
• Большие и клинически значимые кровотечения (типы 2-5)	22 (11,7%)
<b>Все тромботические исходы и кровотечения 2-5 типов по BARC</b>	38 (20,2%)

Примечание: \* - наблюдение проводилось до наступления первого события, поэтому сумма больных с событиями может быть меньше общего количества событий



стента, отмечалось развитие множественных экхимозов, пульсирующей гематомы с постепенным снижением гемоглобина на 30 г/л.

Согласно данным [9] КНК довольно часто встречаются на фоне ДАТТ и, по всей вероятности, являются следствием проводимой антитромбоцитарной терапии. В то время как большие кровотечения и кровотечения имеющие клиническое значение в большинстве случаев предопределены сопутствующей патологией, которая и является пусковым фактором кровотечения.

Количество больных, нерегулярно принимающих ДАТТ, в группах больных кровотечениями 2-5 типов по BARC было достоверно выше по сравнению с больными без кровотечений. Нерегулярный прием аспирина и клопидогрела отмечен у 22,7% больных с кровотечениями 2-5 тип по BARC, в то время как среди больных, переживших период наблюдения без геморрагических осложнений только 3,4% больных нерегулярно принимали аспирин и 4,5% - клопидогрел,  $p=0,006$  для аспирина и  $p=0,01$  для клопидогрела.

Негативные исходы, включавшие все тромботические осложнения и кровотечения 2-5 типов по BARC, отмечались у 38 (20,2%) больных.

Исследование маркеров активации фибринолиза (Д-димер, ИАП-1, комплексов ПАП, ТАП-ИАП-1) проведено у 177 больных, уровень фибриногена измерен у 111 пациентов. Характеристика коагуляционных показателей представлена в таблице 3.

Распределения Д-димера, ИАП-1, комплексов ПАП и ТПА-ИАП-1 были неправильными (резко скошены влево). Среднее значение фибриногена составило  $3,5 \pm 0,7$  г/л. У большинства (79,3%) больных содержание фибриногена находилось в пределах нормального распределения показателя (2 - 4 г/л).

Медиана для ИАП-1 составила 14,0 (6,2; 22,1) МЕ/мл. Более, чем у половины (72,3%) больных значения ИАП-1 превышали верхний предел распределения показателя.

Медианы для комплексов ПАП и ТАП-ИАП-1 составили 270,1 (172,5; 342,9) нг/мл и 16,7 (13,9; 20,8) нг/мл соответственно. У большинства больных содержание комплексов ПАП и ТАП-ИАП-1 находилось в пределах нормы, указанной производителем: 93,8% и 70,6% соответственно (табл.3).

Медиана значений Д-димера составила 412,1 нг/мл (минимум – 102,1 нг/мл; максимум – 3880,3 нг/мл). Превышение нормы, указанной производителем было отмечено у 52% больных.

В соответствии с поставленной целью сначала мы

сравнили содержание коагуляционных показателей у больных, переживших период наблюдения без и с кровотечениями 2-5 типов по BARC.

Содержание Д-димера у больных с кровотечениями 2-5 типов по BARC оказалось выше чем у больных без кровотечений, соответственно: 559,8 (333,5; 937,5) нг/мл и 330,9 (241,7; 588,1) нг/мл,  $p=0,04$ . Для значений ИАП-1, фибриногена, комплексов ПАП, ТАП-ИАП-1 достоверных различий между сравниваемыми группами обнаружено не было. Результаты однофакторного регрессионного анализа также обнаружили тенденцию к увеличению частоты кровотечений 2-5 типов по BARC у больных 2-4 квантилей распределения Д-димера по сравнению с пациентами первого квантиля, соответственно: 13,9% и 2,9% – ОШ 4,5 (95% ДИ 0,5 - 38,6,  $p=0,1$ ).

Следующим шагом нашего анализа был поиск взаимосвязи негативных исходов, включавших кровотечения 2-5 типов по BARC и тромботические осложнения с показателями гемостаза.

Учитывая одинаковую частоту негативных исходов во 2-м, 3-м и 4-м квантилях распределения коагуляционных показателей, их объединили и в дальнейшем частота тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC была проанализирована в трёх подгруппах: 1) у больных первого квантиля, 2) у больных 2, 3 и 4 квантиля и 3) у больных 5-го квантиля распределения показателей.

Из данных, представленных на рисунке 1 видно, что с увеличением Д-димера отмечается достоверное увеличение частоты тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC с 11% при уровне Д-димера  $\leq 236,2$  нг/мл, до 17% при значениях Д-димера от 236,2 до 783,5 нг/мл и 37% при уровне Д-димера  $>783,5$  нг/мл,  $p$  для тенденции 0,04.

Тенденция к увеличению частоты негативных исходов, включающих тромбозы и кровотечения 2-5 типов по BARC, отмечена у больных со значениями комплекса ПАП, превышающими 146,7 нг/мл. Количество больных с тромбозами и кровотечениями 2-5 типов по BARC составило 11% у больных в первом квантиле против 31% у больных в 5-м квантиле распределения ПАП,  $p$  для тенденции 0,06.

Достоверной взаимосвязи комплекса ТАП-ИАП-1 и ИАП-1 с развитием тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC обнаружено не было.

Отмечена тенденция к увеличению частоты тромбозов и кровотечений 2-5 типов BARC по мере нарастания уровня фибриногена. В пятом квантиле распределения фибриногена ( $> 4$  г/л), (рисунок 2) частота тромбозов и кровотечений 2-5

**Табл. 3. Коагуляционные показатели у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ по поводу планового ЧКВ**

Показатель	n	Медиана (24-й, 75-й квартиль), Me (Q <sub>4</sub> ; Q <sub>1</sub> )	Mcp±SD	Нормальный диапазон* показателя	Количество больных со значениями показателя в пределах нормального диапазона*, n (%)
Д-димер, нг/мл	177	412,1 (254,3; 647,7)	582,3 ± 548,3	< 400 нг/мл	n=85, (48,0%)
Комплекс ПАП, нг/мл	177	270,1 (172,5; 342,9)	323,3 ± 442,3	< 514 нг/мл	n=166, (93,8%)
Комплекс ТПА-ИАП-1, нг/мл	177	16,7 (13,9; 20,8)	18,4 ± 8,2	7-20 нг/мл	n=125, (70,6%)
ИАП-1, МЕ/мл	177	14,0 (6,2; 22,1)	16,2 ± 14,0	1-7 МЕ/мл	n=49, (27,7%)
Фибриноген, г/л	111	3,5 (3,1; 3,9)	3,5 ± 0,7	2-4 г/л	n=88, (79,3%)

Примечание: \* - указанный производителем набора для определения показателя

**Табл. 4. Коагуляционные показатели и риск негативных исходов (тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC) у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после ЧКВ. Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст. Модель логистической регрессии.**

Показатель	ОШ	95% ДИ	p
Д-димер Q <sub>1</sub> (≤ 236,2 нг/мл) vs Q <sub>5</sub> ( >783,5 нг/мл)	5,0	1,2 - 19,7	0,02
Фибриноген Q <sub>1</sub> (≤ 3,0 г/л) vs Q <sub>5</sub> ( > 4г/л)	8,6	0,9 - 80,5	0,06
Комплекс ПАП Q <sub>1</sub> (≤ 146,7 нг/мл) vs Q <sub>5</sub> (> 366,8нг/мл)	2,9	0,8 - 10,8	0,1

типов по BARC составила 32% против 5% у больных, попавших в первый квинтиль, р для тенденции 0,2.

Женский пол и возраст ≥75 лет были связаны с негативными исходами (тромбозы и кровотечения 2-5 типов по BARC), ОШ составили соответственно: 3,5 (95%ДИ 1,6-7,5, р=0,002) и 5,9 (95% ДИ 0,9-39,4 , р=0,07). Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст показал, что из всех изученных коагуляционных показателей с риском развития тромбозов и кровотечений тип 2-5 BARC связан лишь уровень Д-димера, превышающий 783,5 нг/мл (см. таблицу 4).

Принимая во внимание результаты наших предыдущих исследований [10], указывающих на наличие взаимосвязи между классическими факторами риска и маркерами активации свёртывающей системы крови и фибринолиза мы попытались оценить вклад клинических и коагулогических показателей в увеличение риска развития тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC с помощью многофакторного анализа. В многофакторный анализ были включены клинические факторы, показавшие в однофакторном анализе связь с негативными исходами (тромбозами и кровотечениями 2-5 типов по BARC) со значениями р ≤ 0,2.

Повторные эпизоды ОКС в анамнезе, аневризмы грудного/брюшного отделов аорты, атеросклеротическое поражение аортального клапана, отмечались чаще у больных с тромбозами и кровотечениями 2-5 типов по BARC по сравнению с группой пациентов, переживших период наблюдений без упомянутых осложнений, соответственно: 28,9 и 15,3%, р=0,01; 13,2 и 1,3% р=0,001; 15,8 и 4,0%, р=0,01. Для создания более устойчивой модели логистической регрессии, мы сочли возможным объединить указанные показатели под одним названием: «Атеросклеротическое поражение аорты и

коронарных артерий». Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 5.

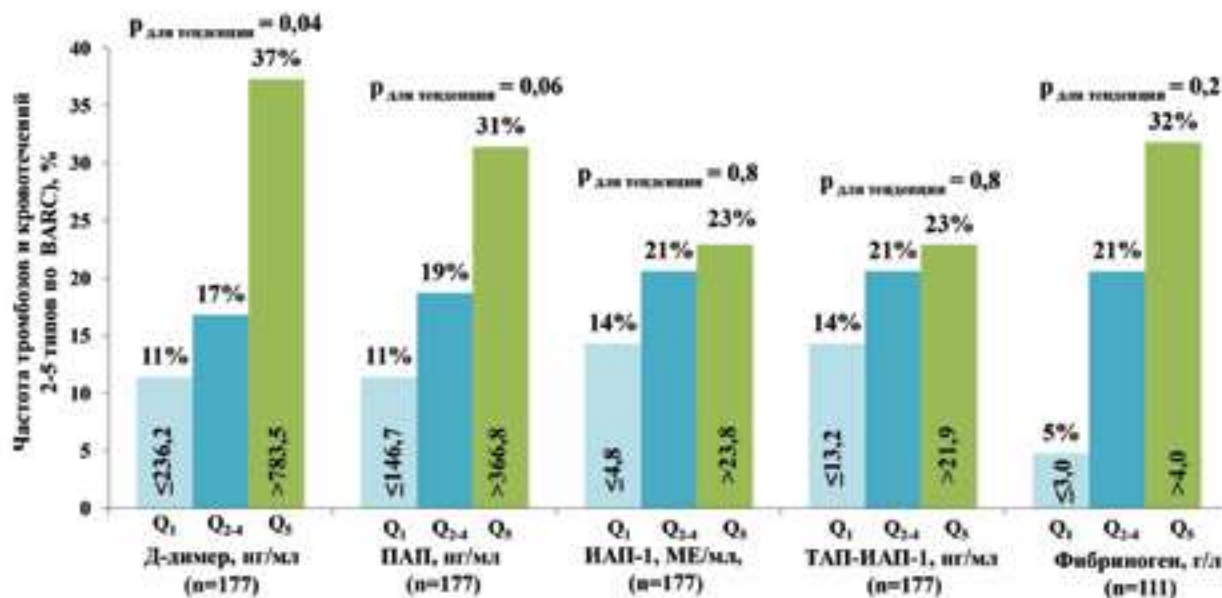
После включения в клиническую модель значений Д-димера, превышающих 4-й квинтиль распределения, его связь с негативными исходами (тромбозами и кровотечениями 2-5 типов по BARC) у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после плановых ЧКВ, оказалась недостоверной ОШ 1,1 (95%ДИ 0,4-3,8, р=0,9). В то время как все клинические показатели сохранили свою достоверность по результатам многофакторного анализа.

Для каждого больного мы рассчитали среднее количество клинических факторов, доказавших свою прогностическую значимость в отношении развития тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC в многофакторной модели. Как видно из данных, представленных на рисунке 2, по мере нарастания Д-димера увеличивается количество клинических факторов, ассоциированных с тромбозом и кровотечениями 2-5 типов по BARC. Подобная тенденция отмечалась и для фибриногена, и комплекса ПАП, однако, она не достигала статистической значимости.

## Обсуждение

Результаты нашего исследования посвящены поиску взаимосвязи коагуляционных показателей с развитием негативных исходов, включавших тромботические осложнения и большие и клинически значимые кровотечения (2-5 типы по BARC) у больных ИБС, получающих ДАТТ после планового ЧКВ. Контингент пациентов, включенных в исследование, представлен больными стабильной

**Рис. 1. Частота тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после плановой процедуры ЧКВ в течение 1 года, в зависимости от исходного уровня коагулогических показателей**



**Табл. 5. Показатели, связанные с развитием тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC, у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после плановых ЧКВ**

Признак	ОШ	95% ДИ	p
Одинокое проживание	9,8	2,1-46,3	0,004
Наличие повторных ЧКВ в анамнезе	3,4	1,0-11,7	0,04
СКФ <sub>MDRD</sub> ≤ 88мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	4,7	1,3-17,0	0,02
Атеросклеротическое поражение аорты и коронарных артерий	16,5	3,1-88,3	0,001
Прием омега-3	14,3	2,9-68,8	0,0009

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации

стенокардией напряжения II-III функционального класса. Среди «классических» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертензия встречалась у 91% больных, сахарный диабет был у каждого пятого (21%), курил на момент включения в исследование каждый четвертый (23%). У подавляющего большинства (90%) больных, несмотря на приём гиполипидемических препаратов, не были достигнуты целевые значения ХС, а у 7% больных, принимающих гипотензивные препараты, АД не достигало целевых значений.

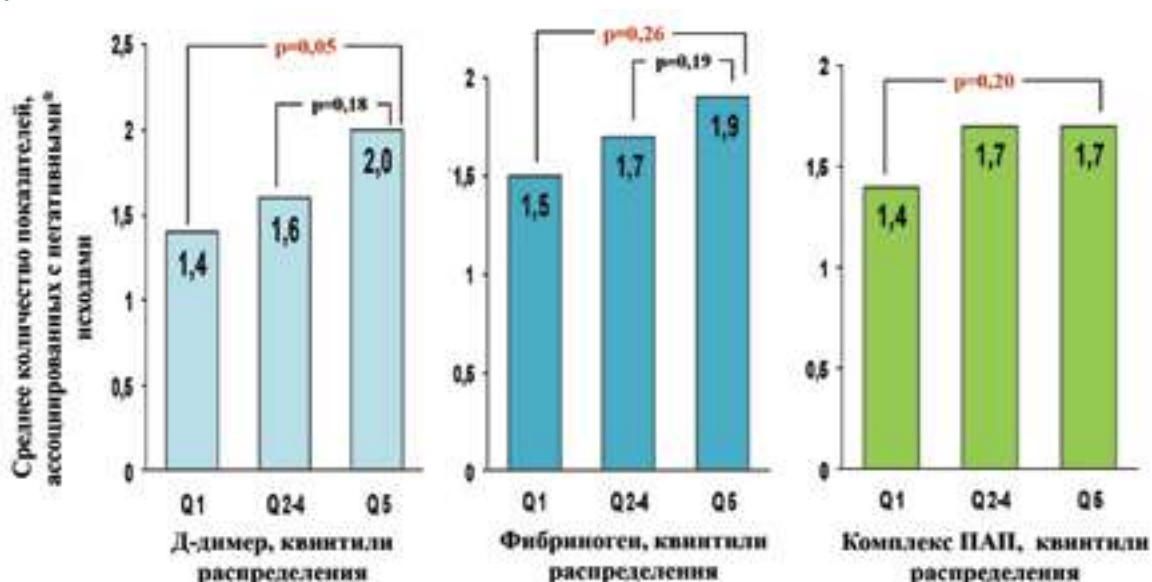
Частота тромботических исходов у больных ИБС, получавших ДАТТ по поводу планового ЧКВ в течение 1 года, оказалась достаточно высокой - 10,6%, что оказалось существенно выше, чем Российской части регистра REACH, в котором частота ИМ, инсульта/ТИА и сердечно-сосудистой смерти составила 5,45%. В регистр REACH включали пациентов со стабильными проявлениями атеротромбоза, возможно, что большее число тромботических исходов в нашем исследовании, связано с более широкими критериями тромботических осложнений, включавшими все проявления ОКС и ТЭЛА, а также более тяжёлой категорией пациентов ИБС. Пациенты в нашем исследовании хотя и имели стабильную стенокардию, но по общему «бремени» атеротромбоза имели множество недостаточно откорректированных факторов риска. В нашем исследовании среди тромботических осложнений чаще встречались эпизоды ОКС (8,5%), случавшиеся в основном в сосудистых бассейнах, не подвергнутых стентированию, тромбоз установленного стента

зарегистрирован только в 3,2% случаев. Следует отметить, что в нашем исследовании в основном использовались стенты с лекарственным покрытием второго поколения (Xience, Promus, Resolute), продемонстрировавшие меньшую тромбогенность по результатам различных мета-анализов, по сравнению со стентами первого поколения [11,12].

Доля больших и имеющих клиническое значение кровотечений (2-5 типов по BARC) оказалась сравнимой с частотой тромботических событий и составила 11,7%.

В тоже время в исследовании G Ndrерера и соавт., опубликованном в 2015, у больных стабильной ИБС, принимающих ДАТТ после ЧКВ, частота кровотечений 2-5 типов по BARC была 4,9% в течение 30 дней после ЧКВ [13]. Возможно, большее число геморрагических исходов в нашей работе связано с более длительным периодом наблюдения и тяжёлым контингентом больных, имеющих множество недостаточно откорректированных факторов риска ССЗ, в отличие от исследования G Ndrерера и соавт., в котором гиперхолестеринемия встречалась только у 69,0% больных, а курение в 14,9% случаев, артериальная гипертензия в 78,4% случаев.

В нашем исследовании мы объединили исходы, связанные с тромбозами и крупными кровотечениями, т.е. исходы, определяющие прогноз. Многие исследования показали общность факторов риска тромбозов и крупных кровотечений [8]. Известен ряд общих клинических факторов, связанных с риском тромбозов и кровотечений. Но в данной работе мы хотели оценить значимость маркёров активации

**Рис. 2. Предикторы развития негативных исходов (тромбозы и кровотечения 2-5 типов по BARC) в зависимости от распределения коагуляционных показателей**

свертывающей системы крови и фибринолиза в качестве потенциальных новых факторов риска негативных исходов.

В анализах крови, взятых накануне эндоваскулярного вмешательства у больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ по поводу планового ЧКВ, 52% больных имели превышение нормальных значений Д-димера, что говорит об активации каскада свертывания и подтверждает результаты наших предыдущих исследований [10]. Необходимость и целесообразность назначения антитромботической терапии после планового ЧКВ не вызывает сомнений. Однако, несмотря на проводимую ДАТТ, у половины больных отмечается активация каскада свертывания крови. Возможно, что у данной категории больных действия антитромбоцитарных препаратов недостаточно и у них следует обсуждать возможность добавления к терапии антикоагулянтов. Однако, эффективность назначения последних у больных стабильной стенокардией после ЧКВ не доказана, тем не менее, следует отметить, что результаты исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51 указывают на пользу от добавления ривароксабана к ДАТТ у больных, переживших ИМ в отношении тромботических исходов, но ценой увеличения крупных, но не фатальных кровотечений [14].

Большинство (72,3%) больных имели повышенный уровень ИАП-1 - белка острой фазы. Повышение ИАП-1 в плазме крови может быть причиной снижения фибринолитической активности и усиления процессов тромбообразования [15]. Возможно, повышение ИАП-1 также отражает общее «бремя» атеротромбоза и подтверждает наши предыдущие исследования [10], в которых была показана взаимосвязь активации каскада коагуляции и фибринолиза с количеством имеющихся у больного клинических факторов риска.

В нашей работе обнаружена связь кровотечений с содержанием Д-Димера. Достоверное увеличение содержания Д-димера отмечено у больных с кровотечениями 2-5 типов по BARC 559,8 (333,5; 937,5) нг/мл, по сравнению с больными без геморрагических осложнений 330,9 (241,7; 588,1) нг/мл,  $p=0,04$ . Показатели, характеризующие фибринолиз и фибриноген, не различались в указанных группах больных.

Также была установлена достоверная зависимость между содержанием Д-Димера и всеми негативными исходами (тромбозами и кровотечениями 2-5 типов по BARC). Частота последних нарастала по мере увеличения Д-Димера, достигая 37% у больных со значениями Д-Димера, превышающими 783,5 нг/мл. Тенденции к увеличению негативных исходов отмечались по мере нарастания содержания комплекса ПАП, отражающего реальную фибринолитическую активность плазмы крови ( $p=0,06$ ) и фибриногена ( $p=0,2$ ). Проведенная в дальнейшем стандартизация по полу и возрасту сохранила значимость Д-Димера в отношении риска развития негативных исходов. Риск тромбозов и кровотечений 2-5 типов по BARC увеличивался в 5,0 раз (95%ДИ 1,2-19,7,  $p=0,02$ ) при увеличении содержания Д-димера более 783,5 нг/мл.

Связь Д-Димера с кровотечениями и тромботическими осложнениями находили и другие исследователи [4]. Так в исследовании ARISTOTLE у больных, принимающих оральные антикоагулянты в связи с наличием неклапанной фибрилляции предсердий, высокий уровень Д-димера остался независимым фактором риска крупных кровотечений и тромботических осложнений.

Результаты проведенного многофакторного анализа выявили, что наибольшей предсказательной ценностью

в определении прогноза больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ после плановых процедур ЧКВ обладают клинические факторы. Ими оказались одинокое проживание, снижение СКФ менее 88 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, ЧКВ в анамнезе, атеросклеротическое поражение сосудов, приём ингибиторов протонного насоса. Все эти факторы отражают тяжесть пациентов и общее «бремя» атеротромботического поражения. Включение в клиническую модель Д-Димера нивелировало его значимость в отношении риска негативных исходов, обнаруженную в однофакторном анализе. Возможно, это обусловлено тем, что уровень Д-Димера определяется возрастом [16] и количеством имеющихся клинических факторов риска, ассоциированных с негативным прогнозом [10, 17]. Как показано на рисунке 3 по мере увеличения количества факторов риска, ассоциированных с негативным прогнозом, отмечается отчётливая тенденция к нарастанию содержания Д-Димера.

Среди ограничений нашего исследования следует отметить небольшой объем выборки больных стабильной ИБС и относительно короткий (1 год) срок наблюдения.

В нашем исследовании при определении длительности ДАТТ мы руководствовались рекомендациями по реваскуляризации миокарда ЕОК от 2010 года, в которых рекомендуемая длительность ДАТТ составляла 12 месяцев.

Накопление результатов исследований с установкой стентов с лекарственным покрытием 3 поколения, основанные на биоразборимых полимерах (Biolimus) указывает на возможность укорочения сроков ДАТТ, что нашло своё отражение в рекомендациях ЕОК по реваскуляризации миокарда от 2014года. Длительность приёма ДАТТ у больных стабильной ИБС после планового ЧКВ сокращена до 6 месяцев [18, 19]. Продолжение ДАТТ более 6 месяцев может рассматриваться у отдельных больных при высоком риске ишемических осложнений и низком риске кровотечений.

## Заключение

У больных стабильной ИБС, получающих ДАТТ по поводу планового ЧКВ, частота кровотечений 2-5 типов по BARC составляет 11,7%, тромботических исходов - 10,6%, в основном за счет ОКС в ЧКВ-несвязанных сосудистых бассейнах в течение 1 года наблюдения. Возможно, это связано с имеющимся «бременем» атеротромбоза, обусловленным наличием множества недостаточно откорректированных факторов риска и не достижением целевых значений ЛПНП, АД, веса и продолжением курения.

У больных стабильной ИБС, переживших плановое ЧКВ, обнаружено повышение Д-димера и ИАП-1, что указывает на активацию свертывания крови, несмотря на проводимую ДАТТ. Обнаружена тенденция к взаимосвязи негативных исходов (тромбозы и крупные и имеющие клиническое значение кровотечения) с содержанием Д-димера и комплекса ПАП. Коагуляционным предиктором неблагоприятного исхода у больных стабильной ИБС является уровень Д-димера, превышающий 783,5 (Q5) нг/мл vs  $\leq 236,2$  нг/мл (Q1) (ОШ 5,0,  $p=0,02$ ) (по данным однофакторного регрессионного анализа). При этом включение в клиническую модель Д-Димера нивелировало его значимость в отношении риска негативных исходов.



## Список литературы

1. Baber U, Mehran R, Sharma SK, et al. Impact of the Everolimus-Eluting Stent on Stent Thrombosis : A Meta Analysis of 13 Randomized Trials. *JACC* 2011; 58: 15: 1569-1577.
2. Hamon M, Lemesle G, Tricot O et al. Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 7: 64(14): 1430-1436.
3. Morange PE, Bickel C, Nicaud V et al. Haemostatic factors and the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(12): 2793-2799.
4. Christersson C, Wallentin L, Andersson U et al. D-dimer and risk of thromboembolic and bleeding events in patients with atrial fibrillation—observations from the ARISTOTLE trial. *J Thromb Haemost*. 2014; 12(9): 1401-1412.
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. *Сердечная Недостаточность* 2013 г; Том 14, №7 (81); с.376-472.
6. Task Force Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010; 31(20): 2501-2555
7. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R et al //Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007;115:17:2344–2351
8. Steg PG, Huber K, Andreotti F et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, 2011; Vol. 32: 1854-1864.
9. Гуськова Е.В., Панченко Е.П., Комаров А.Л., и др. Остаточная реактивность тромбоцитов к АДФ и риск кровотечений у больных стабильной ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию в связи с плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Российский кардиологический журнал* 2015; 3 (119): 35-42.
10. Komarov A., Ilyushchenko T., Dobrovolsky A., Titaeva E., Shakhmatova O., Deev A., Panchenko E. D-dimer, plasmin-antiplasmin complex and matrix metalloproteinase 2 as markers of cardiovascular events in patients with stable coronary disease. Abstract of the ESC Congress 2012. *European Heart Journal* 2012; 33 (Abstract Supplement), 305.
11. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297(11): 1197-1206.
12. Панченко Е.П., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH). *Кардиология* 2009;10: 9—15.
13. Ndrepepa G, Stephan T, Fiedler KA, Guerra E, Kufner S, Kastrati A. Procedure-related bleeding in elective percutaneous coronary interventions. *Eur J Clin Invest*. 2015; 45(3): 263-273.
14. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *ATLAS ACS 2—TIMI 51 Investigators. N Engl J Med*. 2012; 366(1): 9-19.
15. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура. 1999г. 464с
16. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J*. 2007; 37(9): 607-613.
17. Tataru MC, Heinrich J, Junker R et al. D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction // *Eur Heart J*. 1999; 20(20): 1493-1502.
18. Рабочая группа по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS). Клинические рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. *Российский кардиологический журнал* 2015; 2 (118): 5-81.
19. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: web addenda The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European Heart Journal* 2014; 1–100.

# ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФАГОЦИТОВ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

А.А. Черняев<sup>1</sup>, С.Н. Наконечников<sup>2</sup>, А.А. Демидов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования  
«Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г.Астрахань, Россия

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ,  
Москва, Россия

## THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF PHAGOCYTES AND METABOLIC SYNDROME

A.A. Chernyaev<sup>1</sup>, S.N. Nakonechnikov<sup>2</sup>, A.A. Demidov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Department of hospital therapy, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian

<sup>2</sup>Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить изменения цитохимической активности нейтрофилов и моноцитов у больных с метаболическим синдромом в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта.

**Материалы и методы:** определяли цитохимическую активность нейтрофилов и моноцитов крови до и после лечения у больных с метаболическим синдромом без сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта и с сопутствующими заболеваниями.

**Результаты:** основное отличие между обследуемыми группами больных МС заключается в качественном составе реагирующих клеток. Выявленные изменения носили односторонний характер и выражались в повышении активности исследуемых ферментов как до, так и после лечения.

**Ключевые слова:** цитохимическая активность, нейтрофилы, моноциты метаболический синдром.

### SUMMARY

**The aim:** to detect changes in cytochemical activity of neutrophils and monocytes in patients with metabolic syndrome depending on the presence of concomitant diseases of the gastrointestinal tract.

**Materials and methods:** the cytochemical activity of neutrophils and monocytes of blood before and after treatment in patients with metabolic syndrome without concomitant diseases of the gastrointestinal tract and with concomitant diseases was determined.

**Results:** the main difference between the examined groups of patients is in the qualitative composition of the reacting cells. The identified changes had unidirectional character and were expressed in increasing of activity of the investigated enzymes both before and after treatment.

**Key words:** cytochemical activity, neutrophils, monocytes, metabolic syndrome

## Сведения об авторе

**Черняев  
Анатолий Анатольевич**

аспирант кафедры госпитальной терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г.Астрахань

**Наконечников  
Сергей Николаевич**

д.м.н., профессор, ученый секретарь ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ.  
snn\_cardio@mail.ru, 8-495-414-61-18.

**Ответственный за связь  
с редакцией:  
Демидов  
Алексей Александрович**

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г.Астрахань  
demidovfamily@rambler.ru

## Актуальность

Метаболический синдром (МС) является широко распространенным заболеванием, им поражено до 25% взрослого населения, а в возрасте после 60 лет – до 45%. Согласно исследованиям, проведенным Американской Ассоциацией Диабета, в последние годы отмечается устойчивый рост метаболического синдрома среди подростков и молодежи. Так, в США частота встречаемости МС среди подростков составляет более 6% [1].

Вопросы профилактики, диагностики и лечения метаболического синдрома (МС) представляют собой острейшую медико-социальную проблему современности [2]. Синдром представляет собой комплекс обменных нарушений, патогенетически связанных между собой и ускоряющих развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний – абдоминальное ожирение (АО), повышение артериального давления, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемии.

В настоящее время сформировалось четкое мнение о связи развития метаболического синдрома с функциональным состоянием органов пищеварительного тракта: органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию метаболического синдрома и сами становятся органами мишенями [6]. Так, патология билиарного тракта у больных с метаболическим синдромом составляет 41,9%. Патология печени – 64%. Печень является одним из главных органов мишеней при метаболическом синдроме. Эти пациенты имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и, как следствие, стеатогепатита. Он выявляется в 37,5% случаев у больных с метаболическим синдромом [3].

Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни печени и поджелудочной железы в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома инсулинорезистентности, с другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия и микроциркуляторные нарушения отягощают гастроэнтерологические страдания [5].

Среди различных методов, используемых в настоящее время для изучения патологического процесса, все большее значение приобретают тесты, характеризующие функциональную (ферментативную) активность клеточных элементов крови. Цитохимия — раздел цитологии, изучающий биохимическими методами строение и функции клеток, внутриклеточных структур и продуктов их жизнедеятельности [8]. В отличие от обычных биохимических исследований, при которых активность фермента (щелочной фосфатазы, ЛДГ и др.) характеризуется только средними цифровыми значениями, цитохимический анализ предусматривает определение активности фермента в целой клеточной популяции [9]. Вполне естественно, что в клеточном пуле клетки находятся на разных уровнях функциональной активности. Соответственно, активность энергетических ферментов в клетках разная, что позволяет выделить различные клеточные субпопуляции, различающиеся по активности фермента. Цитохимическая экспертиза предусматривает описание характеристик клеточного распределения. Нормативное распределение в состоянии здоровья характеризуется наличием единичных высокоактивных клеток и единичных низкоактивных. Основная масса клеток распределяется вокруг средних значений активности фермента [8].

Изменение структуры клеточной популяции с преобладанием высоко- или низкоактивных клеток неспецифично и

может наблюдаться при различных заболеваниях, так как характеризует фундаментальный уровень организации [1]. С другой стороны, данные параметры распределения клеточной популяции по активности фермента дают представление о фазе течения заболевания, что может использоваться для прогноза его течения и обоснованной ступенчатой терапии, направленной на восстановление энергетического баланса в патологически измененных тканях и органах [10]. Накопленный клинический опыт позволяет с высокой степенью вероятности прогнозировать изменения цитохимических показателей при различной патологии. Цитохимический анализ является высокоинформативным и относительно доступным методом изучения клетки. Изучение активности нейтрофилов и моноцитов крови проводилось, в основном, у больных ИБС, инфекционных больных [4]. Функции нейтрофилов и макрофагов изучаются во многих лабораториях мира. Накоплено множество фактов, однако, к их интегральной оценке с позиций клеточной реактивности, физиологии и патологии гомеостаза прибегали нечасто. В последнее время все большее число исследователей приходит к целесообразности комплексного изучения микро- и макрофагов. По образному выражению А.Н. Маянского и Д.Н. Маянского нейтрофил – это тактика, а макрофаг – стратегия гомеостаза [7].

**Цель работы:** выявить изменения цитохимической активности нейтрофилов и моноцитов у больных с метаболическим синдромом в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта.

## Материалы и методы

На базе негосударственного учреждения здравоохранения медико-санитарной части г. Астрахань (НУЗ МСЧ) нами было обследовано 158 больных МС. В исследовании вошли 125 мужчин и 32 женщины в возрасте от 30 до 60 лет. Все больные были разделены на две группы: основная группа (больные МС без сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (80 человек) и контрольная группа (больные с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, 78 человек).

У всех больных проводилось цитохимическое исследование ферментативной активности нейтрофилов и моноцитов. Нейтрофилы определяли в мазке из цельной крови. Выделение моноцитов проводили по методике И.С.Фрейдлин. В нейтрофилах и моноцитах по методике Р.П. Нарциссова исследовали следующие ферменты:

- 1) сукцинатдегидрогеназа (СДГ), отражающая цикл Кребса;
- 2) лактатдегидрогеназа (ЛДГ), отражающая анаэробный гликолиз;
- 3) глюкозо-6-фос-фатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), отражающая активность пентозо-фосфатного шунта.

Оценку результатов цитохимических реакций проводили в световом микроскопе при иммерсионном увеличении  $\times 1350$  полуколичественным методом Karlow. В основе этого метода лежит распределение всех клеточных элементов по группам в зависимости от интенсивности окраски и количества выявляемого в клетке цитохимически активного вещества. К нулевой группе относили клетки без гранул. В первую группу включали клетки низкой степени активности, содержащие единичные гранулы, или же клетки, в которых площадь окраски занимала до 25% цитоплазмы (степень "а"). Ко второй группе относили клетки средней степени активности, то есть те, цитоплазма которых была заполнена гранулами на 30-

70% (степень "б"). К третьей группе относили клетки высокой степени активности, то есть заполненные гранулами на 70-100% независимо от того, контролировалось ядро или нет (степень "в"). Кроме того, к степени "в" относили клетки, из которых наблюдался выход гранул.

Для определения среднего цитохимического показателя (СЦП) в мазке подсчитывали 100 клеток (нейтрофилов или моноцитов, в зависимости от вида мазка). При этом число клеток каждой из степеней умножали на номер степени, то есть СЦП определяли по формуле:  $СЦП = a + 2b + 3c$ . В условных единицах (у.е.).

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 7.0. Оценка нормальности распределения признаков в группах проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Учитывая отличный от нормального тип распределения признака, использовались непараметрические методы описания (Me [LQ; UQ]) и сравнения (для независимых переменных (в группах) - тест Манн-Уитни; для зависимых (в одной группе на фоне лечения) - тест Вилкоксона) данных. Критический уровень нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

## Результаты исследования

Все больные обследовались в динамике: при поступлении в стационар и после проведенного курса лечения. Активность показателей здоровых лиц (Таб.1) приводится по работе В.В.Васильковой (2006 г.).

У больных с метаболическим синдромом (МС) без сопутствующих ЖКТ до лечения активность СДГ была достоверно выше таковой в норме (СЦП СДГ=34 [18; 40] у.е. при норме  $15,04 \pm 0,02$  у.е.  $p=0,0001$ ). При этом СЦПСДГ нейтрофилов был сформирован только клетками средней степени активности (степень «б»), что обусловило достоверно низкий процент реагирующих клеток (18 [17; 20],  $p=0,0001$ ) (Таб.1).

Активность этого же фермента у больных МС с сопутствующими заболеваниями ЖКТ (Таб.2). до лечения также достоверно превышали нормальные показатели (СЦПСДГ=47 [45; 49],  $p=0,0001$ ). Различия заключались в том, что активность СДГ у больных контрольной группы была выше, чем в основной группе в 1, 4 раза. Кроме того, СЦП данного фермента в контрольной группе был

сформирован только клетками низшей степени активности (степень «а»), что указывало на более высокий процент реагирующих клеток.

Активность ЛДГ до лечения у больных как в основной, так и в контрольной группе достоверно превышала нормальные показатели. Так, СЦПЛДГ основной группы составлял 42 [17; 50] у.е. ( $p=0,0001$ ), в контрольной группе СЦП данного фермента возрастал до 56 [52; 58] у.е., что превышало показатели основной группы в 1,3 раза. Процент реагирующих клеток у больных основной группы был практически в два раза меньше, чем в контрольной группе (соответственно, 22 [17; 25]% и 56 [52; 58]%). Однако, СЦПЛДГ в основной группе был сформирован только клетками степени «б», тогда как в контрольной группе все реагирующие клетки классифицировались, как степень «а».

Средний цитохимический показатель активности Г-6-ФДГ составлял как в основной группе, так и в контрольной, был примерно одинаков.

Так, СЦП<sub>Г-6-ФДГ</sub> в основной группе составил 64 [15; 70] у.е. ( $p=0,0001$ ), то в контрольной - 60 [56; 62] у.е. ( $p=0,0001$ ). При этом процент реагирующих клеток при активности Г-6-ФДГ в основной группе до лечения составил 32 [15; 35]%, в контрольной - 56 [52; 58] у.е. ( $p=0,0001$ ), что объясняется их различной степенью активности: СЦП<sub>Г-6-ФДГ</sub> основной группы был сформирован клетками степени «б», в контрольной группе - степени «а».

В моноцитах до лечения наблюдалась сходная картина. Активность всех трех ферментов в обеих группах была повышена по сравнению с нормой. Однако, СЦП всех трех ферментов в основной группе были ниже таковых в группе больных с сопутствующими ЖКТ. Так, СЦП СДГ, ЛДГ и Г-6-ФДГ в моноцитах основной группы составляли, соответственно, 30 [18; 34], 24 [10; 31] и 28 [11; 32] у.е. В контрольной группе СЦП данных ферментов составляли, соответственно, 52 [51; 54], 53 [52; 56] и 60 [59; 62] у.е. ( $p=0,0001$ ).

Качественный анализ показал, что все реагирующие клетки, формирующие СЦП каждого из исследуемых ферментов основной группы, классифицировались как степень «б», а в контрольной группе - как степень «а».

После проведенного курса лечения цитохимические исследования показали следующие результаты.

В нейтрофилах больных основной группы активность двух

**Табл. 1. Динамика цитохимической активности нейтрофилов и моноцитов у больных СМ без сопутствующих заболеваний ЖКТ**

Фермент	Нейтрофилы (СЦП)			Моноциты (СЦП)		
	Норма	До леч.	После леч.	Норма	До леч.	После леч.
СДГ	$15,04 \pm 0,02$	34 [18; 40]	36 [17; 40]	$20,04 \pm 0,02$	30 [18; 34]	32 [15; 36]
ЛДГ	$20,17 \pm 0,02$	42 [17; 50]	44 [15; 50]	$15,13 \pm 0,02$	24 [10; 31]	30 [13; 36]
Г-6-ФДГ	$35,30 \pm 0,03$	64 [15; 70]	54 [16; 56]	$15,60 \pm 0,03$	28 [11; 32]	30 [13; 36]

**Табл. 2. Динамика цитохимической активности нейтрофилов и моноцитов у больных СМ с сопутствующими заболеваниями ЖКТ**

Фермент	Нейтрофилы (СЦП)			Моноциты (СЦП)		
	Норма	До леч.	После леч.	Норма	До леч.	После леч.
СДГ	$15,04 \pm 0,02$	47 [45; 48]	34 [32; 36]	$20,04 \pm 0,02$	52 [51; 54]	30 [29; 31]
ЛДГ	$20,17 \pm 0,02$	56 [52; 58]	38 [36; 40]	$15,13 \pm 0,02$	53 [52; 56]	45 [43; 47]
Г-6-ФДГ	$35,30 \pm 0,03$	60 [56; 62]	56 [55; 58]	$15,60 \pm 0,03$	60 [59; 62]	52 [51; 53]



# Розулип

Розувастатин

ЛЕГКО НА СЕРДЦЕ  
ОТ ЧИСТЫХ СОСУДОВ

Розулип®

5 мг  
Розувастатин

5

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

10 мг  
Розувастатин

10

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Розулип®

20 мг  
Розувастатин

20

EGIS

28 таблеток покрытых пленочной оболочкой

Краткая инструкция по медицинскому препарату Розулип®

Розулип® (действующее вещество: розувастатин) принадлежит к классу препаратов, называемых статинами. Розулип® выпускается в форме таблеток покрытых пленочной оболочкой. Каждая таблетка содержит 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг розувастатина. **Важнейшие противопоказания:** беременность, кормление грудью, тяжелые нарушения функции печени. **Положения к применению:** Розулип® применяется в дозах 5, 10, 20 и 40 мг один раз в сутки. Для повышения эффективности лечения рекомендуется прием пищи во время приема. Максимальная концентрация розувастатина достигается через 2-4 часа после приема. Прием Розулипа® рекомендуется начинать с дозы 5 мг один раз в сутки. В случае необходимости доза приема Розулипа® может быть увеличена. Для лечения пациентов старше 65 лет и пациентов с тяжелой формой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) рекомендуется прием Розулипа® в дозах 5 мг и 10 мг один раз в сутки. **Особые указания:** При применении препарата Розулип® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели крови: печеночные ферменты, креатинин, холестерин, а также проводить регулярные медицинские обследования с целью контроля функции печени, артериального давления, содержания глюкозы в крови. При применении препарата Розулип® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели крови: печеночные ферменты, креатинин, холестерин, а также проводить регулярные медицинские обследования с целью контроля функции печени, артериального давления, содержания глюкозы в крови. При применении препарата Розулип® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели крови: печеночные ферменты, креатинин, холестерин, а также проводить регулярные медицинские обследования с целью контроля функции печени, артериального давления, содержания глюкозы в крови. **Побочные действия:** Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, зрительные нарушения, боли в конечностях, мышечная слабость, боли в спине, боли в конечностях. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, запор, диарея, боли в животе, метеоризм. Со стороны сердечно-сосудистой системы: отеки, повышение артериального давления. Со стороны дыхательной системы: кашель. Со стороны мочеполовой системы: боли в спине, боли в конечностях. Со стороны кожи: сыпь, зуд. Со стороны органов зрения: боли в глазах, слезотечение. Со стороны органов слуха: звон в ушах. Со стороны органов дыхания: боли в груди. Со стороны органов пищеварения: боли в животе, тошнота, запор, диарея, метеоризм. Со стороны органов кровообращения: боли в конечностях, отеки. Со стороны органов чувств: головная боль, головокружение, зрительные нарушения, боли в конечностях, мышечная слабость, боли в спине, боли в конечностях. Со стороны органов дыхания: боли в груди. Со стороны органов пищеварения: боли в животе, тошнота, запор, диарея, метеоризм. Со стороны органов кровообращения: боли в конечностях, отеки. Со стороны органов чувств: головная боль, головокружение, зрительные нарушения, боли в конечностях, мышечная слабость, боли в спине, боли в конечностях. **Важно!** При применении препарата Розулип® в дозе 40 мг рекомендуется контролировать показатели крови: печеночные ферменты, креатинин, холестерин, а также проводить регулярные медицинские обследования с целью контроля функции печени, артериального давления, содержания глюкозы в крови. **Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому препарату Розулип®.**

360015 ПР000000

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венерия). Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Южная Бульвар, 5.  
Тел: (495) 361-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: info@egispharm.ru, www.egispharm.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

# Конкор® АМ

Бисопролол + Амлодипин



## Синергизм усилий в борьбе с артериальной гипертонией

- Контроль АД у 82,5% пациентов с артериальной гипертензией<sup>1\*</sup>
- 24-часовое действие при хорошем профиле переносимости<sup>1</sup>
- Кардиопротекция за счет контроля АД и ЧСС с высокой степенью эффективности<sup>1-4</sup>
- Четыре дозировки – 5+5; 5+10; 10+5; 10+10 (бисопролол + амлодипин, мг)<sup>2</sup>

1. Rana R and Patil A. Indian Practitioner 2008;61:225-34. 2. Summary of Product Characteristics. 3. Cruickshank JM. Int J Cardiol 2007;120:10-27. 4. Palatini P et al. Drugs 2006;66:133-144.  
\* – после 4 недель терапии у пациентов с неэффективной предшествующей терапией

### Сокращенная информация по назначению.

**Торговое название:** Конкор® АМ

**МНН или группировочное название:** бисопролол + амлодипин.

**Лекарственная форма:** таблетки.

**Показания.** Артериальная гипертензия: замещение терапии монокомпонентными препаратами амлодипина и бисопролола в тех же дозах.

**Противопоказания.** По комбинации амлодипин + бисопролол: повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, бисопрололу и/или любому из вспомогательных веществ; выраженная артериальная гипотензия; шок; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Таблетки следует принимать утром, независимо от приема пищи, не разжевывая. Рекомендуемая суточная доза – 1 таблетка в день определенной дозировки. Подбор и титрацию дозы индивидуально для каждого пациента осуществляет врач.

**Побочное действие.** По амлодипину: головная боль, головокружение, сонливость, тошнота, боль в животе, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к лицу, периферические отеки, повышенная утомляемость, отеки лодыжек. По бисопрололу: головная боль, головокружение, нарушение AV проводимости, брадикардия, усугубление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, тошнота, рвота, диарея, запор.

**Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.**

**С осторожностью.** ХСН (в т.ч. III-IV функционального класса), печеночная недостаточность, гипертиреоз, сахарный диабет, AV блокада I степени, стенокардия Принцметала, окклюзионные заболевания периферических артерий, псориаз, голодание, феохромоцитом (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов), бронхиальная астма и ХОБЛ, одновременно проводимая десенсибилизирующая терапия, проведение общей анестезии, пожилой возраст, артериальная гипотензия, сахарный диабет 1 типа, аортальный стеноз, митральный стеноз, острый инфаркт миокарда (после первых 28 дней).

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

Дата выхода рекламы: август 2015.



## Список литературы

ферментов не только не имела тенденции к нормализации, но продолжала увеличиваться. Так, активность СДГ увеличилась на 6 у.е. (СЦПСДГ=36 [17; 40] у.е.,  $p=0,9210$ ), активность ЛДГ также увеличилась до 44 [15; 50] у.е. ( $p=0,0001$ ), что практически в два раза выше таковой до лечения. Единственным из исследуемых ферментов, имевший тенденцию к нормализации, являлась Г-6-ФДГ, СЦП которой снизилась до 54 [16; 56] у.е. Все СЦП в данной группе формировались, как и до лечения, клетками степени «б».

В нейтрофилах контрольной группы после лечения произошло снижение цитохимической активности всех исследуемых ферментов, не достигающее, однако, нормальных показателей. Так, СЦП СДГ снизился до 34 [32; 36] у.е. ( $p=0,9210$ ), СЦП ЛДГ – до 38 [36; 40] у.е. ( $p=0,5911$ ), что позволяет говорить о недостоверности этих данных. СЦП Г-6-ФДГ достоверно снизилась до 56 [55; 58] у.е. ( $p=0,0001$ ). Все реагирующие клетки по-прежнему классифицировались как клетки низкой степени активности (степень «а»).

В моноцитах основной группы цитохимическая активность всех исследуемых ферментов продолжала нарастать. Так, СЦП СДГ возросла до 32 [15; 36] у.е. ( $p=0,7464$ ), СЦП ЛДГ – до 30 [13; 36] у.е. ( $p=0,0001$ ), СЦП Г-6-ФДГ – до 30 [13; 36] у.е. ( $p=0,0001$ ). Все реагирующие клетки классифицировались как степень «а».

В моноцитах больных контрольной группы отмечалось существенное снижение активности исследуемых ферментов, не достигающее нормальных цифр. Так СЦП СДГ моноцитов данной группы снизилась до 30 [29; 31] у.е. ( $p=0,7464$ ), СЦП ЛДГ – до 45 [43; 47] у.е. ( $p=0,0001$ ), СЦП Г-6-ФДГ до 52 [51; 53] у.е. ( $p=0,0001$ ). Все реагирующие клетки были клетками степени «а».

Таким образом, до лечения наблюдались существенные различия в цитохимической активности в обоих типах иммунокомпетентных клеток у больных МС без сопутствующих заболеваний ЖКТ и с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, которые заключались в качественном различии формирующих СЦП клеток. У больных основной группы реагирующие клетки классифицировались как степень «б», у контрольной – как степень «а».

Из всего вышесказанного можно сделать следующие выводы.

1. У больных с МС, как с сопутствующими, так и без сопутствующих заболеваний ЖКТ, до лечения отмечалось повышение метаболической активности в обоих типах иммунокомпетентных клеток, причем, у больных с сопутствующими заболеваниями ЖКТ этот процесс шел интенсивнее.

2. После прохождения курса лечения ферментативная активность в нейтрофилах и моноцитах больных МС обеих групп имела тенденцию к снижению, не достигая нормальных показателей.

3. Основное отличие между обследуемыми группами больных МС заключается в качественном составе реагирующих клеток. У больных без сопутствующих ЖКТ реагирующих клеток меньше, но степень их реакции выше (степень «б»). У больных МС с сопутствующими ЖКТ реагирующих клеток больше, но степень их реакции ниже (степень «а»).

4. Отмечалось конкордантная реакция иммунокомпетентных клеток, т.е. нейтрофилы и моноциты реагировали однонаправленно.

1. Атясова Е.С. «Изучение эндогенной интоксикации в крови больных с метаболическим синдромом» («Медицинский альманах», Архив номеров / 2009 год / Сессия молодых ученых ГОУ ВПО НижГМА "Современное решение актуальных научных проблем в медицине")
2. Беляева, О. Д. Распространенность и варианты метаболического синдрома у пациентов с абдоминальным ожирением — жителей Санкт-Петербурга / О.Д. Беляева, А.В. Березина, Е.А. Баженова, Е.А. Чубенко, Е.И. Баранова, О. А. // Артериальная гипертензия.- 2012. - Том 18, № 3. С. 236 - 243.
3. Буеверов А.О. Апоптоз лимфоцитов и гранулоцитов периферической крови при хронических HBV- и HCV-инфекциях/ А.О. Буеверов, Е.В. Тихонина, Е.Ю. Москалева и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. -2010. -№6. - С.33-36.
4. Василькова В.В., Вишневецкая И.Ф., Ферментативная активность моноцитов крови у больных лихорадкой Ку различных возрастных групп// Клиническая иммунология.-2006.- №5.-С.158.
5. Вёрткин, А.Л. Место метаболического синдрома в сердечно-сосудистом континууме / А.Л. Вёрткин, О.В. Зайратьянц, Е.И. Звягинцева, Е.В. Адонина // Лечащий врач.- 2008. - №3. - С. 71 - 74.
6. Колопкова Т.А., Блинова В. В., Скворцов Ю. И., Субботина В. Г. Метаболический синдром X– пандемия XXI века// Саратовский научно-медицинский журнал № 3 / том 4 / 2008. - С.131.
7. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. // Новосибирск: Наука, 1989. — 344 с.
8. Маянский А.Н. Лекции по иммунологии // Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2003. -272 с.
9. Нестерова И.В. Диагностика и коррекция иммунодефицитов по системе нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте и клинике// 1-й Всесоюзный иммунологический съезд: тезисы докл. – Москва, 2009. – С. 342.
10. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. (Т.3; Т.4; Т.5)//Наука.- 2001. - С.390.

# ПРЯМАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНОГО 62 ЛЕТ С ПЕРЕНЕСЕННЫМ КОРОНАРИТОМ

А.Е. Комлев, Т.Э. Имаев, П.М. Лепилин, Р.С. Акчурин

НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России

## CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING IN 62 Y.O. PATIENT WITH PREVIOUS CORONARITIS

A. Komlev, T. Imaev, P. Lepilin, R. Akchurin

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov Russian Cardiology Research and Production Complex

### АННОТАЦИЯ

Болезнь Kawasaki - воспалительное заболевание коронарных артерий, преобладающее в структуре причин инфаркта миокарда (ИМ) среди лиц молодого возраста, по сравнению с коронарным атеросклерозом. Для этого заболевания характерно поражение коронарных артерий в виде формирования аневризм с последующим стенозированием. В нашем обзоре приводится случай выполнения коронарного шунтирования у пациента с поражением коронарного русла, типичным для перенесенного коронарита.

**Ключевые слова:** коронарит, аневризма коронарной артерии, коронарное шунтирование.

### ABSTRACT

Having been commonly recognized as the leading cause of myocardial infarction in elder patients, in younger population coronary atherosclerosis tends to give the way to inflammatory diseases of coronary artery including Kawasaki's disease. This condition saved untreated timely is characterized by regular involvement of coronary arteries with aneurysm formation and consequent stenotic lesions. The authors report on the case of coronary artery by pass grafting in patient with coronary lesion specific for the past history of coronaritis.

**Key words:** kawasaki's disease, coronaritis, coronary artery aneurysm, coronary artery bypass grafting

## Сведения об авторах

<b>Имаев Тимур Эмвярович</b>	к.м.н., ведущий научный сотрудник Отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. imaev.timur@bk.ru
<b>Лепилин Петр Михайлович</b>	старший научный сотрудник лаборатории гибридных методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний Отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. 8-495-796-65-03
<b>Акчурин Ренат Сулейманович</b>	академик РАН, профессор, д.м.н., руководитель Отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. rsakchurin@list.ru
<b>Ответственный за связь с редакцией: Комлев Алексей Евгеньевич</b>	врач-кардиолог Отдела сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России. pentatonika@bk.ru, 8-916-223-53-24; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.



Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий является наиболее частой причиной как хронических, так и острых форм ишемической болезни сердца (ИБС), и, соответственно, обуславливает показания к хирургической реваскуляризации миокарда в большинстве случаев. В то же время известно, что инфаркт миокарда (ИМ) может развиваться и вследствие иных патологических процессов (эмболия, воспаление, тромбоз непораженной интимы), причем в различных возрастных группах атеросклероз как причина клинически значимого поражения коронарных артерий встречается с неодинаковой частотой. Безусловно, преобладая в структуре причин ИМ во взрослой популяции, коронарный атеросклероз уступает место воспалительным заболеваниям коронарных артерий среди лиц моложе 35 лет, и особенно у детей. Среди этих воспалительных заболеваний можно выделить первичные и вторичные васкулиты [1]. Ко вторичным коронаритам относятся поражения артерий при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) и специфические васкулиты при туберкулезе и сифилисе. Первичные васкулиты представлены большим количеством нозологических форм, при каждой из которых могут поражаться артерии мышечно-эластического типа, в том числе коронарные артерии. Одной из ведущих причин развития коронарита принято считать болезнь Kawasaki – заболевание неизвестной этиологии, при котором в 17-25% случаев отмечается вовлечение коронарных артерий в виде формирования аневризм с последующим стенозированием [2,3]. Морфологическая картина развивающегося при болезни Kawasaki васкулита в острой фазе характеризуется выраженным отеком и нейтрофильной, а затем и лимфоцитарной инфильтрацией всех слоев сосудистой стенки, с дальнейшим развитием деструкции внутренней эластической мембраны и пролиферации фибробластов. Помимо артериита, к характерным клиническим проявлениям острой фазы заболевания относятся лимфаденопатия, чаще всего с односторонним поражением шейной группы лимфоузлов, а также эритематозное поражение кожи и слизистых оболочек, отсюда другое название заболевания – слизисто-кожный лимфонулярный синдром. Несмотря на то, что болезнь Kawasaki поражает почти исключительно детей в возрасте до 5 лет, такие сосудистые осложнения, как ИМ, жизнеугрожающие аритмии, внезапная сердечная смерть, могут встречаться спустя годы после острой фазы заболевания [4-7]. В литературе представлено достаточное количество случаев коронарных осложнений перенесенной в детстве болезни Kawasaki, впервые диагностированных у взрослых пациентов, однако в обнаруженном нами описании наиболее позднего случая ретроспективной диагностики сообщается о пациенте 36 лет с бессимптомным течением коронарной болезни сердца [8]. Приводимое клиническое наблюдение успешной хирургической реваскуляризации миокарда у больного пожилого возраста с поражением коронарных артерий как исходом васкулита является в своем роде уникальным.

Пациент Д., 62 лет, по национальности – грек, поступил в отдел сердечно-сосудистой хирургии НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова в январе 2009 г. с жалобами на боль за грудиной при физической нагрузке, инспираторную одышку в покое, удушье в горизонтальном положении, отеки нижних конечностей, тяжесть в правом подреберье.

Артериальная гипертония в течение 10 лет, максимальное АД 170/100 мм рт.ст., на фоне терапии малыми дозами бета-блокаторов адаптирован к АД 120/80 мм рт.ст. В мае 2008 г. развился интенсивный ангинозный приступ в покое,

сопровождавшийся повышением АД до 240/130 мм рт.ст., был госпитализирован в стационар по месту жительства, где был диагностирован ИМ нижней локализации, как исход впервые возникшей стенокардии. После выписки продолжали возникать приступы стенокардии при физической нагрузке (ходьба более 1000 м). При проведенной в июне 2008 г. в ММА им. И.М. Сеченова коронароангиографии (КАГ), было выявлено многососудистое диффузное поражение коронарных артерий. Перенесенные оперативные вмешательства: трансуретральная резекция предстательной железы (2004г.). Перенесенные заболевания: первичный сифилис (1998 г.), снят с диспансерного учета в том же году.

На момент поступления: общее состояние относительно удовлетворительное. Конституция гиперстеническая, индекс массы тела – 29 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы физиологической окраски и влажности. В правой подмышечной, передней шейной и подключичной областях пальпируются безболезненные, не спаянные между собой и окружающей клетчаткой лимфатические узлы от 1 до 2,5 см в диаметре. При детальном расспросе было уточнено, что увеличение лимфатических узлов впервые было обнаружено при профилактическом осмотре в школе. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца незначительно приглушены, ритм правильный, патологические шумы не выслушиваются. ЧСС-65 в мин. АД-130/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Отеков нет.

При рентгенографии органов грудной клетки инфильтративных и очаговых изменений выявлено не было. Легочный рисунок усилен за счет интерстициального компонента. Нарушения легочной гемодинамики отсутствуют. Корни малоструктурны, не расширены. Плевральные синусы свободны. Сердце широко прилежит к диафрагме, в поперечнике не расширено. Аорта уплотнена, в восходящем отделе умеренно расширена.

На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС – 70 ударов в минуту, слабоотрицательные зубцы Т в V3-4.

Данные Эхо-КГ: аорта уплотнена, несколько расширена в восходящем отделе до 4.1 см. Полости сердца не расширены, масса миокарда ЛЖ не увеличена. Сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная, ФВ-60%. Гипокинезия базального сегмента нижней стенки ЛЖ. Клапанный аппарат интактен, митральная регургитация 0-1 степени. Легочной гипертензии нет. Диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ I типа.

По результатам дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий были обнаружены начальные проявления атеросклероза: стеноз до 25% в дистальной трети левой общей сонной артерии и бифуркации обеих общих сонных артерий за счет плоских гетерогенных атеросклеротических бляшек.

При дуплексном сканировании артерий нижних конечностей были выявлены диффузные атеросклеротические изменения по типу утолщения и уплотнения стенок с наличием плоских атеросклеротических бляшек с максимум стеноза не более 35%, а также аневризматические расширения проксимальных сегментов общих и поверхностных бедренных, подколенных артерий на всем протяжении.

Мультиспиральная компьютерная томография аорты выявила аневризму инфраренального отдела брюшной аорты с пристеночным тромбозом (наружный диаметр – 5.2 см, внутренний по кровотоку – 3.7 см, протяженность – 5.8 см), а также кальциноз стенок аорты.

Позитронно-эмиссионная томография всего тела:

изменения восходящего отдела и дуги аорты, вероятнее всего, атеросклеротического генеза. Данных о наличии опухолевой ткани или активного воспалительного процесса стенки аорты не получено.

При ЭГДС: поверхностный гастрит. Дуоденит. Подслизистое образование (лейомиома?) угла желудка. Рекомендовано наблюдение.

Для уточнения степени поражения коронарного русла пациенту была выполнена рентгеноконтрастная коронароангиография, при этом ангиографическая картина поражения коронарного русла оказалась нетипичной для «классического» коронарного атеросклероза (рис.1). Протокол исследования: сбалансированный тип коронарного кровоснабжения. ПНА диффузно атеросклеротически изменена с формированием ряда стенозов (максимально до 80%) и микроаневризм в проксимальном и среднем сегментах; TIMI II. 1ДА диффузно атеросклеротически изменена с формированием ряда стенозов и микроаневризм в проксимальном сегменте, диаметр дистальных отделов менее 1 мм. ОА – диффузно атеросклеротически изменена с формированием ряда стенозов (максимально до 80%) и микроаневризм в проксимальном и среднем сегментах; TIMI II. 1 и 2 АК в проксимальных отделах аневризматически расширены, в дистальных отделах не изменены. ПКА диффузно атеросклеротически изменена с формированием тромбированной цилиндрической аневризмы в проксимальном сегменте и ряда стенозов (максимально до 70%) в среднем сегменте; TIMI II.

В анализах крови обращало на себя внимание повышение Д-димера до 2 мкг/мл (при норме менее 0.5 мкг/мл). Также было отмечено отсутствие значимой дислипидемии: общий холестерин – 4.0 ммоль/л, холестерин-ЛПВП – 0.9 ммоль/л, триглицериды- 2.4ммоль/л. Острофазные маркеры воспаления, в том числе СРБ, в серии анализов были отрицательными.

Учитывая наличие у больного пристеночного тромбоза аневризмы брюшной аорты и аневризматически расширенных коронарных артерий, было проведено молекулярно-генетическое исследование, обнаружившее гетерозиготный генотип по локусам

генов протромбина G20210A (генотип G/A), гена 5.10-MTHFR C677T (генотип C/T) и A1298C (генотип A/C). Данные мутации в настоящее время считаются факторами риска венозных и, возможно, артериальных тромбозов [9]. Имеются данные о повышенной частоте распространенности мутантных аллелей этих генов в средиземноморской популяции, в том числе среди лиц греческой национальности [10,11]. Однако следует заметить, что отсутствие значимого повышения уровня гомоцистеина сыворотки (до 15 мкмоль/л при верхней границе референтного интервала 10-14 мкмоль/л), свидетельствовало об отсутствии у больного фенотипической экспрессии патологических аллелей гена MTHFR.

В связи с наличием односторонней лимфаденопатии была выполнена пункционная биопсия увеличенных шейных и подмышечных лимфоузлов справа. При цитологическом исследовании полученного материала в РОНЦ им. Блохина обнаружена картина неспецифической реактивной лимфаденопатии с преобладанием в пунктате фибробластов и ретикулогистиоцитарных элементов.

По поводу выявленной положительной РПГА и ИФА большой был консультирован венерологом, данных за активный сифилис не получено (следовая серологическая реакция).

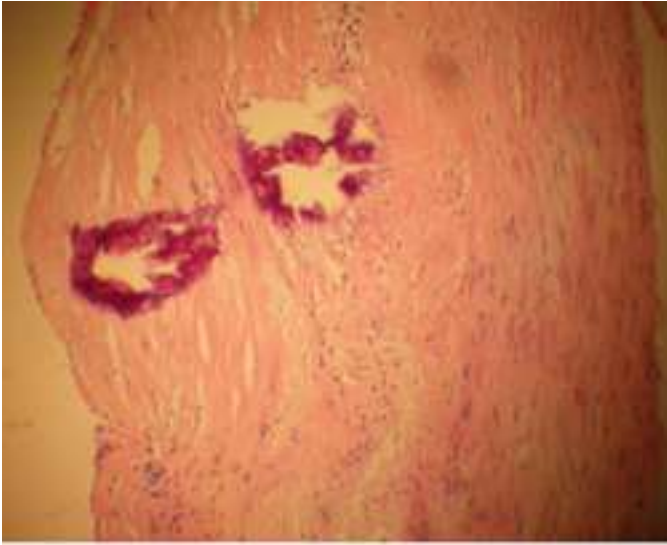
На основании данных анамнеза, клинической картины и результатов инструментальных и лабораторных методов исследования пациенту был выставлен следующий клинический диагноз:

ИБС: стенокардия напряжения ФК II в сочетании с безболевым ишемией миокарда. Атеросклероз аорты и коронарных артерий (критическое многососудистое поражение). Перенесенный коронарит неуточненной этиологии (?). Постинфарктный кардиосклероз (ИМ без зубца Q нижней локализации от 16.05.08 г.). Артериальная гипертония. Аневризма интрааортального отдела брюшной аорты с пристеночным тромбозом. Мутация гена протромбина G20210A, гена 5.10-MTHFR C677T, A1298C. Атеросклероз брахиоцефальных сосудов (без гемодинамически значимых стенозов). Дисциркуляторная энцефалопатия II стадии

**Рис. 1. Коронароангиография больного Д., 62 лет**



**Рис. 2. Фрагмент правой коронарной артерии, микропрепарат, окраска гематоксилин-эозин**



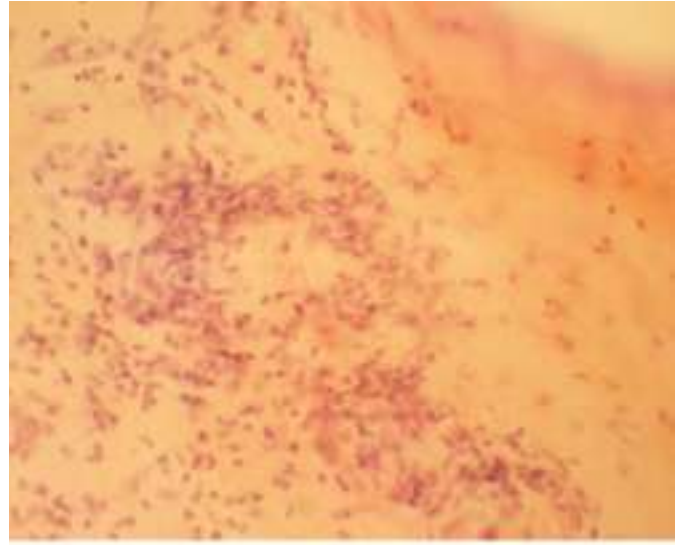
с преимущественной вертебро-базиллярной недостаточностью. Атеросклероз артерий нижних конечностей (без гемодинамически значимых стенозов). Диффузный пневмосклероз. Хронический гастродуоденит вне обострения. Подслизистое образование желудка (лейомиома?). Жировой гепатоз. Узловой зоб I степени, эутиреоз. Избыток массы тела. Киста левой почки. Состояние после ТУР простаты (2004 г.). Следовая серологическая реакция после перенесенного люэса (1998 г.). Лимфаденопатия шейных и подмышечных лимфоузлов.

Наличие у больного многососудистого поражения коронарного русла, угроза развития повторного фатального инфаркта миокарда послужили показаниями к хирургической реваскуляризации миокарда. 28.01.2008 г. пациенту была выполнена операция маммарокоронарного шунтирования передней нисходящей и диагональной артерий (искусственная Y-конструкция), аортокоронарного аутовенозного шунтирования – артерии тупого края 1 и артерии тупого края 2 (искусственная Y-конструкция), задней межжелудочковой артерии. При интраоперационном изучении коронарных артерий было подтверждено наличие аневризмы в проксимальной трети правой коронарной артерии длиной до 4 см с частичным тромбированием, в связи с чем выполнили иссечение данного сегмента с перевязкой артерии и наложением дистального анастомоза аутовенозного шунта с задней межжелудочковой артерией. Иссеченный фрагмент артерии был направлен на гистологическое исследование.

Течение послеоперационного периода гладкое, явлений недостаточности кровообращения, нарушений ритма, рецидива стенокардии в госпитальный период не отмечено. Раны зажили первичным натяжением. На 14-е сутки после операции пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии. С учетом выявленной генетически обусловленной тромбофилии пациенту была назначена постоянная антикоагулянтная терапия непрямыми антикоагулянтами в комбинации с антиагрегантами (кардиомагнил).

Результаты гистологического исследования интраоперационного биопсийного материала (рис. 2, 3). Биопсийный материал (дата взятия 29.01.09 г.): фрагменты аорты, внутренней грудной артерии, адвентиции аорты, аневризматически измененная правая коронарная артерия.

**Рис. 3. Фрагмент правой коронарной артерии, микропрепарат, окраска гематоксилин-эозин**



Макроскопически: фрагмент артерии длиной 2,5 см, диаметром в проксимальном отделе – 0,7 см, в дистальном – 0,5 см (интима с прилегающими слоями меди). Просвет сосуда стенозирован от 40 до 70%; 5 кусочков желтовато-серого цвета размерами от 0,1 до 0,3 см. Микроскопически: в стенке коронарной артерии отмечается склероз интимы со значительным ее утолщением, фрагментация и гиперэластоз внутренней базальной мембраны, небольшие плоские атеросклеротические бляшки с преобладанием пылевидных и мелкокапельных внеклеточных липидных отложений. Просвет сосуда сужен на 70-80% тромботическими массами с выраженной степенью организации и васкуляризации в глубоких слоях тромба, здесь же имеются очаговые отложения гемосидерина, небольшие инфильтраты из лимфоцитов, фибробластов, гладкомышечных клеток. Небольшой очаговый склероз меди с незначительно выраженной васкуляризацией. В сохранившейся адвентиции отмечаются мелкие круглоклеточные инфильтраты.

Материал проконсультирован в отделе патоморфологии человека НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК проф. Ю.В. Постновым, проф. В.С. Ждановым. Заключение: организующийся пристеночный тромб разной степени давности на фоне выраженного склероза и незначительно выраженного атеросклероза. Обнаруженные изменения интимы, возможно, связаны с перенесенным эндартериитом неуточненной этиологии.

Гистологические препараты были также консультированы проф. Е.А. Коган (кафедра патологической анатомии ММА им. И.М. Сеченова). Заключение: ступенчатые срезы коронарной артерии сердца с резко утолщенной интимой, содержащие нестабильные атероматозные бляшки с жиро-белковым ядром и микрокальцинатами, а также гиалинизированной покрывкой, к которой прилежат тромботические массы, стенозирующие и обтурирующие просвет сосуда. Обнаруживается выраженный неоангиогенез с лимфоидной инфильтрацией и отдельными гигантскими клетками инородных тел вблизи микрокальцинатов в интима артерии. Кроме того, имеются участки аневризматической дилатации артерии с аналогичными атероматозными бляшками с интрамуральными гематомами и пристеночным тромбозом. Обращает на себя внимание лизис и фрагментация эластики, выявляемые на разных уровнях артерии;



в области аневризматических изменений эластики практически отсутствует. Заключение: атеросклероз коронарной артерии на стадии атероматоза с формированием нестабильной бляшки и тромбозом артерии в сочетании с синдромом дисплазии соединительной ткани и развитием множественных аневризм артерии.

Особенности ангиографической картины, нетипичной для атеросклеротического поражения, наряду с наличием морфологических признаков неспецифического лимфоцитарного эндартериита потребовало проведения дифференциального диагноза для уточнения нозологической принадлежности патологии артериального русла. В ходе клинико-инструментального обследования были исключены такие воспалительные заболевания артерий, как болезнь Такаюсу, болезнь Хортона. В связи с положительными серологическими тестами первоначально предполагался люэтический характер артериита, против чего свидетельствовало отсутствие типичного мезоартериита корня аорты, а также анамнестические данные о полном излечении от первичного сифилиса. Решающую роль в ретроспективной диагностике болезни Кавасаки сыграли полученные морфологические данные, прежде всего типичная для данного заболевания распространенная дегенерация эластических волокон меди с развитием частично тромбированных локальных аневризм коронарных артерий, чередующихся с участками нормального диаметра. Отсутствие как клинических, так и морфологических проявлений активного васкулита согласуется с концепцией формирования аневризматического и стенозирующего поражения артерий как исхода перенесенной в детском возрасте болезни Кавасаки, что находит подтверждение в литературе. Особенностью нашего наблюдения является нетипично длительный (десять лет) интервал между острой фазой заболевания и острым коронарным синдромом как первым клиническим проявлением его отдаленных осложнений, а также возможный вклад наследственно обусловленной тромбофилии в патогенез коронарной болезни сердца.

1. Glover MU, Kuber MT, Warren SE, Vieweg WV. Myocardial infarction before age 36: risk factor and arteriographic analysis. *Am J Cardiol.* 1982;49 (7): 1600–1603
2. Newburger JW, Takahashi M., Gerber MA, et al. *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Statement for Health Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association Pediatrics* 2004; 114 (6): 1708–1733
3. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, et al. *Diagnosis and therapy of Kawasaki disease in children. Circulation.* 1993; 87: 1776–1780
4. Kato H, Sugimura T, Akagi T et al. *Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10- to 21-year follow-up study of 594 patients. Circulation.* 1996; 94 (6):1379–1385
5. Kato H, Ichinose E, Yoshioka F. et al. *Fate of coronary aneurysms in Kawasaki disease: serial coronary angiography and long-term follow-up study. Am J Cardiol* 1982; 49: 1758–1766
6. Burns JC, Shike H, Gordon JB et al. *Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. J Am CollCardiol.* 1996; 28 (1): 253–257
7. Senzaki H. *Long-Term Outcome of Kawasaki Disease Circulation.* 2008; 118: 2763–2772
8. Roza JC, Jefferies JL, Eidem BW, Cook PJ. *Kawasaki disease in the adult: a case report and review of the literature. Tex Heart Inst J.* 2004; 31 (2): 160–164
9. Vicente R, Gonzalez-Conejero V. et al. *The prothrombin gene variant 20210A in venous and arterial thromboembolism J. Corral Haematologica.* 1999;84: 356–362.
10. Antoniadis T, Hatzis T et al. *Prevalence of factor V Leiden, prothrombinG20210A, and MTHFR mutations in a Greek population of blood donors. Am J Hematol,* 1999; 61: 265–267
11. Angelopoulou K, Nicolaidis A, Constantinou D C. *Prevalence of genetic mutations that predispose to thrombophilia in a Greek Cypriot population. Clin Appl Thromb Hemost,* 2000; 6: 104–107.



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Европейское общество по артериальной гипертензии  
Российское медицинское общество по артериальной гипертензии  
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ

## XII Всероссийский конгресс

# «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ»

Тезисы принимаются до 1 февраля 2016 г.



23–25 марта 2016 года  
г. Москва

E-mail: rsh@gipertonik.ru  
www.rsh@gipertonik.ru





## Преимущество препарата Небилет® – ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ<sup>1</sup>

-  **НЕБИЛЕТ® – β<sub>1</sub>-адреноблокатор с дополнительными вазодилатирующими свойствами<sup>1</sup>**
-  **Улучшает метаболические параметры у пациентов с АГ, имеющих СД 2 типа<sup>2</sup>**
-  **Риск новых случаев возникновения СД 2 типа у пациентов с АГ, сравним с плацебо<sup>3</sup>**



Препарат относится ко классическим препаратам Nebilet® (Небиволол). Фармакологический класс – селективный β<sub>1</sub>-адренорецептор. Показан в комплексной терапии АГ, профилактике приступов стенокардии напряжения, хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии). Служит профилактикой в форме инсульта, снижает риск тромбозов в острейшем инфаркте миокарда, улучшает дистанцию выносливости людей. Средние суточные дозы для лечения АГ в АГ – 2,5 – 5 мг/сут. Максимальная суточная доза – 10 мг/сут. Препарат Небилет может применяться как в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Лечение КЛЖ необходимо начинать с минимально возможной дозы для достижения поддерживающей или профилактической дозы. Начальная доза для АГ – 1,25 мг/сут. Длительное лечение возможно до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** тяжелая почечная недостаточность и декомпенсированная сердечная недостаточность. **Побочные эффекты:** головокружение, головная боль, слабость, снижение артериального давления, брадикардия, синдром слабости синусов, усиление симптомов астмы, усиление симптомов болезни Паркинсона, нарушение зрения, усиление симптомов болезни Паркинсона, усиление симптомов болезни Паркинсона, усиление симптомов болезни Паркинсона, усиление симптомов болезни Паркинсона. **С осторожностью:** тяжелая почечная недостаточность, синдром слабости синусов, усиление симптомов астмы, усиление симптомов болезни Паркинсона, усиление симптомов болезни Паркинсона, усиление симптомов болезни Паркинсона, усиление симптомов болезни Паркинсона. **Таблетки эффект:** снижение артериального давления, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества сна, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества сна, улучшение переносимости физической нагрузки, улучшение качества сна.

<sup>1</sup> По данным фармакологического исследования (STENO3)

<sup>2</sup> Исследование по применению препарата (DREAM) и др. (doi:10.1016)

<sup>3</sup> Dahlmann K.C. et al. Blood pressure-lowering effects of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The STENO3 study. Clin Diabetes Pract. 2007; 11(1): 6-14.

<sup>3</sup> Dahlmann K.C. et al. Blood Press. 2007; 11(1): 1-10.

# УТРЕННИЕ ПОДЪЕМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ВОЗМОЖНОСТИ КАНДЕСАРТАНА В ИХ КОРРЕКЦИИ

О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, О.В. Бондарец<sup>1</sup>, Т.Ф. Гусева<sup>1</sup>, И.И. Копченев<sup>1</sup>, Е.А. Смолярчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup> МГМСУ им. А.И. Евдокимова,  
<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова,  
Москва, Россия

## THE MORNING RISE IN BLOOD PRESSURE: CLINICAL IMPLICATIONS AND OPPORTUNITIES OF CANDESARTAN IN THEIR CORRECTION

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, O.V. Bondarets<sup>1</sup>, T.F. Guseva<sup>1</sup>, I.I. Kopchenov<sup>1</sup>, E.A. Smolarczyk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MSMSU n.a. A.I. Evdokimov,  
<sup>2</sup> First MSMU n.a. I.M. Sechenov,  
Moscow, Russia

### АННОТАЦИЯ

Статья посвящена проблеме резкого подъёма артериального давления в ранние утренние часы, характерного для больных артериальной гипертензией. Обсуждается клиническое значение избыточного утреннего подъёма артериального давления. Подчеркиваются трудности и важность коррекции утренних подъёмов артериального давления как одной из задач антигипертензивной терапии. Приведены результаты исследований о высокой эффективности кандесартана в коррекции утренних подъёмов артериального давления.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, утренние подъёмы артериального давления, кандесартан.

### ABSTRACT

The article is devoted to the problem of a rapid rise in blood pressure in the early morning hours in patients with arterial hypertension. Discusses the clinical significance of excessive morning surge in blood pressure. Underlines the difficulties and the importance of correction of morning rise in blood pressure as one of the goals of antihypertensive therapy. Discusses the results of studies on the high effectiveness of candesartan in the correction of morning rise in blood pressure.

**Key words:** arterial hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, the morning rise in blood pressure, candesartan.

## Сведения об авторах

<b>Бондарец Ольга Валентиновна</b>	к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; 8-495-303-93-07, 8-916-755-2338; 127423, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1.
<b>Гусева Татьяна Федоровна</b>	к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; 8-495-303-93-07, 8-916-603-3989; 127423, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1.
<b>Копченев Иван Иванович</b>	к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; iik976@mail.ru; 8-495-303-93-07, 8-926-8130305; 127423, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1.
<b>Смолярчук Елена Анатольевна</b>	к.м.н., доцент, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, smolyarchuk@mail.ru ; 8-916-453-3274.
<b>Ответственный за связь с редакцией: Остроумова Ольга Дмитриевна</b>	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 МГМУ им. И.М. Сеченова; ostroumova.olga@mail.ru; 8-903-169-6828, 8-495-303-93-07; 127423, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1.

Артериальное давление (АД) значительно колеблется на протяжении суток, как у здоровых людей, так и у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Известно, что у здоровых лиц ночью в процессе сна происходит снижение, а утром, в результате физической активизации, повышение АД. АД достигает минимума около 3:00 ночи, плавно нарастает до 5:00 утра и начинает резко увеличиваться примерно за час до пробуждения [1]. У здоровых людей в период с 6:00 до 12:00 отмечается значительный подъем АД, повышение сосудистого тонуса, которые совпадают с нейрогуморальными изменениями. При бытовых нагрузках утреннее АД, как правило, не превышает более чем на 15–20% ночной уровень и практически не отличается от такового в дневные часы. Также в это время наблюдается единственный период в течение суток, когда определяется повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности [2]. Это происходит потому, что в утренние часы отмечается физиологическая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем [1].

Установлена сходность профиля АД в утренние часы у нормотоников и гипертоников [1]. Однако для больных АГ характерен более выраженный прирост уровня АД, а также этот процесс происходит с большей скоростью [3]. Максимальная величина утреннего подъема АД отмечается у больных с выраженным ночным снижением АД, а минимальная – у больных с ночной гипертонией [1].

У больных с АГ утреннее повышение АД может быть значительно большим, как по величине, так и по продолжительности [3,4]. Утреннее повышение АД происходит в результате нейрогуморальной дисрегуляции, в том числе и прежде всего гиперактивации симпатoadреналовой (увеличение в крови в утренние часы плазменных медиаторов симпатической нервной системы – адреналина и норадреналина) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [4,5].

В то же время ранние утренние часы ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистых, цереброваскулярных осложнений, а также внезапной смерти. Между 6:00 и 12:00, по сравнению с другим временем суток, на 40% повышается относительный риск инфаркта миокарда, на 29% – риск внезапной сердечной смерти, на 49% – относительный риск инсульта [6]. На утренние часы, сопровождающиеся подъемом АД, приходится каждый 11-й инфаркт миокарда, каждая 15-я внезапная смерть и каждый 8-й инсульт [6]. Именно с избыточным утренним повышением АД во многом связывают более чем трехкратный риск возникновения инфаркта миокарда, нарушения ритма сердца и внезапной смерти больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в первые часы после пробуждения и подъема с постели [7,8].

Данные Фрамингемского эпидемиологического исследования показали, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы (с 7:00 до 9:00), минимального риска – на период с 9:00 до 13:00 ч. Риск внезапной смерти в утренние часы в среднем на 70% выше по сравнению с оставшимся периодом суток [9].

Частота развития инфаркта миокарда у всех групп лиц – молодых, пожилых, женщин и мужчин – с предшествующей историей ИБС и без ИБС в анамнезе также имеет пик в утренние часы. Например, в исследовании ISAM наибольшее число инфарктов миокарда наблюдалось между 6 и 12 часами дня [10]. А по данным TRIMM study относительный риск инфаркта миокарда в первые 3 часа после пробуждения составляет

2,7 (95% ДИ, 2,3–3,1) по отношению к другим часам за сутки [11]. Авторы сообщают, что по результатам исследования, 28% инфарктов миокарда происходят в первые 3 часа после пробуждения [11]. У пациентов со стабильной стенокардией до 40% эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда приходится на период с 6:00 до 12:00 и составляет 46% всего времени ишемии за сутки [1].

Выявлено также, что пик развития мозговых инсультов, как ишемических, включая транзиторные ишемические атаки, так и геморрагических, приходится на утро (между 6:00 и 12:00) [12]. Эти данные получены по результатам мета-анализа, включавшего 31 исследование, и охватывает в общей сложности 11 816 инсультов [12]. Утренние подъемы АД даже на 10 мм рт. ст. выше нормального суточного уровня увеличивают риск инсульта на 22% [13]. К. Kario и соавт. [14] при длительном наблюдении за больными АГ выявили положительную корреляционную связь между частотой мозговых инсультов и величиной утреннего подъема АД, при этом степень повышения утреннего давления не зависела от уровня среднесуточного АД и ряда других показателей. По мнению авторов, этот показатель является независимым и прогностически значимым фактором в развитии мозговых осложнений [14]. Японские ученые наблюдали за 519 гипертониками (в среднем 41 месяц) после проведения 24-часового амбулаторного мониторинга АД (1992–1998 гг.). Средний возраст обследованных составил 72 года. Величину утреннего подъема АД рассчитывался как «среднее систолическое АД (САД) в первые 2 ч после пробуждения минус среднее САД за час, в который регистрировался минимальный уровень АД». В группу лиц с избыточным утренним подъемом АД вошли 53 больных с максимальными значениями величины утреннего подъема АД (более 55 мм рт. ст.). Авторы обнаружили, что распространенность множественных «немых» инфарктов головного мозга, по данным исходного магнитно-резонансной томографии, составила 57% в группе лиц с избыточным утренним подъемом АД и 33% – в группе без избыточного утреннего подъема АД (различия статистически достоверны,  $p < 0,001$ ). Частота инсульта за период наблюдения составила, соответственно, 19% и 7,2% (различия статистически достоверны,  $p = 0,004$ ). При этом различия оставались статистически значимыми после поправки на возраст и уровень САД за 24 ч. Выраженное ночное снижение АД (снижение ночного систолического АД на 20% и более от дневного уровня) не ассоциировалось с риском инсульта после поправки на наличие избыточного утреннего подъема АД. Следовательно, по мнению авторов, избыточное снижение АД ночью менее опасно, чем его избыточный подъем в утренние часы. Среди лиц с наиболее выраженным ночным падением уровня АД 60% инсультов происходило утром, 30% – ночью. Среди всех остальных участников 46% инсультов регистрировалось в утренние часы, 7,75% – по ночам. Кроме того, отмечалась слабо выраженная связь величины АД до подъема с постели (САД за час до подъема минус утреннее САД) с риском инсульта, впрочем, не достигавшая статистической значимости [14].

На основании этого и других исследований высказывается предположение, что одним из факторов, вызывающих развитие церебрального инсульта, является избыточное повышение САД в утренние часы [14–16]. Такое повышение АД может создавать дополнительное напряжение на сосудистую стенку, вызывая увеличение и повреждение атеросклеротической бляшки.



Известно, что избыточная активность симпатической нервной системы может способствовать развитию сосудистого спазма. Кроме того, эти изменения сопровождаются гиперактивностью тромбоцитов, повышением вязкости крови, усилением коагуляции и снижением фибринолитических свойств крови [15, 16].

При этом даже если офисное АД нормальное, в ранние утренние часы АД часто бывает повышенным. Представляют интерес результаты двух исследований: анализ АД методом мониторинга АД в домашних условиях (исследование ASCAMPA) в Испании у 290 больных с АГ, получающих антигипертензивную терапию, и исследование утренней гипертензии J-MORE (Jichi Morning-Hypertension Research) у 1027 больных с АГ, также находящихся на антигипертензивной терапии [17, 18]. Оба исследования продемонстрировали, что у 60% больных с АГ, у которых лечение представляется достаточно эффективным, в утренние часы АД остается повышенным.

Высказывается предположение, что эффективный контроль величины утреннего подъёма АД с помощью антигипертензивных препаратов, вероятно, сможет улучшить прогноз больных АГ за счет снижения частоты развития осложнений, прежде всего мозговых инсультов [14]. По мнению N. Karlap [3], использование показателя величины утреннего подъёма АД с целью контроля эффективности антигипертензивной терапии может позволить значительно снизить риск кардио- и цереброваскулярных осложнений.

Очевидно, что предупреждение утреннего подъёма АД в процессе лечения АГ будет способствовать профилактике серьезных жизненно опасных осложнений. К сожалению, следует отметить, что в утренние часы медикаментозный контроль повышенного АД у большинства пациентов осуществляется неэффективно и остается вне зоны активного воздействия антигипертензивной терапии и контроля врача.

Влияние антигипертензивной терапии на утренний подъём АД тщательно изучается. На сегодняшний день представляется, что предпочтительным является применение таких антигипертензивных препаратов, длительность действия которых превышает 24 часа. Поскольку, как уже было сказано выше, важнейшим патогенетическим звеном избыточно резкого утреннего подъёма АД является гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5], особый интерес вызывают, в том числе, блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) сверхдлительного действия, в частности, кандесартан (Атаканд).

Отличительной особенностью кандесартана является тот факт, что он очень прочно, необратимо связывается с АТ1-рецепторами; показатели диссоциации ( $t_{1/2}$ ) с человеческими АТ1-рецепторами у кандесартана очень высока и намного превосходит таковые значения у ряда других БРА и их активных метаболитов [19-22]. Эта особенность обеспечивает кандесартану сильный и пролонгированный антигипертензивный ответ, что выделяет его среди БРА. Так, в частности, в экспериментах с культурой клеток яичников китайских хомяков с экспрессированными рецепторами человеческого ангиотензина II показано, что среди необратимых БРА II средство (аффинность) к АТ1-рецепторам убывает в следующем порядке: кандесартан > EXP3174 (активный метаболит лозартана) > валсартан > ирбесартан >> лозартан [20]. У кандесартана выявлена минимальная скорость диссоциации комплекса

рецептор + антагонист (кандесартан > олмесартан > телмисартан = EXP3174 > валсартан > ирбесартан >> лозартан [21]. Прочная связь кандесартана с рецептором, по-видимому, опосредуется большим числом связей между лигандом и АТ1-рецептором. Так, у кандесартана описано 4 сайта связывания (Lys199 к TM5, Ser109 к TM3, Asn295 к TM7 иGln257 к TM6), у валсартана – 3 сайта (Lys199 к TM5, Ser109 к TM3 и Asn295 к TM7) и у лозартана – только 2 (Ser109 к TM3 и Asn295 к TM7) [22]. Указанные фармакокинетические особенности кандесартана обуславливают его сверхдлительность действия (до 36 часов), что является важной клинической характеристикой [23].

Преимущество кандесартана над другими антигипертензивными препаратами в снижении утреннего АД выявлены в ряде исследований [23-25]. Так, в исследовании Y. Lascourciere и соавт. [23] приняли участие 268 больных АГ (диастилическое АД (ДАД) в положении сидя 95-110 мм рт. ст., среднее ДАД в период бодрствования по данным суточного мониторинга > 85 мм рт. ст.). После 4-х недельного периода плацебо больные были рандомизированы на приём 8 мг кандесартана, 50 мг лозартана или плацебо, еще через 4 недели дозу антигипертензивных препаратов удвоили у всех пациентов. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили в течение 36 часов после приёма препаратов. Через 2 часа после приёма лекарств уровень САД снизился на 9 мм рт. ст. в группе лозартана и на 13 мм рт. ст. в группе кандесартана. Через 36 часов после приёма исследуемых препаратов уровень САД снизился на 2 и 12 мм рт. ст., соответственно. В результате проведённого исследования обнаружено, что на фоне лечения 8 мг кандесартана уровень как САД (среднедневного, средненочного, среднесуточного и за период 0-36 часов) был достоверно ниже, чем на фоне лечения 50 мг лозартана. Сходные результаты выявлены и после удвоения доз: на фоне лечения 16 мг кандесартана уровень среднедневного, средненочного, среднесуточного САД и САД за период 0-36 часов оказался достоверно ниже, чем на фоне терапии 100мг лозартана [23].

Перспективное, рандомизированное, открытое исследование DOHSAM [24] было проведено с целью оценки влияния кандесартана на уровень АД ранним утром у лиц с АГ. Оно состояло из 2-х частей (протоколов). В первый протокол были отобраны пациенты с уровнем утреннего АД более чем 135/85 мм рт. ст., которые ранее не принимали либо никаких антигипертензивных препаратов, либо кандесартан; им назначили амлодипин 2,5 мг/день (группа амлодипина, n = 22) или кандесартан 4 мг/сут (группа кандесартана, n = 36). Кандесартан или амлодипин назначали тогда, когда не удавалось достичь снижения АД менее 135/85 мм рт. ст. Второй протокол: пациентам с утренним подъёмом АД, которые ранее принимали другие блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) (n = 50), а именно валсартан в дозе 80 мг в сутки, лозартан в дозе 50 мг в сутки, телмисартан в дозе 40 мг в сутки и олмесартан в дозе 20 мг в сутки, меняли схему лечения на кандесартан в дозе 8 мг в сутки. Было обнаружено, что уровень утреннего АД снизился достоверно в группе кандесартана по сравнению с группой амлодипина через 9 и 12 месяцев наблюдения. Переход от других БРА (за исключением олмесартана) к кандесартану позволил добиться достоверного снижения утреннего систолического и диастолического АД через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения [24].



## Список литературы

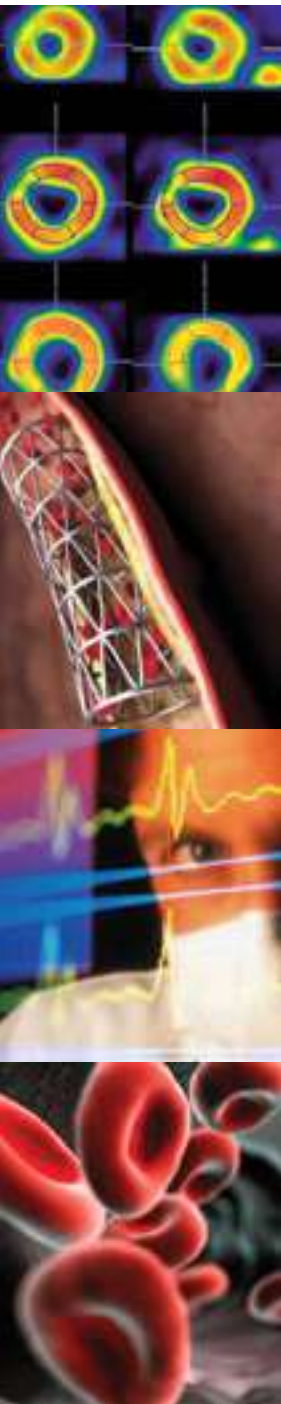
Н. Hasegawa и соавт. [25] провели сходное многоцентровое открытое исследование, в котором участвовали 87 больных с мягкой и умеренной АГ, которые также изначально лечились другими БРА (валсартан в дозе 80 мг в сутки, лозартан в дозе 50 мг в сутки, телмисартан в дозе 40 мг в сутки и олмесартан в дозе 20 мг в сутки). Через 12 недель после перевода их на кандесартан в дозе 8 мг утреннее и оффисное АД достоверно снизились (утреннее АД – 10,1+10,5/-4,5 +8,4 мм рт. ст., оффисное АД – 13,1+17,3/-6,2+11,3 мм рт. ст.). При этом у 42% больных на фоне терапии кандесартаном была достигнута нормализация утреннего АД (<135,85 мм рт. ст.) и у 64,3% пациентов – нормализация оффисного АД (<140/90 мм рт. ст.) [25].

Все имеющиеся преимущества кандесартана в коррекции АД на протяжении суток, в том числе в ранние утренние часы объясняют его большую эффективность в снижении риска развития осложнений, прежде всего инсультов. Это было наглядно продемонстрировано в исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [26]. В данном проспективном рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании приняли участие 4937 больных старшей возрастной группы (70–89 лет) с АГ (исходное АД 160–179/90–99 мм рт. ст.), срок наблюдения составлял 3–5 лет. Терапия, основанная на кандесартане, привела к достоверно более выраженному снижению АД: разница в уровне достигнутого АД между группами составляла 3,2/1,6 мм рт. ст. ( $p < 0,001$  для обоих значений). Поэтому на фоне лечения кандесартаном по сравнению с плацебо выявлено достоверное (на 28%) снижение частоты нефатальных инсультов ( $p = 0,041$ ). Кроме того, отмечена тенденция к снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 11% ( $p = 0,19$ ) и новых случаев сахарного диабета на 20%. В исследовании SCOPE кандесартан показал сходную эффективность по влиянию на риск развития инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти. При лечении кандесартаном достоверно реже возникала необходимость в отмене препарата в связи с появлением побочных эффектов или с плохой переносимостью. Следует обязательно подчеркнуть, что подавляющее большинство больных в группе плацебо (84%) принимали другие антигипертензивные препараты. Таким образом, эффективность кандесартана следует сравнивать не с плацебо, а с преимущественно другой антигипертензивной терапией. Анализ подгруппы больных, которые не принимали дополнительно других антигипертензивных препаратов (только кандесартан по сравнению с плацебо), показал уменьшение частоты возникновения основных сердечно-сосудистых осложнений на 32% ( $p = 0,01$ ).

Таким образом, блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан имеет особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые определяют его особую, отличающуюся от других препаратов этой группы антигипертензивную эффективность в отношении коррекции повышенного АД в ранние утренние часы. Учитывая значимость повышения утреннего АД как дополнительного маркера развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений АГ, данное свойство кандесартана во многом обеспечивает его способность снижать риск осложнений и смертности.

1. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). Системные гипертензии (приложение к журналу Consilium Medicum). 2007; Том 09, № 1: с.3-7
2. Kapiotis S, Jilma B, Quehenberger P, Ruzicka K, Handler S, Speiser W. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. *Circulation* 1997; 96: 19-21.
3. Kaplan N.M. Morning surge in blood pressure. *Circulation* 2003; 107:1347.
4. Dotz C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentration of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. *Hypertension* 1997; 30: 71-76.
5. Brandenberger G., Follenius M., Goichot B., Saini J., Spiegel K., Ehrhart J., Simon C. Twenty-four-profiles of plasma rennin activity in relation to the sleep-wake cycle. *J. Hypertens.* 1994; Vol. 12.: P. 277-283.
6. Peixoto AJ, White WB. Circadian blood pressure: clinical implications based on the pathophysiology of its variability. *Kidney Int.* 2007 May;71(9):855-60.
7. Willich SN. Circadian variation and triggering of cardiovascular events. *Vasc Med.* 1999;4:41–49.
8. Argentino C, Toni D, Rasura M, Violi F, Sacchetti ML, Allegretta A, et al. Circadian variation in the frequency of ischemic stroke. *Stroke* 1990; 21:387–389.
9. Willich SN, Levy D, Rocco MB, Tofler GH, Stone PH, Muller JE. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardiol* 1987; 60: 801-6.
10. Weber MA, Fodera SM. Circadian variations in cardiovascular disease: chronotherapeutic approaches to the management of hypertension. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: 148–155.
11. Willich SN, Lewis M, Lowel H, Arntz HR, Schubert F, Schroder R. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1684–90.
12. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset. A meta-analysis. *Stroke* 1998;29:992–996.
13. Kario K, Shimada K, Pickering TG. Clinical implication of morning blood pressure surge in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;42 Suppl 1:S87-91.
14. Kario K., Pickering T. G., Umeda Y., Hoshida S, Hoshida Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 2003; 107:1401 -1406.
15. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М: Реафарм 2001 ;21, 29-30, 42-43.
16. Stergiou G.S., Vemmos K.N., Pliarchopoulou K.M., Synetos A.G., Roussias L.G., Mountokalakis T.D. Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure, and physical activity. *Stroke* 2002;33:1480-1486.
17. Redón J, Roca-Cusachs A., Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. *Blood Press Monit* 2002;7:111–116.

18. Kario K, Eguchi K, Umeda Y., Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Shimada K, Pickering T G, Schwartz JE. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. *Circulation* 2003;108:72e–73e.
19. Vanderheyden PML. Distinction between surmountable and insurmountable selective AT1 receptor antagonists by use of CHO-K1 cells expressing human angiotensin II AT1 receptors *Br J Pharmacol* 1999;126:1057–65.
20. Le MT, De Backer JP, Hunyady L, Vanderheyden PM, Vauquelin G. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol* 2005; 513 (1–2): 35–45.
21. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
22. Bhuiyan MA, Ishiguro M, Hossain M, Nakamura T, Ozaki M, Miura SI, Nagatomo T. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci* 2009; 85 (3, 4): 136.
23. Lacourciere Y, Asmar R. A comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients. A placebo-controlled, forced titration study. *Am J Hypertens*. 1999;12:1181–1187.
24. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N, Iiwasa M, Oda M, Kida K, Kojima S, Goto N, Goto I, Sugishita F, Takai K, Tanaka R, Hiei K, Minagawa T, Yamamoto N, Watanabe I, Yasue T, Kobayashi H. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22 (Suppl. 1): 29–37.
25. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y, Kubota A, Kobayashi Y, Komuro I. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
26. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A; SCOPE Study Group. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

## ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2015

*VIII Всероссийский форум*

**25 – 27 ноября 2015 г.**

**г. Москва**

*Приём тезисов до 1 октября 2015 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](http://www.cardioweb.ru)*





# ПРЕДИЗИН®

триметазидин



*Восстанавливая  
самое дорогое!*



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8  
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

# МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.М. Намитокон<sup>1</sup>, В.К. Зафираки<sup>1</sup>, Е.Д. Космачева<sup>1</sup>, В.А. Порханов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1» им. проф. С.В. Очаповского

## MEDICAL TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW)

A.M. Namitokov<sup>1</sup>, V.K. Zafiraki<sup>1</sup>, E.D. Kosmacheva<sup>1</sup>, V.A. Porhanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kuban State Medical University of Ministry of Health of the Russia Federation;

<sup>2</sup>Research Institute - Regional Clinical Hospital №1

### АННОТАЦИЯ

Современные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) не отражают особенностей ведения пациентов с некоторыми клинически значимыми сопутствующими патологиями. В обзоре рассмотрены основные спорные и нерешенные вопросы, относящиеся к профилю безопасности применения различных классов препаратов, применяемых для лечения ОКС, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких.

### ABSTRACT

Current recommendations for the treatment of acute coronary syndrome (ACS) do not reflect the features of the management of patients with some of comorbidities. This review is focused on the main questions of safety of different classes of drugs using for the treatment of ASC in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Key words:** acute coronary syndrome, chronic obstructive pulmonary disease.

## Сведения об авторах

### Зафираки

Виталий Константинович

доцент кафедры, к.м.н. терапии №1 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.  
vzaphir@mail.ru, 8-918-133-85-50; 350012, Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Красных Партизан 6/2, ККБ №2 поликлиника СКАЛ.

### Космачева

Елена Дмитриевна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии №1 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России

### Порханов Владимир

Алексеевич

д.м.н., профессор, чл-корр. РАН, главный врач ГБУЗ «Научно-исследовательский институт - Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского»

### Ответственный за связь с редакцией:

Намитокон

Алим Муратович

аспирант кафедры терапии №1 ФПК и ППС, ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.  
arakella@mail.ru; 8-961-531-72-26, 385018, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Юннатов 2/е/1, кв. 15.

На сегодняшний день практически в каждом регионе России имеется, по меньшей мере, один центр, располагающий возможностью проведения экстренного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС). Современные подходы в лечении пациентов зачастую носят

унифицированный характер, что заключается в регулярном обновлении так называемых «гайдлайнов» - своеобразных руководств к действию. В национальных и международных рекомендациях четко прописаны основные алгоритмы ведения больных до, во время и после ЧКВ. Однако в них практически не учитываются и не обсуждаются



особенности назначения тех или иных лекарственных препаратов у пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В результате зачастую складывается ситуация, при которой, например, необоснованно не назначаются бета-адреноблокаторы из опасений усугубления бронхиальной обструкции.

В крупном проспективном мультицентровом исследовании (GulfRACE), проходившем в странах Ближнего Востока в 2007 году, изучалась особенность клинического течения, терапии и прогноз острого коронарного синдрома у больных с ХОБЛ [1]. В исследовании было включено 8167 пациентов, из них 434 имели ХОБЛ. Выяснилось, что больные в группе ХОБЛ реже получали тромболитическую терапию (36,8% против 59,1%), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (5,5% против 11%) и бета-адреноблокаторы (29,3% против 67,1%). Несмотря на более редкое применение тромболитической терапии в группе ХОБЛ, в ней чаще встречались кровотечения, что обусловило более длительное пребывание в стационаре. Надо отметить, что только половина пациентов, наблюдавшихся в исследовании, подверглись хирургическому лечению в виде ЧКВ. Остальным же проводилась консервативная терапия. Более высокую частоту кровотечений в группе ХОБЛ исследователи объясняют приемом большими группами кортикостероидов и бронходилататоров, которые могли, по мнению авторов, взаимодействовать с антитромбоцитарными и антитромботическими препаратами, увеличивая риск кровотечений.

Данные, приводимые Hadi NA et al., демонстрируют существенные различия между имеющимися рекомендациями по ведению больных ОКС и реальной клинической практикой. В нашем обзоре мы попытаемся дать всестороннее освещение спорных вопросов об эффективности и безопасности применения различных групп препаратов для лечения ОКС у пациентов с ХОБЛ.

## Бета-адреноблокаторы

Эффективность и патогенетическая обоснованность применения бета-блокаторов у всех больных ИБС в отсутствие противопоказаний на сегодняшний день не вызывает сомнений. Согласно национальным рекомендациям, бета-блокаторы (БАБ) являются препаратами первой линии наряду с ацетилсалициловой кислотой и статинами как для пациентов со стабильными формами ИБС, так и при инфаркте миокарда [2]. Однако так же хорошо известна роль бета-блокаторов в усугублении бронхиальной обструкции и необходимость их осторожного назначения у данной группы больных [3, 4].

Наличие у больного ХОБЛ, особенно ее тяжелой формы, нередко приводит к формированию у него тахикардии, которая, в свою очередь, ведет к укорочению диастолы и меньшему наполнению коронарных сосудов кровью в каждый сердечный цикл. С учётом имеющейся хронической гипоксемии у наиболее тяжелой категории больных ХОБЛ, можно ожидать особенно неблагоприятного влияния ХОБЛ на течение ОКС в ситуации, когда миокард оказывается наиболее уязвимым: значительная его часть находится в состоянии ишемии и повреждения, в дальнейшем подвергаясь некротизации, а жизнеспособный миокард вынужден нести повышенную нагрузку в тех неблагоприятных условиях, которые создаются при наличии у больного ХОБЛ. Кроме того, ХОБЛ в остром периоде инфаркта миокарда является фактором риска развития нарушений ритма сердца, в

особенности фибрилляции предсердий [5,6]. Принимая во внимание положительные эффекты БАБ на большинство патофизиологических нарушений, возникающих при ОКС, а также результаты крупных клинических исследований, хотя и выполненных в «доинвазивную» эру лечения ОКС, применение данной группы препаратов выглядит вполне обоснованным. За счет снижения ЧСС БАБ улучшают перфузию кардиомиоцитов, снижают их потребность в кислороде, уменьшают риск развития нарушений ритма сердца.

В настоящее время опубликован ряд российских и зарубежных работ о безопасности и эффективности применения бета-блокаторов у пациентов с ХОБЛ и ИБС, в том числе в острый период инфаркта миокарда [7-12]. В большинстве исследований авторы приходят к выводу о необходимости назначения бета-блокаторов с высокой бета-1-селективностью (бисопролол, метопролол, небиволол), а также отмечают необоснованно низкую частоту назначения данной группы препаратов среди пожилых пациентов и пациентов со средне-тяжелой и тяжелой ХОБЛ [12-15]. Ekström MP с соавт. показали способность БАБ снижать смертность у больных ХОБЛ [16]. На основании имеющихся данных можно сделать вывод, что ХОБЛ не является противопоказанием для назначения терапевтических доз бета-блокаторов при отсутствии других причин для их отмены (атриовентрикулярная блокада II и III степени, тяжелая сердечная недостаточность и кардиогенный шок, артериальная гипотензия). Имеются также данные о снижении смертности у пациентов при ОКС, получающих бета-блокаторы [17], что, вероятно, обусловлено снижением риска внезапной аритмической смерти, связанной с ИБС. Наиболее удивительным оказался факт снижения частоты обострений ХОБЛ на фоне лечения бета-блокаторами. Исключение, составляют только пациенты с крайне тяжелой кислородопотребной ХОБЛ, для которых Ekström MP с соавт. доказали увеличение смертности при применении БАБ [16].

Основным опасением, лимитирующим использование БАБ у пациентов с ХОБЛ, является их способность вызывать и/или усиливать бронхообструкцию. Также хорошо известно, что при увеличении дозы препарата происходит потеря кардиоселективных свойств, что может негативно влиять на качество жизни пациентов с ХОБЛ. Выходом из этой проблемы видится более тщательная титрация дозы и регулярный контроль показателей спирометрии (прежде всего, ОФV1).

## Ивабрадин

Учитывая тот факт, что кардиоселективность бета-блокаторов зависит от дозы, и во многом утрачивается при использовании высоких доз, многие исследователи все больше склоняются к возможности безопасного применения ивабрадина у пациентов с ХОБЛ [18;19] с целью урежения ЧСС. В крупных исследованиях «BEAUTIFUL» и «SHIFT» продемонстрирована польза от применения ивабрадина у пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, а также при хронической сердечной недостаточности. Тем не менее, на сегодняшний день острый период инфаркта миокарда является противопоказанием для назначения ивабрадина. В то же время, имеются данные о безопасности и высокой эффективности ивабрадина в острый период инфаркта миокарда [20]. В настоящее время проходит исследование «RIVIERA», целью которого является доказать

снижение частоты неблагоприятных исходов острого инфаркта миокарда при раннем назначении ивабрадина за счет урежения ЧСС [21]. Однако уже сейчас, опираясь на имеющиеся данные, можно рассматривать возможность применения ивабрадина у пациентов не только через 1 месяц от даты инфаркта миокарда, но и в более ранние сроки.

Применение бета-адреноблокаторов у больных с сочетанием ИБС и ХОБЛ осложняется тем, что ХОБЛ требует назначения бета-агонистов, а ИБС - бета-блокаторов. Соответственно, возникает конкуренция за бета-адренорецепторы между назначаемыми препаратами. При назначении ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина отсутствует возможность конкуренции за бета-адренорецепторы. Кроме того, доказана способность ивабрадина препятствовать учащению ЧСС при применении сальбутамола [22]. Продемонстрирована безопасность использования парентеральных форм ивабрадина у пациентов с ОИМ [23]. В недавно проведенном экспериментальном исследовании была выявлена способность ивабрадина снижать частоту желудочковых нарушений ритма сердца во время инфаркта миокарда у крыс [24]. Таким образом, отсутствие влияния ивабрадина на бронхиальную проходимость, тонус периферических сосудов и его метаболическая нейтральность, казалось бы, делают ивабрадин идеальной альтернативой БАБ. Однако, ни одного крупного исследования, в котором были бы продемонстрированы преимущества ивабрадина перед БАБ в отношении его влияния на улучшение клинических исходов ОКС, на сегодняшний день нет. Ивабрадин не обладает свойствами БАБ снижать активность симпатической нервной системы, не является конкурентом адреналина за бета-адренорецепторы и вообще не обладает собственно антиаритмическим эффектом. В настоящий момент продолжается ряд крупных международных исследований с ивабрадином, которые, вероятно, позволят сформулировать новые показания для применения ивабрадина и упрочат его положение среди препаратов, применяемых при лечении ОКС у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее, сегодня мы осознаем возможность применения ивабрадина в качестве дополнительной терапии к БАБ у пациентов с ОКС при невозможности достижения целевых цифр ЧСС за счет проявления сопутствующих эффектов больших доз БАБ (гипотония), либо с целью избежать потери кардиоселективных свойств препаратов и проявления побочных эффектов (бронхообструкции) у пациентов с ХОБЛ. Можно ожидать, что результаты проводимых в настоящее время исследований позволят окончательно вычеркнуть ОКС в качестве противопоказания к назначению ивабрадина.

## Ингибиторы АПФ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) завоевали прочное место среди препаратов первой линии в лечении острого коронарного синдрома [2;25]. В ряде крупных международных исследований доказана способность иАПФ снижать смертность больных ОИМ при их как можно более раннем назначении [26-29].

В последние несколько лет в литературе появляется все больше сведений о положительном влиянии иАПФ на течение ХОБЛ. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе ХОБЛ представляется существенной. Основной акцент при этом делается на процессе фиброза,

который у пациентов с ХОБЛ развивается во многом параллельно с процессом разрушения легочной паренхимы, при участии ангиотензина II, который обладает не только вазоконстрикторным и провоспалительным эффектами, но является также стимулятором процессов фиброза [30] и иммуномодулятором [31]. Фермент, ответственный за его синтез - ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), присутствует в высокой концентрации в легочной ткани [31]. Наличие хронического воспаления, являющегося неотъемлемой составляющей ХОБЛ [32;33], сопровождается, в том числе, активацией РААС [34]. Эффекты действия ангиотензина II проявляются в его ключевой роли в процессах повреждения и апоптоза альвеолярного эндотелия [35;36]. Косвенным доказательством активного участия РААС в процессах легочного фиброза является и факт обнаружения большого количества ангиотензина в биоптатах легких пациентов, страдавших идиопатическим легочным фиброзом. [37]. Таким образом, патогенетическая обоснованность назначения иАПФ для лечения ХОБЛ не только не противоречит логике происходящих при ХОБЛ процессов, но и может оказаться одним из перспективных направлений в деле поиска новых путей профилактики и лечения ХОБЛ. Однако, для целенаправленного применения иАПФ при ХОБЛ необходимо доказать их способность улучшать клинические исходы именно при этом заболевании, а не только при ИБС.

Недавно полученные Petersen H с соавт. результаты говорят о способности иАПФ тормозить снижение ОФВ1 у пациентов с ХОБЛ [38]. Напрашивается смелая гипотеза о способности иАПФ модифицировать течение ХОБЛ. Безусловно, необходимы крупные целенаправленные исследования влияния иАПФ на течение и прогноз ХОБЛ.

Одним из нередких побочных эффектов, ограничивающих широкое применение иАПФ, является сухой кашель. Влияние иАПФ на бронхолегочную систему реализуется за счет накопления брадикинина. Ангиотензинконвертирующий фермент регулирует баланс между физиологически активными медиаторами: увеличивает концентрацию ангиотензина II и одновременно метаболизирует брадикинин, снижая его концентрацию [39]. Большинство исследователей считают, что появление кашля при приеме иАПФ происходит именно благодаря накоплению в эпителии бронхов брадикинина [40-42]. Но способны ли иАПФ усиливать проявления кашля у пациентов с ХОБЛ в большей степени, чем у других больных? Убедительных данных для такого утверждения нет, и можно ожидать, что частота развития сухого кашля в популяции больных ХОБЛ сопоставима с таковой у пациентов без ХОБЛ, а значит опасения данного побочного эффекта не могут служить причиной отказа от назначения иАПФ.

## Двойная антитромбоцитарная терапия

Лечение ОКС предполагает обязательное применение двойной антитромбоцитарной терапии, в особенности, если использована инвазивная стратегия лечения пациента с применением ЧКВ. Согласно современным рекомендациям, пациенты, перенесшие ОКС, аспирин должны принимать неопределенно долго, а блокаторы P2Y12 рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) - до 12 месяцев [43]. Существующая на сегодняшний день внушительная доказательная база не оставляет практикующему врачу сомнений в абсолютной необходимости назначения мощных

и высокоэффективных антитромбоцитарных агентов при терапии ОКС вне зависимости от выбранной стратегии лечения [44-47]. Однако, стремясь снизить риск тромбоза за счет потери функциональной активности тромбоцитов, лечащий врач должен отдавать себе отчет о риске побочных эффектов столь мощной блокады первичного звена гемостаза. В ранее упомянутом исследовании GulfRACE, частота «больших» кровотечений была выше в группе пациентов с ХОБЛ (2,8% против 1%), даже несмотря на то, что в группе ХОБЛ реже применялась тромболитическая терапия [1]. Схожие данные получены в опубликованном в начале 2014 года шведском национальном регистре ОИМ «Swedenheart» [48]. В регистре числилось более 81 тысячи больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Из них 4687 (6%) больных страдали ХОБЛ. В ходе наблюдения в течение 1-го года выяснилось, что пациенты с ХОБЛ чаще достигали первичной конечной точки (смерть от любых причин, повторный инфаркт миокарда, кровотечение, госпитализация по поводу декомпенсации сердечной недостаточности) по сравнению с контрольной группой (24,6% против 13,8%), а риск кровотечения в группе ХОБЛ составил 4,1% в сравнении с 2% в контрольной группе.

С другой стороны, имеются отдельные данные о высокой реактивности тромбоцитов у пациентов с ХОБЛ, подвергшихся ЧКВ [49]; о снижении смертности в течение одного года на фоне приема аспирина и клопидогрела у больных после обострения ХОБЛ [50], а также об улучшении прогноза больных ХОБЛ независимо от наличия ИБС [16]. Подобные противоречия указывают на отсутствие доказанного профиля безопасности при назначении двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ХОБЛ. Каковы возможные причины более высокой частоты кровотечений у данной категории больных? В первую очередь, можно предположить, что обусловленное длительно существующей ХОБЛ персистирующее воспаление [51] приводит к структурным изменениям в стенке артерий подобно тому, как это наблюдается при сахарном диабете. Под влиянием циркулирующих в крови медиаторов воспаления сосудистая стенка теряет свою эластичность, становясь более жесткой, и, возможно, более подверженной повреждению при проведении ЧКВ. Однако наличие подобных особенностей можно предположить лишь у пациентов с длительно текущей тяжелой ХОБЛ. Таким образом, поместив на одну чашу весов соображения о высокой реактивности тромбоцитов и существенной вероятности тромбозов, а на другую – потенциальный риск кровотечения, практикующий врач должен выбрать верную тактику назначения антитромбоцитарных препаратов больным с сочетанием ИБС и ХОБЛ. По-видимому, единственным помощником в достижении золотой середины являются методы лабораторной диагностики, позволяющие вести регулярный мониторинг количественной и качественной функции тромбоцитов. В целом, отказ от назначения комбинации аспирина и блокатора P2Y<sub>12</sub> рецепторов при лечении ОКС у больных с ХОБЛ рутинно не может быть оправдан и должен быть аргументирован в каждом конкретном случае.

## Статины

За последние годы собрана внушительная доказательная база в отношении эффективности и безопасности назначения статинов при ИБС в острый период инфаркта миокарда, в том числе после реваскуляризации миокарда методом ЧКВ [52-55]. Учитывая плейотропные эффекты статинов (прежде всего

противовоспалительный), предполагается патогенетически обоснованным применение статинов у пациентов с ХОБЛ, в том числе, независимо от наличия ИБС [56-58]. Надо отметить, что сама идея применения статинов у пациентов с ХОБЛ является относительно новой. Об этом говорит тот факт, что в крупнейших электронных базах медицинских публикаций практически невозможно найти статьи, посвященные данной тематике, которые были бы датированы ранее, чем 2006 годом: почти все они были опубликованы в течение последних пяти лет. На сегодняшний день на переднем краю научных изысканий в области терапии ХОБЛ находится именно способность статинов модифицировать течение ХОБЛ. При этом в качестве суррогатного критерия эффективности статинов выступает их способность подавлять степень выраженности системного воспалительного ответа, а в качестве твердой конечной точки клинических исследований – снижение частоты обострений ХОБЛ.

Имеются данные о способности симвастатина снижать частоту обострений ХОБЛ [58;59]. В другом крупном исследовании под руководством Wang M.-T., включавшем более 14000 больных ХОБЛ, статины показали способность на 30% снижать риск обострения, что имело дозозависимый эффект [56]. Lahousse L. с соавторами продемонстрировали способность статинов снижать риск смерти пациентов с ХОБЛ в зависимости от степени выраженности системного воспаления, что определялось по уровню С-реактивного белка (СРБ) [60]. Авторы даже пришли к выводу, что именно степень повышения СРБ, а не уровень общего холестерина у пожилых больных ХОБЛ, является основанием для назначения статинов. Neukamт А. и соавт. также исследовали показания для назначения розувастатина у пациентов с ХОБЛ и высоким уровнем СРБ [61]. По их мнению, у больных со стабильной ХОБЛ терапия розувастатином даже в отсутствие на то привычных показаний, ассоциируется со значительным снижением уровня системного воспаления и улучшением эндотелий-зависимой функции сосудов. Доказан класс-эффект статинов в снижении общей смертности у пациентов с ХОБЛ [62].

Таким образом, на сегодняшний день очевидных факторов, лимитирующих кардиолога в назначении статинов у больных с ОКС и ХОБЛ, нет. Более того, при этом можно рассчитывать на сопутствующее улучшение течения ХОБЛ в перспективе более отдаленной, чем госпитальный этап ведения больных ОКС.

Медикаментозная терапия ОКС у пациентов с ХОБЛ представляет собой сложную задачу не только ввиду отсутствия четких рекомендаций по применению тех или иных групп препаратов, но и в силу взаимного отягощения течения каждой из этих патологий. Практикующий врач ежедневно сталкивается с проблемой выбора, взвешивая предполагаемую пользу и возможные побочные эффекты лекарственных средств. В целом, имеющаяся информация свидетельствует о возможности применения основных групп препаратов, применяемых для лечения ОКС (БАБ, иАПФ, статины, антиагреганты), в терапии этого состояния у больных ХОБЛ. Однако остается нерешенным ряд существенных вопросов, возникающих при лечении таких пациентов – в частности, об эффективности и безопасности применения ивабрадина и тромболитиков у больных ХОБЛ в период обострения ИБС, каковым является ОКС. Ответы на эти вопросы возможно получить лишь при проведении специально спланированных для их решения проспективных рандомизированных исследований.



1. Hadi H. A, Zubaid M, Al Mahmeed W et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. April 2010. 33(4). P. 228-235.
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6). Приложение 4.
3. Maksimova LN, Sandomirskii BL. Effect of adrenergic beta receptor blockaders on bronchial patency in ischemic heart disease. *Kardiologiya*. 1978 Apr;18(4):106-109.
4. Хан М. Г. Фармакотерапия в кардиологии. М.: Издательство БИНОМ. 2014. С. 25.
5. Зафираки В. К., Намитков А. М., Космачёва Е. Д., Ромашок Н. Ф. Аритмии сердца в острый период инфаркта миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 5 (140). С. 98-102.
6. Zhang JW, Zhou YJ, Yang Q et al. Impact of chronic obstructive pulmonary diseases on outcomes and hospital days after percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2013 Aug; 64(6):430-434.
7. Marcun S. Beta blockers reduce mortality after myocardial infarct - also in COPD patients. *Praxis (Bern 1994)*. 2014 April 9. № 103 (8). P. 471 -472.
8. J. K. Quint, E. Herrett, K. Bhaskaran et al. Effect of  $\beta$  blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records. *BMJ* 2013; 347.
9. Kargin F, Takir HB, Salturk C, et al. The safety of beta-blocker use in chronic obstructive pulmonary disease patients with respiratory failure in the intensive care unit. *Multidiscip Respir Med*. 2014 Feb 4. 9(1):8.
10. Fr. H Rutten, Rolf H H Groenwold.  $\beta$  blockers for adults with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ* 2013; 347.
11. Short P. M., Lipworth S. I., Elder D. H., et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011 May 10. 342.
12. Egred M., Shaw S., Mohammad B., et al. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM*. 2005. 98(7). 493-497.
13. Chen J, Radford MJ, Wang Y et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1950-1956.
14. Гурова А.Ю., Чаплыгин А.В., Свет А.В. и соавт. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Лечащий врач*. 2012. №2
15. Çamsari A, Arıkan S, Avan C et al. Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Vessels*. 2003;18:188-192.
16. Ekström MP, Hermansson AB, Ström KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease: a time-dependent analysis [J]. *Am j Respir Critl Care Med*. 2013;187(7):715-720
17. Short PM, Lipworth SI, Elder DH et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011; 342:d2549
18. Комлев А. Д., Кузьяев А. И., Ласкин Г. М. и др. Влияние блокатора If-каналов ивабрадина на показатели функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких в период стабильного течения заболевания. *Терапевтический архив*. 2010. №3. С. 23-25.
19. Majewski S, Slomka S, Zielinska-Wyderkiewicz E et al. Heart rate-lowering efficacy and respiratory safety of ivabradine in patients with obstructive airway disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012 Jun 1;12(3):179-188.
20. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И и др. Эффективность и безопасность раннего применения ингибитора If-каналов ивабрадина у больных с острым Q-инфарктом миокарда с синусовой тахикардией на фоне терапии блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов. *Украинский медицинский журнал*. 2012 №1 (87)
21. Dominguez-Rodriguez A, Fard SS, Abreu-Gonzalez P et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of ivabradine in patients with acute coronary syndrome: effects of the If current inhibitor ivabradine on reduction of inflammation markers in patients with acute coronary syndrome--RIVIERA trial study design and rationale. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:243-247.
22. Zulkarneev R, Zagidullin N, Abdrahmanova G et al. Ivabradine prevents heart rate acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease after salbutamol inhalation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2012 Apr 16;5(4):398-404.
23. Steg P, Lopez-de-S E, Schiele F, et al. VIVIFY (eValuation of the IntraVenous If inhibitor ivabradine after ST segment elevation myocardial infarction) investigators. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:270-279.
24. Mackiewicz U, Gerges JY, Chu S et al. Ivabradine protects against ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction in the rat. *J Cell Physiol*. 2014 Jun;229(6):813-823.
25. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007;6 (8), Приложение 1
26. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Circulation*. 1998;97:2202-2212.
27. Borghi C, Cicero AFG, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: The SMILE Study. *Vascular Health and Risk Management*. 2008;4:665-671.
28. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin. Systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1801-1807.
29. Goa KL, Balfour JA, Zuanetti G. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in the early management of acute myocardial infarction. *Drugs*. 1996;52(4):564-588.
30. Дряпкина О.М. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и



- фиброз: гепатокардиальные связи. Ліки України . - 2012. № 5. С. 56-60.
31. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18:3506–3515.
  32. Paone G, Conti V, Biondi-Zoccai G et al. Long-term home noninvasive mechanical ventilation increases systemic inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:503145.
  33. Foschino Barbaro MP., Carpagnano GE., Spanevello A., Cagnazzo MG., and Barnes PJ.. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Immunopathol Pharmacol*20: 2007;20(4).753–763.
  34. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):315–322.
  35. Barnes PJ, Celli BR: Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009, 33:1165-1185.
  36. Wosten-van Asperen RM, Lutter R, Haitsma JJ et al. ACE mediates ventilator-induced lung injury in rats via angiotensin II but not bradykinin. *Eur Respir J* 2008, 31:363-371.
  37. Li X., Molina-Molina M., Abdul-Hafez A. et al Extravascular sources of lung angiotensin peptide synthesis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol*. 2006;291, L887-L895
  38. Petersen H, Sood A, Meek PM et al. Rapid lung function decline in smokers is a risk factor for COPD and is attenuated by angiotensin-converting enzyme inhibitor use. *Chest*. 2014 Apr;145(4):695-703.
  39. Архипов В.В. Применение иАПФ при бронхообструктивных заболеваниях: безопасность и нежелательные лекарственные реакции. *Качественная клиническая практика*. 2003, №2. стр. 101-107.
  40. Sebastian J.L., McKinney W.P., Kaufman J., Young M.J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: prevalence in an outpatient medical clinic population. *Chest*. 1991; 99: 36–39.
  41. Israili Z.H., Hall W.D. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Ann Intern Med*. 1992; 117: 234–242.
  42. Simon S.R., Black H.R., Moser M., Berland W.E. Cough and ACE inhibitors. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1698–1700.
  43. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32, 2999–3054.
  44. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233–1243
  45. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931–938.
  46. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
  47. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. *Circulation* 2007;116:2923–2932.
  48. Andell P, Koul S, Martinsson A. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on morbidity and mortality after myocardial infarction. *Open Heart*. 2014 Feb 3;1(1):e000002.
  49. Campo G, Pavaiani R, Pollina A et al. On-treatment platelet reactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Thorax*. 2014 Jan;69(1):80-81.
  50. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A role for antiplatelet therapy? *Thorax*. 2014;69:609–615.
  51. Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(1):93–102.
  52. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2014 May 15;113(10):1753-1764.
  53. Kaul U, Varma J, Kahali D et al. Post-marketing study of clinical experience of atorvastatin 80 mg vs 40 mg in Indian patients with acute coronary syndrome- a randomized, multi-centre study (CURE-ACS). *J Assoc Physicians India*. 2013; 61(2):97-101.
  54. Lin X, Ma A, Zhang W. Cardioprotective Effects of Atorvastatin plus Trimetazidine in Percutaneous Coronary Intervention. *Pak J Med Sci*. 2013 Apr;29(2):545-548.
  55. Liu Y, Su Q, Li L. Efficacy of short-term high-dose atorvastatin pretreatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Clin Cardiol*. 2013 Dec;36(12): E41-48.
  56. Wang MT, Lo YW, Tsai CL, Chang LC, Malone DC, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization. *Am J Med*. 2013. 126: 598–606 e592
  57. Young RP, Hopkins RJ. Statins reduce respiratory complications of COPD. *Am J Med*. 2014 Jan;127(1): e7.
  58. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, Albert RK, Bailey WC, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med*. 2014; 370:2201–2210.
  59. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2015 Jan;70(1):33-40.
  60. Lahousse L, Loth DW, Joos GF. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Apr;26(2):212-217.
  61. Neukamm A, Høiseth AD, Einvik G. Rosuvastatin treatment in stable chronic obstructive pulmonary disease (RODEO): a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2015;278(1):59-67.
  62. Horita N, Miyazawa N, Kojima R. Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Respir Res*. 2014;15:80.

# СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ СЕРДЦА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (ПО МАТЕРИАЛАМ XXXIII КОНФЕРЕНЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ СЕКЦИИ МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПО ИЗУЧЕНИЮ СЕРДЦА)

В.И. Капелько

Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

## CURRENT STATE OF EXPERIMENTAL HEART RESEARCH (PROCEEDINGS OF THE XXXIII CONFERENCE OF THE EUROPEAN SECTION OF THE INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART RESEARCH)

V.I. Kapelko

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex of the Ministry of Healthcare, Moscow, Russian Federation

### Сведения об авторах

**Ответственный за связь  
с редакцией:  
Капелько  
Валерий Игнатьевич**

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории экспериментальной патологии сердца, Институт экспериментальной кардиологии, ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства Здравоохранения РФ.  
v.kapelko@mail.cardio.ru, 8 495 414 67 54; 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

Ежегодная конференция Международного общества изучения сердца (МОИС) состоялась в этом году в Бордо 1-4 июля. Конференция не имеет строгих рамок, среди участников было немало представителей США, Китая, были представители Аргентины, Южной Африки, Новой Зеландии и пр. Главным организатором конференции был P.Dos Santos. Конференция проходила в старинных зданиях университета. Были пленарные и секционные доклады, а также постеры. Данный обзор не претендует на всестороннее освещение материалов, во-первых, потому, что секционные доклады проходили одновременно в трёх аудиториях, и, во-вторых, потому, что далеко не все докладчики представили тезисы. Основное внимание было уделено изучению кардиомиоцитов как в норме, так и при патологии с применением разнообразных методов исследования, но были также доклады по различной патологии сердца, а также экспериментальной терапии.

#### Кардиомиоциты

В настоящее время утвердилась парадигма, постулирующая наличие тесной структурной связи между сарколеммой (Т-тубулами), контактными саркоплазматическим ретикулумом (СР) и митохондриями. Ионы  $Ca^{++}$  являются не только регулятором сокращения, но также и функции митохондрий и ядра. Поэтому регуляция транспорта  $Ca^{++}$  представляет исключительное значение для всех функций кардиомиоцита.

#### Транспорт $Ca^{++}$

В этом разделе основополагающей была часовая лекция J.Lederer (Baltimore, USA), посвящённая механизмам, определяющим выход  $Ca^{++}$  из СР. Его лаборатория работала на изолированных кардиомиоцитах, причём установка позволяла растягивать как целый кардиомиоцит, так и его небольшую часть. Известно, что в покоящихся, нестимулируемых кардиомиоцитах при наличии флуоресцентного индикатора постоянно наблюдаются «вспышки» (sparks), обусловленные спонтанным выходом малых порций  $Ca^{++}$  из СР. Они возникают в разных частях кардиомиоцитов, но усиливаются при растяжении, причём только в растягиваемых участках саркомеров. Выяснилось, что их частота не меняется ни при блокаде  $Ca^{++}$ -каналов, ни  $Na^{+}$ - $Ca^{++}$  обменника, ни при блокаде образования нитроксида. Но этот феномен полностью исчезает при блокаде  $NOX2$  – встроенного в мембрану фермента, образующего супероксид с трансформацией  $NADH$  в  $NAD^{+}$ . Скорость образования активных форм кислорода (АФК) максимальна уже сразу после начала быстрого растяжения, причём есть соответствие между степенью растяжения и величиной или скоростью образования АФК. Авторы полагают, что образование АФК в кардиомиоцитах в ответ на растяжение является постоянным и обязательным компонентом физиологической реакции, позволяющей синхронизировать выброс  $Ca^{++}$  из СР и модулировать его величину. Однако в патологических условиях избыточное образование АФК может запускать аритмогенные  $Ca^{++}$ -волны.

Важные гендерные различия в механизме сопряжения возбуждения и сокращения кардиомиоцитов были найдены Susan Howlett (Halifax, Canada). Изучая кардиомиоциты крыс и мышей с применением техники фиксации напряжения, регистрации входящего  $Ca^{++}$  тока, колебаний  $Ca^{++}$  в миоплазме (фура-2) и регистрации ненагруженного укорочения кардиомиоцитов, она установила, что у самок спонтанное высвобождение  $Ca^{++}$  из CP ( $Ca^{++}$  спарки), сокращение кардиомиоцитов и  $Ca^{++}$  сигнал были меньше, чем в кардиомиоцитах от самцов. При этом величина входящего  $Ca^{++}$  тока и содержание  $Ca^{++}$  в CP были одинаковы. Кардиомиоциты самок отличались сниженным уровнем отношения цАМФ к протеинкиназе А и повышенной активностью фосфодиэстеразы 4, разрушающей цАМФ. Ингибирование протеинкиназы А устраняло различия. Таким образом, механизм сопряжения возбуждения и сокращения в кардиомиоцитах самок работает на сниженном уровне. Задавшись вопросом о причине такого различия, автор предположила участие эстрогена. Для проверки этой гипотезы была выполнена операция по удалению яичников. У оперированных все показатели  $Ca^{++}$  транспорта повышались по сравнению с ложнооперированными, и различие снималось ингибированием протеинкиназы А. Следовательно, эстроген подавляет цАМФ-индуцированное повышение проницаемости RyR2, сохраняя кальций-транспортную активность на сниженном уровне. Выключение данного механизма при менопаузе создаёт условия для повышенного спонтанного высвобождения  $Ca^{++}$  из CP и тем самым повышает риск сердечных заболеваний.

J-S. Hulot (Paris, France) представил данные о новом белке, участвующем в транспорте  $Ca^{++}$  – STIM-1 (stromal interaction molecule). Белок встроен в мембрану CP и может активировать образование в плазматической мембране чувствительных к  $Ca^{++}$  каналов (Orai 1-3). Полагают, что таким образом при снижении запасов  $Ca^{++}$  в CP может быть активировано их пополнение извне.

D.Bers (Davis, USA) привлёк внимание к мало изученному действию  $Ca^{++}$  на ядро кардиомиоцитов. Он выяснил, что вход  $Ca^{++}$  в ядро пропорционален диастолической концентрации  $Ca^{++}$ . В ядре  $Ca^{++}$  активирует транскрипцию через кальциневрин и CAMKII и таким образом участвует в процессе развития гипертрофии. Следует отметить, что пул  $Ca^{++}$  в ядре изменяется медленно и не подвержен колебаниям при изменении величины  $Ca^{++}$  пиков.

## Сигнальные пути

L.Bertrand (Brussel, Belgium) осветил роль AMP киназы (AMPK), в регуляции метаболизма кардиомиоцитов. AMPK участвует в регуляции процессов синтеза, аутофагии, клеточной дифференцировки и инсулиновой резистентности. Её активация происходит закономерно при ишемии, когда требуется остановить анаболические процессы и активировать катаболические, например, активировать анаэробный гликолиз. В процессах внутриклеточной сигнализации, когда требуется локализовать внутриклеточные мессенджеры в данном участке, видную роль играют А-киназные якорные белки (D.Diviani, Losanne, Switzerland). В реализации ряда полезных для организма эффектов, таких как ограничение питания или действие ресвератрола, содержащегося в красном вине, принимает активное участие сиртуин1 – член семьи гистон/белковых ацетилаз (A.Garnier, Chatenay-Malabrie, France).

## Митохондрии

Изучению строения и функции митохондрий было посвящено специальное заседание. Митохондрии в кардиомиоцитах содержат около 1000 белков и отличаются друг от друга по метаболизму и функции в зависимости от места их локализации. Различают субсарколеммальные, интерфибрилярные и перинуклеарные митохондрии. Ультраструктурные исследования выявили, что митохондрии тесно контактируют с мембранами CP и ядра. Наиболее высоким содержанием белков (около 50% всего пула) и высокой скоростью синтеза белков отличаются субсарколеммальные митохондрии (R.Schulz, Giessen, Germany). Некоторые белки, например коннексин43, экспрессированы только в них. Эти митохондрии отличаются повышенной чувствительностью к физическим нагрузкам и к окислительному стрессу (T.Doenst, Iena, Germany). Интерфибрилярные митохондрии отличаются наиболее высокой скоростью дыхания и синтеза АТФ, что вполне объяснимо необходимостью поставлять большие количества АТФ в саркомеры. Поэтому они в большей степени изменяются при большинстве патологий, частности, при гипертрофии сердца.

Тесный контакт этих митохондрий с CP облегчает возможность ионам  $Ca^{++}$  регулировать синтез АТФ и образование АФК (M.Ruiz-Meana, Barselona, Spain) через посредство кальциевого унипорта MCU (E.Murphey, Bethesda, USA). Образование АФК определяется в первую очередь потребностью клеток в энергии и мембранным потенциалом (D.Detaillet, Bordeaux, France), который в свою очередь зависит от редокс-состояния клетки. Нитрозилирование белков митохондрий снижает образование АФК и способствует кардиопротекции. Напротив, при старении снижается поглощение  $Ca^{++}$  митохондриями и усиливается выработка АФК.

Открытое Л.Е. Бакеевой и В.Г. Цыплёковой слияние митохондрий с образованием гигантских митохондрий [1] было встречено с изрядным скепсисом, но сейчас уже не вызывает удивления. Выяснен механизм слияния внешних мембран, в нём принимают участие два белка – митофузины (MFN1 и MFN2). Искусственное устранение этих белков сопровождается уменьшением выработки АТФ, развитием ДКМП. А.Mourier и коллеги из нескольких стран выяснили, что устранение MFN2 снижает содержание коэнзима Q и вызывает нарушение работы электронно-транспортной цепи.

Митохондрии являются не только «энергетическими станциями» клеток, они также могут запускать процесс апоптоза в случае большого накопления АФК или фатальных повреждений ДНК. Регулятором состояния проницаемости внешней мембраны митохондрий, повышение которой ведёт к их гибели, являются белки BCL-2, а противодействуют им и являются антиапоптотическими белки MCL-1 (A.Gustaffson, San-Diego, USA).

## Миофибриллы

Сокращение миофибрилл регулируется концентрацией  $Ca^{++}$  в миоплазме и чувствительностью кальций-рецептивного белка тропонина С к  $Ca^{++}$ . Обнаружены молекулы, способные повысить кальциевую чувствительность миофибрилл, они получили название «кальциевые сенситайзеры». С.Maack (Gamburg, Germany) сообщил, что в опытах на изолированном волокне кальциевый сенситайзер EMD 57033

уменьшил диастолическую длину саркомера всего на 2%, но зато увеличил систолическое укорочение в 2,5 раза. Это соответствует известному феномену облегчения развития силы при повышении диастолической упругости. Параллельно наблюдали увеличение окисления NADPH на 20%. Ещё большее окисление NADPH вместе с возрастанием уровня  $H_2O_2$  наблюдали при стимуляции волокна с возрастающей частотой вкупе с добавлением изопроterenоло. Источником этого был попадание в митохондрии  $Ca^{++}$ , потому что ингибитор  $Na^+-Ca^{++}$  транспорта предотвращал эти изменения.

Известно, что кальциевая чувствительность миофибрилл повышается при мутациях тропонина Т или С, что ведёт к гипертрофической кардиомиопатии. Соответственно облегчается развитие силы, но возрастает диастолическая упругость миокарда, затрудняющая наполнение желудочка – возникает диастолическая дисфункция. При этом, как показала J. van der Velden (Amsterdam, Netherlands), на единицу развития силы миофибриллами требуется повышенный расход АТФ, т.е. снижается эффективность работы миокарда.

Кальциевая чувствительность также повышается, если в миофибриллах снижается уровень АТФ. При этом концентрация АДФ в миофибриллах растёт (V. Seguiera, Utrecht, Netherlands), в результате часть актомиозиновых мостиков остаются неразмкнутыми, что может выражаться в контрактуре миокарда. В реальных условиях такое повышение возможно либо при ограничении синтеза АТФ, либо при блокаде креатинфосфокиназы, преобразующей АДФ в АТФ в миофибриллах. Последний аспект был детально исследован уже более 20 лет назад в опытах на миокардиальных волокнах с гиперпроницаемой сарколеммой [2], в которых было показано, что именно наличие достаточного количества фосфокреатина, а не АТФ является фактором, определяющим расслабление волокон. Новинкой в докладе Seguiera стали сведения о повышении уровня АДФ в миокарде больных с ХСН на 80%, при этом содержание АТФ было снижено приблизительно на 20%, в то время как содержание фосфокреатина – на 80%. Таким образом, нарушение энергетического обмена закономерно ведёт к повышению диастолической упругости миокарда, что облегчает развитие силы, но затрудняет расслабление и растяжение миокарда.

В последние годы всё большее внимание экспериментаторов привлекает титин – наибольший белок кардиомиоцитов. Его пружиноподобная структура располагается в каждой половине саркомера между линиями Z и M, сжимается при укорочении саркомера, а после завершения сокращения титин распрямляется и восстанавливает прежнее расстояние между линиями Z и M, поддерживая ширину диска I. Именно титин определяет пассивное сопротивление саркомеров при растяжении. Как известно, титин экспрессируется в двух формах – N2B и N2BA. Первая форма присутствует в скелетных мышцах и отличается повышенной упругостью. В миокарде преобладает менее упругая форма 2BA, и соотношение N2BA/N2B положительно. Превалирование формы N2BA объясняется необходимостью обеспечить растяжение саркомеров миокарда, что в скелетной мышце является излишним, так как эти мышцы не изменяют свою исходную длину. Более подробные сведения изложены в обзоре [3]. Известно также, что фосфорилирование титина протеинкиназами А или G увеличивает податливость миокарда.

W.A. Linke (Göttingen, Germany), в течение ряда лет являющийся лидером по изучению титина, продемонстрировал новые данные, согласно которым фосфорилирование титина

происходит не только под влиянием протеинкиназ А и G, но также и кальций-кальмодулинкиназы (CaMKII). Дефосфорилирование титина осуществляется протеинфосфатазами. Важными являются сведения о том, что под влиянием окисления ( $0,1 \text{ mM } H_2O_2$ ) в молекуле титина образуются дисульфидные связи, в результате упругость молекулы возрастает, а глутатионилирование молекулы снижает её.

Наряду с титином диастолическая упругость миокарда определяется также содержанием коллагена. При этом важно не просто количество коллагена в миокарде, но и его качественный состав, как показал J. Dias (Pamplona, Spain). Под влиянием гликированных продуктов молекулы коллагена образуют между собой ковалентные связи, и они становятся очень стойкими, резистентными к действию металлопротеиназ.

Дефосфорилирование титина и/или повышение содержания коллагена в миокарде (фиброз) являются необходимыми признаками диастолической сердечной недостаточности (ДСН). Дилатационная кардиомиопатия значительно отличается от ДСН по параметрам титина и фиброза (I. Bollen, Amsterdam, Netherlands) – соотношение N2BA/N2B, характеризующее преобладание более растяжимой формы титина, было повышено при ДКМП, что способствует растяжению камеры желудочка, но зато степень фиброза была гораздо больше, что очевидно необходимо для предотвращения чрезмерного растяжения.

Известно, что у бегунов, переносящих длительные тяжёлые нагрузки – стайеров, марафонцев – нередко возникает ДСН. O. Cazorla (Montpellier, France) и A. Kleindienst из той же лаборатории представили интересную модель для исследования этого феномена. Крыс заставляли бегать со скоростью 65% от максимальной в течение 3 часов 5 дней в неделю. В результате таких чрезмерных нагрузок при ЭхоКГ исследовании было установлено, что соотношение E/A, характеризующее скорость быстрого наполнения ЛЖ, снижалось вдвое, что свидетельствует о повышенной диастолической упругости ЛЖ. Фракционное укорочение желудочка при этом сохранялось нормальным. Эти изменения сохранялись и при изоляции сердца – развиваемое давление и максимальная скорость его развития были нормальными, но скорость падения давления была снижена, а константа скорости падения давления повышена. На изолированных ненагруженных кардиомиоцитах наблюдали повышенное укорочение при нормальном удлинении. При этом амплитуда  $Ca^{++}$  сигнала была снижена, но диастолический уровень  $Ca^{++}$  и константа его удаления из миоплазмы были нормальными. Причиной усиленного укорочения была повышенная кальциевая чувствительность миофибрилл. Реакция на изопроterenол была нормальной – снижение кальциевой чувствительности, одинаковый прирост силы.

Подводя итог исследованию причин повышенной диастолической упругости миокарда, следует перечислить основные определяющие её факторы: кальциевая чувствительность миофибрилл, концентрация АДФ в миофибриллах, степень фосфорилирования титина, и повышение содержания коллагена (фиброз миокарда). Все эти факторы могут в той или иной степени превалировать в различных патологических ситуациях (гипоксия, гипертрофия, постинфарктный кардиосклероз, кардиомиопатия), но в физиологических условиях основным детерминантом диастолической упругости миокарда является состояние фосфорилирования молекул титина.



## Сердце

S. Lehnart (Göttingen, Germany) применил электронную микроскопию с повышенной разрешающей способностью для изучения механизма сопряжения возбуждения с сокращением в мышце предсердий. Ему удалось обнаружить инвагинации сарколеммы внутрь волокна, но, в отличие от миокарда желудочка, в предсердии эти инвагинации расположены не поперёк, а вдоль волокна, причём в центральной его части. К этим тубулам тесно примыкает контактный CP, отличающийся от CP в других участках клетки повышенной активацией протеинкиназы A, это облегчает высвобождение  $Ca^{++}$  в ответ на деполяризацию мембраны. Но при действии изопроterenолола протеинкиназа A активируется повсеместно, и это синхронизирует выброс  $Ca^{++}$  и усиливает сокращение предсердия.

Ценная в методологическом плане работа была выполнена в Kings College (London) и была представлена D. Aksentiev. Произведение развиваемого давления и частоты сокращений (т.н. «двойное произведение») часто используют как детерминант поглощения кислорода миокардом, и это справедливо для сердец крупных млекопитающих, в том числе человека. Но для миокарда крыс и мышей, наиболее часто используемых в физиологических опытах, эта ситуация оказывается иной в связи с наличием «обратной лестницы» – снижения силы сокращений при увеличении их частоты. В работе на изолированном изоволюмическом сердце крыс было убедительно показано, что, хотя поглощение кислорода возрастает при увеличении частоты, оно не соответствует приросту двойного произведения. Вариации субстратов и добавление изопроterenолола только немного модулировали это соотношение, но принципиально не изменили его. Таким образом, интерпретация результатов, получаемых в опытах на сердцах крыс и мышей, должна быть осторожной в плане перехода от физиологических данных к метаболическим.

Также ценной в практическом плане была другая работа из этого учреждения, представленная M. Shattock. Изучаемая им проблема представляет серьёзную опасность – ежегодно в мире регистрируется около полумиллиона смертей, связанных с нырянием, и при этом 21% из них приходится на людей, регулярно занимающиеся плаванием и нырянием. Причина смерти – тахисистолия и фибрилляция желудочков, обусловленные конфликтом влияний симпатической и парасимпатической систем. Дело в том, что физическая работа при нырянии и погружение тела, а особенно лица, в холодную воду вызывают симпатическую активацию – учащение ритма сердца и сужение периферических сосудов, в то время как необходимость задержки дыхания и экономного расходования энергоресурсов при нырянии связана с активацией парасимпатической системы. В результате тахикардия быстро сменяется брадикардией, но у человека не происходит соответствующего удлинения интервала QT – он остаётся укороченным. Возникающие при этом эпизоды более частых возбуждений на фоне укороченного рефрактерного периода создают условия для развития аритмий, которые действительно возникают у 60-80% здоровых добровольцев, внезапно погружённых в холодную воду. Интересно отметить, что у дельфинов, генетически приспособленных к длительному нырянию, интервал QT изменяется пропорционально частоте возбуждений, хотя аритмии у них всё равно возникают в периоды усиленной работы. Очевидно, не сам факт возникновения аритмии,

а наличие сопутствующих отягчающих факторов – гипертрофии, ИБС, приёма некоторых лекарств, алкоголя и прочих факторов, снижающих адаптивные возможности сердца, может спровоцировать летальную аритмию. Эти материалы ещё раз подтверждают справедливость давних рекомендаций, запрещающих нырять в «разгорячённом» состоянии. Даже спортсмены-пловцы перед прыжком в воду в бассейне смачивают лицо и брызгают на тело воду, чтобы разница была не столь значительной.

Клеточную основу таких аритмий представляет нарушения  $Ca^{++}$  транспорта – хаотичное высвобождение  $Ca^{++}$  из CP, обусловленное, в частности, избыточной активацией протеинкиназы A и CaMKII, а также развитием окислительного и нитрозилового стресса при симпатической активации (E. Niggli, Bern, Switzerland). Именно катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия является частой причиной внезапной смерти у молодых людей. В её основе лежит мутация воротного кальциевого белка RyR2 (A. M. Gomez, Chatenay-Malabrie, France). Аритмия возникает при мутации этого белка, причём мутации могут возникать как в C-, так и в N-конце белка. В результате  $Ca^{++}$  хуже удерживается в CP, происходит его утечка, увеличивается количество  $Ca^{++}$ , выделяемого при спарке, и это создаёт очаги спонтанного возбуждения. Исследования с применением техники пэтч-клампа показали высокую частоту задержанных постдеполяризаций при адренергической стимуляции.

Адренергический стресс лежит в основе 80% внезапной смерти у мужчин (S. Harding, London, England). У женщин в период менопаузы при адренергическом стрессе также возникают аритмии и развивается синдром Takotsubo, получивший название из-за своеобразной формы левого желудочка, характеризующейся расширением верхушечной части вследствие её гипокинезии. Показано вовлечение бета2-адренорецепторов, причём блокада прекращает аритмии и устраняет риск внезапной смерти. Выяснилось, что развитие синдрома у женщин, вышедших из детородного возраста, обусловлено исключением эстроген-зависимых защитных механизмов.

Аквапорины – класс белков с повышенной проницаемостью к воде – играют существенную роль в почках, головном мозге, различных железах. Они также присутствуют в миокарде, выделено несколько белков (аквапорин-1, -4, -7), их роль состоит в проведении молекул воды через эндотелиальную мембрану (A. Rutkowsky, Oslo, Norway). Их состояние регулируется факторами окружающей среды, оно изменяется при ишемии-реперфузии миокарда. Однако искусственное устранение этих белков не вызвало заметных изменений структуры и функции сердца, что вероятно объясняется высокой адаптивной способностью растущего сердца.

## Экспериментальная терапия

Диастолическая сердечная недостаточность (ДСН) с сохранённой фракцией выброса является частым проявлением таких заболеваний как гипертония, диабет и ожирение. Ряд мультицентровых исследований с попытками найти нужное средство терапии не дал положительных результатов. В связи с этим делаются разнообразные попытки воздействия на перечисленные выше факторы, определяющие диастолическую упругость миокарда.

Наиболее перспективными представляются воздействия на степень фосфорилирования титина. При ДСН

фосфорилирование титина снижено из-за сниженной активности протеинкиназы G, в то время как активность фосфодиэстеразы повышена, поэтому силденафил, ингибирующий её, снижает упругость миокарда, таким же эффектом обладает мозговой натрийуретический пептид (N.Hamdani, Amsterdam, Netherlands). В работе на изолированном волокне S.J.Sollie с коллегами (Oslo, Norway) выяснила, что натрийуретические пептиды BNP и CNP, действуя через разные рецепторы, повышают активность цГМФ и фосфорилирование титина, причём CNP действовал сильнее. В отличие от предшествовавшей работы фосфорилирование титина не изменялось при ингибировании фосфодиэстеразы различными ингибиторами. В условиях электрической стимуляции и умеренного растяжения кардиомиоцитов только CNP достоверно снижал пассивное напряжение примерно на 25%. Авторы полагают, что использование CNP для терапии диастолической сердечной недостаточности является перспективным.

Попытки использовать нитрит или нитрат для снижения токсичности антрациклинов применили H.Jansova с коллегами (Prague, Czech Republic). Ни нитрат, ни нитрит в низкой дозе не смогли повлиять на кардиотоксичность, лишь нитрит в высокой дозе способствовал дожитию всех животных до контрольного срока, но кардиопротективный эффект был минимален. Основываясь на том, что дексразоксан является единственным клинически эффективным средством снижения кардиотоксичности доксорубицина, A.Jirkowska-Vavrova из того же коллектива использовали его метаболит ADR925, обладающий ЭДТА-подобными свойствами, для уменьшения кардиотоксичности даунорубицина на культуре неонатальных кардиомиоцитов. Хотя ADR925 успешно проникал через сарколемму и связывал ионы Fe<sup>++</sup>, он не оказал защитного действия, в отличие от дексразоксана.

Роль АФК в формировании патологии сердца и в частности ДСН является общепризнанной. N.Kaludercic (Padova, Italy) сообщила, что одним из производителей АФК является моноаминоксидаза – фермент, локализующийся во внешней мембране митохондрий и окисляющий биогенные амины с образованием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. При диабетической кардиомиопатии с помощью обработки MPT сканов выявили отчётливое повышение диастолической упругости миокарда в сочетании с повышенным накоплением АФК, а ингибирование активности моноаминоксидазы уменьшало оба параметра. Применение известного антиоксиданта NAC также снизило диастолическую упругость и улучшило расслабление изолированного сердца (O.Cazorla). Forkink (Glasgo, Scotland) сообщил о предотвращении развития ДСН при экспериментальном диабете под влиянием антигликирующего средства MitoGamide – дикарбонильного скэвнджера, проникающего в митохондрии благодаря наличию в молекуле иона трифенилфосфония. Этот препарат, даваемый ежедневно (1-20 мг/кг) в течение 3 месяцев, не повлиял на вес мышей, уровень глюкозы, количество гликированного гемоглобина и функциональные параметры сердца, но достоверно снизил диастолическую упругость миокарда, рассчитываемую по MPT-сканам.

Содержание коллагена в миокарде больных ДСН повышено. В некоторых клинических исследованиях показано, что петлевые диуретики фуросемид и торасемид способны уменьшить степень фиброза, но только торасемид снижал диастолическую упругость миокарда и количество ковалентных связей в коллагене. При острой сердечной

недостаточности или обострении ХСН способом терапии могут быть кальциевые синсетайзеры (Z.Rapp, Debrecen, Hungary). К числу таких веществ относится левосимендан, однако их применение при ХСН нежелательно в виду усугубления ДСН.

Несколько сообщений было посвящено изучению механизма защитного эффекта удалённого прекардионирования. P.Kleinbongard (Essen, Germany) сообщил о применении **удалённого прекардионирования** при подкожной или хирургической коронарной реваскуляризации. Однако должный эффект возникал не всегда. Например, смена наркоза с изофлурана на пропофол значительно уменьшала защитное действие удалённого прекардионирования. Также некоторые препараты могут изменить эффект, так, применение бета-адреноблокаторов или сульфонилмочевины снижает эффект прекардионирования, в то время как статины увеличивают его, а нитроглицерин не влиял на эффект. Одним из потенциальных медиаторов эффекта может быть нитроксид, обильно выделяемый эндотелиальной синтазой при реперфузии конечности. В миокард он попадает в виде нитритов, где он может превращаться в нитроксид миоглобином, и последующее нитрозилирование белков митохондрий снижает интенсивность дыхания, уменьшает образование АФК и размер инфаркта (T.Rassaf, Dusseldorf, Germany). Плазма волонтеров, подвергнутых кратковременной ишемии руки, оказывала защитный эффект при ишемии-реперфузии изолированного сердца крысы.

К применению **стволовых клеток** для репарации повреждённого миокарда внимание по-прежнему не спадает, этому аспекту было посвящено два заседания. Но достижения в этой области пока относительно скромные. Возлагавшиеся ранее большие надежды на собственные прогениторные клетки миокарда не оправдались, и это понятно – ведь эти клетки находятся в очень небольшом количестве и предназначены для замещения отдельных кардиомиоцитов. В очаге инфаркта миокарда они гибнут так же, как и кардиомиоциты, а при введении в очаг инфаркта они не могут полноценно развиваться из-за отсутствия паракринных факторов, однако в перинфарктной зоне их активность возрастает (S.Janssens, Leuven, Belgium). Предлагается использовать стволовые клетки вместе с другими прокардиогенными молекулами, а для получения большого количества клеток использовать амниотические мезенхимальные стволовые клетки, которые обладают большей способностью к дифференцировке (M.Gnecchi, Pavia, Italy).

Интересный подход был продемонстрирован F.Weinberger (Hamburg, Germany), сумевшим внедрить стволовые клетки в созданную трёхмерную конструкцию, состоящую из кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток в соотношении 5:2. Конструкцию культивировали в течение 3 недель в условиях постоянного аутокотонического растяжения. Этот конгломерат мог развивать напряжение при стимуляции. Через 7 дней после криоповреждения миокарда морских свинок с трансмуральным повреждением 25% массы желудочка при ЭхоКГ было установлено снижение степени фракционного укорочения почти вдвое без увеличения размера желудочка. В этот момент в желудочек были имплантированы две полоски конгломерата или бесклеточной фибриновой конструкции. Для подавления иммунной реакции животным вводили циклоспорин и метилпреднизолон. Через 4 недели у животных контрольной группы степень укорочения осталась прежней, а

диаметр желудочка возрос. У животных, которым был введён клеточный конгломерат, степень укорочения повысилась, а размер желудочка остался прежним. Иммуногистохимический анализ показал наличие поперечно-исчерченной мышечной ткани человека в месте рубца. Электрическое сопряжение было установлено примерно у четверти имплантированных клеток. Впервые осуществлённое введение клеточного конгломерата дало результат гораздо лучше, чем введение просто стволовых клеток даже в количестве, превышающем использованные в 10 раз.

Аритмии, в основе которых лежит дисрегуляция кальциевого транспорта в кардиомиоцитов, могут быть подразделены на три типа: усиленный автоматизм, возникновение эктопического очага и возвратное возбуждение. Поскольку в их основе лежит нарушенная функция белков кальциевого транспорта или их мутация, **генная терапия** является оправданной. При этом могут быть использованы разнообразные подходы – подавление мутированных генов, стимуляция ослабленных генов или регуляция генов (O.Vikou, Munchen, Germany). Фибрилляция предсердий является одной из наиболее частых форм аритмии, её частота возрастает с возрастом. Характерным признаком этой аритмии является частое возобновление после прекращения. Генная терапия этой болезни направлена на нормализацию проведения и реполяризацию предсердий, а также на белки-коннексины. Генная терапия желудочковых аритмий направлена на устранение возвратного возбуждения. Для этого пытаются действовать на белки-коннексины натриевого канала, а также на АТФазу CP – белок SERCA2. При брадиаритмии усилия направлены на перепрограммирование кардиомиоцитов желудочков в клетки синусного узла. При борьбе с врождёнными аритмиями пытаются воздействовать на калиевые каналы и синдром длительного QT. Хотя пока ни один из экспериментально разрабатываемых способов не дошёл до клинического испытания, перспективы генной терапии всё же неплохие.

## Заключение

В целом прошедшая конференция дала интересные материалы как в плане изучения кардиомиоцитов, так и в плане новых подходов к терапии сердечной патологии. В один из дней участники отвезли на винодельческую ферму, где рассказали о тонкостях приготовления вина – ведь Бордо наряду с Бургундией называют центром виноделия не только Франции, но и всего мира. Каждая ферма занимает около 50 гектаров, и таких ферм в округности около тысячи. Нужно сказать и о недостатках конференции. Некоторые залы не имели кондиционеров, что в условиях аномальной жары (35-40°) делало проведение заседаний очень трудным как для докладчиков, так и для слушателей. Залы не были обеспечены демонстраторами, так что перед каждым докладом сам докладчик или председатель в течение нескольких минут искали в компьютере нужную презентацию, отсутствовали также электронные указки. Большинство докладов было представлено не вполне удовлетворительно – стремление авторов представить как можно больше информации нередко реализовалось в наличии на каждой картинке 3-5 графиков с нечитаемыми подписями. В сочетании с быстрым темпом представления многие факты остались бы непонятыми, если бы не возможность познакомиться с тезисами. Председатели

заседания, как правило, недостаточно строго следили за регламентом, из-за чего неизменно 1,5-часовые заседания (5 докладов) заканчивались на 15-20 минут позже. В следующем году планируется проведение конгресса МОИС в апреле 2016 года в Буэнос-Айресе.

## Список литературы

1. Бакеева Л.Е., Цыплёнок В.Г., Бескровнова Н.Н. Ультраструктура межмитохондриальных контактов кардиомиоцитов человека при алкогольной кардиомиопатии и ишемической болезни сердца. Архив патологии 1996, 58(2): 48-54.
2. Векслер В.И., Капелько В.И. Способность системы фосфокреатин-миофибриллярная креатинкиназа прототрещать ригорное напряжение миокардиальных волокон. Биофизика 1985, 30, 301-305.
3. В.И. Капелько. Диастолическая дисфункция. Кардиология 2011, 51 (1): 89-100.

# КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
<b>Сентябрь 2015 г.</b>			
III Всероссийская конференция по детской кардиохирургии и кардиологии «Актуальные проблемы в лечении транспозиции магистральных артерий»	03.09.2015-05.09.2015	Красноярск, Россия	<a href="http://krascor.ru/article/961/">http://krascor.ru/article/961/</a>
Council on Hypertension 2015 Scientific Sessions	16.09.2015-19.09.2015	Вашингтон, США	<a href="http://my.americanheart.org/professional/Sessions/HBPR/HBPR_UCM_316905_SubHomePage.jsp">http://my.americanheart.org/professional/Sessions/HBPR/HBPR_UCM_316905_SubHomePage.jsp</a>
Российский национальный конгресс кардиологов 2015	22.09.2015-25.09.2015	Москва, Россия	<a href="http://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2015/">http://scardio.ru/events/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov/rossiyskiy_nacionalnyy_kongress_kardiologov_2015/</a>
<b>Октябрь 2015 г.</b>			
Heart Valve Summit: Medical, Surgical and Interventional Decision Making	01.10.2015-02.10.2015	Чикаго, США	<a href="http://www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Education/Courses-and-Conferences/Conferences/2015/October/Heart-Valve-Summit.aspx">http://www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Education/Courses-and-Conferences/Conferences/2015/October/Heart-Valve-Summit.aspx</a>
14th VeniceArrhythmias 2015	16.10.2015-18.10.2015	Венеция, Италия	<a href="http://www.venicearrhythmias.org/">http://www.venicearrhythmias.org/</a>
Acute Cardiovascular Care 2015	17.10.2015-19.10.2015	Вена, Австрия	<a href="http://www.escardio.org/congresses/acute-cardiovascular-care-2015/Pages/welcome.aspx?hit=nav">http://www.escardio.org/congresses/acute-cardiovascular-care-2015/Pages/welcome.aspx?hit=nav</a>
<b>Ноябрь 2015 г.</b>			
Scientific session 2015 AHA	07.11.2015-14.11.2015	Орlando, США	<a href="http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/Scientific-Sessions_UCM_316900_SubHomePage.jsp">http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/Scientific-Sessions_UCM_316900_SubHomePage.jsp</a>
The 2015 International Telecare and Telehealth conference	16.11.2015-17.11.2015	South Wales, United Kingdom	<a href="http://www.telecare.org.uk">http://www.telecare.org.uk</a>
XXI World Congress of Echocardiography and Cardiology	20.11.2015-22.11.2015	Istanbul, Turkey	<a href="http://www.worldechoistanbul.org">www.worldechoistanbul.org</a>
<b>VIII Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2015»</b>	25.11.2015-27.11.2015	Москва, Россия	<a href="http://cardioweb.ru/conferentions/item/532-viii-vserossiyskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2015">http://cardioweb.ru/conferentions/item/532-viii-vserossiyskij-forum-voprosy-neotlozhnoj-kardiologii-2015</a>
<b>Декабрь 2015 г.</b>			
<b>III Всероссийский конгресс «Лёгочная гипертензия»</b>	10.12.2015-11.12.2015	Москва, Россия	<a href="http://cardioweb.ru/conferentions/item/533-iii-vserossiyskij-kongress-ljogochnaya-gipertenziya">http://cardioweb.ru/conferentions/item/533-iii-vserossiyskij-kongress-ljogochnaya-gipertenziya</a>
48ой Ежегодный Нью-Йоркский симпозиум по сердечно-сосудистым заболеваниям	11.12.2015-13.12.2015	Нью-Йорк, США	<a href="http://www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Education/Courses-and-Conferences/Conferences/2015/December/NYCVS.aspx">http://www.cardiosource.org/Lifelong-Learning-and-MOC/Education/Courses-and-Conferences/Conferences/2015/December/NYCVS.aspx</a>
Областная научно-практическая конференция «Хроническая ИБС. Избранные вопросы медикаментозного и хирургического лечения»	17.12.2015	Челябинск, Россия	<a href="http://scardio.ru/events/oblastnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_hronicheskaya_ibs_izbrannye_voprosy_medikamentoznogo_i_hirurgicheskogo_lecheniya/">http://scardio.ru/events/oblastnaya_nauchnoprakticheskaya_konferenciya_hronicheskaya_ibs_izbrannye_voprosy_medikamentoznogo_i_hirurgicheskogo_lecheniya/</a>



# 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 (210х297 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. Рекомендуется 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

1) название статьи, которое должно быть информативным и д2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования

рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

### 3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

#### 3.1. Общие правила

**Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:**

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

**Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:**

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

#### **Текст**

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8–10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12–15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

### **3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру**

**Введение.** В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

**Материал и методы.** Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

**Подписи к иллюстрациям.** Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

**Библиография (список литературы).** Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

### **3.3. Порядок составления списка литературы:**

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

### **3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:**

#### **Статья в журнале**

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.

2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.

3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456–460.

#### **Книги и монографии**

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.

2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

#### **Глава в книге или монографии**

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8–89.

2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465–478.

---

В прошлом номере журнала "Кардиологический вестник" (№2, 2015) была опубликована статья "Сравнение диагностических возможностей стресс-ЭХО-КГ и нагрузочной ЭКГ у больных с различной тяжестью поражения коронарного русла" (авторы – Елканова М.М., Шитов В.Н., Ботвина Ю.В., Лопухова В.В., Самко А.Н., Саидова М.А., Карпов Ю.А.)

В указании авторов на английском языке была допущена ошибка.

Правильный вариант авторов на английском языке: Elkanova M.M., Shitov V.N., Botvina U.V., Lopukhova V.V., Samko A.N., Saidova M.A., Karpov Y.A.

Приносим коллективу авторов свои извинения.

**НОВОЕ  
ПОКАЗАНИЕ**  
лечение и профилактика  
рецидивов ТГВ и ТЭЛА

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ –**  
снижение риска  
инсульта/  
системных  
тромбоэмболий  
по сравнению  
с варфарином<sup>2</sup>

**БЕЗОПАСНОСТЬ –**  
меньше  
риск  
больших  
кровотечений  
по сравнению  
с варфарином<sup>2</sup>

## ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

**ЭЛИКВИС®** – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений в сравнении с варфарином

**ЭЛИКВИС®** – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности по сравнению с варфарином

**ЭЛИКВИС®**  
апиксабан

**Торговое название:** Эликвис®, МНН: апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому компоненту препарата; клинически значимое кровотечение; при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); беременность (данные о применении препарата отсутствуют); период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные, кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг 2 раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг 2 раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови  $\geq 1,5$  мг/дл (1,33 ммоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составив, как минимум, 3 месяца. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА): по 2,5 мг 2 раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013, ЛП-001475 от 03.02.2012. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®, ЛП-002007, ЛП-001475 от 21.04.2015. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компаний Бристол-Майерс-Сквибб или Пфайзер. 1. Эликвис® (апиксабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 21.04.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

WRUELQM015095



**Bristol-Myers Squibb**



Бристол-Майерс Сквибб  
Россия, 105064, Москва, Земляной Вал, д. 9  
тел.: +7 (495) 755 92 67, факс: +7 (495) 755 92 62  
www.bms.com

Пфайзер  
Россия, 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 10,  
тел.: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00  
www.pfizer.com



# Контролирую давление... Контролирую ситуацию... Контролирую жизнь!

**АТАКАНД® – это эффективный контроль артериального давления в течение 36 часов ПЛЮС СНИЖЕНИЕ РИСКА НЕФАТАЛЬНОГО ИНСУЛЬТА<sup>1,2\*</sup>**

АТАКАНД® (кандесартан). КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П N014373/01, ЛСР-001353/08. Торговое название: Атаканд® (Atacand®). Международное непатентованное название: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки 8мг, 16мг, 32мг.

**Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ  $\leq 40\%$ ) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»).  
**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к кандесартану цилексетилу или другим компонентам, входящим в состав препарата. Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Применение кандесартана цилексетила в комбинации с препаратами, содержащими аликисрен, у пациентов с сахарным диабетом (1 или 2 типа) или умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). С осторожностью: у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, с гемодинамически значимым стенозом аортального и митрального клапана, после пересадки почки в анамнезе, у больных с цереброваскулярными заболеваниями и ишемической болезнью сердца (ИБС), гиперкалиемией, у больных со сниженным объемом циркулирующей крови, с первичным гиперальдостеронизмом (отсутствует достаточное количество данных по клиническим исследованиям), гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Дополнительно для дозировки 32мг: у больных со сниженным объемом циркулирующей крови, с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 15 мл/мин) и тяжелым нарушением функции печени и/или холестаза. Клинический опыт применения ограничен, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).  
**Побочное действие.** Артериальная гипертензия. Побочные эффекты в ходе клинических исследований носили умеренный и преходящий характер и были сопоставимы по частоте с группой плацебо. Общая частота возникновения побочных эффектов на фоне приема препарата Атаканд® не зависела от дозы препарата, пола и возраста пациента. Частота случаев прекращения терапии в связи с побочными эффектами была сходной при применении кандесартана цилексетила (3,1%) и плацебо (3,2%). В ходе анализа данных проведенных исследований сообщалось о следующих побочных эффектах, часто ( $> 1/100$ ) встречающихся на фоне приема кандесартана цилексетила. Описанные побочные эффекты наблюдались с частотой хотя бы на 1% больше, чем в группе плацебо. Со стороны центральной нервной системы: головокружение/слабость, головная боль; со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине; инфекции: респираторные инфекции; лабораторные показатели: в целом при применении препарата Атаканд® не было отмечено клинически значимых изменений стандартных лабораторных показателей. Как и при применении других средств, влияющих или действующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может наблюдаться небольшое снижение гемоглобина. Наблюдалось увеличение концентрации креатинина и мочевины, увеличение содержания калия и уменьшение содержания натрия. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) было отмечено несколько чаще при применении препарата Атаканд® в сравнении с плацебо (1,3% вместо 0,5%). При применении препарата Атаканд® обычно не требуется регулярного контроля лабораторных показателей. Однако у пациентов с нарушением функции почек рекомендуется периодически контролировать содержание калия и концентрацию креатинина в сыворотке крови. Хроническая сердечная недостаточность. Побочные эффекты, выявленные на фоне применения препарата Атаканд® в дозах до 32 мг (n=3803) с плацебо (n=3796), 21% пациентов из группы кандесартана цилексетила, и 16,1% пациентов из группы плацебо, прекратили лечение из-за возникновения побочных реакций. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ): со стороны сердечно-сосудистой системы: выраженное снижение АД; со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек; лабораторные изменения: повышение концентрации креатинина и мочевины, повышение содержания калия. Рекомендуется контролировать концентрацию креатинина и содержание калия в сыворотке крови. О следующих побочных эффектах в ходе постмаркетингового применения препарата сообщалось очень редко ( $< 1/10000$ ): со стороны кроветворной и лимфатической системы: лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз; нарушение метаболизма и заболевания, вызванные нарушением метаболизма: гиперкалиемия, гипонатриемия; со стороны нервной системы: головокружение, слабость, головная боль; со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: кашель; со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота; со стороны печени и желчевыводящих путей: повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени или гепатит; аллергические реакции: ангионевротический отек, кожная сыпь, крапивница, кожный зуд; со стороны костно-мышечной системы, соединительной ткани: боль в спине, артралгия, миалгия; со стороны мочевыводящей системы: нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: 000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125258 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 09.10.2014

\* По сравнению со стандартной антигипертензивной терапией

1. Lacourciere Y. et al. Am J Hypertens., 1999; 12: 1181-1187
2. Lithell H., et al. J Hypertens 2003;21:875-886



AstraZeneca

Информация предназначена для работников здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь: 000 «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru ATA\_670 910 011\_03/02/2015

**Атаканд®**  
кандесартан



**Атаканд®**  
**ПЛЮС**  
кандесартан + гидрохлоротиазид