



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению
больных с артериальной гипертензией

Меморандум экспертов РКО по рекомендациям
2018 ЕОК/ЕОАГ по лечению больных с АГ

Шкала GRACE в оценке риска госпитальных
исходов у пациентов с ТЭЛА

Информированное согласие на получение
и использование клеточного материала человека:
нормативно-правовое и этическое регулирование

Эхокардиографические показатели
у пациентов с ревматоидным артритом

Алгоритм ЭхоКГ-исследования у беременных

Предсказательная ценность модели расчета
ЭхоКГ-показателей у здоровых пациентов

Перспективные технологии скрининга нарушений
ритма сердца: фокус на мобильные ЭКГ-устройства

В ФОКУСЕ:

Методы исследования в кардиологии





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VII МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

18–20 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА

www.scardio.ru 



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в **Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в **Scopus, WoS, EBSCO**

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
импакт-фактор (2016) 0,713

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель**

Отдел рекламы Арина Барлова
Менеджер по работе с партнерами
Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 23 (12) 2018

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галевич А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козиолова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:
115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревизишвили А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Мацкеплишвили С. Т. (Москва)

Морозова Е. Ю.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Периуков И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маргус Вишимаа (Эстония)

Издательство:
ООО "Силицея-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2016) 4,084
Impact-factor (2016) 0,713**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:
www.ros cardio.ru/information-for-authors-rjc.html

Submit a manuscript:
www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription: www.ros cardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

Advertising department Arina Barlova
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005379
e-mail: partners@scardio.ru

Distribution department Guseva Anna
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Kleschenogov A. S.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Morozova E. Yu.

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 or 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (12) 2018

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Ar'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozjolova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshekevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)
Lebedev D. S. (St-Petersburg)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Matskeplishvili S. T. (Moscow)

Morozova E. Yu.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Oleynikov V. E. (Penza)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:
Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	5	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	6	Clinical medicine updates: a review of international news
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
<i>Муромцева Г. А., Вилков В. Г., Константинов В. В., Деев А. Д., Ощепкова Е. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А., от имени исследователей проекта ЭССЕ-РФ</i> Распространенность электрокардиографических нарушений в российской популяции в начале XXI века (по данным исследования ЭССЕ-РФ)	7	<i>Muromtseva G. A., Vilkov V. G., Konstantinov V. V., Deev A. D., Oshchepkova E. V., Rotar O. P., Shalnova S. A.</i> The prevalence of electrocardiographic abnormalities in the Russian population in the early 21st century (the ESSE-RF study)
<i>Акрамова Э. Г., Фейсханова Л. И.</i> Эхокардиографические показатели у пациентов с ревматоидным артритом	18	<i>Akramova E. G., Feyskhanova L. I.</i> Echocardiography in patients with rheumatoid arthritis
<i>Муллова И. С., Черепанова Н. А., Павлова Т. В., Хохлунов С. М., Гниломедова Д. А., Лексина А. А., Дупляков Д. В.</i> Шкала GRACE в оценке риска госпитальных исходов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии	25	<i>Mullova I. S., Cherepanova N. A., Pavlova T. V. Khokhlunov S. M., Gnilomedova D. A., Leksina A. A., Duplyakov D. V.</i> GRACE score in assessing the risk of hospital outcomes in patients with pulmonary embolism
<i>Куликова В. А., Недоступ А. В., Благова О. В., Зайденов В. А., Куприянова А. Г., Нечаев И. А., Рагимов А. А.</i> Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии иммуно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза	32	<i>Kulikova V. A., Nedostup A. V., Blagova O. V., Zaidenov V. A., Kupriyanova A. G., Nechaev I. A., Ragimov A. A.</i> Treatment efficacy of arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immune-inflammatory nature using plasmapheresis
<i>Муртазалиева П. М., Карелкина Е. В., Шишкова А. А., Зайцев В. В., Звартау Н. Э., Моисеева О. М.</i> Пилотный проект "Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью": результаты I этапа	44	<i>Murtazaliev P. M., Karelkina E. V., Shishkova A. A., Zaitsev V. V., Zvartau N. E., Moiseeva O. M.</i> Pilot project "Improvement of medical care for patients with chronic heart failure": results of the first stage
<i>Ратова Л. Г., Парижская Е. Н., Ковалева К. А., Недошивин А. О., Немытых О. Д., Пулит В. В., Конради А. О.</i> Обсервационное исследование по оценке исходов планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией: исходная характеристика пациентов	52	<i>Ratova L. G., Parizhskaya E. N., Kovaleva K. A., Nedoshivin A. O., Nemyatykh O. D., Pulit V. V., Konradi A. O.</i> An observational study to assess the outcomes of treatment of patients with stable angina after planned percutaneous coronary intervention: baseline patient characteristics
КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ		CLINIC AND PHARMACOTHERAPY
<i>Добрынина Н. В., Якушин С. С.</i> Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы "ДОВЕРИЕ"	57	<i>Dobrynina N. V., Yakushin S. S.</i> Effective blood pressure reduction: results of the regional program "DOVERIE"
<i>Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Багманова Н. Х., Хасанова Э. Р.</i> Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ	64	<i>Kobalava Zh. D., Tolkacheva V. V., Bagmanova N. Kh., Khasanova E. R.</i> Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ		SUPPORTING A PRACTITIONER
<i>Горохова С. Г., Морозова Т. Е., Аракелянц А. А., Барабанова Е. А., Дьяконова Е. Г.</i> Алгоритм эхокардиографического исследования у беременных	75	<i>Gorokhova S. G., Morozova T. E., Arakelyants A. A., Barabanova E. A., Dyakonova E. G.</i> Algorithm of echocardiography in pregnant women
<i>Стамбольский Д. В., Брызгалина Е. В., Ефименко А. Ю., Аласания К. Ю., Шкомова Е. М., Гавриленко С. М., Вархотов Т. А., Мацкеплишвили С. Т.</i> Информированное согласие на получение и использование клеточного материала человека: нормативно-правовое и этическое регулирование	84	<i>Stambolsky D. V., Bryzgalina E. V., Efimenko A. Yu., Alasania K. Yu., Shkomova E. M., Gavrilenko S. M., Varkhotov T. A., Matskeplishvili S. T.</i> Informed consent to the receipt and use of human cellular material: juristic and ethical regulation

Бердников С. В., Бердникова О. А.
Перспективные технологии скрининга нарушений ритма сердца: фокус на мобильные ЭКГ-устройства

92 *Berdnikov S. V., Berdnikova O. A.*
Perspective technologies for screening heart rhythm disturbances: focus on mobile ECG devices

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

DIAGNOSTIC METHODS

Соколов А. А., Солдатенко М. В., Сморгон А. В.
Предсказательная ценность модели расчета эхокардиографических показателей у здоровых пациентов

98 *Sokolov A. A., Soldatenko M. V., Smorgon A. V.*
Predictive validity of the model for calculating of echocardiographic parameters in healthy patients

СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

EXPERT CONSENSUS

Галстян Г. Р., Галявич А. С., Гринева Е. Н., Гуревич В. С., Ежов М. В., Калашников В. Ю., Карпов Ю. А., Мкртумян А. М., Недогода С. В., Смоленская О. Г., Шляхто Е. В., Яковлев А. Н.
Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9

103 *Galstyan G. R., Galyavich A. S., Grineva E. N., Gurevich V. S., Ezhov M. V., Kalashnikov V. Yu., Karpov Yu. A., Mkrtyunyan A. M., Nedogoda S. V., Smolenskaya O. G., Shlyakhto E. V., Yakovlev A. N.*
Lipid-lowering treatment in the improvement of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Ишина Т. И., Брагина Г. И., Васильева Л. В.
Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача

107 *Podzolkov V. I., Bragina A. E., Ishina T. I., Bragina G. I., Vasilyeva L. V.*
Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem

Арутюнян Г. Г., Агалтсов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М.
Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна — есть ли связь?
(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-119-124)

119 *Arutyunyan G. G., Agaltsov M. V., Davtyan K. V., Drapkina O. M.*
The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea — is there a connection?
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-119-124)

Абдрахманова А. И., Сайфуллина Г. Б., Амиров Н. Б.
Место перфузионной сцинтиграфии миокарда в диагностике синдрома такоцубо
(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-125-130)

125 *Abdrakhmanova A. I., Saifullina G. B., Amirov N. B.*
Myocardial perfusion scintigraphy in the diagnostics of takotsubo syndrome
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-125-130)

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа: Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В.
Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г
(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142)

131 *Working group: Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V.*
Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-131-142)

Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH)
2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией
(текст доступен в электронной версии
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228)

143 *The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*
2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension
(text is available in electronic version
doi:10.15829/1560-4071-2018-12-143-228)

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

Перечень материалов, опубликованных в Российском кардиологическом журнале в 2018 году

229 Russian Journal of Cardiology: contents for 2018

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2018):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

Уважаемые коллеги!

С большим удовольствием представляю вашему вниманию декабрьский номер Российского кардиологического журнала.

Номер традиционно начинается с обзора тщательно отобранных зарубежных новостей клинической медицины. В разделе “Оригинальные статьи” публикуются результаты важных исследований по различным направлениям кардиологии и фундаментальной медицины — от изучения закономерностей ассоциации ЭКГ-показателей с социально-демографическими характеристиками (Г.А. Муромцева с соавт.) и ЭхоКГ-параметров деформации миокарда и диастолической функции левого желудочка у пациентов с ревматоидным артритом (Э. Г. Акрамова и Л. И. Фейсханова) до оценки информативности индекса тяжести легочной эмболии (PESI) и шкалы GRACE при стратификации риска неблагоприятных исходов тромбоза легочной артерии (И. С. Муллоа с соавт.), определения эффективности плазмафереза в сочетании с иммуносупрессивной терапией в качестве основного вида патогенетического лечения больных с дилатационной кардиомиопатией и аритмиями иммунно-воспалительного генеза (В.А. Куликова и соавт.), а также очень интересные результаты I этапа пилотного проекта “Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью”, выполненного в условиях городской больницы скорой медицинской помощи (П.М. Муртазалиева и соавт.) и результаты обсервационного исследования по оценке исходов планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией с определением факторов, влияющих на эффективность оперативного вмешательства (Л. Г. Ратова и соавт.).

В разделе “Клиника и фармакотерапия” две актуальные статьи — по успешному контролю артериального давления (Н.В. Добрынина и С.С. Якушин) и по эффективности и переносимости препарата Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет (Ж.Д. Кобалава и соавт.), в которых продемонстрированы преимущества оригинальных фиксированных комбинаций над другими режимами назначения препаратов.

В разделе “В помощь практическому врачу” опубликованы: крайне важный алгоритм ЭхоКГ-исследования у беременных (С. Г. Горохова с соавт.); рекомендации по получению и содержанию информированного согласия доноров клеточного материала и его нормативно-правовое и этическое регулирование (Д. В. Стамбольский с соавт.) и обзор современных технологий скрининга нарушений ритма сердца



с фокусом на мобильные ЭКГ-устройства (С. В. Бердников, О. А. Бердникова).

В разделе “Методы диагностики” представлены интересные результаты разработки модели расчета предсказанных значений основных показателей ЭхоКГ у здоровых лиц различного возраста и ростовых показателей (А. А. Соколов и соавт.).

Разделы “Совет экспертов” и “Обзоры литературы” посвящены современным взглядам на использование ингибиторов PCSK9 в качестве липидснижающей терапии у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом (Г. Р. Галстян и соавт.), на нефропротективную стратегию в лечении артериальной гипертензии (В. И. Подзолков и соавт.), на возможную взаимосвязь фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна (Г. Г. Арутюнян и соавт.), и на диагностику синдрома такоцубо с помощью перфузионной сцинтиграфии миокарда (А. И. Абдрахманова и соавт.).

И, конечно, в разделе “Клинические рекомендации” Российский кардиологический журнал публикует Европейское руководство по лечению больных с артериальной гипертензией 2018 года и разработанный на его основании Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по лечению артериальной гипертензии, в которых вы найдете обновленные рекомендации по классификации, диагностике и лечению этого заболевания.

Благодарим авторов за актуальные и интересные исследования, а читателей — за интерес к Российскому кардиологическому журналу. Накануне Нового года хотел бы пожелать всем крепкого здоровья, дальнейших успехов, истинного счастья и продолжения “приверженности” к нашему журналу.

Мацкеплишвили Симон Теймуразович
член-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Университетская клиника МГУ имени М.В. Ломоносова

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Международная группа авторов, Pavasini, et al. (2018), изучала параметр мышечной силы как фактор прогноза неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. “Сила сжатия” характеризует мышечную производительность и снижается при поражении сердца. Был проведён мета-анализ 7 исследований с общим числом данных 23480 пациентов, средний возраст 62,3 года, 70% мужчин. После многофакторного анализа сила сжатия (в кг) оказалась независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти (отношение шансов 0,84), смерти от всех причин (ОШ 0,87) и частоты госпитализаций в связи с сердечной недостаточностью (ОШ 0,88). Достоверной связи с инфарктом миокарда и другими сердечно-сосудистыми событиями не было.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Корейские исследователи обратились к антропометрическим показателям как предикторам сердечно-сосудистой патологии. Neo, et al. (2018), включили взрослых жителей Кореи среднего возраста для анализа моделей прегипертензии в сочетании с антропометрическими, а также спирометрическими и параметрами крови. После бинарной логистической регрессии и деревьев решений было выявлено, что индекс массы тела является лучшим индикатором риска прегипертензии у мужчин и женщин (ОР =1,43). По отношению к индикаторам риска гипертензии, ИМТ был лучшим у мужчин (ОР =2), а для женщин лучшим оказалось отношение талия/бёдра (ОР =2,1). Авторы заключают, что эти данные могут быть применены в широких скрининговых программах.

(По данным: *Int J Environ Res Public Health*, 2018)

Итальянскими исследователями проведён мета-анализ и систематический обзор двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов, подвергнутых коронарному стентированию и принимающих при этом пероральные антикоагулянты. Fortuni, et al. (2018) включили данные 14 исследований с числом пациентов более 10 тыс. Среднее время наблюдения было 12 месяцев. По отношению к конечным точкам по эффективности, различий между группами не было. При двойной терапии был ниже риск больших кровотечений (ОР =0,66) и любых кровотечений (ОР =0,67), независимо от антитромботического и антикоагулянтного средства в составе терапии.

(По данным: *Int J Cardiol*, 2018)

Авторы из Дании, Palm, et al. (2018), провели исследование методики сексуальной реабилитации пациентов с тяжёлой ИБС или имплантированным кардиовертером, сочетающихся с эректильной дисфункцией. Методика включала физические упражнения, упражнения для тазового дна и психологическое обучение. Было включено 154 участника, средний возраст 61 год. Спустя

4 месяца изучаемый подход в сравнении со стандартной терапией привёл к достоверному различию индекса эректильной функции. Также повысилась толерантность к нагрузкам. Авторы заключают, что такой подход улучшает эректильную функцию при ИБС или при наличии имплантированного кардиовертера.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Канадские исследователи изучали микрососудистые осложнения при сахарном диабете 1 типа в соотношении с атеросклерозом. Lovshin, et al. (2018) включили 69 пациентов, которым провели оценку кальцификации коронарных артерий при помощи компьютерной томографии. Микрососудистые осложнения оценивались по нейропатии, вариабельности сердечного ритма, ретинопатии, функции почек. Высокие показатели кальцификации были взаимосвязаны маркерами нейропатии и ретинопатии, но не функцией почек и их ответом на анготензин II. Авторы подчёркивают, что макрососудистые осложнения, нейропатия и ретинопатия имеют общие компоненты патогенеза.

(По данным: *Diabetes Care*, 2018)

Голландские авторы дополняют диагностическое значение магнитно-резонансной визуализации сердца в отношении критериев диагностики миокардита. Biesbroek, et al. (2018), провели исследование 303 госпитализированных пациентов с подозрением на миокардит, которое включало усиление гадолинием, T2-усиление. У 122 из этих пациентов не было достаточно данных, чтобы поставить диагноз миокардита в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов, в частности, ввиду отсутствия данных коронарографии. У 151 были критерии миокардита. В соответствии с критериями ЕОК, ошибочный диагноз миокардита был поставлен 27 пациентам из 151. Благодаря МРТ-исследованию, удалось получить данные за другое заболевание, которое исключало миокардит и объясняло симптомы. Авторы подчёркивают, что применение МРТ позволяет, во-первых, избежать коронарографии у некоторых больных, во-вторых, добавить критерии для более точной диагностики.

(По данным: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018)

Американо-французская группа авторов, Planquette, et al. (2018), провела исследование прогностической роли фибриногена по отношению к резидуальной обструкции после ТЭЛА и хронической посттромбоэмболической болезни. Показана роль моносиализации Вβ-цепи в развитии резидуальной обструкции лёгочной артерии. Таким образом, структура фибрина может вносить вклад в риск развития подобного состояния после события ТЭЛА.

(По данным: *Eur Respir J*, 2018)

Распространенность электрокардиографических нарушений в российской популяции в начале XXI века (по данным исследования ЭССЕ-РФ)

Муромцева Г.А.¹, Вилков В.Г.¹, Константинов В.В.¹, Деев А.Д.¹, Ощепкова Е.В.², Ротарь О.П.³, Шальнова С.А.¹, от имени исследователей проекта ЭССЕ-РФ[†]

В оценке распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции анализ электрокардиограммы (ЭКГ) занимает ведущее место. ЭКГ-нарушения, сгруппированные в категории “Мажорные (определенные)” и “Минорные (возможные) ЭКГ-нарушения”, являются прогностическими маркерами высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний и внезапной сердечной смерти независимо от традиционных факторов риска. Унифицированных оценок распространенности ЭКГ-нарушений и их ассоциаций с социально-демографическими показателями в масштабной российской популяции начала XXI века ранее не проводилось.

Цель. Изучить распространенность ЭКГ-показателей определенной и возможной ИБС среди не организованного населения России в зависимости от социально-демографических характеристик — возраста, пола, образования и места проживания (город или село).

Материал и методы. Материалом послужили 17504 ЭКГ из представительных выборок населения 25-64 лет, участвовавших в эпидемиологическом исследовании “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ). Анализ с использованием Миннесотского кодирования проведен среди мужчин и женщин четырех возрастных групп, двух образовательных уровней, у горожан и жителей сел.

Результаты. Наибольшая распространенность отмечена в категориях “Определенных” (5,7%) и “Возможных признаков ИБС” (7,1%), в группах “Определенной” (3,8%) и “Возможной” (4,9%) ишемии миокарда, наименьшая — в группах “Нарушение ритма и проводимости” (0,7%) и “изменения STT при гипертрофии левого желудочка” (0,4%). Показано, что частота ЭКГ-нарушений нарастает с возрастом, имеет резкий прирост после 55 лет независимо от пола обследованных. В возрастной динамике обеих категорий, STT нарушений и мерцательной аритмии отмечено стирание гендерных различий. Среди мужчин все группы ЭКГ-отклонений выявляются чаще, чем среди женщин, за исключением изменений STT. По частоте появления патологических Q (QS) женщины отстают от мужчин примерно на 10-15 лет. С повышением уровня образования снижается частота патологических ЭКГ, за исключением групп “мажорных” и “минорных Q (QS)”, “мажорных нарушений ритма и проводимости”. Распространенность большинства ЭКГ-нарушений не зависит от места проживания. Исключение: признаки мажорной ишемии миокарда у мужчин распространены в селе чаще, чем в городе (3,9% vs. 2,7%, $p < 0,05$), достигая уровня сельских женщин.

Заключение. Полученные результаты подтверждают закономерности, выявленные ранее, что, вероятно, указывает на устойчивые ассоциации ЭКГ-показателей с социально-демографическими характеристиками.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):7–17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-7-17>

Ключевые слова: ЭКГ в эпидемиологических исследованиях, Миннесотский код, мажорные (определенные) признаки ИБС на ЭКГ, минорные (возможные) признаки ИБС на ЭКГ, поло-возрастные ассоциации, гендерные соотношения.

Конфликт интересов: не заявлен.

†Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: Москва: Балашова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Евстифеева С.Е., Суворова Е.И.;

Волгоград: Недогада С.В., Ледяева А.А., Чумачек Е.В.; **Вологда:** Шабуннова А.А., Ильин В.А., Калашников К.Н., Калачикова О.Н., Попов А.В.; **Воронеж:** Черных Т.М., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И.; **Владикавказ:** Толпаков Г.В., Астахова З.Т., Болиева Л.З., Тогузова З.А.; **Владивосток:** Кулакова Н.В., Мокшина М.В., Невзорова В.А., Родионова Л.В., Шестакова Н.В.; **Иваново:** Романчук С.В., Белова О.А., Шутемова Е.А.; **Красноярск:** Гринштейн Ю.И., Байкова О.А., Данилова Л.К., Евсюков А.А., Косинова А.А., Петрова М.М., Руф Р.Р., Шабалин В.В., Филоненко И.В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е.И., Конради А.О.; **Томск:** Трубачева И.А., Карпов Р.С., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н.; **Тюмень:** Ефанов А.Ю., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шалаев С.В.; **Кемерово:** Индукаева Е.В., Артамонова Г.В., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Мулерева Т.А., Максимов С.А., Табакаев М.В.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; ³ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Муромцева Г.А.* — к.б.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Вилков В.Г. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0263-494X, Константинов В.В. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-2590-9144, Деев А.Д. — к.ф.-м.н., руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7669-9714, Ощепкова Е.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории мониторинга программ по снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ORCID: 0000-0003-4534-9890, Ротарь О.П. — д.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-5530-9772, Шальнова С.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0003-2087-6483.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
gmuromtseva@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертензия, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МА — мерцательная аритмия, МК — Миннесотский код, НП — нарушения проводимости, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, ФР — факторы риска, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭССЕ-РФ — исследование “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в различных регионах Российской Федерации”.

Рукопись получена 20.08.2018

Рецензия получена 12.10.2018

Принята к публикации 19.10.2018



The prevalence of electrocardiographic abnormalities in the Russian population in the early 21st century (the ESSE-RF study)

Muromtseva G. A.¹, Vilkov V. G.¹, Konstantinov V. V.¹, Deev A. D.¹, Oshchepkova E. V.², Rotar O. P.³, Shalnova S. A.¹

Electrocardiography (ECG) takes the lead in assessing the prevalence of coronary artery disease (CAD) in the population. ECG disorders, grouped in the Major (certain) and Minor (possible) categories, are prognostic markers of a high risk of cardiovascular diseases and sudden cardiac death. Unified assessing methods of ECG disorders prevalence and their associations with socio-demographic parameters have not previously been made in Russia.

Aim. To study the prevalence of ECG parameters of certain and possible coronary artery disease among population of Russia, depending on the socio-demographic characteristics — age, sex, education and place of residence (city or country).

Material and methods. We used 17504 ECGs from representative samples of population (25-64 years old), who participated in the epidemiological study "Epidemiology of cardiovascular diseases and their risk factors in the Russian Federation". The analysis using Minnesota code was carried out among men and women of four age groups, two educational levels, among citizens and countrymen.

Results. The highest prevalence was observed in the "Certain" (5,7%) and "Possible signs of CAD" (7,1%) categories, in the "Certain" (3,8%) and "Possible myocardial ischemia" groups (4,9%), the smallest is in the "Rhythm and conduction disorder" (0,7%) and "STT changes in left ventricular hypertrophy" (0,4%) groups. It was shown that the frequency of ECG disorders increases with age, has a sharp increase after 55 years, regardless of sex. In the age dynamics of categories, STT changes and atrial fibrillation have a decrease of gender differences. All groups of ECG disorders are detected more often among men than women, except for STT changes. With an increase in the level of education, the frequency of ECG pathologies decreases, with the exception of the groups of "major" and "minor Q (QS)", "major rhythm and conduction disorders". The prevalence of most ECG disorders does not depend on the place of residence. However, signs of major myocardial ischemia in men are more common in country than in the city (3,9% vs. 2,7%, $p < 0,05$).

Conclusion. The results confirm the patterns identified earlier. There is a steady association of ECG data with socio-demographic characteristics.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):7-17

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-7-17>

В эпидемиологических исследованиях традиционно ишемическую болезнь сердца (ИБС) определяют по наличию электрокардиографических (ЭКГ)-изменений, встречающихся при этом заболевании, а также стенокардии и инфаркту миокарда, выявляемых по опроснику Роуза [1, 2]. Анализ ЭКГ-картины занимает ведущее место. ЭКГ-нарушения, сгруппированные в категории "Мажорные (определенные)" и "Минорные (возможные) ЭКГ-нарушения", являются прогностическими маркерами высокого риска возникновения сердечно-сосудистых инцидентов [3, 4] и риска внезапной сердечной смерти [5] независимо от традиционных факторов риска (ФР). Так, на основе многовариантных регрессионных моделей пропорционального риска Сох показано, что мажорные и минорные ЭКГ нарушения, даже после коррекции на ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), плотно ассоциированы с повышенным риском ССЗ и смерти, ИБС и застойной сердечной недостаточности [3, 4]. Величина относительного риска мажорных ЭКГ-нарушений, скорректированных на пол, по данным бельгийских эпидемиологических исследований, составляет 1,66 (95% ДИ 1,46-1,88) [6]. По данным регистра "Прогноз-ИБС", признаки рубцового постинфарктного поражения миокарда на ЭКГ повышают риск развития первичной комбинированной конечной точки (смерть от любых причин и случаи

Key words: ECG in epidemiological studies, Minnesota code, major (certain) signs of CAD on ECG, minor (possible) signs of CAD on ECG, sex-age associations, gender ratios.

Conflicts of interest: nothing to declare.

***Participants of the ESSE-RF study, co-authors of the article:** Moscow: Balanova Yu. A., Kapustina A.V., Imaeva A. E., Evstifeeva S. E., Suvorova E. I.; **Volgograd:** Nedogoda S. V., Ledyayeva A. A., Chumachek E. V.; **Vologda:** Shabunova A. A., Ilyin V. A., Kalashnikov K. N., Kalachikova O. N., Popov A. V.; **Voronezh:** Chernykh T. M., Bondartsov L. V., Furmenko G. I.; **Vladikavkaz:** Tolparov G. V., Astakhova Z. T., Boliyeva L. Z., Toguzova Z. A.; **Vladivostok:** Kulakova N. V., Mokshina M. V., Nevzorova V. A., Rodionova L. V., Shestakova N. V.; **Ivanovo:** Romanchuk S. V., Belova O. A., Shutemova E. A.; **Krasnoyarsk:** Greenstein Yu. I., Baikova O. A., Danilova L. K., Evsyukov A. A., Kosinova A. A., Petrova M. M., Ruf R. R., Shabalin V. V., Filonenko I. V.; **St. Petersburg:** Baranova E. I., Konradi A. O.; **Tomsk:** Trubacheva I. A., Karpov R. S., Kaveshnikov V. S., Serebryakova V. N.; **Tyumen:** Efanov A. Yu., Medvedeva I. V., Storozhok M. A., Shalaev S. V.; **Kemerovo:** Indukayeva Ye. V., Artamonova G. V., Barbarash O. L., Danilchenko Ya. V., Mulerova T. A., Maksimov S. A., Tabakaev M. V.

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow; ²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow; ³Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg, Russia.

Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Vilkov V. G. ORCID: 0000-0003-0263-494X, Konstantinov V. V. ORCID: 0000-0002-2590-9144, Deev A. D. ORCID: 0000-0002-7669-9714, Oshchepkova E. V. ORCID: 0000-0003-4534-9890, Rotar O. P. ORCID: 0000-0002-5530-9772, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

Received: 20.08.2018 **Revision Received:** 12.10.2018 **Accepted:** 19.10.2018

нефатальных сердечно-сосудистых событий) в 2,2 раза, $p < 0,0007$, нарушений ритма — в 1,76 раз, $p < 0,04$ [7]. У лиц даже с неспецифическими для ИБС изменениями STT на ЭКГ, ССЗ и смерти отмечались в 2 раза чаще, чем у лиц без этих изменений [8].

Изменения, выявляемые по ЭКГ, такие как нарушения проводимости (НП) и ритма, считают важными факторами, ассоциированными с сердечно-сосудистой смертностью (ССС) и плохой выживаемостью мужчин и женщин с болезнями системы кровообращения [9]. Блокада левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) указывает, как правило, на наличие у человека серьезного заболевания: артериальной гипертензии (АГ), кардиомиопатии, ИБС и других. Пациенты с БЛНПГ по сравнению с лицами без нее в 10 раз чаще имеют смерть, как первое проявление ССЗ [10]. Нельзя сбрасывать со счетов и вклад в ССС полной блокады правой ножки (БПНПГ), особенно в отношении средневозрастного населения [8].

Даже амплитудные ЭКГ-критерии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском [11]. В обзоре van Kleef MEAM, et al [12] показано, что среди пациентов с сосудистыми заболеваниями риск первичной комбинированной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от ССЗ) зависит от выбранных критериев, варьируя от RR 1,37 (95% CI 1,13-1,66) для кри-

терия Соколова-Лайона до RR 1,78 (95% CI 1,21-2,62) для Фрамингемских критериев. Фрамингемское исследование показало, что эффективный контроль артериального давления приводит одновременно к сокращению доли лиц с ГЛЖ на ЭКГ и снижению риска смерти. Кроме того, комбинирование вольтаж-ных критериев ГЛЖ с отклонением от нормы характеристик STT-периода ассоциируется почти с 15-кратным повышением риска ССС [8]. Таким образом, практически все ЭКГ-показатели из категорий мажорных и минорных ЭКГ-нарушений относятся к прогностически значимым маркерам сердечно-сосудистого риска.

ЭКГ-нарушения в эпидемиологии традиционно описываются в терминах Миннесотского кода (МК, Minnesota Code) или Новакода (Novacode) [2, 3]. Распространенность ишемических МК оценивалась неоднократно в различных популяциях [13, 14], включая отдельные российские территории [15, 16]. Распространенность ЭКГ-нарушений зависит от клинического контингента, в популяционных исследованиях она также варьирует. Зависит ли частота ЭКГ-нарушений, подобно ССЗ и их ФР [17, 18], от социально-демографических характеристик — остается открытым вопросом. Унифицированной оценки распространенности ЭКГ-показателей, как и зависимости их от социально-демографических характеристик в масштабной российской популяции, в современный период не проводилось.

Многоцентровое эпидемиологическое исследование “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ), проведенное в 2012-13гг на представительных выборках населения семи федеральных округов Российской Федерации, предоставило адекватный материал для такого анализа. Случайные выборки взрослого населения в регионах включали мужчин и женщин, проживающих в городе и селе. Формирование выборок, протокол обследования и использованные в работе инструментальные методы и приборы были однотипны. Процесс анализа выполнялся унифицированно. Таким образом, исследование ЭССЕ-РФ послужило наилучшей базой для оценки распространенности ЭКГ-нарушений, характерных для трудоспособного населения Российской Федерации в настоящее время.

Цель исследования: изучить распространенность ЭКГ-показателей определенной и возможной ИБС среди не организованного населения России в зависимости от социально-демографических характеристик — возраста, пола, образования и места проживания (город или село).

Материал и методы

Работа выполнена на материале многоцентрового эпидемиологического исследования “Эпидемиоло-

Таблица 1
Характеристика обследованных (по данным ЭССЕ-РФ)

	Количество обследованных, n:		
	Мужчин	Женщин	Всего
Обследовано, 25-64 лет	6705	10799	17504
Из них			
в возрастных группах (лет):			
25-34	1673	1884	3557
35-44	1435	2085	3520
45-54	1741	3181	4922
55-64,	1856	3649	5505
из них 55-59	981	1925	2906
60-64	875	1724	2599
с образовательным статусом:			
высшее	2979	4534	7513
среднее и ниже,	3726	6265	9991
включая ниже среднего	376	465	841
среднее	3350	5800	9150
проживающих в:			
город	5440	8566	14006
село	1265	2233	3498

гия сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации” (ЭССЕ-РФ), проведенного на представительных выборках не организованного населения 7 федеральных округов Российской Федерации. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации по единому для всех регионов-участников протоколу. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами трех курирующих федеральных центров [19]. Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие на обследование и обработку результатов. Отклик на обследование составил не менее 70%.

Материалом для анализа служили 17504 ЭКГ мужчин и женщин 25-64 лет, членов представительных выборок 11 регионов Российской Федерации. Количественные характеристики обследованных представлены в таблице 1.

Обследование проводилось с унифицированным технико-аппаратным обеспечением. Регистрация 12 отведений ЭКГ в покое выполнялась в положении лежа после 5-минутного отдыха на компьютерном ЭКГ-комплексе PADSYS (фирмы МедСет Медикотехник ГмбХ, Гамбург, Германия). ЭКГ из регионов пересылались в электронном виде по интернет-каналу в Единую федеральную базу данных, базирующуюся на территории ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Кодирование ЭКГ всех участников исследования осуществлялось по Миннесотскому коду версии 2009 [20] унифици-

Таблица 2

Классификация ЭКГ-нарушений, использованная в работе (в терминах МК)

Название групп ЭКГ нарушений	Миннесотский код
Мажорные ЭКГ нарушения (Определенная ИБС):	
Мажорные Q (QS) нарушения (определенно патологические/выраженные зубцы Q или QS/определенно рубцовые постинфарктные изменения Q (QS))	любой из кодов 1-1 или 1-2
Мажорная ишемия миокарда (выраженные “ишемические” изменения конечной части желудочкового комплекса без признаков ГЛЖ на ЭКГ/определенно ишемические изменения миокарда/“безболевого ИБС”/Мажорные изолированные STT нарушения)	(4-1 или 4-2 или 5-1 или 5-2) без 3-1 или 3-3
Мажорные нарушения ритма и проводимости (МА+НП): — строгий набор	8-3 (МА*), 6-1 (АВ блокада III) или 7-1 (БЛНПГ)
– расширенный набор	8-3 (МА*), 6-1 и 6-2 (АВ блокада III и II) или 6-8 (ЭКС), 7-1 (БЛНПГ) и 7-2 (БЛНПГ), 7-4 (неспецифическая внутрижелудочковая блокада) или 7-8 (бифасцикулярная блокада)
Минорные ЭКГ нарушения (Возможная ИБС)**:	
Минорные Q (QS) (менее выраженные зубцы Q на ЭКГ, возможно, патологические/возможно рубцовые постинфарктные Q (QS))	любой из кодов 1-3
Минорная ишемия миокарда (возможно ишемические изменения ЭКГ/минорные изолированные STT нарушения)	4-3 или 5-3
ГЛЖ с мажорными STT нарушениями (выраженные изменения конечной части желудочкового комплекса в сочетании с признаками ГЛЖ по ЭКГ/возможно ишемические изменения STT на фоне ГЛЖ/Возможно ишемия миокарда при ГЛЖ)	(3-1 ли 3-3) + (4-1 или 4-2 или 5-1 или 5-2)
Высокоамплитудные зубцы R слева, или ЭКГ признаки ГЛЖ без мажорных STT отклонений (без признаков его перегрузки)	(3-1 или 3-3 или 3-4) без (4-1 или 4-2 или 5-1 или 5-2)

Примечание: * — МА кодируется при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза, ** — условие включения в категорию “Возможная ИБС” — отсутствие признаков “Мажорных ЭКГ нарушений”.

Сокращения: АВ блокада — атриовентрикулярная блокада, БЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, БПНПГ — полная блокада правой ножки пучка Гиса, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МА — мерцательная аритмия, здесь — мерцание или трепетание предсердий, НП — нарушения проводимости, ЭКС — электрокардиостимулятор.

рованным образом двумя специалистами Центра с привлечением третьего в спорных случаях. Классификация ЭКГ-показателей по категориям “Определенной” и “Возможной ИБС”, а также критерии анализируемых показателей, приведены в таблице 2.

Анализ проведен среди мужчин и женщин четырех возрастных групп (25-34, 35-44, 45-54 и 55-64 года), двух образовательных уровней (высшее и среднее или ниже), а также отдельно у горожан и жителей сел.

Статистический анализ выполнен с использованием стандартных пакетов статистической системы SAS (Statistical Analysis System), рассчитывали частоту встречаемости признака в % и стандартную ошибку (%±SE), показатели были стандартизованы по возрастной структуре населения Европы. Для сравнительного анализа применяли t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В обследованной популяции распространенность интегральных категорий “Определенных (мажорных)” и “Возможных (минорных) признаков ИБС” составила 5,7% и 7,1%, соответственно (табл. 3), причем *Возможные признаки ИБС* регистрировались несколько чаще.

В обеих категориях чаще всего отмечались ЭКГ-признаки ишемии миокарда, “Определенной/мажорной” (3,8%) и “Возможной/минорной” (4,9%). Реже всего на ЭКГ регистрировались “Нарушение ритма и проводимости” (0,7%) и “Возможно ишемические изменения STT на фоне ГЛЖ (STT при ГЛЖ)” (0,4%). Патологические изменения зубца Q (QS), которые относят к специфическим признакам рубцового постинфарктного поражения миокарда, в популяции регистрируются в 1,7% случаев, изменения зубца Q (QS) (возможно постинфарктные) — несколько чаще, в 2,5%.

Частота *высокоамплитудных зубцов R* в популяции составляет 1,6%, тогда как *ГЛЖ с мажорными STT изменениями* встречаются в 4 раза реже. По результатам сравнения четырех наиболее известных ЭКГ-критериев ГЛЖ, распространенность показателя зависит от выбранного критерия, варьируя у лиц с ССЗ от 1% для Фрамингемских критериев до 7% для критериев Соколова-Лайона (сопоставимых с МК 3-1 и 3-3) и 10% для Корнельского произведения [12]. Таким образом, распространенность ГЛЖ кодов, полученная нами в популяционном исследовании, была ожидаемо ниже, чем в клинических работах.

Таблица 3

Распространенность ЭКГ-показателей в категориях “Определенной” и “Возможной ИБС” среди мужчин и женщин 25-64 лет в зависимости от возраста (в %; строгий набор)

Возраст, лет	Мужчины (М) %±SE	Женщины (Ж) %±SE	Достоверность различий между М и Ж, p<	Всего %±SE
1	2	3	4	5
Определенные (мажорные) признаки ИБС по ЭКГ (Определенная ИБС)				
25-34	2,78±0,41	4,00±0,45	0,05	3,43±0,31
35-44	2,17±0,39	3,41±0,40	0,05	2,90±0,28
45-54	6,32±0,58** ^Y	6,46±0,44** ^Y		6,40±0,35** ^Y
55-64, из них 60-64	13,01±0,78** [£] 14,06±1,18	10,48±0,50** [£] 12,65±0,80	0,01	11,33±0,43** [£]
25-64	5,67±0,27	5,84±0,22		5,72±0,17
Определенно рубцовые изменения Q (QS) (Мажорные Q (QS) нарушения)				
25-34	1,15±0,26	0,64±0,19		0,88±0,16
35-44	0,70±0,22	1,08±0,23		0,92±0,16
45-54	3,12±0,42**	1,55±0,22 ^Y	0,002	2,10±0,21**
55-64, из них 60-64	5,86±0,54** 6,40±0,83	2,08±0,24 [£] 2,26±0,36	0,001	3,35±0,24** [£]
25-64	2,53±0,18	1,29±0,11	0,001	1,72±0,10
Определенно ишемические изменения STT (Мажорная ишемия миокарда)				
25-34	1,62±0,31	3,47±0,42	0,001	2,61±0,27
35-44	1,47±0,32	2,30±0,33**	0,1	1,96±0,23 ^ψ
45-54	3,12±0,42** ^Y	4,64±0,37**	0,01	4,11±0,28**
55-64, из них 60-64	5,94±0,55** [£] 5,49±0,77	7,54±0,44** 9,16±0,70	0,05	7,00±0,34**
25-64	2,87±0,20	4,31±0,19	0,001	3,75±0,14
Мажорные нарушения ритма и проводимости (МА+НП)				
25-34	0,00±0,00	0,16±0,09	0,1	0,09±0,05
35-44	0,14±0,10	0,14±0,08		0,14±0,06
45-54	1,16±0,25** ^Y	0,41±0,11** ^Ω	0,01	0,66±0,11** ^Y
55-64, из них 60-64	3,10±0,40** [£] 4,00±0,66	1,73±0,22** [£] 2,32±0,36	0,005	2,19±0,20** [£]
25-64	0,99±0,11	0,55±0,06	0,001	0,69±0,05
Мажорные нарушения ритма: мерцание/трепетание предсердий (МА)				
25-34	0,00±0,00	0,11±0,08		0,06±0,04
35-44	0,14±0,10	0,00±0,00		0,06±0,04
45-54	0,98±0,23** ^Y	0,24±0,08**	0,005	0,48±0,10** ^Y
55-64, из них 60-64	2,41±0,35** [£] 2,97±0,57	1,10±0,17** [£] 1,68±0,31	0,002	1,54±0,17** [£]
25-64	0,80±0,10	0,32±0,05	0,001	0,48±0,05
Мажорные нарушения проводимости (НП)				
25-34	0,00±0,00	0,06±0,06		0,03±0,03
35-44	0,00±0,00	0,14±0,08	0,1	0,08±0,05
45-54	0,18±0,10 ^{ψ,Ω}	0,17±0,07		0,18±0,06 ^Y
55-64, из них 60-64	0,74±0,20* 1,14±0,36	0,63±0,13** ^{££} 0,64±0,19		0,67±0,11** ^{££}
25-64	0,20±0,05	0,23±0,04		0,22±0,03
Возможные (минорные) признаки ИБС по ЭКГ (Возможная ИБС)				
25-34	6,96±0,62	2,51±0,36	0,001	4,61±0,35
35-44	6,75±0,66	3,56±0,40 ^ψ	0,001	4,90±0,36
45-54	8,19±0,66	7,62±0,47** ^Y		7,85±0,38** ^Y
55-64, из них 60-64	12,05±0,76** ^{££} 8,29±0,34	12,25±0,54** ^{££} 6,16±0,22	0,001	12,18±0,44** ^{££}
25-64	8,29±0,34	6,16±0,22	0,001	7,11±0,19
Возможно рубцовые изменения Q (QS) (Минорные Q (QS) нарушения)				
25-34	2,09±0,36	0,74±0,20	0,002	1,36±0,20
35-44	2,73±0,43	1,06±0,23	0,001	1,73±0,22
45-54	3,36±0,43	2,62±0,29** ^Y		2,88±0,24** ^Y
55-64, 60-64	5,24±0,52** [£] 4,80±0,72	4,14±0,33** [£] 4,87±0,52	0,1	4,51±0,28** [£]
25-64	3,25±0,22	2,03±0,13	0,001	2,51±0,12

Возможно ишемические изменения STT (Минорная ишемия миокарда)				
25-34	1,17±0,26	1,82±0,31		1,53±0,21
35-44	2,93±0,45**	2,85±0,36*		2,90±0,28**
45-54	4,85±0,51* ^{WY}	6,31±0,43** ^{WY}	0,05	5,81±0,33** ^{WY}
55-64,	8,65±0,65** ^{EE}	11,33±0,52** ^{EE}	0,002	10,43±0,41** ^{EE}
из них 60-64	9,37±0,99	13,34±0,82	0,005	
25-64	4,16±0,24	5,25±0,20	0,001	4,87±0,15
Возможные ишемические (мажорные) STT при ГЛЖ				
25-34	0,19±0,11	0,00±0,00	0,1	0,09±0,05
35-44	0,21±0,12	0,04±0,04		0,11±0,06
45-54	0,55±0,18	0,35±0,11* ^Y		0,44±0,10* ^{WY}
55-64,	1,34±0,27* ^{EE}	0,75±0,14* ^E	0,1	0,95±0,13** ^{EE}
из них 60-64	1,49±0,41	1,16±0,26		
25-64	0,53±0,08	0,26±0,04	0,005	0,37±0,04
ГЛЖ по ЭКГ (высокоамплитудные зубцы R слева)				
25-34	4,05±0,48	0,58±0,18	0,001	2,22±0,25
35-44	1,94±0,36**	0,52±0,16	0,001	1,12±0,18**
45-54	2,23±0,35 ^{WY}	0,92±0,17 ^W	0,002	1,39±0,17 ^Y
55-64,	2,36±0,35 ^E	1,22±0,18	0,005	1,61±0,17 ^E
из них 60-64	2,63±0,54	1,51±0,29	0,001	
25-64	2,66±0,20	0,79±0,09	0,001	1,58±0,10

Примечание: достоверность различий в парах: между соседними возрастными группами ^W — p<0,1, * — p<0,05, ** — p<0,005, между группами 25-34 и 45-54 лет ^Y — p<0,1, ^W — p<0,05, ^E — p<0,005, между группами 25-34 и 55-64 лет, ^E — p<0,05, ^{EE} — p<0,005.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

Возрастно-половые детерминанты распространенности ЭКГ-нарушений (табл. 3). Частота всех проанализированных ЭКГ-нарушений нарастает с возрастом независимо от пола обследованных. Так, распространенность *мажорных ЭКГ-признаков ИБС* от 25-44 лет до 60-64 лет у мужчин нарастает от 2,8-2,2% до 14,1% (p<0,05), у женщин — от 3,4-4,0% до 12,7% (p<0,05), хотя в целом в мужской и женской частях выборки признаки *Определенной ИБС* на ЭКГ встречаются одинаково часто (табл. 3). Причем, результат не зависит от образовательного статуса (табл. 4) и места проживания. В категории *Возможная ИБС* на ЭКГ мужчин относительно ЭКГ женщин отмечено преобладание нарушений. Аналогичная тенденция получена также в работах [6, 21].

В трех сибирских городах — Тюмени, Томске и Новосибирске, ЭКГ признаки *Определенной ИБС*, стандартизованные по европейской выборке, среди мужского населения 25-64 лет зарегистрированы в 2,6-5,2% случаев, а *Возможной ИБС* — в 4,3-8,9% случаев [15]. У мужчин в нашем исследовании средние значения распространенности этих показателей были несколько выше (табл. 3), что объясняется, вероятно, неполным соответствием состава переменных в сравниваемых интегральных категориях, использованных сибирскими авторами и нами.

По результатам анализа четырех бельгийских эпидемиологических исследований, проведенных в течение 30 лет [6], было показано, что и мажорные, и минорные ЭКГ-нарушения у мужчин встречаются чаще, чем у женщин. А абсолютные значения этих показателей были несколько выше наших, составляя мажорные — 6% и 4,3%; минорные — 10,4% и 9,5%

у мужчин и женщин, соответственно. Детальное сопоставление составов переменных в одноименных ЭКГ-группах нашей и бельгийской классификаций также выявило их несоответствие, как и при сравнении с работой Акимовой и соавт. (2011) [15].

Согласно результатам проведенного анализа, преобладание ЭКГ-нарушений среди мужчин в сравнении с женщинами касается не только *Возможной ИБС*, но и патологических Q (QS): *мажорные Q (QS)* встретились у 2,5% мужчин vs. 1,3% женщин (p<0,001), *минорные Q (QS)* — у 3,3% vs. 2,0% (p<0,001), соответственно. Выраженные патологические зубцы Q у мужчин встречаются чаще, чем у женщин, и по данным других публикаций [1, 2, 21]. Доля лиц с *мажорными и минорными Q (QS)* на ЭКГ наших обследованных была несколько выше, чем в работе [15]: по первому показателю варьирование частот у мужчин в сибирских городах составляло от 0,8 до 2,4% vs. 2,5%, среднего значения в исследовании ЭССЕ-РФ; по второму показателю — от 1,0 до 2,1% у сибиряков vs. 3,3%, соответственно. Аналогичные соотношения получены и при сравнении с результатами обследования московской популяции. Среди жителей г. Москвы 55-75+ лет распространенность мажорных Q (QS), скорректированных на возраст, составляла в 2006-2009гг у мужчин 6,4%, у женщин — 4,1% [21], что почти вдвое ниже у мужчин и в 2,5 раза у женщин, чем в старшей возрастной группе в нашем исследовании (табл. 3).

Результаты проведенного анализа показали, что по частоте появления патологических Q (QS) женщины, начиная с 45 лет, отстают от мужчин примерно на 10-15 лет: частота *минорных Q (QS)* у мужчин достигает 2,7% в 35-44 года, у женщин 2,6% — в 45-54 лет,

у мужчин 3,4% регистрируется в 45-54 года, у женщин близкая частота в 3,5% отмечена только в 55-59 лет. Частота *мажорных Q (QS)* у мужчин в 45-54 лет составляет 3,1% — среди женщин распространенность этого показателя приближается к данному значению только в 60-64 года. Аналогичное гендерное соотношение и сдвиг частот между полами на десятилетие описаны в работе [8].

По нашим данным, среди мужчин все группы ЭКГ-отклонений выявляются чаще, чем среди женщин, за исключением групп, описывающих изменения STT: так называемая “*мажорная ишемия миокарда*” зафиксирована у 2,9% мужчин vs. 4,3% женщин ($p < 0,001$), “*минорная ишемия миокарда*” — у 4,2% vs. 5,3% ($p < 0,001$), соответственно. Несколько менее выраженное гендерное соотношение получено в работе [6]: 9,0% у мужчин vs. 9,8% у женщин. По данным Фрамингемского исследования, распространенность STT-нарушений у лиц после 30 лет составляет 8,5% у мужчин и 7,7% у женщин и ассоциируется с возрастом и уровнем артериального давления [8]. Распространенности STT-нарушений в работах Акимовой Е. В. и др. [15] и нашей имеют близкие значения: *мажорная ишемия миокарда* у мужчин в крупных сибирских городах наблюдалась в 0,4-3,9%, в ЭССЕ-РФ — в среднем в 2,9%, *минорная ишемия миокарда* — 2,7-6,5% и 4,2%, соответственно. Преобладание STT-нарушений у женщин в сравнении с мужчинами отмечено и в обзоре Macfarlane P. [2].

Возможно, преобладание STT-нарушений среди женщин связано с большей частотой в этой гендерной группе стенокардии. Известно, что частота стенокардии напряжения у женщин 25-74 лет выше, чем у мужчин: 6,0% vs. 5,0%. При данном заболевании, как и других формах ИБС, изменения STT на ЭКГ — нередкое явление: в популяции у лиц с ИБС изменения STT встречаются чаще, чем у лиц без этого заболевания [4]. Впрочем, изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ не являются специфичными для ИБС. Они могут быть обусловлены многими причинами, включая метаболические сдвиги, также часто встречающиеся у женщин. Однако, среди мужчин после 35 лет по сравнению с женщинами выше частота инфарктов миокарда: 3,6% vs. 1,5% [2]. Эти сведения, могут отчасти объяснять наблюдаемые преобладания STT изменений на ЭКГ женщин и Q (QS) нарушений на ЭКГ мужчин.

Общеизвестно, что частота мерцательной аритмии (МА) увеличивается с возрастом, причем у мужчин она возникает чаще, чем у женщин. Так, у бельгийских авторов данный показатель достигал 0,55% у мужчин и 0,33% у женщин с повышением до 2,7% и 1,53%, соответственно, в 65-74 года [2]. Результаты, полученные нами, по возрастной динамике не противоречат этим данным: частота МА в популяции нарастала с 0,06% в 25-34 года до 2,1% в 60-64 года,

достигая у мужчин в старшей возрастной группе значения 2,4%, у женщин — 1,1%, а в среднем — 0,8% и 0,3% среди обследованных мужчин и женщин, соответственно ($p < 0,001$; табл. 3). Аналогичная возрастная динамика обнаружена в работе [15].

Следует отметить, что для МА, как и всей группы *мажорных нарушений ритма и проводимости*, а также *мажорных Q (QS)* и категории *Определенной ИБС* различия в распространенностях этих показателей в возрастных группах 25-34 и 35-44 лет недостоверны. Вероятно, это объясняется крайне низкой распространенностью этих отклонений на ЭКГ молодых. Наиболее резкий прирост признаков *Определенной* и *Возможной ИБС* на ЭКГ наблюдается после 55 лет. А для МА, по данным [8], даже после 70 лет. Патфизиологические причины увеличения МА с возрастом полностью неясны, предполагается, причиной является ремоделирование сердца, возникающее как следствие ИБС или АГ, частота которых также существенно нарастает с возрастом.

При сравнении полученных результатов с другими исследованиями, показано, что распространенность МА в более возрастном контингенте исследования SAHR [21] была выше (4,42% у мужчин и 3,16% у женщин), чем в старшей возрастной группе нашего исследования. Вероятно, именно смещение возраста обследованных лиц в SAHR’е в сторону больших значений (75+ лет) может объяснять выявленное различие. По данным [22], в группе 84+ лет доля лиц с МА в популяции может достигать даже 7,1% у мужчин и 9,9% у женщин.

Аналогичный вывод, как и для МА, был сделан и при сравнении распространенности *STT нарушений при ГЛЖ*, полученных в исследовании SAHR (3,18% и 1,33% у мужчин и женщин [21]) и ЭССЕ-РФ. По нашим данным, распространенность *мажорных STT при ГЛЖ* невысока, нарастает с возрастом; у мужчин эти нарушения встречаются чаще, чем у женщин. По данным авторов [8], частота *STT при ГЛЖ* в популяции составляет 0,8%, а по нашим данным, — 0,53% у мужчин и 0,26% у женщин, повышаясь к 55-64 годам до 1,34% и 0,75%, соответственно. Таким образом, полученные результаты подтверждают невысокую распространенность этой группы ЭКГ-нарушений в популяции.

Несколько чаще регистрируются на ЭКГ амплитудные признаки ГЛЖ. *Высокоамплитудные зубцы R слева (ГЛЖ)* встречаются почти в 3 раза чаще среди мужчин, чем среди женщин, 2,7% vs. 0,8% (табл. 3). Возможно, причина невысокой частоты выявления ГЛЖ на ЭКГ женщин кроется в использовании в Миннесотских кодах 3-1 и 3-3, не дифференцированных по полу пороговых величин. Следует отметить, что возрастная динамика у мужчин в отличие от женщин имеет U-образный характер с почти 2-кратным “провалом” частот в 35-44 года. Об особом характере ассоциации

Таблица 4

Распространенность ЭКГ-показателей определенной и возможной ИБС среди мужчин и женщин 25-64 лет в зависимости от статуса образования (в %; строгий набор)

Статус образования	Мужчины (М) %±SE	Женщины (Ж) %±SE	Достоверность различий между М и Ж, p<	Всего %±SE
Определенные (мажорные) признаки ИБС на ЭКГ (Определенная ИБС)				
среднее и ниже	6,01±0,37	6,29±0,33		6,10±0,24
высшее	5,25±0,40*	5,13±0,32*		5,17±0,25*
Определенно рубцовые изменения Q (QS) (Мажорные Q (QS) нарушения)				
среднее и ниже	2,50±0,24	1,35±0,15	0,001	1,74±0,13
высшее	2,60±0,29	1,19±0,16	0,001	1,73±0,15
Определенно ишемические изменения STT (Мажорная ишемия миокарда)				
среднее и ниже	3,25±0,28	4,69±0,29	0,001	4,11±0,20
высшее	2,39±0,27*	3,74±0,28*	0,001	3,21±0,20**
Мажорные нарушения ритма и проводимости (МА+НП) строгий набор				
среднее и ниже	1,11±0,15	0,54±0,07	0,001	0,72±0,07
высшее	0,78±0,16	0,47±0,10		0,59±0,09
Мажорные нарушения ритма: мерцание/трепетание предсердий (МА)				
среднее и ниже	0,86±0,13	0,33±0,05	0,001	0,50±0,06
высшее	0,69±0,15	0,23±0,07	0,01	0,40±0,07
Мажорные нарушения проводимости (НП) строгий набор				
среднее и ниже	0,27±0,07	0,21±0,05		0,23±0,04
высшее	0,09±0,05*	0,24±0,07	0,1	0,19±0,05
Возможные (минорные) признаки ИБС на ЭКГ (Возможная ИБС)				
среднее и ниже	8,95±0,47	6,45±0,31	0,001	7,69±0,28
высшее	7,63±0,49	5,71±0,33	0,002	6,50±0,28
Возможно рубцовые изменения Q (QS) (Минорные Q (QS) нарушения)				
среднее и ниже	3,13±0,28	2,21±0,19	0,01	2,59±0,16
высшее	3,40±0,34	1,84±0,19	0,001	2,45±0,18
Возможно ишемические изменения STT (Минорная ишемия миокарда)				
среднее и ниже	4,29±0,32	5,62±0,29	0,005	5,14±0,21
высшее	3,96±0,36	4,78±0,31 ^ψ	0,1	4,47±0,23*
Возможные ишемические изменения ST-T на фоне ГЛЖ (мажорные STT при ГЛЖ)				
среднее и ниже	0,65±0,12	0,33±0,06	0,02	0,46±0,06
высшее	0,34±0,10*	0,11±0,05*	0,05	0,20±0,05**
ГЛЖ по ЭКГ (высокоамплитудные зубцы R слева)				
среднее и ниже	3,44±0,31	0,85±0,13	0,001	2,03±0,16
высшее	1,87±0,25**	0,73±0,12	0,001	1,20±0,12**

Примечание: достоверность различий между соседними группами ^ψ — p<0,1, * — p<0,05, ** — p<0,005.

“высокоамплитудных зубцов R” и возраста говорится и в работе [2]. Можно предположить, что повышенные частоты ГЛЖ в молодом и пожилом возрасте у мужчин обусловлены разными причинами: в возрасте 25-34 года — это так называемая “физиологическая” гипертрофия миокарда, связанная с хорошей физической подготовкой молодых людей (фитнесом) и высоким уровнем тестостерона. А после 50 лет развитие ГЛЖ может являться ответом на появившиеся ССЗ, т.е. иметь патологическую природу.

Среди локальных групп ЭКГ-нарушений гендерных различий не выявлено только по частоте НП: АВ блокады III степени и БЛНПГ. Эти нарушения характеризуются крайне низкой (в среднем 0,2%) распространенностью и в мужской, и в женской популяциях

(табл. 3). При использовании расширенного набора НП, включающего в числе других нарушений полную БПНПГ (табл. 2), частота группы “мажорных НП” увеличивается до 2,3% у мужчин и 0,9% у женщин (p<0,05), а группы “нарушение ритма и проводимости” увеличиваются с 1,0% до 3,0% у мужчин и с 0,6% до 1,2% у женщин, соответственно (p<0,05 между полами; результаты в таблице не приведены). Наблюдаемое увеличение доли мужчин с НП при использовании расширенного набора показателей, вероятно, связано с включением в набор БПНПГ, встречающейся среди мужчин почти в 3 раза чаще, чем среди женщин [2, 9].

В возрастной динамике некоторых ЭКГ-показателей может наблюдаться рокировка гендерных соотношений или стирание различий. По нашим данным,

ЭКГ-признаки *Возможной ИБС* у женщин в возрасте до 45 лет встречаются реже, чем у мужчин (2,0% vs. 3,2%, соответственно, $p < 0,05$), догоняя и стремясь перегнать их в старших возрастных группах (13,1% vs. 11,1%, соответственно, $p > 0,05$). После 45 лет доли мужчин и женщин с *минорными признаками ИБС* принимают близкие значения, тогда как *мажорные Q (QS)*, наоборот, не имеют гендерных различий в молодых возрастных группах до 45 лет (табл. 3). Стирание с возрастом гендерных различий получено и на материале SAHR, частота STT нарушений на ЭКГ к возрасту 84+ лет достигает 16,3% у мужчин и 16,6% у женщин. Кроме того, в старшей возрастной группе может наблюдаться смещение приоритета от одного пола к другому. Так, по данным работы [22], частота МА среди мужчин в возрасте 55-64 лет составляла 2,0%, среди женщин лишь 0,7%, а в возрасте 84+ лет, наоборот, у женщин МА встречалась чаще, чем у мужчин — 9,9% vs. 7,1%. О снижении с возрастом полового градиента по показателю “дополнительный риск ИБС” сообщают и авторы работы [16].

Распространенность ЭКГ-изменений в зависимости от образовательного статуса (табл. 4). Среди всех проанализированных категорий и групп ЭКГ-отклонений на уровне популяции отмечалось снижение частот признака при повышении образовательного статуса, за исключением групп “*мажорных*” и “*минорных Q (QS)*”, а также “*мажорных нарушений ритма и проводимости*”, продемонстрировавших близкие значения частот признака в обеих образовательных группах. Среди мужчин отступление от этой закономерности отмечено также для категории *Возможной ИБС* и группы “*минорной ишемии миокарда*”. Однако, даже в группах, детерминированных образовательным статусом, колебания частот признака, как правило, не превышали 1%.

Наблюдаемая более высокая частота *мажорных изменений STT* у женщин в сравнении с мужчинами не зависела от образовательного статуса (табл. 4), другими словами, у женщин частота “*мажорной ишемии миокарда*” выше, чем у мужчин в каждой образовательной группе.

Противоположно этому, среди женщин уровень образования достоверно не влиял на частоту обнаружения *высокоамплитудных зубцов R (ГЛЖ)* на ЭКГ, тогда как среди мужчин с высшим образованием в сравнении с другой образовательной группой *ГЛЖ* встречалась высокодостоверно реже: 1,9% vs. 3,4% ($p < 0,005$). Можно предположить, что лица с высшим образованием профессионально чаще относятся к “белым воротничкам” и занимаются офисной работой, т.е. уровень физической нагрузки в течение рабочего дня у них меньше, чем у лиц со средним профессиональным или начальным образованием. Этот факт мог бы объяснить меньшую распространенность среди офисных сотрудников так называемой

физиологической ГЛЖ, обусловленной повышенной физической нагрузкой или высокой тренированностью мужчины. Профессии женщин даже без высшего образования связаны, как правило, с меньшей физической нагрузкой, чем мужские, потому отсутствие зависимости от образовательного статуса среди женщин не противоречит данному предположению. Кроме того, известно, что развитие ГЛЖ ассоциировано с распространенностью АГ и других ССЗ, для которых характерна аналогичная связь с образовательным статусом. Так, лица с высшим образованием чаще следят за своим здоровьем и реже имеют ССЗ в анамнезе [23, 24].

Распространенность ЭКГ-изменений в зависимости от места проживания, в городе или селе (результаты в таблице не приведены). У жителей сел распространенность большинства из проанализированных ЭКГ-нарушений достоверно не отличалась от таковой у горожан, за исключением признаков *мажорной ишемии миокарда* у мужчин. В селе у мужчин *выраженные STT изменения* встречались чаще, чем в городе: $2,7 \pm 0,2\%$ в городе vs. $3,9 \pm 0,6\%$ в селе ($p < 0,05$), достигая уровня этого показателя у сельских женщин ($3,9 \pm 0,4\%$, $p > 0,05$ между мужчинами и женщинами).

Поскольку ни частота *ГЛЖ*, ни *патологических Q (QS)* на ЭКГ жителей сел, по нашим данным, не были достоверно больше, чем у горожан, а доля лиц с ожирением, по данным исследования “Интерэпид” [25], и АГ, по данным ЭССЕ-РФ [23], в селе выше, чем в городе, можно предположить преобладание метаболического характера выявленных STT нарушений на ЭКГ сельских жителей. Следует отметить, что, как показано в обзоре Nealy C. F. & Lloyd-Jones D. M. [26], с повышенной массой тела ассоциированы не только *STT изменения на ЭКГ*, но и *мажорные и минорные нарушения ЭКГ*. В подтверждение этой мысли, по нашим данным, частота *Определенной ИБС* на ЭКГ сельских мужчин имела тенденцию к приоритету в сравнении с горожанами ($6,8 \pm 0,7\%$ vs. $5,4 \pm 0,3\%$, $p < 0,1$). У сельских женщин аналогичная тенденция была выявлена для признаков *минорной ишемии миокарда* ($6,0 \pm 0,5\%$ vs. $5,1 \pm 0,2\%$, $p < 0,1$).

Отсутствие динамики между городом и селом в распространенности большинства других ЭКГ-нарушений, вероятно, отчасти обусловлено тем, что в современных селах, особенно, в селах ближайшего пригорода, жители уже не ведут типично сельскую жизнь с уходом за скотом и обработкой земли. В начале XXI века грань между городом и селом ощутимо стерлась. Это позволяет предположить, что быт и привычки сельских жителей, обследованных по программе ЭССЕ-РФ, существенно не отличались от городских. Другими словами, причиной наблюдаемой нами схожести ЭКГ-картин в городской и сельской популяциях может быть сближение социально-экономических условий их жизни.

Гендерная детерминированность ЭКГ-картины среди горожан и жителей сел имеет некоторые особенности. Ни в городской, ни в сельской популяции не получено гендерных различий в категории *Определенной ИБС* и группе *НП*. В селе распространенности *Возможной ИБС*, *мажорной ишемии миокарда*, как и *STT при ГЛЖ* также не имели достоверных гендерных различий, а *минорная ишемия миокарда* имела лишь тенденцию к большей частоте признака среди женщин, чем среди мужчин: $6,0 \pm 0,5\%$ vs. $4,6 \pm 0,6\%$ ($p < 0,1$), соответственно. Это означает, что в селе изменения конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ мужчин встречаются почти так же часто, как среди женщин. Одинакова ли природа нарушений конечной части желудочкового комплекса на ЭКГ мужчин и женщин, проживающих в селе, — вопрос открыт. Возможно, это связано с повышенной распространенностью среди мужчин села АГ, ожирения, ССЗ и иных заболеваний и ФР, обуславливающих развитие ГЛЖ, метаболических и иных отклонений, приводящих к ремоделированию сердца и/или других органов. Выяснение природы выявленных особенностей не входило в задачи настоящего исследования.

Заключение

Принимая во внимание наличие в аналогичных исследованиях широкого разнообразия применяемых классификаций ЭКГ-признаков на группы и категории, сравниваемых обследуемых контингентов, а также состава переменных, используемых для коррекции результата, сопоставление количественных результатов проведенного нами исследования с другими становится весьма условным. Более корректным видится сопоставление выявленных закономерностей. С этой позиции можно с уверенностью

констатировать, что полученные результаты подтверждают закономерности, выявленные ранее в других работах: ЭКГ-нарушения нарастают с возрастом; их частота, за некоторым исключением, у мужчин выше, чем у женщин; снижается при повышении образовательного статуса и не зависит от места проживания, в городе или селе. Это, в свою очередь, может указывать на наличие в популяции достаточно устойчивых ассоциаций ЭКГ-показателей с социально-демографическими характеристиками.

Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи:

Москва: Баланова Ю. А., Капустина А. В., Имаева А. Э., Евстифеева С. Е., Суворова Е. И.; **Волгоград:** Недогада С. В., Ледаева А. А., Чумачек Е. В.; **Вологда:** Шабунова А. А., Ильин В. А., Калашников К. Н., Калачикова О. Н., Попов А. В.; **Воронеж:** Черных Т. М., Бондарцов Л. В., Фурменко Г. И.; **Владикавказ:** Толпаров Г. В., Астахова З. Т., Болиева Л. З., Тогузова З. А.; **Владивосток:** Кулакова Н. В., Мокшина М. В., Невзорова В. А., Родионова Л. В., Шестакова Н. В.; **Иваново:** Романчук С. В., Белова О. А., Шутемова Е. А.; **Красноярск:** Гринштейн Ю. И., Байкова О. А., Данилова Л. К., Евсюков А. А., Косинова А. А., Петрова М. М., Руф Р. Р., Шабалин В. В., Филоненко И. В.; **Санкт-Петербург:** Баранова Е. И., Конради А. О.; **Томск:** Трубачева И. А., Карпов Р. С., Кавешников В. С., Серебрякова В. Н.; **Тюмень:** Ефанов А. Ю., Медведева И. В., Сторожок М. А., Шалаев С. В.; **Кемерово:** Индукаева Е. В., Артамонова Г. В., Барбараш О. Л., Данильченко Я. В., Мулерева Т. А., Максимов С. А., Табакаев М. В.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Shalnova SA, Deev AD, Shestov DB, et al. Prognostic estimation the epidemiological characteristics of coronary heart disease. *Cardiology*. 1997;9:49-54. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Шестов Д. Б., и др. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 1997;9:49-54.
- Macfarlane PW. Minnesota coding and the prevalence of ECG abnormalities. *Heart*. 2000;84:582-584. www.heartjnl.com.
- Zhang ZM, Prineas RJ, Soliman EZ, et al. and for the ARIC Research Group. Prognostic significance of serial Q/ST-T changes by the Minnesota Code and Novacode in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(6):1430-6. doi:10.1177/1741826711426091.
- Auer R, Bauer DC, Marques-Vidal P, et al. and Health ABC Study. Association of major and minor ECG abnormalities with coronary heart disease events. *JAMA*. 2012;307(14):1497-505. doi:10.1001/jama.2012.434.
- Eranti A, Aro AL, Kenttä T, et al. 12-lead electrocardiogram as a predictor of sudden cardiac death: from epidemiology to clinical practice. *Scand Cardiovasc J*. 2016 Jul 25;1-23. doi:10.1080/14017431.2016.1215520.
- De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Prevalence of ECG findings in large population based samples of men and women. *Heart*. 2000 Dec; 84(6):625-33. doi:10.1136/heart.84.6.625.
- Tolpygina SN, Martsevich SYu, Gofman EA, et al. Prognostic value of the results of instrumental methods of research in chronic ischemic heart disease. Data register "PREDICTION of coronary artery disease". *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;14(4):35-41. (In Russ.) Толпыгина С. Н., Марцевич С. Ю., Гофман Е. А., и др. Прогностическое значение результатов инструментальных методов исследования при хронически протекающей ишемической болезни сердца. Данные регистра "ПРОГНОЗ ИБС". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):29-35.
- Ashley EA, Raxwal V, Froelicher V. An evidence-based review of resting electrocardiogram as a screening technique for heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2001;44(1):55-67. doi:10.1053/pcad.2001.24683.
- Mozos I, Caraba A. Electrocardiographic Predictors of Cardiovascular Mortality. *Dis Markers*. 2015;2015727401. doi:10.1155/2015/727401.
- Aro AL, Anttonen O, Tokkanen JT, et al. Intraventricular conduction delay in a standard 12-lead electrocardiogram as a predictor of mortality in the general population. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 Oct;4(5):704-10. doi:10.1161/circep.111.963561.
- Rautaharju PM, Soliman EZ. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and the risk of adverse cardiovascular events: a critical appraisal. *J Electrocardiol*. 2014 Sep-Oct;47(5):649-54. doi:10.1016/j.jelectrocard.2014.06.002.
- van Kleef MEAM, Vissers FLJ, Vernooij JWP, et al. on behalf of the SMART-study group. Four ECG left ventricular hypertrophy criteria and the risk of cardiovascular events and mortality in patients with vascular disease. *J Hypertens*. 2018 Jun 6;36(1):000-000. doi:10.1097/HJH.0000000000001785.
- Desai CS, Ning H, Soliman EZ, et al. Electrocardiographic Abnormalities and coronary artery calcium for coronary heart disease prediction and reclassification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*. 2014 Sep;168(3):391-7. doi:10.1016/j.ahj.2014.06.009.

14. Vinyoles E, Soldevila N, Torras J, et al. Prognostic value of non-specific ST-T changes and left ventricular hypertrophy electrocardiographic criteria in hypertensive patients: 16-year follow-up results from the MINACOR cohort. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15:24. doi:10.1186/s12872-015-0012-6.
15. Akimova EV, Gafarov VV, Trubacheva IA, et al. Coronary heart disease in Siberia: interpopulation differences. *Sibirsky Meditsinsky Zhurnal*. 2011;26(3),1:153-7. (In Russ.) Акимова Е. В., Гафаров В. В., Трубачева И. А., и др. Ишемическая болезнь сердца в Сибири: межпопуляционные различия. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;26(3),1:153-7.
16. Maksimov SA, Indukaeva EV, Artamonova GV. Integral assessment of coronary heart disease risk in the epidemiological studies (ESSE-RF in the Kemerovo Region). Communication 1: Age and sex determinants. *Profilakticheskaya Medicina*. 2015;6:34-9. (In Russ.) Максимов С. А., Индукаева Е. В., Артамонова Г. В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Сообщение 1: возрастно-половые детерминанты. *Профилактическая медицина*. 2015;6:34-9. doi:10.17116/profmed201518634-39.
17. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Deev AD, et al. Risk of diabetes mellitus and its association with socio-demographic and behavioral risk factors in Russian population: data of the ESSE-RF study. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(9):13-20. (In Russ.) Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д., и др. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(9):13-20. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-13-20.
18. Zakroeva AG, Andrianova OV, Solodovnikov AG, et al. Comparative analysis of the prevalence of some chronic non-communicable diseases and their risk factors in rural and urban populations of the Middle Urals. *Profilakticheskaya Medicina*. 2013;16(6):94-102. (In Russ.) Закроева А. Г., Андриянова О. В., Солодовников А. Г., и др. Сравнительный анализ распространенности некоторых хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска в сельской и городской популяциях Среднего Урала. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):94-102.
19. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific and the organizing Committee of the ESSERF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF), rationale and study design. *Profilakticheskaya Medicina*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шлякто Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая Медицина*. 2013;16(6):25-34.
20. Prineas RJ, Crow RS, Zhang ZM. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings (Including Measurement and Comparison with the Novacode: Standards and Procedures for Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials). 2nd. Springer; London; 2009. p.277-324. ISBN 978-1-84882-777-6. e-ISBN 978-1-84882-778-3. doi:10.1007/978-1-84882-778-3.
21. Oksuzyan A, Shkolnikova M, Vaupel JW, et al. Sex Differences in Biological Markers of Health in the Study of Stress, Aging and Health in Russia. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0131691. doi:10.1371/journal.pone.0131691.
22. Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, et al. Coronary heart disease in persons aged after 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;14(4):21-8. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):21-8. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.
23. Boytsov SA, Balanova JuA., Shalnova SA, et al. on behalf of the ESSE-RF participants. Arterial hypertension of persons aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. According to the ESSE-RF study. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;14(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
24. Shalnova SA, Deev AD, Balanova JuA, et al. Dynamics of arterial hypertension in Russia: is there any progress in the appointment of antihypertensive therapy? (results of studies 1993-2013). *Heart: journal for practicing physicians*. 2015;14(6):389-96. (In Russ.) Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А., и др. Динамика артериальной гипертензии в России: есть ли прогресс в назначении антигипертензивной терапии? (результаты исследований 1993-2013 гг.). *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2015; 14(6):389-96. doi:10.18087/rhj.2015.6.2145.
25. Kontsevaya AV, Mirzamatova AO, Polupanov AG, et al. Ethnic peculiarities of prevalence of the main cardiovascular risk factors among rural residents in the Russian region and the regions of Kyrgyzstan and Kazakhstan. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):113-21. (In Russ.) Концевая А. В., Мырзаматова А. О., Полупанов А. Г., и др. Этнические особенности распространенности основных сердечно-сосудистых факторов риска среди жителей сельской местности в российском регионе и регионах Кыргызстана и Казахстана. *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):113-21. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-113-121.
26. Healy CF, Lloyd-Jones DM. Association of Traditional Cardiovascular Risk Factors with Development of Major and Minor Electrocardiographic Abnormalities: A Systematic Review. *Cardiol Rev*. 2016;24(4):163-9. doi:10.1097/CRD.000000000000109.

Эхокардиографические показатели у пациентов с ревматоидным артритом

Акрамова Э. Г.^{1,2}, Фейсханова Л. И.³

Цель. Оценить эхокардиографические показатели у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. 129 женщинам провели эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid-E9: 55 человек с РА и 32 — РА+артериальная гипертензия (АГ). С учетом того, что в 36,8% случаев РА сопровождался АГ, контроль помимо 14 практически здоровых лиц включал 28 человек с АГ.

Результаты. У всех обследованных систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) согласно величине фракции выброса (ФВ) оставалась сохраненной. ЭхоКГ на фоне тенденции утолщения стенки и увеличения индекса массы миокарда ЛЖ диагностировала диастолическую дисфункцию у 18,2% пациентов с РА и 28,1% с РА+АГ: чаще ригидного типа (16,4% и 18,7%, соответственно), реже псевдонормального (1,8% и 9,4%, соответственно). Среди пациентов с РА выявлена ассоциация возраста и а) толщины стенки, массы миокарда ЛЖ ($r=0,46$ и $0,6$, соответственно; $p<0,0001$), отсутствующая в группе с АГ; б) показателей, характеризующих состояние диастолической функции сердца ($r=0,2\pm 0,31$; $p=0,001$ и $0,03$); в) глобальной деформации ($r=0,22$; $p=0,03$). Гипертрофия ЛЖ присутствовала у 3,6% лиц с РА и 34,4% с РА+АГ ($p=0,02$). Величина глобальной деформации более -19,6% (граница 95% доверительного интервала медианы среди практически здоровых лиц) была у 34,5% пациентов с РА и 59,4% с РА+АГ ($p=0,03$). Изменение глобальной деформации было значимым только при наличии гипертрофии ЛЖ. Поражение створок клапанов и патологическая регургитация присутствовали у 16,4% пациентов с РА и у 31,2% при коморбидности РА+АГ ($p<0,05$); открытое овальное окно у 3,6% и 15,6%, соответственно ($p<0,05$); гидроперикард — у 18,2% и 12,5%, соответственно.

Заключение. ЭхоКГ обследование в различных режимах и технологиях обнаружило нарушения в виде гипертрофии ЛЖ, клапанной патологии, невыраженного гидроперикарда, открытого овального окна, диастолической дисфункции и продольной систолической дисфункции ЛЖ у 45,4% пациентов с РА, у 96,9% с РА+АГ. Принимая во внимание тенденцию утолщения стенок у всех обследованных с РА и небольшую или умеренную степень изменений структурно-функциональных показателей, величина глобальной систолической функции может быть весомым дополнением при формировании групп кардиального риска с ранними донозологическими признаками поражения сердца.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):18–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-18-24>

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная гипертензия, эхокардиография, систолическая и диастолическая функция левого желудочка, глобальная продольная сократимость.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ГАУЗ центральная городская клиническая больница № 18, Казань; ²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань; ³ФБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Акрамова Э. Г.* — зав. отделением функциональной диагностики, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-1900-7726, Фейсханова Л. И. — доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-7830-5283.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
akendge@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДИ — доверительный интервал, ИММ — индекс массы миокарда, ЛЖ — левый желудочек, РА — ревматоидный артрит, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 14.06.2018

Рецензия получена 24.07.2018

Принята к публикации 18.10.2018



Echocardiography in patients with rheumatoid arthritis

Akramova E. G.^{1,2}, Feyskhanova L. I.³

Aim. To assess echocardiographic data in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. We included to study 129 women who underwent echocardiography (EchoCG) with Vivid-E9 ultrasound scanner: 55 people with RA and 32 with RA+arterial hypertension (AH). Allowing for the fact that in 36,8% of cases RA was combined with AH, the control group in addition to 14 healthy individuals included 28 people with AH.

Results. The systolic function of the left ventricle (LV), according to the size of the ejection fraction (EF), was preserved. EchoCG diagnosed diastolic dysfunction in 18,2% of patients with RA and 28,1% with RA + AH: usually of a rigid type (16,4% and 18,7%, respectively), less commonly pseudonormal (1,8% and 9,4%, respectively). An association of age and a) wall thickness, LV myocardium mass ($r=0,46$ and $0,6$, respectively; $p<0,0001$) was found among patients with RA, which is absent in the group with AH; b) data characterizing the state of heart diastolic function ($r=0,2\pm 0,31$; $p=0,001$ and $0,03$); c) global deformation ($r=0,22$; $p=0,03$). LV hypertrophy was noted in 3,6% of individuals with RA and 34,4% with RA+AH ($p=0,02$). The global deformation value more than -19,6% was in 34,5% of patients with RA and 59,4% with RA+AH ($p=0,03$). The global deformation changes were significant only in the presence of LV hypertrophy. Valve leaflet involvement and pathological regurgitation were present in 16,4% of patients with RA and in 31,2% of patients with RA+AH ($p<0,05$); open foramen ovale was noted in 3,6% and 15,6%, respectively ($p<0,05$); cardiac dropsy — in 18,2% and 12,5%, respectively.

Conclusion. EchoCG examination in various modes and technologies determined pathological changes, such as LV hypertrophy, valve disorders, mild cardiac dropsy,

open foramen ovale, diastolic dysfunction and longitudinal systolic LV dysfunction in 45,4% of patients with RA and 96,9% with RA+AH. The value of the global systolic function can be a significant addition to the formation of cardiac risk groups with early prenosological signs of heart damage.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):18–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-18-24>

Key words: rheumatoid arthritis, arterial hypertension, echocardiography, left ventricular systolic and diastolic function.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Central City Clinical Hospital № 18, Kazan; ²Kazan State Medical Academy — a branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Kazan; ³Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Akramova E. G. ORCID: 0000-0002-1900-7726, Feyskhanova L. I. ORCID: 0000-0001-7830-5283.

Received: 14.06.2018 Revision Received: 24.07.2018 Accepted: 18.10.2018

Около 1% взрослого населения мира и более 300 тыс. человек в России страдают ревматоидным артритом (РА). Установлено, что по сравнению с общей популяцией риск смерти от сердечно-сосудистой патологии при РА выше в 1,6 раза и ведущим предиктором неблагоприятного исхода считают артериальную гипертензию (АГ), сопровождающую РА в 18-70,5% случаев [1]. Относительный риск развития хронической сердечной недостаточности у пациентов РА определили как 2,09 [2]. Вместе с тем, клиническая диагностика ревматоидного поражения сердца часто затруднительна в связи с отсутствием четких патогномоничных симптомов и сглаживания манифестации кардиальных симптомов из-за низкой физической активности пациентов, что отражается в термине “латентная ревматоидная болезнь сердца” и выявлении ишемической болезни сердца у 20% лиц с РА лишь на вскрытии [3, 4].

Результаты исследований специалистов разного профиля о сердечно-сосудистых нарушениях при РА, их распространенность и интерпретация противоречивы и неоднозначны. Клиницисты склоняются к тому, что поражение миокарда при РА в 50-67% случаев обусловлено миокардиодистрофией и в 3,6-9,4% — миокардитом, амилоидозом или коронаритом [5]. По данным магнитно-резонансной томографии, у 32-46% пациентов с РА присутствуют признаки фиброза миокарда, у 12% — активного миокардита, у 8% — их сочетания, при нормальных значениях объема, массы и фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [6, 7]. Ультразвуковая верификация кардиопатологии при РА чаще ограничивается регистрацией структурных изменений сердца (гипертрофии, концентрического ремоделирования ЛЖ), констатацией диастолической дисфункции у 23,3% обследованных и сохранности (по величине ФВ ЛЖ) систолической функции [8, 9].

Новейшие исследования демонстрируют высокую чувствительность показателей эхокардиографии по спекл-трекинг технологии и Рекомендации (2015) предлагают рассчитывать глобальную продольную систолическую деформацию, изменяющуюся до появления клинических признаков хронической сердечной недостаточности [10-12].

Цель исследования: оценить эхокардиографические показатели пациентов с ревматоидным артритом.

Материал и методы

С учетом половой диспропорции рассматриваемой патологии в анализ включены клинико-anamnestические и инструментальные данные 87 женщин с РА, проходивших стационарное лечение в ГАУЗ “Республиканская клиническая больница” МЗ Республики Татарстан (РА — 55 человек 20-60 лет; РА+АГ — 32 человека 32-67 лет). В нашем исследовании у 36,8% женщин, страдающих РА, имелась АГ,

что определило формирование двух контрольных групп: 28 пациентов с АГ I и II стадии 39-67 лет и 14 практически здоровых лиц 25-60 лет. Диагноз РА устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги EULAR/ACR-2010, АГ — Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов ESH/ESC-2013.

Интегральный показатель активности РА (индекс DAS28) высокой степени (более 5,1) определился у 74,5% из 55 обследованных женщин с изолированной РА; у 81% из 12 с РА+АГ без гипертрофии ЛЖ и у 90,9% из 11 с РА+АГ при гипертрофии ЛЖ. У остальных индекс DAS28 был средней степени (3,2÷5,1). Значимые различия по структуре ревматоидной активности в перечисленных группах отсутствовали.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) на ультразвуковом сканере Vivid-E9 (США) проводили на базе диагностического центра “БарсМед” в первые два дня госпитализации. Гипертрофию ЛЖ верифицировали при индексе массы миокарда более 95 г/м^2 и/или толщины стенки ЛЖ $\geq 12 \text{ мм}$; диастолическую дисфункцию по скоростям раннего (Е) и позднего (А) наполнения желудочка, в импульсноволновом режиме тканевого доплера по скоростям раннего диастолического движения левого фиброзного кольца на его септальном (e'_s) и латеральном концах (e'_l), среднего E/e' , скорости трикуспидальной регургитации и индекса объема предсердия. Систолическую функцию — в двухмерном режиме по величине фракции выброса по Симпсону (норма для женщин — более 54%), экскурсии в М-режиме латерального конца фиброзного кольца митрального клапана (MAPSE); в импульсноволновом режиме тканевого доплера по систолическим пикам движения латерального (S'_L) и септального концов фиброзного кольца митрального клапана (S'_s); по спекл-трекинг технологии — глобальной и сегментарной продольной систолической деформации миокарда.

Анализ соответствия вида распределения количественных признаков закону нормального распределения проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде медианы с 95% доверительным интервалом (ДИ). За порог статистической значимости изменений принято значение 0,05. Для определения связей между параметрами вычисляли непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Статистическая обработка проведена с применением программного обеспечения AtteStat.

Результаты

У всех обследованных систолическая функция ЛЖ, согласно величине ФВ по Симпсону, рассчитываемой в В-режиме, оставалась сохраненной (табл. 1).

Таблица 1

Значения медиан структурно-функциональных показателей ЛЖ с 95% ДИ по результатам ЭхоКГ

Показатель	Здоровые n=14	РА n=55	РА+АГ		АГ	
			Без ГЛЖ n=21	С ГЛЖ n=11	Без ГЛЖ n=16	С ГЛЖ n=12
ИММ ЛЖ, г/м ²	64 54÷73	71* 65÷83	77* 66÷88	83* 68÷116	82* 72÷95	98* 72÷106
МЖП, мм	8 7÷9	9* 8÷10	10* 9÷10	12* 11÷12	10* 9÷11	12* 11÷14
ЗСЛЖ, мм	8 7÷9	9* 8÷9	10* 9÷10	11* 10÷12	10* 9÷11	11* 10÷12
ФВ ЛЖ, %	67 63÷69	67 64÷68	64 61÷68	64 59÷69	66 61÷68	63,5 60÷73
MAPSE, мм	16 15÷19	14 13÷16	14 13÷16	14 12÷20	14 13÷15	14 12÷16
S' _L , см/с	11 10÷11	9* 8÷10	9* 8÷10	10* 7÷10	10* 8÷10	8* 6÷12
S' _S , см/с	9 8÷9	7* 7÷8	7* 6÷8	7* 6÷9	8* 6÷9	7* 5÷9
e' _L , см/с	12 10; 14	10* 9÷12	8* 8÷11	10* 7÷11	9* 7÷11	7* 4÷10
e' _S , см/с	11,5 10÷13	9* 7÷10	7* 5÷8	7* 6÷10	9* 6÷10	6* 4÷9
E/e' ЛЖ	6 5÷7	7* 6÷8	8* 6÷9	9* 6÷10	7,5* 6÷9	9* 6÷12
Индекс ЛП, мл/м ²	21,5 16÷29	21 19÷24	27 20÷32	28* 23÷36	27* 24÷30	25,5 19÷34

Примечание: * — значимые различия относительно группы практически здоровых лиц (p<0,05).

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка по М-режиму, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, MAPSE — экскурсия латерального конца фиброзного кольца митрального клапана, S'_L и S'_S систолические пики движения латерального и септального концов фиброзного кольца митрального клапана в импульсно-волновом режиме тканевого доплера, e'_L и e'_S — скорости раннего диастолического движения септального и латерального концов фиброзного кольца митрального клапана в импульсно-волновом режиме тканевого доплера, E/e' — соотношение скорости раннего наполнения желудочка и среднего значения между e'_L и e'_S, ЛП — левое предсердие.

Систолическую функцию сердца принято оценивать в комплексе с показателями диастолической функции, толщиной стенок/массой миокарда и состоянием клапанов. Относительно практически здоровых лиц во всех группах пациентов регистрировали более толстые стенки (в В-режиме) и больший индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ (в М-режиме). Тем не менее, четкие диагностические признаки гипертрофии ЛЖ присутствовали только среди пациентов с АГ (у 34,4% лиц с РА+АГ и 42,9% — с АГ). У двух пациенток с РА (3,6% обследованных) 42 и 49 лет небольшое утолщение ЛЖ (толщина стенок 11-13 мм; ИММ 95-118 г/м²) визуализировали при нормальных значениях артериального давления: у одной при наличии диастолической дисфункции, другой — небольшого гидроперикарда, что расценено нами как проявление отека стенки на фоне миокардита.

Общепринято, что АГ, при которой фактором риска выступает пожилой возраст, приводит к развитию гипертрофии ЛЖ. Медиана возраста лиц с гипертрофией ЛЖ соответствовала при РА+АГ 57 годам (95%-й ДИ: 50÷60), при АГ — 56 годам (95%-й ДИ:

52÷59), то есть различия по возрастному составу между данными группами отсутствовали. Однако у пациентов с РА установлена очень высокой значимости умеренной степени корреляция между толщиной и массой миокарда ЛЖ и возрастом (r=0,46 и 0,6, соответственно; p<0,0001), а в группе с АГ аналогичные связи определились незначимыми.

Пожилой возраст и гипертрофия ЛЖ могут приводить к развитию диастолической дисфункции ЛЖ, являющейся предиктором хронической сердечной недостаточности. Показатели диастолической функции ЛЖ у пациентов с РА, РА+АГ, АГ статистически значимо были хуже относительно здоровых лиц (E, A, e'_S, e'_L, E/e' и индекс левого предсердия) — таблица 1. Для оценки степени изменений и прогноза важно дифференцировать тип дисфункции. Верификацию диастолической дисфункции ригидного типа проводят по параметрам импульсно-волнового доплера (E, A), тогда как для диагностики псевдонормального типа в настоящее время необходимы также параметры импульсно-волнового режима тканевого доплера (e'_S, e'_L, E/e'). Диастолическую дисфункцию ригид-

ного типа выявили у 16,4% лиц с РА и 18,7% с РА+АГ, псевдонормального типа у 1,8% с РА и 9,4% с РА+АГ. Таким образом, по результатам тканевого доплера распространенность диастолической дисфункции при РА составляет 18,2%; РА+АГ — 28,1%.

Показатели, характеризующие состояние диастолической функции сердца, значимо, хотя и слабо, ассоциировались с возрастом пациентов, как при РА ($r=0,2 \div 0,31$; $p=0,001$ и $0,03$), так и АГ ($r=0,3 \div 0,37$; $p=0,03$). С толщиной стенок и индексом массы миокарда связи оказались незначимыми, косвенно свидетельствуя в пользу того, что пожилой возраст для развития диастолической дисфункции у пациентов с РА обладает большим значением, чем формирование гипертрофии стенок, обусловленное коморбидностью АГ.

Характерным поражением сердца при РА считают перикардит. ЭхоКГ в В-режиме визуализировала небольшое количество жидкости в перикарде у 16,1% пациентов (у 18,2% с РА и 12,5% с РА+АГ) и ультразвуковые признаки соответствовали “диастолической сепарации листков перикарда перед верхушкой и правыми камерами в субкостальной позиции 2-3 мм”. Подобное описание позволяет не выносить диагноз “перикардит” в заключение.

Патогномичным признаком РА определяют ревматоидные узелки в основании митрального и аортального клапанов, формирующие их недостаточность. При изолированном РА у 9,1% лиц и при РА+АГ у 28,1% ($p<0,05$) визуализировали локальное утолщение/кальцинаты на створках аортального клапана и небольшую/умеренную аортальную недостаточность. По 1 человеку при РА и РА+АГ имели кальцинаты на створках аортального и митрального клапанов. Умеренную митральную недостаточность визуализировали только среди лиц с РА+АГ (у 12,5%); умеренную трикуспидальную недостаточность — у 5,5% с РА и 3,1% с РА+АГ. Обычно эндокардит сочетается с миокардитом и перикардитом. В нашем исследовании комбинацию клапанного поражения с перикардитом наблюдали лишь в одном случае РА+АГ.

В целом вышеперечисленные структурные изменения (створок клапанов и патологическая регургитация) присутствовали у 16,4% пациентов с РА, но чаще при коморбидности РА+АГ (у 31,2%) — $p<0,05$. Указанная закономерность отмечается и в отношении распространенности открытого овального окна, отсутствующего среди здоровых лиц и при АГ: у 3,6% с РА и 15,6% с РА+АГ ($p<0,05$).

При проведении традиционной эхокардиографии изменения в виде диастолической дисфункции, гипертрофии ЛЖ, клапанной патологии, небольшого гидроперикарда или открытого овального окна в нашем исследовании обнаружены у 30,9% пациентов с РА и 78,1% с РА+АГ ($p<0,01$).

Оценка систолической продольной функции ЛЖ, несмотря на ее более раннее развитие (на фоне сохранной ФВ ЛЖ) до сих пор во многих организациях не входит в протоколы стандартной эхокардиографии. Раньше всего для анализа продольной сократимости стали использовать М-режим, позволяющий рассчитать MAPSE. В нашем исследовании его применение у обследованных пациентов не выявило изменений относительно показателей контрольной группы — статистические различия между значениями медианы MAPSE в анализируемых группах отсутствовали.

Импульсно-волновой режим тканевого доплера, вошедший в практику позже, с использованием S'_s и S'_L , определил более низкие значения по сравнению со здоровыми медианы S' во всех рассматриваемых группах пациентов. Доля пациенток со скоростями латерального (меньше 10 см/с) и септального (меньше 8 см/с) концов фиброзного кольца митрального клапана, выходящими за нижние границы значений 95% ДИ среди практически здоровых лиц, между обследованными группами пациентов не различалась, равняясь при РА 50,9%, РА+АГ — 59,4% и АГ — 53,6%.

В последнее десятилетие все чаще используют двухмерную спекл-трекинг технологию с определением глобальной продольной деформации, которая в отличие от предыдущих показателей является недоплеровской величиной, а значит угол-независимой, учитывающая сокращение не только базального уровня ниже-перегородочной и передне-боковой стенки, но и остальных стенок и уровней, повышая объективность результата. Использование спекл-трекинг технологии в сравнении с тканевым доплером не повлияло на долю лиц со снижением продольной сократимости в группах РА+АГ и АГ, но уменьшило на 16,4% при РА. Значения глобальной деформации более -19,6% (граница 95% ДИ практически здоровых) определили у 34,5% пациентов с РА; 59,4% — РА+АГ и 57,1% — АГ. Более высокий удельный вес пациентов с РА при исследовании в тканевом доплере, по-видимому, можно объяснить меньшей воспроизводимостью результатов из-за угол-зависимости метода и включением в расчет меньшего числа сегментов ЛЖ.

Статистически значимые изменения медианы глобального стрейна в группах больных РА+АГ и АГ наблюдали исключительно при гипертрофии ЛЖ (табл. 2). При РА выявили связь значения глобальной деформации с возрастом ($r=0,22$; $p=0,03$), тогда как с индексом массы миокарда корреляция была незначимой.

В отличие от импульсно-волнового режима тканевого доплера, спекл-трекинг технология позволяет не только оценить систолическую продольную функцию, рассчитав глобальную деформацию, но и визу-

Таблица 2

Медиана глобального и сегментарного стрейна ЛЖ с 95%-м ДИ, %

Показатель	Здоровые n=14	РА n=55	РА+АГ		АГ	
			Без ГЛЖ n=21	С ГЛЖ n=11	Без ГЛЖ n=16	С ГЛЖ n=12
Глобальный	-20,3 -23,0÷-19,6	-20,5 -21,9÷-19,2	-20,1 -21,5÷-22,5	-18,2* -21,0÷-14,4	-19,0 -22,6÷-17,0	-17,9* -23,5÷-14,0
Базальный уровень	-18,2 -19,5÷-16,7	-16,9* -17,8÷-16,2	-16,5* -19,0÷-15,3	-13,4* -17,8÷-11,7	-17,0* -18,5÷-15,0	-16,4* -18,8÷-10,8
Медиальный уровень	-20,9 -23,0÷-19,5	-20,5 -21,2÷-19,3	-19,7 -20,7÷-17,5	-17,9* -20,5÷-14,3	-19,8 -22,2÷-16,7	-18* -22,8÷-14,8
Апикальный уровень	-23,6 -26,0÷-22,3	-25,0 -26,8÷-24,5	-23,0 -25,5÷-21,3	-21,8 -28,8÷-15,3	-24,3 -30,0÷-18,8	-22,0 -34,0÷-16,5
17 сегмент	-24,0 -26,0÷-22,0	-25,0 -27,0÷-24,0	-23,0 -26,0÷-21,0	-23,0 -29,0÷-15,0	-24,0 -30,0÷-18,0	-23,0 -32,0÷-13,0

Примечание: * — значимые различия относительно группы практически здоровых лиц (p<0,05).

Сокращение: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

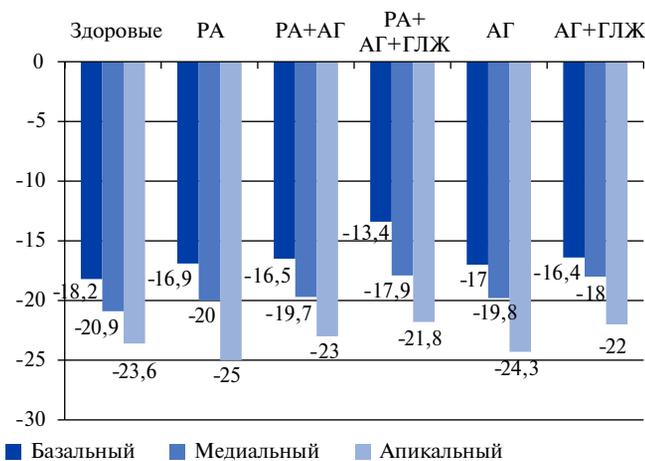


Рис. 1. Медиана сегментарного стрейна на базальном, медиальном и апикальном уровне в обследованных группах, %.

ально установить региональную продольную систолическую деформацию 17 сегментов на трех уровнях (базальном, медиальном и апикальном) на автоматически сформированной программой цветовой карте-схеме ЛЖ.

На базальном уровне медиана величины деформации во всех группах пациентов статистически значимо отличалась от аналогичного показателя здоровых лиц и наименьшей была при РА+АГ с гипертрофией ЛЖ (рис. 1). На карте-схеме при РА+АГ с гипертрофией ЛЖ наблюдали большую площадь поражения и худшие показатели базальной деформации по сравнению с АГ (рис. 2). Однако связь между толщиной стенки и сегментарной деформацией базального передне-перегородочного сегмента оказалась незначимой. На медиальном уровне уменьшение деформации также регистрировали среди лиц с гипертрофией ЛЖ: при РА+АГ и АГ (табл. 2).

При РА на карте-схеме ЛЖ выявили небольшое снижение деформации только базальных сегментов.

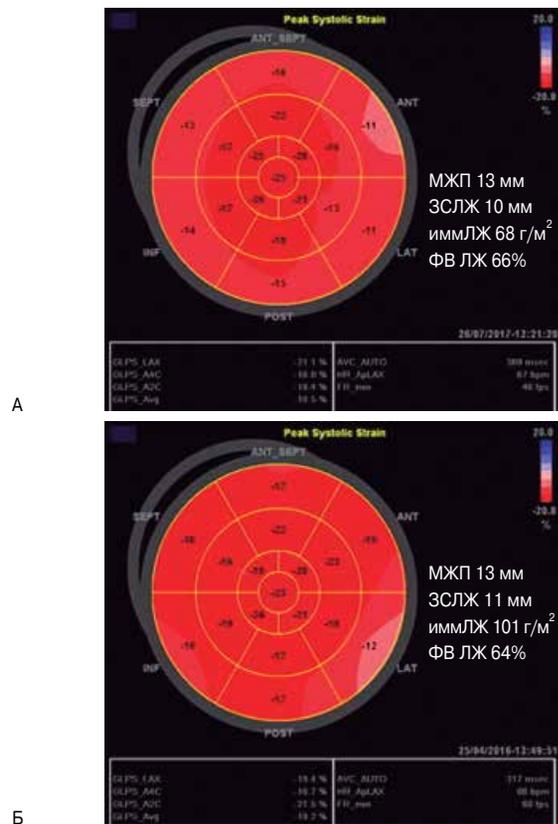


Рис. 2 (А, Б). Карта-схема изменений продольного систолического стрейна в 17 сегментах ЛЖ в виде "бычьего глаза" при АГ с гипертрофией ЛЖ: А — в сочетании с РА, Б — изолированная форма.

Исключение составили две пациентки с РА с утолщением миокарда на фоне нормального артериального давления (рис. 3). У них наблюдали снижение не только базальной, но и медиальной деформации, что привело в итоге к снижению и глобальной продольной систолической функции: деформации до -19 и -14,8%; S' латерального и медиального концов

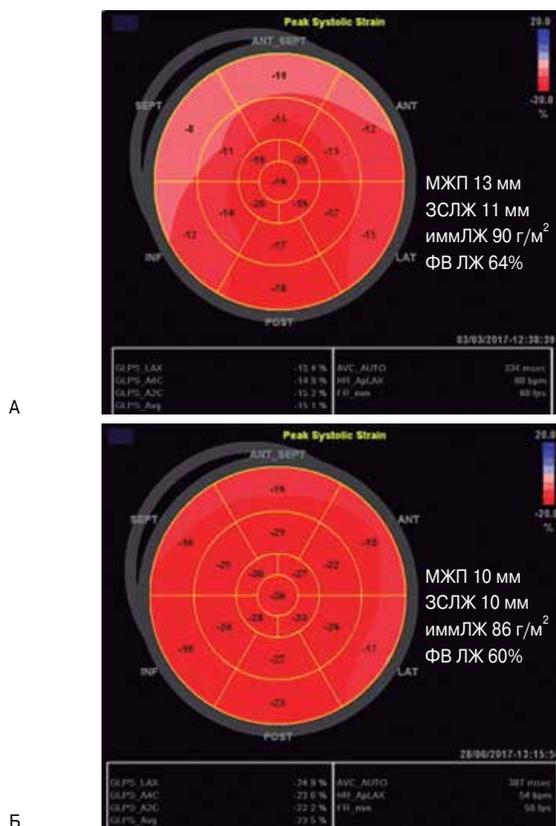


Рис. 3 (А, Б). Карта-схема изменений продольного систолического стрейна в 17 сегментах ЛЖ в виде “бычьего глаза” при РА на фоне нормального артериального давления и наличием небольшого количества жидкости в перикарде: **А** — с утолщением стенок, **Б** — при нормальной толщине стенок.

фиброзного кольца митрального клапана до 8 и 5 см/с, соответственно.

Следовательно, эхокардиография по спекл-трекинг технологии выявила пограничные (по ультразвуковым показателям) субклинические изменения систолической функции ЛЖ у каждого третьего обследованного с РА, наглядно продемонстрировала усугубляющий вклад коморбидности АГ и ведущую роль в процессе гипертрофии.

Обсуждение

Многочисленные публикации о сердечно-сосудистой компоненте РА, являющейся ведущей причиной смертности при данной патологии, основных факторах ее формирования и критериях ранней диагностики не дают однозначного ответа, что определяет важность дальнейших поисков.

Экспериментально доказан параллелизм при РА гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов с продукцией коллагена и формирование фиброза и зависимость этих процессов от фракции выброса ЛЖ [13]. Вероятность развития сердечной недостаточности у пациентов с РА возрастает с гипертрофией ЛЖ и прогрессированием фиброза.

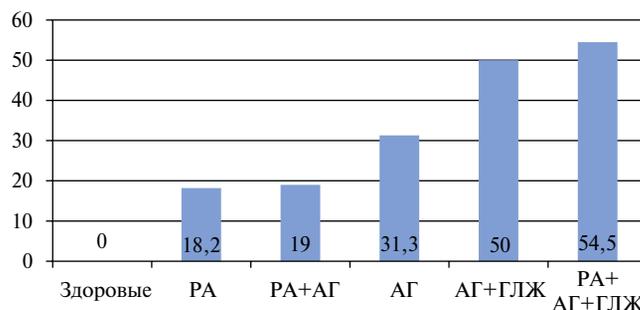


Рис. 4. Доля лиц со снижением глобальной продольной систолической деформации (более -18%) в обследованных группах.

Анализ ультразвуковых показателей пациентов с трансплантацией сердца выявил наивысшую корреляцию очень высокой значимости площади фиброза ЛЖ с глобальным продольным стрейном ($r=0,75$; $p=0,0001$). С другими показателями систолической функции (глобальная циркулярная деформация, кручение, систолическая экскурсия и скорость движения фиброзного кольца митрального клапана) связь была слабой [14].

В нашем исследовании в 36,8% случаев РА сопутствовала АГ, которая у подавляющего большинства обследованных (93,8%) формировалась уже на фоне РА и у 34,4% в варианте поражения органов-мишеней — гипертрофии ЛЖ. Коморбидность АГ у пациентов РА сама по себе не влияла на распространенность снижения глобальной деформации до пограничных значений. Увеличение в 3 раза среди обследованных с РА доли лиц со сниженной деформацией (более -18% [12]) произошло только в группе РА+АГ с гипертрофией ЛЖ (рис. 4). Полученные результаты подтверждают значимость для формирования сердечных нарушений при РА гипертрофии ЛЖ.

Использование спекл-трекинг технологии позволило выявить изменение продольной систолической функции ЛЖ (глобальная деформация более $-19,6\%$) у лиц с нормальным результатом традиционной ЭхоКГ (18,8% лиц с РА и у 14,5% с РА+АГ).

Появление в динамическом наблюдении утолщения ЛЖ у лиц младше 50 лет, на фоне нормальных цифр артериального давления, сопровождающейся небольшим количеством жидкости в перикарде и снижением глобальной деформации, требует направления на магнитно-резонансную томографию с контрастированием для дифференцировки острого воспаления миокарда и формирования гипертрофии ЛЖ на фоне латентной АГ.

Заключение

ЭхоКГ-обследование в различных режимах и технологиях обнаружило нарушения в виде гипертрофии ЛЖ, клапанной патологии, небольшого гидроперикарда, открытого овального окна, диастоличе-

ской дисфункции и продольной систолической дисфункции ЛЖ у 45,4% пациентов с РА и у 96,9% с РА+АГ. Принимая во внимание тенденцию утолщения стенок у всех обследованных с РА и небольшую или умеренную степень изменений структурно-функциональных показателей, величина глобальной систолической функции может быть весомым аргу-

ментом при формировании групп кардиального риска с ранними донозологическими признаками поражения сердца.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Meune C, Touzé E, Trinquart L, et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(10):1309-13. doi:10.1093/rheumatology/kep252.
2. Zou K, Xiao FK, Li HY, et al. Risk of cardiovascular disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional study based on hospital medical records in 10 years. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180376. doi:10.1371/journal.pone.0180376.
3. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-31. doi:10.1136/ard.2009.113696.
4. Shemeleva EV, Povzun AS, Shulenina UB. Features of damage of heart at patients with rheumatoid arthritis: a grant for doctors / the St. Petersburg research institute of ambulance of I. I. Dzhanelidze, SPb.: Styx 2015, 16 p. (In Russ.) Щемелева Е. В., Повзун А. С., Шуленина Ю. Б. Особенности поражения сердца у больных ревматоидным артритом: пособие для врачей/Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, СПб.: Фирма "Стикс", 2015.16 с.
5. Makhnir EF, Goloukhova LM, Golovko EV. Violations of a rhythm of heart at patients with rheumatoid arthritis as display of a rheumatoid heart trouble. *Bulletin of the Russian state medical university*. 2009;7:45-8. (In Russ.) Махнирь Е. Ф., Голоухова Л. М., Головко Е. В. Нарушения ритма сердца у больных ревматоидным артритом как проявление ревматоидной болезни сердца. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2009;7:45-8.
6. Kobayashi H, Kobayashi Y, Yokoe I, et al. Magnetic Resonance Imaging-Detected Myocardial Inflammation and Fibrosis in Rheumatoid Arthritis: Associations With Disease Characteristics and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(9):1304-11. doi:10.1002/acr.23138.
7. Ntusi NAB, Piechnik SK, Francis JM, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(5):526-36. doi:10.1016/j.jcmg.2014.12.025.
8. Kasimova TU, Arshin EV, Tuev AV, et al. Remodeling of the left ventricle of heart at patients with rheumatoid arthritis in combination with arterial hypertension. *Russ J Cardiol*. 2008;1:17-21. (In Russ.) Касимова Т. Ю., Аршин Е. В., Туев А. В. и др. Ремоделирование левого желудочка сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2008;1:17-21.
9. Polozova EI. Research of influence of risk factors on remodeling of heart of patients with arterial hypertension and rheumatoid arthritis. *Euroasian cardiological J*. 2017;3:55-6. (In Russ.) Полозова Э. И. Исследование влияния факторов риска на ремоделирование сердца больных артериальной гипертензией и ревматоидным артритом. *Евразийский кардиологический журнал*. 2017;3:55-6.
10. Komissarova SM, Zakharova EU, Sevruc TV, et al. Predictive value of global longitudinal deformation at patients with a hypertrophic cardiomyopathy. *Russ J Cardiol*. 2018;23(2):7-12 (In Russ.) Комиссарова С. М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В. и др. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(2):7-12. doi:10.15829/1560-4071-2018-2-7-12.
11. Kasner M, Aleksandrov A, Escher F, et al. Multimodality imaging approach in the diagnosis of chronic myocarditis with preserved left ventricular ejection fraction (MCpEF): The role of 2D speckle-tracking echocardiography. *International Journal of Cardiology*. 2017;243:374-8. doi:10.1016/j.ijcard.2017.05.038.
12. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular imaging. *Journal American Society Echocardiography*. 2015;28:1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
13. Pironti G, Bersellini-Farinotti A, Agalave NM, et al. Cardiomyopathy, oxidative stress and impaired contractility in a rheumatoid arthritis mouse model. *Heart*. 2018. pii: heartjnl-2018-312979. doi:10.1136/heartjnl-2018-312979.
14. Cameli M, Mondillo S, Righini FM, et al. Left Ventricular Deformation and Myocardial Fibrosis in Patients With Advanced Heart Failure Requiring Transplantation. *Journal of Cardiac Failure*. 2016;22(11):901-7. doi:10.1016/j.cardfail.2016.02.012.

Шкала GRACE в оценке риска госпитальных исходов у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Муллова И. С.^{1,2}, Черепанова Н. А.², Павлова Т. В.^{1,2}, Хохлунов С. М.^{1,2}, Гнилomedова Д. А.³, Лексина А. А.¹, Дупляков Д. В.^{1,2}

Цель. Сравнение индекса PESI и шкалы GRACE в оценке риска госпитальных исходов тромбоэмболии легочной артерии.

Материал и методы. В исследование было включено 383 пациента с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА), госпитализированных с 23.04.2003г по 18.09.2014г, из них 190 (49,6%) мужчин, средний возраст 57,4 лет±14,4 лет. При анализе данных учитывались особенности анамнеза пациентов, жалобы, результаты биохимических и инструментальных методов исследования, а также проведенное пациентам лечение.

Результаты. Согласно стратификации риска по индексу PESI из 383 пациентов 86 (22,5%) имели очень низкий риск летального исхода, 88 (22,9%) — низкий риск, 94 (24,5%) — умеренный риск, 60 (15,7%) — высокий риск и 55 (14,4%) пациентов очень высокий риск. Комбинация трех ЭКГ-признаков (S₁-Q_{III}, БПНПГ и инверсия Т в V₁-V₃) достоверно чаще встречалась у пациентов очень высокого риска — 14,5% (p=0,025). Достоверным и наиболее выраженным признаком среди эхографических (ЭхоКГ)-критериев стала дилатация правого желудочка (ПЖ) (p=0,009) в группе пациентов очень высокого риска. По данным шкалы GRACE 112 (29,2%) пациентов были отнесены к группе низкого риска, а 271 (70,8%) пациент к группе высокого риска. Достоверно чаще в группе высокого риска наблюдались ЭКГ-признаки: S₁-Q_{III}, инверсия зубца Т в отведениях III, V₁-V₃, блокада правой ножки пучка Гиса (p<0,05). Легочная гипертензия и дилатация ПЖ по данным ЭхоКГ превалировали в группе высокого риска (98,4% и 85,1%, соответственно), p<0,05.

Минимальное значение баллов по шкале GRACE у умерших пациентов составило 118 баллов. Шкала GRACE показала высокую предсказательную способность с чувствительностью 96% и специфичностью 63% (AUC =0,811, ДИ 95% 0,738-0,884). Однако индекс PESI имел несколько большую предсказательную ценность с чувствительностью 100% и специфичностью 53%; (AUC =0,879 по сравнению с AUC =0,811 для шкалы GRACE). Анализ шкал PESI и GRACE показал умеренную корреляционную связь между ними (r=0,668).

Заключение. Шкала GRACE показала высокую предсказательную способность в отношении неблагоприятных исходов у пациентов с ТЭЛА с чувствительностью 96% и специфичностью 63%. Минимальное значение баллов по шкале GRACE у умерших пациентов оказалось равным 118 баллов.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):25–31
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-25-31

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, стратификация риска, PESI и GRACE.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара; ²ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, Самара; ³ГБУЗ СО Чапаевская ЦГБ, Чапаевск, Россия.

Муллова И. С. — аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Черепанова Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Хохлунов С. М. — д.м.н., зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, кардиохирург, ORCID: 0000-0001-6000-6200, Гнилomedова Д. А. — врач-терапевт участковый, ORCID: 0000-0001-8460-6058, Лексина А. А. — врач-ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8311-8327, Дупляков Д. В.* — д.м.н., зам. главного врача по медицинской части, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-6453-2976.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
duplyakov@yahoo.com

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, PESI — Pulmonary Embolism Severity Index, индекс тяжести легочной эмболии, GRACE — Registry of Acute Coronary Events, международный реестр острых сердечных осложнений, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ЭКГ — электрокардиография, БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса, ЭхоКГ — эхокардиография, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ОАК — оральные антикоагулянты, ДИ — доверительный интервал.

Рукопись получена 13.06.2018

Рецензия получена 24.07.2018

Принята к публикации 20.09.2018



GRACE score in assessing the risk of hospital outcomes in patients with pulmonary embolism

Mullova I. S.^{1,2}, Cherepanova N. A.², Pavlova T. V.^{1,2}, Khokhlunov S. M.^{1,2}, Gnilomedova D. A.³, Leksina A. A.¹, Duplyakov D. V.^{1,2}

Aim. To compare the PESI and GRACE scores in assessing the risk of hospital outcomes in patients with pulmonary embolism.

Material and methods. The study included 383 patients with pulmonary embolism (PE), hospitalized during the period of April 4, 2003 on September 18, 2014; 190 (49,6%) are men, the average age is 57,4 years±14,4 years. We considered the patient's anamnesis, complaints, results of biochemical and instrumental tests, as well as the treatment carried out to the patients.

Results. According to the risk stratification of PESI score, 86 (22,5%) patients had a very low risk of death, 88 (22,9%) had a low risk, 94 (24,5%) had an intermediate risk, 60 (15,%) — high risk and 55 (14,4%) patients have a very high risk. The combination of three ECG signs (SI-QIII, right bundle branch block and T-wave inversion in V1-V3) was significantly more common in patients with a very high PE risk — 14,5% (p=0,025). The most reliable sign of the most echographic (echoCG) criteria was dilatation of right ventricle (RV) (p=0,009) in a group of patients with a very high PE risk.

According to the GRACE scale, 112 (29,2%) patients were assigned to the low risk group, and 271 (70,8%) patients — to the high risk group. ECG signs were observed more frequently in the high risk group: SI-QIII, T-wave inversion in III, V1-V3 leads, right bundle branch block (p<0,05). Pulmonary hypertension and RV dilatation

according to echoCG prevailed in the high risk group (98,4% and 85,1%, respectively), p<0,05.

The minimum value of points on the GRACE score for the deceased patients was 118 points. The GRACE scale showed high predictive ability with a sensitivity of 96% and a specificity of 63% (AUC=0,811, CI 95% 0,738-0,884). However, the PESI score had a slightly greater predictive value with a sensitivity of 100% and a specificity of 53% (AUC=0,879 compared with AUC=0,811 for the GRACE scale). Analysis of the PESI and GRACE scores showed a moderate correlation between them (r=0,668).

Conclusion. The GRACE score showed a high predictive value for adverse outcomes in PE patients with a sensitivity of 96% and a specificity of 63%. The minimum score on the GRACE score for deceased patients was 118 points.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):25–31
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-25-31

Key words: pulmonary embolism, risk stratification, PESI and GRACE.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Samara State Medical University, Samara; ²Samara Regional Clinical Cardiology Hospital, Samara; ³Chapaevsk Central City Hospital, Chapaevsk, Russia.

0000-0001-6000-6200, Gnilomedova D.A. ORCID: 0000-0001-8460-6058, Leksina A.A. ORCID: 0000-0001-8311-8327, Duplyakov D.V. ORCID: 0000-0002-6453-2976.

Mullova I.S. ORCID: 0000-0002-9321-6251, Cherepanova N.A. ORCID: 0000-0002-7704-0866, Pavlova T.V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Khokhlunov S.M. ORCID:

Received: 13.06.2018 Revision Received: 24.07.2018 Accepted: 20.09.2018

Венозные тромбоэмболические осложнения занимают третье место среди ведущих причин смерти после заболеваний коронарных артерий и инсульта [1, 2]. От 10 до 30% пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями умирают в течение месяца после первого инцидента и в большинстве случаев вследствие возникновения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [3].

Госпитальная летальность при ТЭЛА варьирует от 2% до 30% в зависимости от гемодинамических характеристик пациента. Выявление предикторов развития неблагоприятного исхода ТЭЛА является чрезвычайно важным для определения индивидуальной тактики ведения пациента [4-7]. Для оценки риска неблагоприятных исходов на различных этапах оказания помощи пациентам с ТЭЛА используются специальные шкалы, в том числе шкалы Wells и Geneva, индекс тяжести легочной эмболии Pulmonary Embolism Severity Index (PESI), а также их упрощенные версии [8-11]. Кроме того, при проведении стратификации риска международными кардиологическими обществами рекомендуется учитывать гемодинамический статус, включающий уровень систолического артериального давления и наличие признаков дисфункции/ишемии правого желудочка (ПЖ), а также возраст и сопутствующие заболевания [12, 13].

Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) — это инструмент прогностической оценки риска смерти, используемый при остром коронарном синдроме, состоящий из клинических, аналитических и электрокардиографических (ЭхоКГ) переменных. Шкала GRACE никогда не использовалась для оценки прогноза пациентов с ТЭЛА. Впервые Paiva LV, et al. была показана эффективность шкалы GRACE для стратификации риска смерти и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ТЭЛА [14]. В ходе исследования не было отмечено никаких неблагоприятных исходов за период госпитализации у пациентов с количеством баллов по шкале GRACE ≤ 113 .

Целью данного исследования явилось сравнение индекса PESI и шкалы GRACE в оценке риска госпитальных исходов у пациентов с ТЭЛА.

Материал и методы

В одноцентровое, ретроспективное исследование было включено 383 пациента с ТЭЛА, госпитализированных в период с 23.04.2003г по 18.09.2014г, из них 190 (49,6%) мужчин, средний возраст $57,4 \pm 14,4$ лет. Диагноз ТЭЛА был подтвержден у всех пациентов посредством компьютерной томографии — ангиографии легочной

артерии/ангиопульмонографии, либо патологоанатомического вскрытия. Ведение пациентов осуществлялось в соответствии с Европейскими рекомендациями соответствующего периода [3, 12]. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

При анализе данных учитывались особенности анамнеза (в т.ч. факторы риска) пациентов, жалобы, результаты биохимических (включая уровень D-димера, тропонина, мозгового натрийуретического пептида (МНУП) в сыворотке крови) и инструментальных методов исследования (ЭКГ-признаки: S_1-Q_{III} , БПНПГ, инверсия зубца Т в отведениях III, V_1-V_3 , р-pulmonale, глубокий зубец S в V_5-V_6 ; рентгенографические данные: расширение правой границы сердца, выбухание легочного конуса по левому контуру, расширение тени верхней полой вены, высокое стояние купола диафрагмы, симптом Вестермарка, наличие инфильтрата, плеврального выпота, симптом Хемптона; ЭхоКГ-признаки: систолическое давление в правом желудочке (ПЖ) ≥ 30 мм рт.ст., дилатация ПЖ (>3 см), компьютерная томография-ангиография и ангиопульмонография), а также проведенное пациентам лечение.

Стратификация риска госпитальных исходов ТЭЛА проводилась при помощи стандартного индекса тяжести легочной эмболии PESI [6]. В зависимости от степени риска пациентов относили к одной из 5 групп: очень низкого риска — <65 баллов, низкого — 66-85 баллов, умеренного — 86-105 баллов, высокого — 106-125 баллов и очень высокого риска — >125 баллов.

Одновременно с оценкой индекса PESI для стратификации риска использовалась шкала GRACE, при этом к низкому риску относили пациентов, набравших ≤ 113 баллов, а к высокому — >113 баллов [14].

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 21.1. Результаты описаны с указанием средней $M \pm$ стандартное отклонение (SD). Для сравнения количественных независимых параметров использовался критерий U Манна-Уитни. Для анализа различий частот применялся критерий хи-квадрат Пирсона. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Данные считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для оценки связи признака с одним или несколькими количественными или качественными данными применялся логистический регрессионный анализ. Предвари-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов,
включенных в исследование

Характеристика	n=383
Возраст (лет, M±SD)	57,4 ± 14,4
Мужчины (n, %)	190 (49,6%)
Клинические признаки:	
Одышка (n, %)	355 (92,7%)
Боль в грудной клетке (n, %)	152 (39,9%)
Кашель (n, %)	131 (34,3%)
Кровохарканье (n, %)	42 (10,9%)
Односторонний отек нижней конечности (n, %)	101 (26,9%)
Боль в нижней конечности (n, %)	41 (11,6%)
Цианоз верхней половины туловища (n, %)	106 (28%)
Кардиогенный шок (n, %)	21 (5,48%)
Гипотония (САД ≤100 мм рт. ст.) (n, %)	63 (16,5%)
Синкоп (n, %)	105 (27,42%)
Лечение:	
Тромболитическая терапия (n, %):	85 (22,3%)
альтеплаза (n, %)	67 (78,8%)
стрептокиназа (n, %)	12 (14,1%)
урокиназа (n, %)	3 (3,5%)
проурокиназа (n, %)	1 (1,2%)
Парентеральные антикоагулянты (n, %):	351 (91,64%)
НФГ (n, %)	180 (51,2%)
НМГ (n, %)	243 (69,2%)
НФГ+НМГ (n, %)	351 (91,6%)
ОАК (n, %):	363 (94,8%)
варфарин (n, %)	346 (95,3%)
ривароксабан (n, %)	7 (2,02%)
фенилин (n, %)	10 (2,8%)

Сокращения: НФГ — нефракционированный гепарин, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ОАК — оральные антикоагулянты, САД — систолическое артериальное давление.

тельно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировались несколько регрессионных моделей с учетом выявленных корреляций.

Результаты

Общая характеристика пациентов приведена в таблице 1. При поступлении основным клиническим признаком заболевания у 355 (92,7%) пациентов была одышка, у 152 (39,9%) человек — боль в грудной клетке, в 106 (28%) случаях отмечался цианоз верхней половины туловища. Двадцать один (5,48%) пациент поступил в состоянии кардиогенного шока, 63 (16,5%) пациента имели систолическое артериальное давление при поступлении ≤100 мм рт.ст. У 105 (27,42%) пациентов ТЭЛА дебютировала в виде синкопального состояния. Тромболитическая терапия проводилась 85 (22,3%) пациентам. Антикоагулянтная терапия: 351 (91,64%) пациент получал лечение парентеральными антикоагулянтами, из них 180 (51,2%) — нефракционированный гепарин, 243 (69,2%) — низкомолекулярный гепарин, а также 363

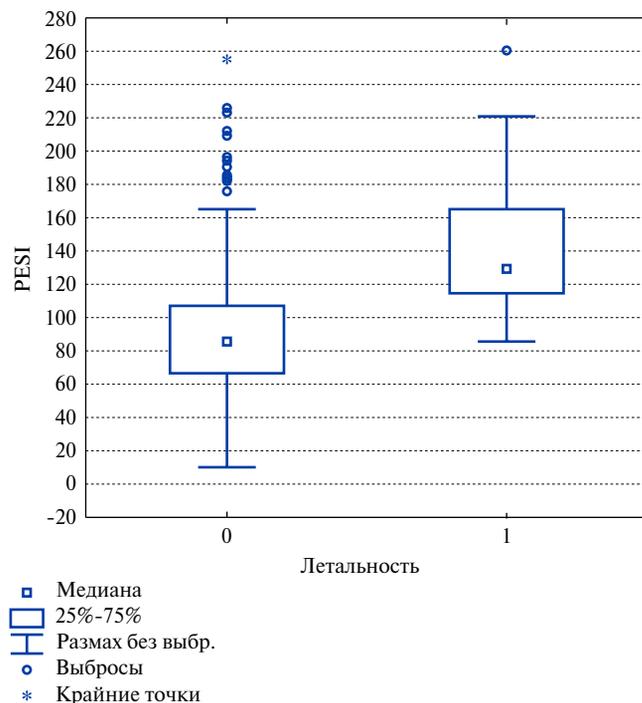


Рис. 1. Летальность в группах риска по данным индекса PESI.

(94,8%) пациентам были назначены оральные антикоагулянты (ОАК): 346 (95,3%) — варфарин, 10 (2,8%) — фенилин, 7 (2,02%) — ривароксабан. Из оставшихся 20 (5,2%) пациентов без ОАК: у 12 (60%) пациентов имелись противопоказания к их назначению, 8 (40%) пациентам они не были назначены ввиду летального исхода.

Индекс PESI

Из 383 пациентов, согласно индексу PESI, — 86 (22,5%) имели очень низкий риск летального исхода, 88 (22,9%) — низкий, 94 (24,5%) — умеренный, 60 (15,7%) — высокий и 55 (14,4%) пациентов очень высокий риск. Общая госпитальная летальность составила 7,05% ДИ (3,2-10,5%), и она закономерно возрастала с увеличением градации степени риска. В группах очень низкого и низкого риска умерших пациентов не было, в группе умеренного риска умерло 2 (2,1%) пациента, в группе высокого риска 10 (16,9%) пациентов и в группе очень высокого риска — 15 (21,4%) пациентов (рис. 1).

Частота встречаемости изучаемых параметров ЭКГ оказалась практически одинаковой у пациентов из различных групп риска. Однако в группе очень высокого риска у 14,5% пациентов ($p=0,025$) достоверно чаще встречалась комбинация трех основных ЭКГ-признаков (S_1-Q_{III} , БПНПГ и отрицательный зубец Т в отведениях V_1-V_3) (табл. 2).

Достоверных различий по рентгенологическим признакам между группами пациентов не наблюдалось (табл. 3). Повышение систолического давления в легочной артерии (СДЛА) отмечено у 92-100% паци-

Таблица 2

Встречаемость ЭКГ-признаков в группах риска по индексу PESI

Группы риска по PESI	I — очень низкий риск (n=86)	II — низкий риск (n=88)	III — умеренный риск (n=94)	IV — высокий риск (n=60)	V — очень высокий риск (n=55)	p
p-pulmonale (n, %)	23 (27,1%)	17 (19,3%)	18 (19,14%)	16 (26,7%)	7 (12,7%)	0,114
S _I -Q _{III} (n, %)	23 (27,1%)	25 (28,4%)	25 (26,6%)	19 (31,7%)	21 (38,2%)	0,588
Отрицательный з Т в III отведении (n, %)	48 (56,5%)	44 (50%)	48 (51,1%)	27 (45%)	28 (50,9%)	0,701
Отрицательный з Т в отведениях V ₁ -V ₃ (n, %)	39 (45,9%)	45 (51,1%)	40 (42,6%)	26 (43,3%)	30 (54,5%)	0,565
Полная БПНПГ (n, %)	1 (1,2%)	11 (12,5%)	11 (11,8%)	7 (11,9%)	6 (11,1%)	0,069
Неполная БПНПГ (n, %)	10 (11,8%)	12 (13,6%)	20 (21,7%)	12 (20,3%)	12 (22,2%)	0,332
S _I -Q _{III} , БПНПГ и отрицательный з Т в отведениях V ₁ -V ₃ (n, %)	1 (1,2%)	6 (6,8%)	6 (6,4%)	2 (3,3%)	8 (14,5%)	0,025

Сокращение: БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса.

Таблица 3

Встречаемость рентгенологических, ЭхоКГ и лабораторных данных в группах риска по индексу PESI

Группы риска по PESI	I — очень низкий риск (n=86)	II — низкий риск (n=88)	III — умеренный риск (n=94)	IV — высокий риск (n=60)	V — очень высокий риск (n=55)	p
Rg-признаки ТЭЛА* (n, %)	39 (48,2%)	46 (54,1%)	50 (54,9%)	25 (48,1%)	24 (51,1%)	0,438
СДЛА ≥30 мм рт.ст. (n, %)	67 (91,8%)	75 (92,6%)	88 (98,9%)	55 (100%)	52 (100%)	0,191
СДЛА (мм рт.ст., M±SD)	62,43±19,3	63,58±19,5	68,65±19,4	64,53±19,3	74,81±19,2	0,115
Дилатация ПЖ более 3 см (n, %)	56 (68,3%)	62 (72,9%)	75 (81,5%)	37 (63,8%)	44 (86,3%)	0,009
ПЖ (см, M±SD)	3,53±0,65	3,71±0,65	3,79±0,65	3,65±0,65	4,66±0,68	0,806
Повышение уровня Д-димера (n, %)	63 (84%)	58 (78,4%)	70 (81,4%)	48 (87,2%)	38 (79,6%)	0,947
Д-димер (мг/л, M±SD)	3,05±5,75	3,47±2,87	4,72±2,86	4,62±2,87	5,27±2,89	0,010
Повышение уровня тропонина I более 0,4 нг/мл (n, %)	8 (9,3%)	9 (10,2%)	11 (11,7%)	9 (15%)	14 (25,5%)	0,002
Повышение уровня МНУП более 100 пг/мл (n, %)	15 (17,4%)	20 (22,7%)	23 (24,5%)	12 (20%)	10 (18,1%)	0,188

Примечание: * — расширение правой границы сердца, выбухание легочного конуса по левому контуру, расширение тени ВПВ, высокое стояние купола диафрагмы, симптом Вестермарка, наличие инфильтрата, плеврального выпота, симптом Хемптона.

Сокращения: Rg-признаки ТЭЛА — рентгенографические признаки ТЭЛА, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ПЖ — правый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид.

ентов, без существенной разницы между группами риска, хотя максимальные показатели — 74,81±19,2 мм рт.ст., были зафиксированы у пациентов очень высокого риска. В этой же группе у 86% пациентов отмечено увеличение размера ПЖ >3 см (p=0,009), а его средний размер оказался наибольшим 4,66±0,68 см.

Частота повышения Д-димера оказалась практически одинаковой (78-84%), однако максимальное его значение наблюдалось в группе пациентов очень высокого риска и составило 5,47±2,89 мг/л. Повышение уровня тропонина чаще всего регистрировалось в группе очень высокого риска по индексу PESI — у 25,5% пациентов. Достоверных различий по уровню МНУП отмечено не было.

Шкала GRACE

Проведенная ретроспективно стратификация риска по шкале GRACE классифицировала 112 (29,2%) пациентов в группу низкого риска, а 271 (70,8%) пациентов в группу высокого риска. В группе низкого риска в течение госпитального периода летальных исходов не было, тогда как в группе высокого риска умерло 27 человек (10%, ДИ (6,7-13,2%)). Минимальное значе-

ние баллов у умерших пациентов по шкале GRACE в нашем исследовании составило 118 баллов (рис. 2).

В отличие от индекса PESI, у между группами низкого и высокого риска по шкале GRACE отмечено достоверное различие по встречаемости ряда ЭКГ-параметров. Так, у пациентов высокого риска значительно чаще регистрировались критерий S_I-Q_{III}, отрицательный зубец Т в отведениях III, V₁-V₃, БПНПГ. Интересно, что описанная выше комбинация трех ЭКГ-параметров (S_I-Q_{III}, БПНПГ и отрицательный зубец Т в отведениях V₁-V₃) имела только тенденцию к более частой регистрации у пациентов высокого риска по шкале GRACE (p=0,079) (табл. 4).

Рентгенологические признаки ТЭЛА оказались одинаково выраженными в обеих группах (табл. 5). У пациентов высокого риска признаки легочной гипертензии — дилатация ПЖ и высокое СДЛА регистрировались достоверно чаще (98,4 и 85,1%, соответственно). СДЛА в группе высокого риска составило 68,92±18,3 мм рт.ст. против 59,68±18,3 мм рт.ст. в группе низкого риска (p=0,007).

Д-димер повышался у 89,1% пациентов в группе низкого и у 90,4% пациентов высокого риска, однако его

среднее значение было достоверно выше в группе высокого риска по шкале GRACE ($4,92 \pm 2,77$ против $3,78 \pm 4,56$ мг/л, $p=0,017$). Повышение уровня тропонина и МНУП было более выражено в группе высокого риска, однако в обоих случаях различия были недостоверны.

Сравнение индекса PESI и шкалы GRACE

Как указывалось выше, минимальное значение баллов по шкале GRACE у умерших пациентов было равным 118 баллов. В целом шкала GRACE обладала высокой предсказательной способностью в прогнозировании неблагоприятных исходов, с чувствительностью 96% и специфичностью 63% (рис. 3). Однако индекс PESI обладал несколько лучшей ценностью с чувствительностью 100% и специфичностью 53% ($AUC = 0,879$ для индекса PESI против $AUC = 0,811$ для шкалы GRACE) (рис. 4).

Сравнительный анализ стратификации пациентов по индексу PESI и шкале GRACE представлен на рисунке 5. Для облегчения восприятия мы позволили себе объединить пациентов очень низкого и низкого рисков по PESI, а также высокого и очень высокого. Из 174 человек группы низкого риска по индексу PESI 84 человека оказались в группе низкого риска по шкале GRACE, а 90 человек перешли в группу высокого риска по шкале

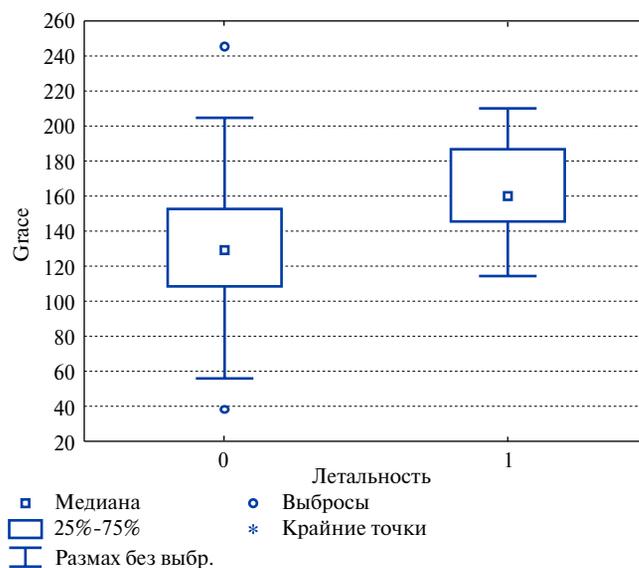


Рис. 2. Летальность в группах риска по данным шкалы GRACE.

GRACE. Из 94 человек умеренного риска, согласно рассчитанному индексу PESI, 21 человек были отнесены к низкому риску по GRACE, а 73 — к высокому. Наибольшее совпадение — для 107 из 115 пациентов было отмечено в группе пациентов высокого риска. Только 8

Таблица 4

Встречаемость ЭКГ-признаков в группах риска по шкале GRACE

Группы риска по GRACE	I — низкий риск (n=112)	II — высокий риск (n=271)	p
p-pulmonale (n, %)	24 (21,6%)	57 (21,3%)	0,932
S ₁ -Q _m (n, %)	21 (18,9%)	92 (34,3%)	0,003
Отрицательный з Т в III отведении (n, %)	41 (36,9%)	154 (57,2%)	0,0003
Отрицательный з Т в отведениях V ₁ -V ₃ (n, %)	37 (33,3%)	143 (53,4%)	0,0004
Полная БПНПГ (n, %)	5 (4,5%)	31 (11,6%)	<0,0005
Неполная БПНПГ (n, %)	14 (12,6%)	52 (19,5%)	0,017
S ₁ -Q _m , БПНПГ и отрицательный з Т в отведениях V ₁ -V ₃ (n, %)	3 (2,7%)	20 (7,5%)	0,079

Сокращение: БПНПГ — блокада правой ножки пучка Гиса.

Таблица 5

Встречаемость рентгенологических, ЭхоКГ и лабораторных данных в группах риска по шкале GRACE

Группы риска по GRACE	I — низкий риск (n=112)	II — высокий риск (n=271)	p
Rg-признаки ТЭЛА*	52 (49,1%)	132 (52,8%)	0,638
СДЛА ≥ 30 мм рт.ст. (n, %)	86 (90,5%)	251 (98,4%)	0,008
СДЛА (мм рт.ст., M \pm SD)	59,68 \pm 18,3	68,92 \pm 18,3	0,0007
Дилатация ПЖ более 3 см (n, %)	76 (71%)	222 (85,1%)	0,0004
ПЖ (см, M \pm SD)	3,52 \pm 0,66	3,95 \pm 0,63	0,036
Повышение уровня Д-димера (n, %)	90 (89,1%)	207 (90,4%)	0,721
Д-димер (мг/л, M \pm SD)	3,78 \pm 4,56	4,92 \pm 2,77	0,017
Повышение уровня тропонина I более 0,4 нг/мл (n, %)	9 (8,03%)	43 (15,9%)	0,785
Повышение уровня МНУП более 100 пг/мл (n, %)	20 (17,9%)	61 (22,5%)	0,553

Примечание: * — расширение правой границы сердца, выбухание легочного конуса по левому контуру, расширение тени ВПВ, высокое стояние купола диафрагмы, симптом Вестермарка, наличие инфильтрата, плеврального выпота, симптом Хемптона.

Сокращения: Rg-признаки ТЭЛА — рентгенографические признаки ТЭЛА, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ПЖ — правый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид.

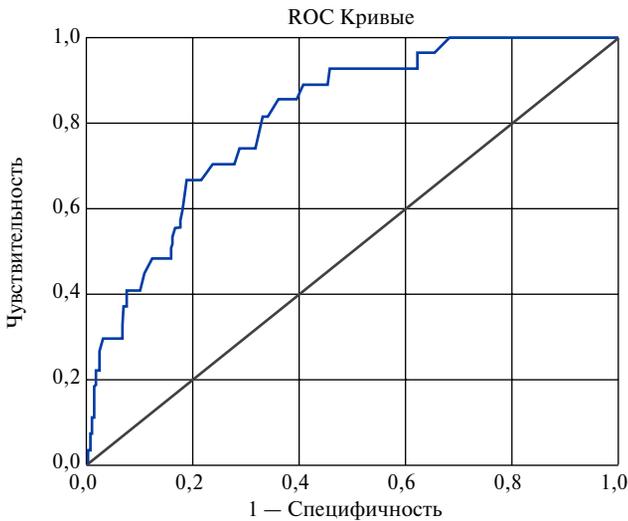


Рис. 3. ROC-анализ. AUC-кривая неблагоприятных исходов в группах риска по данным шкалы GRACE.
 AUC=0,811
 95% ДИ: 0,738-0,884
 p=0,037
 Чувствительность: 0,96
 Специфичность: 0,63

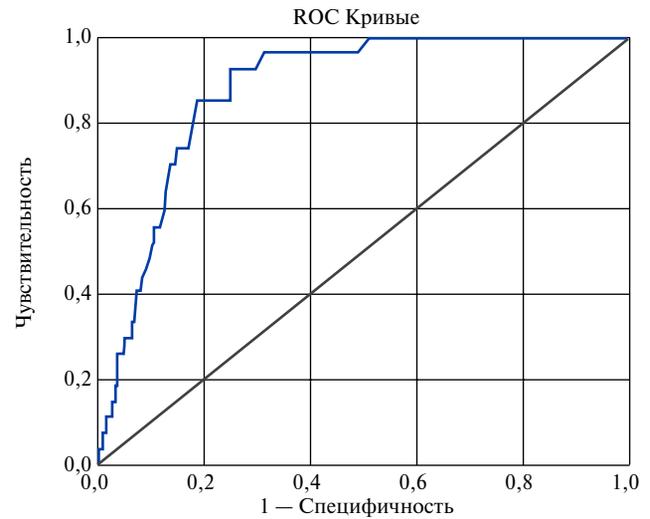


Рис. 4. ROC-анализ. AUC-кривая неблагоприятных исходов в группах риска по данным индекса PESI.
 AUC=0,879
 95% ДИ: 0,832-0,926
 p=0,024
 Чувствительность: 1,0
 Специфичность: 0,53

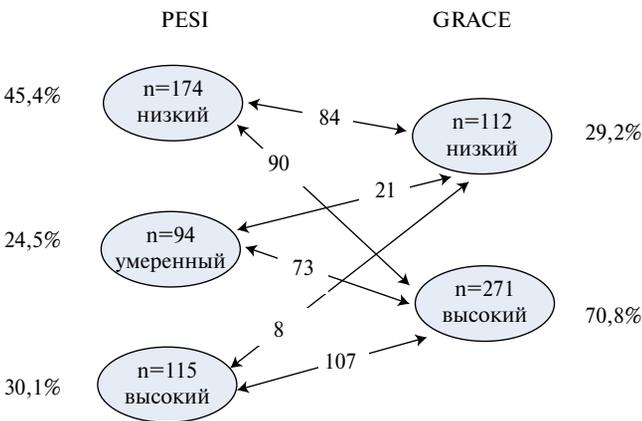


Рис. 5. Сравнительный анализ стратификации риска по индексу PESI и шкале GRACE.

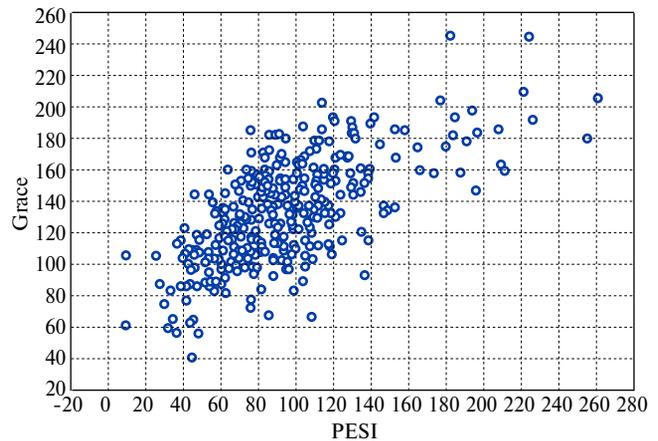


Рис. 6. Корреляционный анализ индекса PESI и шкалы GRACE.

пациентов из группы высокого риска по индексу PESI были отнесены к группе низкого риска по шкале GRACE.

Между обоими инструментами стратификации риска множественный регрессионный анализ показал наличие умеренной корреляционной связи ($r=0,668$). При этом, корреляционное взаимодействие между ними и госпитальной летальностью было более выражено у индекса PESI ($r=0,354$), чем у шкалы GRACE ($r=0,281$), однако в обоих случаях корреляционная связь оказалась слабой (рис. 6).

Обсуждение

Согласно полученным нами данным, госпитальная летальность по индексу PESI закономерно возрастала с увеличением степени риска. В целом летальность в 1, 4-5 группах риска совпадала с данными Aujesky D,

et al. и была несколько меньше во 2 и 3 группах [10-11]. Мета-анализ 21 исследования из баз данных MEDLINE и EMBASE также показал, что индекс PESI имеет дискриминационную возможность предсказывать краткосрочную смерть и неблагоприятный исход событий у пациентов с острой ТЭЛА [15].

Erkens PM, et al. показали, что индекс PESI помогает достаточно точно идентифицировать низкий и высокий риски краткосрочных нежелательных событий у пациентов с острой ТЭЛА [6]. Однако не менее 30% пациентов с ТЭЛА и высокой степенью риска по данным индекса PESI могли бы получить лечение на амбулаторном этапе. В 75% случаев высоким показателям индекса PESI способствовало наличие онкологического заболевания. Хотя, согласно данным Erkens PM, et al., высокий риск смерти

у онкологических больных не был связан с неблагоприятными краткосрочными исходами у пациентов с ТЭЛА. В нашем исследовании 8 (2,1%) пациентов высокого и очень высокого рисков по индексу PESI были отнесены к низкому риску по шкале GRACE, и среди них также не было неблагоприятных исходов и осложнений, т.е. они могли быть пролечены амбулаторно. Можно констатировать, что используемая модель PESI всё же недостаточно точна. Для более точной стратификации риска у пациентов необходимо оценивать дополнительные параметры, такие как, данные ЭКГ, ЭхоКГ и другие.

Клиническая универсальность шкалы GRACE была продемонстрирована Paiva LV, et al. в ходе проведения ретроспективного обсервационного когортного исследования, в котором приняло участие 206 пациентов, последовательно поступивших с ТЭЛА [14]. По сравнению с исследованием Paiva LV, наша исследуемая группа включала больше пациентов (383 против 206 человек), была моложе ($57,4 \pm 14,4$ лет против $70,3 \pm 15,6$ лет), имела в своем составе меньше гемодинамически нестабильных пациентов (5,48% против 7,3%), однако тромболитический был проведен у большего числа больных (22,3% против 9,2%).

Paiva LV, et al. первоначально разделили пациентов на 3 группы риска, как при остром коронарном синдроме (низкий риск <109 баллов, средний риск — от 109 до 140 баллов и высокий риск >140 баллов). Авторы оценили уровень эффективности шкалы GRACE в отношении ТЭЛА, продемонстрировав ее способность улучшать стратификацию риска по сравнению с другими шкалами. Точкой отсечения стало значение 113 баллов. В ходе исследования не было отмечено никаких неблагоприятных исходов за период госпитализации у пациентов с количеством баллов по шкале GRACE ≤ 113 .

Литература/References

- Stein PD, Sostman HD, Hull RD, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 2009;103:881-6. doi:10.1016/j.amjcard.2008.11.040.
- Vogorodskij AYU, Ruban VV, Kuligin A.V. Features of hemodynamic and gas exchange in patients with thromboembolism of small pulmonary artery branches. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2018;6(2):73-8. (In Russ.) Богородский А.Ю., Рубан В.В., Кулигин А.В. Особенности гемодинамики и газообмена у пациентов с тромбозом мелких ветвей легочной артерии. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2018;2:73-8. doi:10.24411/2309-1908-2018-12009.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J.* 2008;29:2276-315. doi:10.1093/eurheartj/ehh310.
- Botova SN, Pochinka IG, Dvornikova MI, et al. Clinical attributes of pulmonary embolism according to the hospital register. *Cardiology: News, Opinions, Training.* 2016;3:95-9. (In Russ.) Ботова С.Н., Почкина И.Г., Дворникова М.И., Стронгин Л.Г., Гурьева Т.М. Клиническая характеристика тромбозов легочной артерии по данным госпитального регистра. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2016;3:95-9.
- Mukhtar O, Alhafidh O, Khalid M, et al. Predictors of hospital stay in normotensive acute pulmonary embolism: a retrospective pilot study. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2018;8(3):95-100. doi:10.1080/20009666.2018.1466602.
- Erkens PM, Gandara E, Wells PS, et al. Does the Pulmonary Embolism Severity Index accurately identify low risk patients eligible for outpatient treatment? *Thromb Res.* 2012;129(6):710-4. doi:10.1016/j.thromres.2011.08.025.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011;378(9785):41-8. doi:10.1016/S0140-6736(11)60824-6.
- Meyer G, Planquette B, Sanchez O. Pulmonary embolism: whom to discharge and whom to thrombolize? *J Thromb Haemost.* 2015;Suppl 1:S252-8. doi:10.1111/jth.12944.
- Paiva L, Barra S, Providência R. Pulmonary embolism risk stratification: the intermediate-risk group. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;(8):896-8. doi:10.1097/MBC.0b013e32836551d1.
- Konstantinides S, Goldhaber SZ. Pulmonary embolism: risk assessment and management. *Eur Heart J.* 2012;33:3014-22. doi:10.1093/eurheartj/ehs258.
- Klok FA, Meyer G, Konstantinides S. Management of intermediate-risk pulmonary embolism: uncertainties and challenges. *Eur J Haematol.* 2015;95(6):489-97. doi:10.1111/ejh.12612.
- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69. doi:10.1093/eurheartj/ehu283.
- Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1788-830. doi:10.1161/CIR.0b013e318214914f.
- Paiva LV, Providencia RC, Barra SN, et al. Cardiovascular risk assessment of pulmonary embolism with the GRACE risk score. *Am J Cardiol.* 2013;111(3):425-31. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.020.
- Zhou XY, Ben SQ, Chen HL, Ni SS. The prognostic value of pulmonary embolism severity index in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Respir Res.* 2012;13:111. doi:10.1186/1465-9921-13-111.

Можно сказать, что наше исследование явилось продолжением исследования Paiva LV, et al., так как согласно выводам Paiva LV, мы поделили когорту на 2 группы, тем самым проверив полученные ими данные на нашей выборке. Нами не было отмечено никаких неблагоприятных исходов у пациентов с оценкой по шкале GRACE ≤ 118 баллов. Это свидетельствует о потенциальной полезности шкалы GRACE в отношении отбора пациентов с действительно низким риском, которым может быть выбрано амбулаторное лечение. Также необходимо подчеркнуть, что это первая шкала, которая включает ЭКГ-параметры. В мировой кардиологической практике шкала GRACE уже давно используется для стратификации риска у пациентов с острым коронарным синдромом, она содержит важные гемодинамические параметры и маркеры поражения органов-мишеней, обеспечивая полноценную оценку тяжести заболевания пациента.

Заключение

В ходе нашего исследования шкала GRACE показала высокую предсказательную способность определять неблагоприятные исходы у пациентов с ТЭЛА с чувствительностью 96% и специфичностью 63% (AUC =0,811, ДИ 95% 0,738-0,884). Минимальное значение баллов по шкале GRACE у умерших пациентов оказалось равным 118 баллам, что практически совпадает с данными исследования Paiva LV, et al. Это свидетельствует о прогностической значимости шкалы GRACE в отношении отбора пациентов с действительно низким риском, которым может быть выбрано амбулаторное лечение, что требует подтверждения в специально спланированном исследовании.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Эффективность лечения аритмий и синдрома дилатационной кардиомиопатии иммуно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза

Куликова В. А.¹, Недоступ А. В.¹, Благова О. В.¹, Зайденов В. А.², Куприянова А. Г.³, Нечаев И. А.¹, Рагимов А. А.¹

Цель. Изучить эффективность плазмафереза в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией у больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и аритмиями иммуно-воспалительного генеза.

Материал и методы. В основную группу включены 20 больных с аритмическим вариантом миокардита (с наджелудочковой/желудочковой экстрасистолой >3000/сут., n=3/8, фибрилляцией предсердий (ФП) n=9) и 14 пациентов с синдромом ДКМП (конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) 6,3±0,6 см, фракция выброса (ФВ) 33,5±8,1%). Критерием включения было повышение титров хотя бы 2 видов антикардиальных антител в ≥2 раза. Миокардит диагностирован с применением биопсии миокарда, магнитно-резонансной томографии, мультиспиральной компьютерной томографии, сцинтиграфии, коронарографии. Проведен курс дискретного плазмафереза. В группу сравнения вошли 26 больных с аритмическим вариантом миокардита и 19 с синдромом ДКМП (КДР 6,6±0,8 см, ФВ 32,6±7,3%), которым плазмаферез не выполнялся. Динамика оценивалась через 6 и 12 мес.

Результаты. В группах больных с аритмиями и ДКМП отмечено достоверное снижение титров антикардиальных антител непосредственно после плазмафереза и при контрольных исследованиях (p<0,05).

У больных с аритмиями хороший эффект (уменьшение количества экстрасистол и частоты мерцательной аритмии ≥75%) отмечен у 65% основной группы и 58% группы сравнения. Предиктором эффективности плазмафереза был титр специфического антинуклеарного фактора ≥1:40 (чувствительность 92,3%, специфичность 71,4%, AUC 0,813, p<0,05). Метилпреднизолон назначен 45% больным основной группы и 73% пациентам группы сравнения (p>0,05) в дозе 8 [4;16] и 16 [10;24] мг в день, соответственно, p>0,05.

У больных с ДКМП в основной группе получено достоверное (p<0,05) возрастание ФВ (до 41,4±8,2% и 46,3±12,7% vs 39,1±13,7% и 37,2±10,7% в группе сравнения) и дистанции теста с 6-минутной ходьбой. Хороший эффект (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 50% основной группы и 32% группы сравнения. Предиктором эффективности плазмафереза стало систолическое давление в легочной артерии ≥28,5 мм рт.ст. (чувствительность 100%, специфичность 71,4%, AUC 0,893, p<0,05). В основной группе метилпреднизолон назначен 43% больным, в группе сравнения — 89%, p<0,05. Средние дозы метилпреднизолона в основной группе были достоверно ниже, чем в группе сравнения (8 [8;17,25] vs 16 [13;28] мг в день, p<0,05).

Заключение. Хороший клинический ответ на плазмаферез отмечен у 65% больных с аритмиями и у 50% пациентов с ДКМП иммуно-воспалительного генеза. У больных с различными вариантами миокардита проведение плазмафереза повышает эффективность антиаритмической и иммуносупрессивной терапии и позволяет воздержаться от агрессивных режимов иммуносупрессии.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):32–43
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-32-43

Ключевые слова: миокардит, дилатационная кардиомиопатия, аритмии, плазмаферез, иммуносупрессивная терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова, Москва; ³Научно-Исследовательский Клинический Институт Педиатрии РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Куликова В. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-9255-5542, Недоступ А. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5426-3151, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Зайденов В. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории иммуногистохимии, ORCID: 0000-0002-0102-9740, Куприянова А. Г. — к.м.н., зав. лабораторией патоморфологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-1096-5717, Нечаев И. А. — к.м.н., врач-трансфузиолог Центра крови, ORCID: 0000-0002-3037-3516, Рагимов А. А. — д.м.н. профессор, директор Центра крови, ORCID: 0000-0002-4063-1101.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kulikova-victoria@mail.ru

ААП — антиаритмические препараты, АНФ — антинуклеарный фактор, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ПФ — плазмаферез, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РЧА — радиочастотная абляция, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Рукопись получена 31.07.2018

Рецензия получена 01.10.2018

Принята к публикации 02.11.2018



Treatment efficacy of arrhythmias and dilated cardiomyopathy syndrome of immune-inflammatory nature using plasmapheresis

Kulikova V. A.¹, Nedostup A. V.¹, Blagova O. V.¹, Zaidenov V. A.², Kupriyanova A. G.³, Nechaev I. A.¹, Ragimov A. A.¹

Aim. To study the efficacy of plasmapheresis as the main type of pathogenic treatment or in combination with immunosuppressive therapy in patients with dilated cardiomyopathy (DCMP) and arrhythmias of immune-inflammatory nature.

Material and methods. The main group included 20 patients with arrhythmic myocarditis (with premature supraventricular / ventricular contraction >3000/day, n=3/8, atrial fibrillation (AF) n=9) and 14 patients with DCMP syndrome (end-diastolic volume (EDV) left ventricle (LV) 6,3±0,6 cm, ejection fraction (EF) 33,5±8,1%). The inclusion criterion was an increase of at least 2 types of anti-cardiac antibodies titers ≥ twice. Myocarditis is diagnosed using myocardial biopsy, magnetic resonance imaging, multispiral computed tomography, scintigraphy, coronary angiography. We used a course of discrete plasmapheresis. The comparison group included 26 patients with an arrhythmic myocarditis and 19 with

DCMP syndrome (EDV 6,6±0,8 cm, EF 32,6±7,3%), which plasmapheresis was not used. Dynamics was assessed at 6 and 12 months.

Results. In groups of patients with arrhythmias and DCMP, a significant decrease in anti-cardiac antibodies titers was observed immediately after plasmapheresis and in control studies (p<0,05).

In patients with arrhythmias, a health-promoting effect (a decrease in the number of premature contraction and a frequency of atrial fibrillation ≥75%) was observed in 65% of the main group and 58% of the comparison group. Predictor of plasmapheresis efficiency was a titer of specific antinuclear factor ≥1: 40 (sensitivity — 92,3%, specificity — 71,4%, AUC — 0,813, p<0,05). Methylprednisolone was prescribed to 45% of patients in the main group and 73% to patients in the comparison group (p>0,05) at a dose of 8 [4; 16] and 16 [10; 24] mg per day, respectively, p>0,05.

In patients with DCMP in the main group, a significant increase in EF ($p < 0,05$) (up to $41,4 \pm 8,2\%$ and $46,3 \pm 12,7\%$ vs $39,1 \pm 13,7\%$ and $37,2 \pm 10,7\%$ in the comparison group) and the distance of 6-minute walking test was obtained. A good effect (increase in EF by 10% or more) was noted in 50% of the main group and 32% of the comparison group. The predictor of plasmapheresis efficacy was systolic pressure in the pulmonary artery $\geq 28,5$ mm Hg. (sensitivity — 100%, specificity — 71,4%, AUC — 0,893, $p < 0,05$). In the main group, methylprednisolone was assigned to 43% of patients, in the comparison group — 89%, $p < 0,05$. The average doses of methylprednisolone in the main group were significantly lower than in the comparison group (8 [8; 17,25] vs 16 [13; 28] mg per day, $p < 0,05$).

Conclusion. Positive clinical response to plasmapheresis was noted in 65% of patients with arrhythmias and in 50% of patients with DCMP of immune-inflammatory nature. In patients with different types of myocarditis, plasmapheresis increases the efficacy of antiarrhythmic and immunosuppressive therapy.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):32–43

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-32-43>

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется расширением левого желудочка (ЛЖ) и его систолической дисфункцией в отсутствии признаков гипертонического сердца, клапанных пороков и ишемической болезни сердца [1]. Однако спектр причин самой ДКМП весьма широк, что позволяет рассматривать ее как синдром; и одной из наиболее частых причин является миокардит (т.н. воспалительная кардиомиопатия). При эндомикардиальной биопсии (ЭМБ) миокардит был выявлен у 9–16% взрослых и у 46% детей с ДКМП [2, 3]. В другом исследовании морфологическое исследование выявило миокардит у 25% пациентов и у 36% реципиентов с ДКМП при трансплантации сердца [4]. В 20–67% случаев в эндомикардиальных биоптатах выявляют вирусный геном (парвовирус В19 в 36,6%, энтеровирус в 32,6%, вирус герпеса человека 6 типа в 10,5% и аденовирус в 8,1% [5]).

Предполагаемый механизм развития воспалительной ДКМП заключается в аутоиммунном ответе, триггером которого является вирусная инфекция: вирусное повреждение кардиомиоцитов индуцирует пролиферацию антиген-специфичных Т-клеток, приводящую к выработке цитотоксических Т-клеток и продукции антител. Аутоантитела против антигенов миокарда (α -миозина, β_1 -, β_2 -адренорецепторов, тропонина I, T, Na-K-АТФазы, M2-мускариновых рецепторов, тяжелых цепей миозина и др.) определяются у 9–95% пациентов с ДКМП [5], что ассоциируется со снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ, повышением частоты развития желудочковых аритмий и мерцательной аритмии (МА), а также риска внезапной сердечной смерти (ВСС) [6]. Показано также, что у здоровых родственников пациентов с ДКМП наличие аутоантител к структурам сердца являлись независимым предиктором развития систолической дисфункции и расширения полости ЛЖ [5].

Ключевая роль аутоантител в развитии ДКМП стала основой для применения различных методов афереза в ее комплексном лечении. Так, иммуно-

Key words: myocarditis, dilated cardiomyopathy, arrhythmias, plasmapheresis, immunosuppressive therapy.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ²V. I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow; ³Y. E. Veltishev The Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Kulikova V. A. ORCID: 0000-0002-9255-5542, Nedostup A. V. ORCID: 0000-0002-5426-3151, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Zaidenov V. A. ORCID: 0000-0002-0102-9740, Kupriyanova A. G. ORCID: 0000-0002-1096-5717, Nechaev I. A. ORCID: 0000-0002-3037-3516, Ragimov A. A. ORCID: 0000-0002-4063-1101.

Received: 31.07.2018 **Revision Received:** 01.10.2018 **Accepted:** 02.11.2018

сорбция с удалением субкласса IgG-3 сопровождалась значимым улучшением функциональных показателей [7–9]. Плазмаферез (ПФ) в нескольких небольших исследованиях продемонстрировал сходный эффект [7, 10]. В целом аферез приводит к увеличению ФВ и ударного объема ЛЖ, сокращению его размеров, снижению легочного давления и функционального класса хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение как минимум 12 мес. после процедуры, а также подавлению воспалительного процесса в миокарде, по данным контрольной ЭМБ [8]. Продемонстрировано увеличение 5-летней выживаемости и снижение ежегодных экономических затрат в данной группе пациентов [7]. Проводятся также единичные попытки выявить предикторы эффективности иммунносорбции [11].

Другим нередким проявлением латентного миокардита являются аритмии, причину которых зачастую не удается установить при стандартном обследовании (в этом случае их ошибочно относят к идиопатическим). Диагноз идиопатической МА ставится до 30% больных, особенно среди лиц молодого возраста [12]. Между тем, частота миокардита при “идиопатической” МА составляла 21,4% в биоптатах ЛЖ и 66% — в биоптатах межпредсердной перегородки [12], при пароксизмальной наджелудочковой тахикардии — 12–20% [13], при желудочковых аритмиях — 8–33% [13, 14]. Нарушения ритма, вызванные миокардитом, нередко отличаются устойчивостью к антиаритмическим препаратам (ААП).

В литературе практически отсутствуют данные о применении методов афереза при аритмическом варианте миокардита. В 90-х годах одному из авторов этой статьи случайно в разговоре пришлось услышать об эффективности применения ПФ для лечения острых психотических состояний. В психиатрии этот эффект объясняют стрессорным воздействием на нервную систему. С учетом влияния нервной системы на патогенез аритмий нам представилось возможным использовать такое воздействие. Вместе с тем, еще более вероятной

была возможность прямого влияния измененных гуморальных характеристик крови на функциональное состояние миокарда. Совместно с В. В. Панасюком мы применили гемосорбцию для лечения медикаментозно резистентных аритмий и получили эффект более чем у половины больных. Позднее не меньший эффект был получен от применения существенно более дешевого ПФ. ПФ применялся у пациентов с медикаментозно резистентными нарушениями ритма сердца различной этиологии и был эффективен в 50% случаев, продолжительность антиаритмического эффекта составляла в среднем 3 мес., длительность его сохранения была достоверно выше при использовании ПФ на фоне медикаментозной антиаритмической терапии [15]. Однако механизм терапевтического эффекта ПФ при аритмиях остался неясным, уровень антикардиальных антител не изучался.

Таким образом, изучение эффекта ПФ при аритмиях и синдроме ДКМП иммунно-воспалительного генеза, резистентных к стандартной терапии, является актуальной задачей.

Целью настоящего исследования было изучить терапевтическую эффективность ПФ в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией (ИСТ) у больных с синдромом ДКМП и нарушениями ритма сердца иммунно-воспалительного генеза, резистентными к стандартному лечению.

Материал и методы

Больные, включенные в исследование. В сравнительное, нерандомизированное, проспективное исследование включались пациенты с аритмиями и синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза, которым проводилась оптимальная медикаментозная терапия не менее 3 мес. до включения в исследование. В группу сравнения отбирались пациенты, которым ПФ не выполнялся, однако наряду с основной группой проводилась оптимальная медикаментозная терапия. Группу с аритмическим вариантом миокардита составили 46 больных: 20 пациентов, которым был выполнен курс ПФ (основная группа), и 26 пациентов, которым ПФ не проводился (группа сравнения). Группу с синдромом ДКМП составили 33 больных: 14 пациентов, которым выполнен курс ПФ (основная группа), и 19 пациентов группы сравнения, которым ПФ не проводился. Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (№ протокола 04-16 от 13.04.16).

Критериями включения для обеих групп было обнаружение хотя бы 2 из следующих маркеров — повышенных в 3 и более раза титров к антигенам эндотелия, кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры,

волокон проводящей системы (от 1:160 при норме 1:40), а также антител к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфического антинуклеарного фактора, (АНФ)), который в норме полностью отсутствует. Для пациентов с аритмиями критерием включения было наличие частой желудочковой/наджелудочковой экстрасистолии (ЖЭ/НЖЭ, более 3000/сут.), МА (пароксизмы чаще одного раза в мес.) или их сочетания, сохраняющихся на фоне максимально возможной для больного антиаритмической терапии. Для пациентов с синдромом ДКМП критерием включения были конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) более 5,5 см, ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, ХСН не менее 2ФК по NYHA на фоне оптимальной кардиотропной терапии, проводимой не менее 3 мес.

Критериями невключения были: 1) противопоказания к проведению ПФ: терминальное состояние, наличие источника кровотечения, требующего хирургического лечения, возможность возникновения кровотечения (язвы, эрозии, опухоли), не санированный очаг инфекции, острая стадия гнойно-воспалительных процессов, ХСН III стадии, 4 ФК, потребность в пресорных аминах, жизнеугрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе), АД ниже 90/60 мм рт.ст.; 2) заболевания, которые могут сопровождаться аритмиями и синдромом ДКМП (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром давностью менее 6 мес.; врожденные и ревматические пороки сердца; инфекционный эндокардит давностью менее 6 мес.; тиреотоксическое, гипертоническое сердце, гипертрофия ЛЖ > 14 мм; гипертрофическая кардиомиопатия; амилоидоз, другие болезни накопления; диффузные болезни соединительной ткани; системные васкулиты; лимфопролиферативные заболевания; состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда; операция на сердце давностью менее 2 мес., включая стентирование коронарных артерий и радиочастотную абляцию, РЧА).

Методы обследования. Первичное инструментальное обследование было направлено на исключение известных причин нарушений ритма и синдрома ДКМП, верификацию диагноза миокардита и определение степени иммунной активности. Определение титров антикардиальных антител проводилось в лабораториях ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова и НИИ педиатрии имени акад. Ю. Е. Вельтищева методом непрямого иммуноферментного анализа. Всем больным выполнялись исследование крови на С-реактивный белок (СРБ), белковые фракции (электрофорез), липидный спектр, ДНК кардиотропных вирусов (методом ПЦР), стандартные общий и биохимический анализы, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ЭхоКГ. Дополнительно проведены магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с гадо-

Таблица 1

Сопоставление больных с аритмическим вариантом миокардита в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=20)	Группа сравнения (n=26)
Пол (м/ж)	6/14	5/21
Возраст (лет)	61,5±10,1*	42,4±11,9*
Гипертоническая болезнь (n/%)	11 (55%)	10 (38,5%)
Давность заболевания (мес.)	42 [20,3;192]	29 [7;78]
Связь с перенесенной инфекцией (n/%)	7 (35%)	17 (65,4%)
Желудочковая экстрасистолия (n/%)	8 (40%)	12 (46,2%)
Наджелудочковая экстрасистолия (n/%)	3 (15%)	4 (15,4%)
МА (n/%)	9 (45%)	10 (38,5%)
Методы обследования		
МРТ сердца (n/%)	5 (25%)	7 (26,9%)
МСКТ сердца (n/%)	5 (25%)	8 (30,8%)
Сцинтиграфия миокарда (n/%)	13 (65%)	12 (46,2%)
Коронарография (n/%)	7 (35%)	3 (11,5%)
ЭМБ/обнаружение вирусного генома в миокарде (n/%)	0	5 (19%)/0
Обнаружение вирусного генома в крови: (n/%)	0	5 (19%)
Вирус Эпштейн-Барр (n)	0	4
Вирус герпеса 6 типа (n)	0	1
Медикаментозная терапия		
Назначение ГКС до включения в исследование, n	3	
Назначение ГКС после включения в исследование n пациентов/доза (мг/сут.)	9/8 [4;16]	19/16 [10;24]
Гидрохлорохин (n/%)	16 (80%)	20 (76,9%)
Азатиоприн (n/%)	4 (20%)	3 (11,5%)
β-блокаторы (n/%)	13 (65%)	22 (84,6%)
Верапамил (n/%)	0	2 (7,7%)
Соталол (n/%)	15 (75%)	15 (57,7%)
Амиодарон (n/%)	11 (55%)	12 (46,2%)
Аллапинин (n/%)	12 (60%)	15 (57,7%)
Этацизин (n/%)	11 (55%)*	22 (84,6%)*
Хинидин (n/%)	1 (5%)	3 (11,5%)
Пропафенон (n/%)	6 (30%)	12 (46,2%)
Среднее количество антиаритмических препаратов	3 [2,3;5]	4 [2;6]
РЧА (n/%)	2 (10%)	3 (11,5%)

Примечание: * — различия между группами достоверны ($p < 0,05$).

Сокращение: ГКС — глюкокортикостероиды.

линием (n=21), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с в/в контрастированием (n=38), сцинтиграфия миокарда (n=39), коронароангиография (n=20).

Морфологическое исследование миокарда проведено 17 пациентам (5 больным основной группы и 12 больным группы сравнения), в т.ч. 15 ЭМБ, 2 интраоперационных биопсии (в ходе операции обратного ремоделирования). Окраска микропрепаратов проводилась гематоксилином-эозином и по Ван Гизону, исследование вирусного генома в миокарде (на вирусы герпетической группы и парвовирус В19) — методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Неинвазивная диагностика миокардита осуществлялась с применением алгоритма диагностики, разработанного нами в сопоставлении с биопсией миокарда [16], и включала оценку анамнестической три-

ады (острое начало, связь дебюта заболевания с перенесенной инфекцией и давность менее года), наличие отсроченного контрастирования по результатам МСКТ и МРТ сердца, признаки диффузного неравномерного распределения радиофармпрепарата при сцинтиграфии и других критериев в сочетании с повышением уровня антикардиальных антител. В результате комплексного клинико-морфологического обследования диагноз определенного или вероятного миокардита поставлен всем больным, включенным в исследование.

Лечение и оценка его результатов. Пациентам основной группы с аритмиями и ДКМП (n=34) проведен курс дискретного ПФ (центрифуга Sorvall RC 3BP+ Thermo scientific, Германия) с удалением тромболойкосля и полного расчетного объема циркулирующей плазмы. Замещение производилось физио-

Таблица 2

Динамика титров антикардиальных антител у пациентов с аритмиями в основной группе и группе сравнения

Группа	Основная группа				Группа сравнения		
	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через 6,8±1,3 мес.	Через 13,6±3,3 мес.	До включения	Через 5,9±1,9 мес.	Через 12,6±3,7 мес.
Специфический АНФ	2,5 [0,3;3]	1 [0;2]*	2 [1;3]	3 [0;3]	0 [0;2]	0 [0;0,5]	0 [0;2]
АТ к АГ эндотелия	3 [1,3;4]	2 [1;2]	2 [1;3]	2 [1;3]	3 [2;4]	2 [1;3]	3 [1,5;4]
АТ к АГ кардиомиоцитов	2 [2;2]	2 [1;2]	2 [2;2]	2 [2;2]	2,5 [2;3]	2 [1;2]*	2 [1;3]
АТ к АГ гладкой мускулатуры	3 [2;3]	2 [1;2]*	2 [2;2,5]	3 [2;3]	1,5 [1;2,5]	1 [1;2]	2 [1;2]
АТ к АГ волокон проводящей системы	3 [2;3,8]	2 [2;3]*	2 [2;5]	3 [2;3,3]	3 [2,8;4]	3 [2;4]	3 [2;4]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем антител.

Сокращения: АГ — антигены, АТ — антитела.

логическим раствором. Помимо антиаритмической и кардиотропной терапии, части больных основной группы и группы сравнения назначалась ИСТ: при этом учитывались исходная иммунная активность и ее динамика в результате ПФ (у больных основной группы). Характеристика видов медикаментозного лечения, оценка потребности в ИСТ и ее агрессивности будут представлены в разделе “результаты”.

У больных с аритмиями динамика уровня антикардиальных антител оценивалась непосредственно после ПФ, через полгода и год (в среднем через $6,8 \pm 1,3$ и $13,6 \pm 3,3$ мес. в основной группе и через $5,9 \pm 1,9$ и $12,6 \pm 3,7$ мес. в группе сравнения). Холтеровское мониторирование ЭКГ проведено непосредственно после ПФ, через $5,8 \pm 1,5$ и $13,0 \pm 1,5$ мес. в основной группе и через $7,0 \pm 3,1$ и $12,7 \pm 4,1$ мес. в группе сравнения.

У больных с ДКМП динамика уровня антикардиальных антител оценивалась непосредственно после ПФ, через полгода и год (в среднем через $5,5 \pm 1,9$ и $12,5 \pm 1,0$ мес., в группе сравнения через $5,5 \pm 1,3$ и $13,4 \pm 4,9$ мес.). В основной группе контрольная Эхо-КГ выполнялась через $4,9 \pm 2,1$ и $13,2 \pm 1,9$ мес., в группе сравнения через $6 \pm 1,0$ и $12,5 \pm 2,1$ мес. Для оценки толерантности к физической нагрузке пациентам основной группы выполнялся также тест с 6-минутной ходьбой до ПФ, непосредственно после, через $6,6 \pm 1,5$ и $14,3 \pm 2,6$ мес.

По результатам контрольного обследования пациенты основной группы (которым проведен курс ПФ) разделены на ответивших и не ответивших на лечение. У больных с аритмическим вариантом миокардита хороший ответ на ПФ констатировали при уменьшении количества экстрасистол и/или частоты пароксизмов МА на 75% и более. У больных с синдромом ДКМП критерием достаточного ответа на ПФ было возрастание ФВ на 10% и более. Те же критерии оценки эффективности лечения использовались и в группах сравнения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS statistics v.21. Количественные признаки представ-

лены как $M \pm SD$ (среднее ± 1 стандартное отклонение) либо в виде квартилей 50 [25;75]. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Сравнение относительных показателей проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера, а также при помощи Т-теста Стьюдента, U-теста Манна-Уитни и Уилкоксона для количественных показателей. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости различных признаков использовались многофакторный анализ (метод линейной регрессии) и ROC-анализ.

Результаты

Исходная характеристика пациентов с аритмическим вариантом миокардита указана в табл. 1. В основной группе средний возраст пациентов был достоверно больше, чем в группе сравнения, обращала на себя также внимание недостоверно большая давность заболевания.

Непосредственная и отдаленная эффективность ПФ. У пациентов с аритмическим вариантом миокардита было отмечено достоверное снижение титров специфического АНФ, антител к антигенам эндотелия, гладкой мускулатуры и волокон проводящей системы непосредственно после ПФ ($p < 0,05$). При последующих контрольных исследованиях достоверного снижения уровня антител по сравнению с исходным уровнем выявлено не было, хотя пониженный уровень антител сохранялся и в сроки до $6,8 \pm 1,3$ мес. (табл. 2). При этом, в группе сравнения (у пациентов без ПФ) было отмечено достоверное снижение лишь титра антител к антигенам кардиомиоцитов, через $5,9 \pm 1,9$ мес.

Клинический эффект оценивался в зависимости от преобладающего вида аритмии:

1) Среди 9 больных с МА уменьшение частоты пароксизмов на 75% и более отмечено у 4 (44%); при этом у всех 4 больных приступы на фоне медикаментозной терапии прекратились полностью. Одной пациентке, не ответившей на лечение, успешно выполнена РЧА.

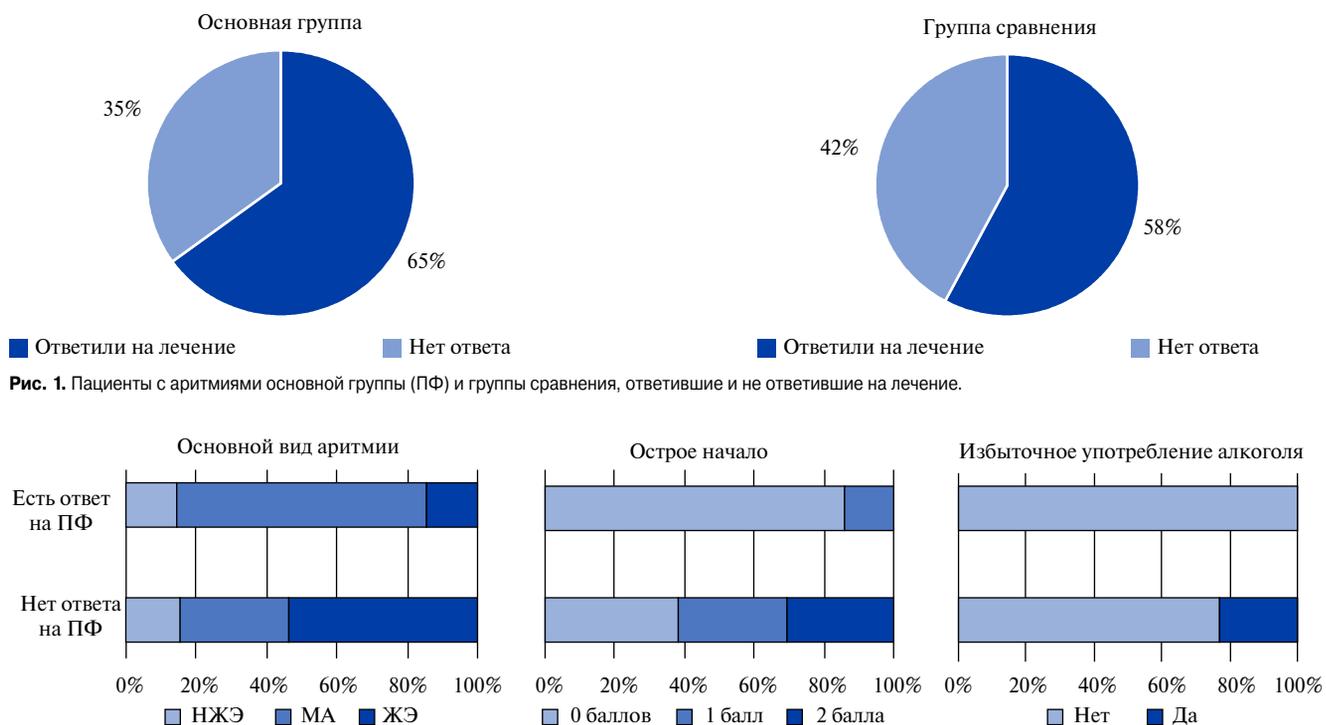


Рис. 1. Пациенты с аритмиями основной группы (ПФ) и группы сравнения, ответившие и не ответившие на лечение.

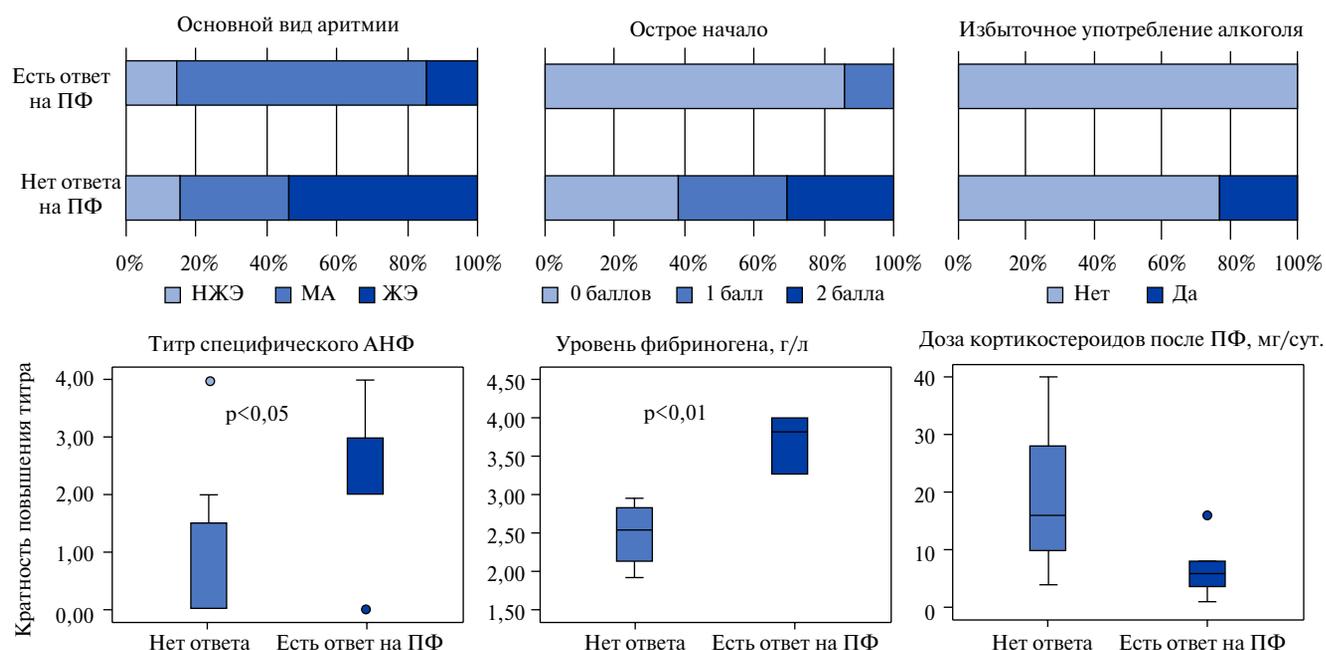


Рис. 2. Факторы, ассоциировавшиеся с эффективностью плазмафереза, у больных с аритмиями.

2) У 3 больных с НЖЭ уменьшение количества экстрасистол на 75% и более, парных и групповых — на 90% и более, отмечено у 2 больных (67%); еще у одной пациентки отмечено уменьшение количества экстрасистол на 74%. У одной больной, ответившей на лечение, через 8 мес. наблюдения был зарегистрирован пароксизм устойчивой ЖТ (в зоне очагового постмиокардитического склероза), по поводу чего выполнена РЧА с полным эффектом.

3) Среди 8 больных с ЖЭ уменьшение количества экстрасистол на 75% и более, парных и групповых — на 90% и более отмечено у 7 больных (88%); полное подавление аритмии зарегистрировано у 6 пациентов.

Таким образом, в целом положительный ответ на ПФ отмечен у 13 пациентов (65%) с аритмиями. При этом восстановился эффект ранее неэффективных ААП у 5 больных; у 4 пациентов (20%) удалось полностью отменить антиаритмическую терапию, двоим пациентам успешно выполнена РЧА (рис. 1). В целом антиаритмическое лечение после ПФ скор-

ректировано у 13 больных. Несмотря на то, что достоверное снижение уровня антикардиальных антител наблюдалось лишь непосредственно после курса ПФ, клинический эффект сохранялся у пациентов, ответивших на лечение, в течение всего срока наблюдения.

С эффективностью ПФ у больных с аритмиями ассоциировались острое начало заболевания, избыточный уровень употребления алкоголя, достоверно более высокий исходный уровень антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ) и достоверно более высокий уровень фибриногена, (рис. 2). Специфический АНФ в титре 1:40-1:80 и более обладал чувствительностью 92,3% и специфичностью 71,4% в предсказании положительного эффекта ПФ, по данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,813 ($p < 0,05$), (рис. 3). Чувствительность и специфичность уровня фибриногена выше 3,0 г/л составили 100%. По данным многофакторного анализа методом линейной регрессии оба показателя (АНФ и фибриноген) сохраняли значение независи-

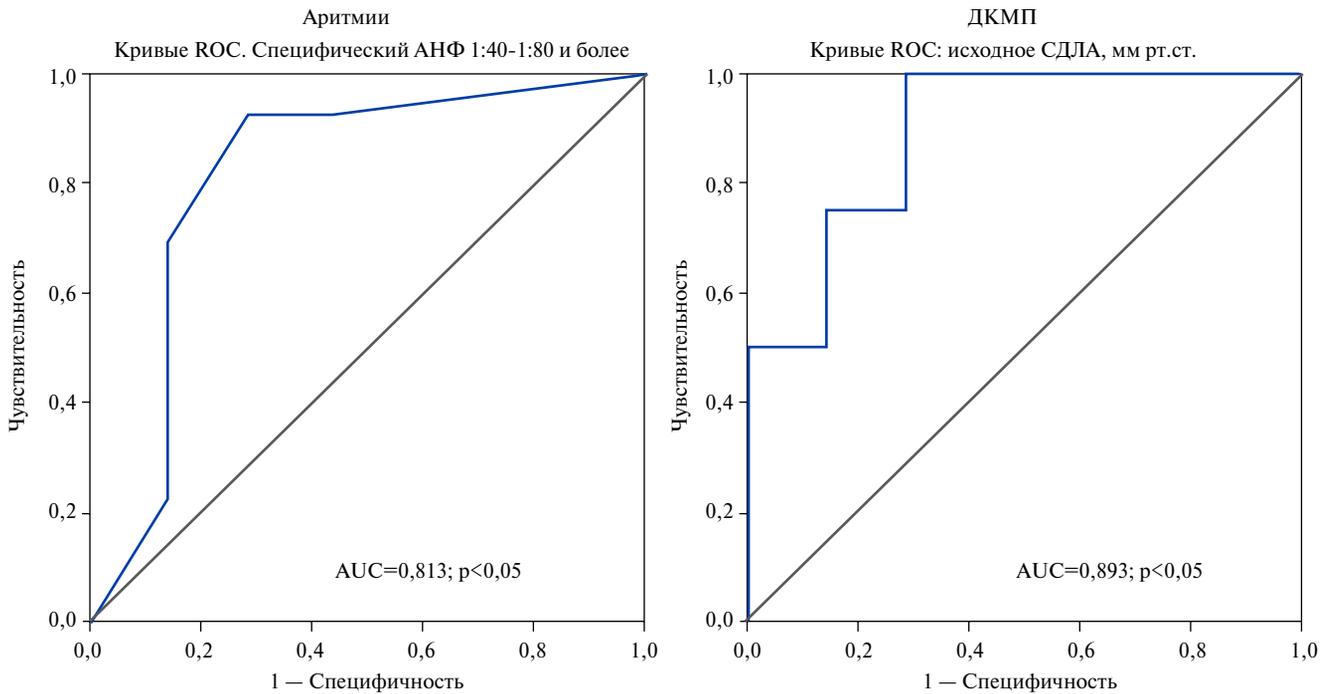


Рис. 3. Предикторы эффективности ПФ у больных с аритмиями и ДКМП.

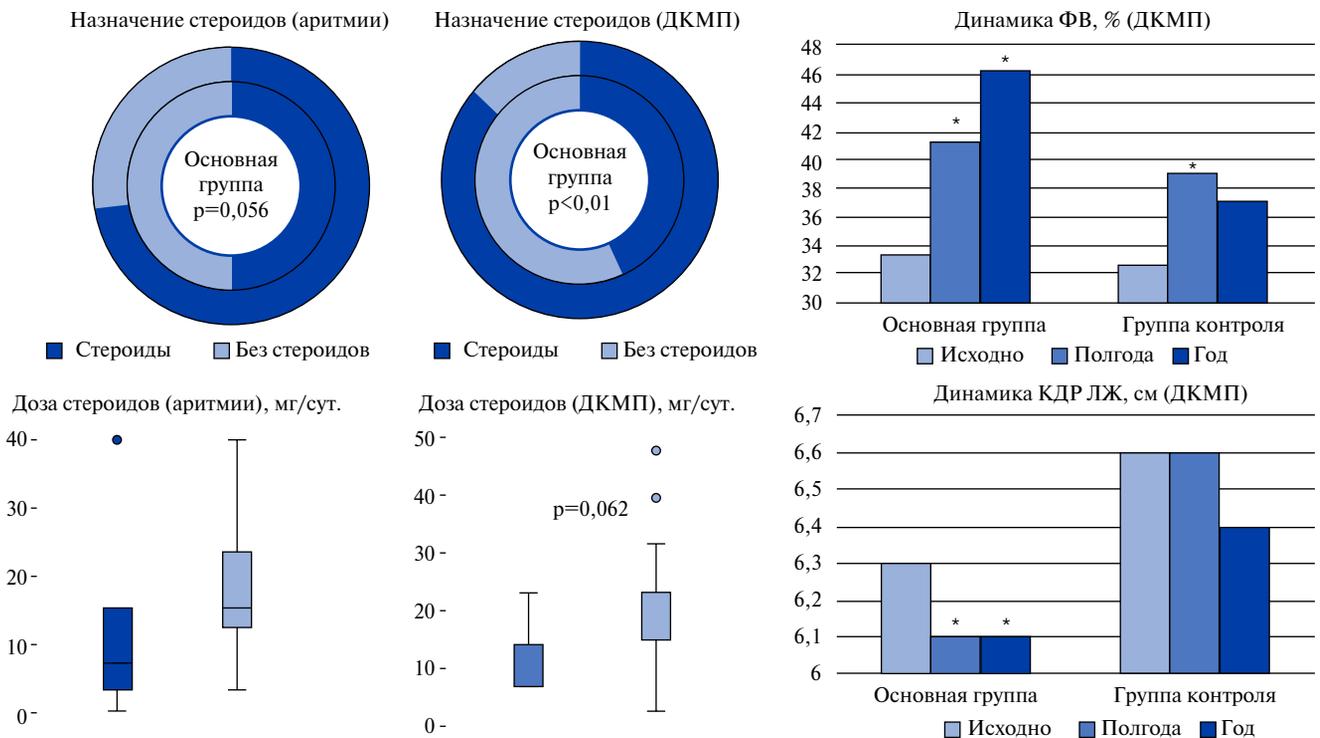


Рис. 4. Сравнение частоты назначения ИСТ и ее агрессивности, а также динамики основных ЭхоКГ-параметров (у больных с ДКМП) в основной группе (ПФ) и группе сравнения.

мых предикторов ответа на ПФ ($p < 0,05$). В группе сравнения недостоверной предсказательной ценностью в отношении эффекта лечения обладал лишь уровень фибриногена ($AUC 0,651, p > 0,05$).

Кроме того, эффективность ПФ зависела от вида аритмии: положительный эффект процедуры отмечен при всех основных видах аритмии (МА, НЖЭ и ЖЭ), однако наиболее эффективен ПФ оказался

Таблица 3

Сопоставление больных с воспалительной ДКМП в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=19)
Пол (м/ж)	13/1	12/7
Возраст (лет)	44,8±11,5	46,3±12
Некомпактный миокард/повышенная трабекулярность ЛЖ (n/%)	2/1 (14,3/7,1%)	2/2 (10,5/10,5%)
Давность заболевания (мес.)	38,5 [7,5;64]	11 [3;36]
Связь с перенесенной инфекцией (n/%)	11 (78,6%)	16 (84,2%)
МА (n/%)	5 (35,7%)	7 (36,8%)
Методы обследования		
МСКТ сердца (n/%)	11 (78,5%)	14 (73,7%)
Сцинтиграфия миокарда (n/%)	4 (28,6%)	10 (52,6%)
Коронарография (n/%)	3 (21,4%)	7 (36,8%)
ЭМБ (n/%) / обнаружение вирусного генома в миокарде (Парвовирус В19) (n)	5 (35,7%) / 1	7 (36,8%) / 1
Обнаружение вирусного генома в крови: (n/%)	1 (7,1%)	1 (5,3%)
Вирус Эпштейн-Барр (n)	1	1
Медикаментозная терапия		
Назначение ГКС до включения в исследование, n	3	-
Назначение ГКС после включения в исследование n / доза (мг/сут.)	6* / 8 [8;17;25]	17* / 16 [13;28]
Гидрохлорохин (n/%)	5 (35,7%)	7 (36,8%)
Азатиоприн (n/%)	5 (35,7%)	10 (52,6%)
иАПФ (n/%)	11 (78,6%)	17 (89,5%)
β-блокаторы (n/%)	13 (92,9%)	18 (94,7%)
Амиодарон (n/%)	9 (64,3%)	14 (73,7%)
Спиронолактон (n/%)	13 (92,9%)	16 (84,2%)
Петлевые диуретики (n/%)	9 (64,3%)	17 (89,5%)
Антикоагулянты (n/%)	7 (50,0%)	11 (57,9%)
ИКД-терапия (n/%)	4 (28,6%)	6 (31,6%)

Примечание: * — различия между группами достоверны (p<0,05).

Сокращения: ГКС — глюкокортикостероиды, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор.

у больных с ЖЭ как основным видом нарушения ритма (рис. 2). Наконец, у пациентов с хорошим эффектом ПФ необходимость в терапии кортикостероидами после ПФ сохранялась лишь у 5 (38%) больных (исходно у 3) в сравнении с 4 (57%) больных без эффекта ПФ (исходно у 1). Средняя доза кортикостероидов после ПФ оказалась достоверно ниже, чем у больных без эффекта от ПФ: (6 [2,5;12] vs 16 [7;34] мг/сут. в пересчете на метилпреднизолон, рис. 2). Необходимость в назначении азатиоприна возникла у 4 пациентов (57%) только из группы неэффективного ПФ. Основным базисным препаратом у больных с эффектом от ПФ стал гидрохлорохин (n=11, 85%), в т.ч. у 8 в виде монотерапии (у больных без эффекта ПФ он назначен в 72%, но лишь у 2 пациентов в виде монотерапии). В целом агрессивность базисной медикаментозной терапии миокардита была ниже в подгруппе больных, у которых отмечен положительный клинический эффект ПФ.

Эффективность лечения у больных с аритмиями основной группы в сопоставлении с группой сравнения. В группе пациентов, которым ПФ не проводился,

положительный ответ на медикаментозную терапию отмечен у 15 (58%) пациентов, что достоверно меньше, чем в основной группе (рис. 1). По отдельным видам аритмии эффективность составила: при НЖЭ — у 1 пациента (35%), при МА — у 6 (60%), при ЖЭ — у 8 (67%). В группе сравнения у 5 (19%) пациентов были полностью отменены ААП (в связи с их неэффективностью у одного пациента и в связи со стойким подавлением аритмии у 4), что сопоставимо с 20% в основной группе, у остальных пациентов, ответивших на лечение, было отмечено восстановление эффективности ранее неэффективного ААП.

Частота назначения кортикостероидов в основной группе и группе сравнения составила 10 (50%) и 19 (73%), p=0,056, азатиоприна — 4 (20%) и 3 (12%), гидрохлорохина — 19 (95%) и 29 (77%), общая частота назначения того или иного вида ИСТ — 20 (100%) и 25 (96%), средняя доза кортикостероидов — 8 [4;16] vs 16 [10;24] мг/сут. в пересчете на метилпреднизолон, рис. 4. Таким образом, как минимум не худший клинический эффект достигнут в группе ПФ при использовании менее агрессивной медикамен-

Таблица 4

Динамика титров антикардиальных антител у пациентов ДКМП в основной группе и группе сравнения

Группа	Основная группа				Группа сравнения		
	До ПФ	Непосредственно после ПФ	Через 5,5±1,9 мес.	Через 12,5±1,0 мес.	До включения	Через 5,5±1,3 мес.	Через 13,9±4,9 мес.
Сроки контроля АТ							
Специфический АНФ	1,5 [0,2;3]	1 [0;2]	0,5 [0;1,3]	0 [0;1,5]	0 [0;2]	0 [0;0]	0 [0;2]
АТ к АГ эндотелия	2 [1,8;3,3]	2 [2;2]*	1 [1;2]*	1 [1;2,5]	3 [1;4]	2 [1;2]	2 [1;3]
АТ к АГ кардиомиоцитов	2 [2;3]	2 [2;2]	2 [2;2]	2 [1,3;2]	2 [2;3]	2 [1;2]	2 [2;3]
АТ к АГ гладкой мускулатуры	3 [2,8;3]	2 [2;2]*	2 [2;2,3]*	2,5 [1,3;3]	2 [2;3]	2 [2;2]	2 [2;3]
АТ к АГ проводящей системы	3 [3;3,3]	2 [2;3]*	3 [2;3]*	2,5 [2;3]	3 [3;4]	3 [3;4]	3 [2;4]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем антител.

Сокращения: АГ — антигены, АТ — антитела, титр антител указан в разгах по отношению к норме.

Таблица 5а

Динамика клинических и функциональных показателей основной группы ДКМП

	Исходно	Через 4,9±2,1 мес.	Через 13,2±1,9 мес.
КДР, см	6,3±0,6	6,1±0,6*	6,1±0,7*
ФВ, %	33,5±8,1	41,4±8,2*	46,3±12,7
Объем ЛП, мл	102,8±40,6	84,3±25,1*	98±30,8
Объем ПП, мл	77,6±31,3	62,2±16,5*	74,4±23,7
Размер ПЖ, см	4,2±0,3	3,0±0,4	3,6±0,6
МР, степень	1,5 [1;2]	1 [1,25;2]	1 [0;2]
ТР, степень	1 [1;1,5]	0,5 [0;1]*	0,5 [0;1]*
Тест 6-минутной ходьбы, м			
Исходно	Непосредственно после ПФ	Через 6,6±1,5 мес.	Через 14,3±2,6 мес.
434,2±55,9	485±44,3*	526±69,6*	502±61,8*

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, МР — митральная регургитация, ТР — трикуспидальная регургитация.

Таблица 5б

Динамика ЭхоКГ группы сравнения пациентов с ДКМП

	Исходно	Через 6±1,1 мес.	Через 12,5±2,1 мес.
КДР, см	6,6±0,8	6,6±0,8	6,4±1,0
ФВ, %	32,6±7,3	39,1±13,7*	37,2±10,7*
Объем ЛП, мл	91,6±34,3	91,7±33,6	103,4±44,9
Объем ПП, мл	59,9±29,2	75,7±43,6	73,9±33,8
Размер ПЖ, см	2,8 [2,6;3,3]	2,8 [2,7;3,4]	3 [2,6;3,1]
МР, степень	2 [1;2]	1 [1;2]	1 [0,5;2]
ТР, степень	0,5 [0,5;1]	0,8 [0,5;1]	1 [0;1]

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

Сокращения: ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, ПЖ — правый желудочек, МР — митральная регургитация, ТР — трикуспидальная регургитация.

тозной базисной терапии миокардита — при существенно более редком назначении стероидов и использовании их в меньшей дозе.

Исходная характеристика больных с ДКМП воспалительного генеза представлена в табл. 3. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, Эхо-КГ параметрам.

Непосредственная и отдаленная эффективность. В основной группе пациентов с синдромом ДКМП отмечено снижение титров антикардиальных антител непосредственно после ПФ и при контрольных исследованиях. Достоверно снижался уровень анти-

тел к антигенам эндотелия, волокон проводящей системы и гладкой мускулатуры непосредственно после ПФ и через 5,5±1,9 мес., $p < 0,05$, (табл. 4). В то же время, в группе сравнения не отмечено достоверного снижения уровня антикардиальных антител за весь период наблюдения пациентов. Дистанция 6-минутной ходьбы у пациентов основной группы достоверно ($p < 0,05$) увеличилась непосредственно после ПФ и спустя 6,6±1,5 и 14,3±2,6 мес. (табл. 5а).

По данным контрольных ЭхоКГ, в основной группе был отмечен хороший эффект в виде досто-

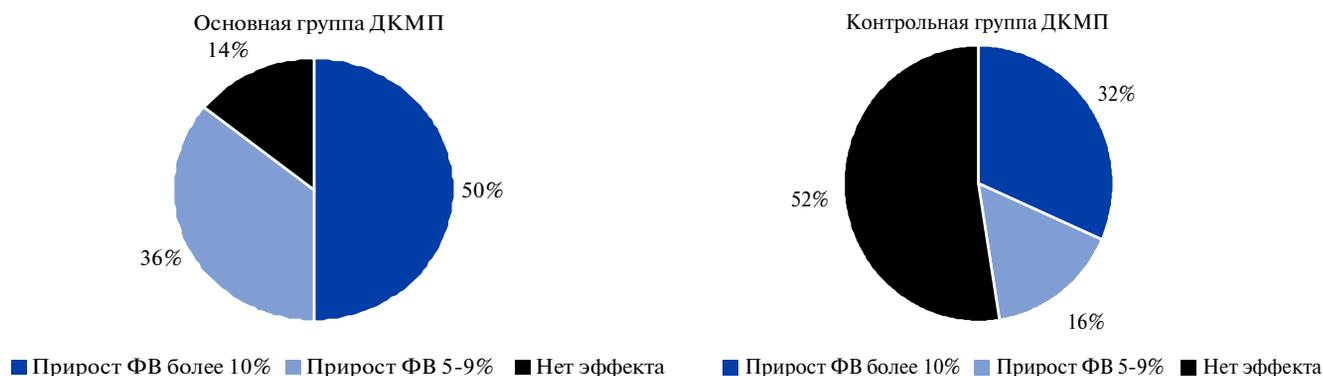


Рис. 5. Пациенты с ДКМП основной группы (ПФ) и группы сравнения, ответившие и не ответившие на лечение.

верного уменьшения размеров камер сердца, степени митральной и трикуспидальной регургитации, а также увеличения ФВ ЛЖ (табл. 5а), в группе сравнения было отмечено лишь достоверное увеличение ФВ ЛЖ через полгода с последующим небольшим ее снижением. В результате к концу срока наблюдения ФВ в основной группе оказалась существенно, хотя и недостоверно выше, чем в группе сравнения ($46,3 \pm 12,7\%$ vs $37,2 \pm 10,7\%$). При этом, в группе сравнения было выявлено также недостоверное увеличение камер сердца (табл. 5б).

Хороший эффект (возрастание ФВ на $\geq 10\%$) отмечен у 7 больных основной группы (50% группы), что позволило отнести их к ответившим на лечение. Менее выраженный положительный эффект (возрастание ФВ на 5-9%) отмечен у 5 больных. Еще 2 пациента не ответили на лечение, одному из них была успешно выполнена трансплантация сердца, рис. 5. Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев летального исхода.

Предикторы эффективности плазмафереза. В качестве предиктора эффективности ПФ у больных с ДКМП можно рассматривать исходный уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА, $44 \pm 13,4$ мм рт.ст. в группе с ответом на лечение vs. $27,9 \pm 6,0$ мм рт.ст. в группе без ответа, $p < 0,05$): его значение более 28 мм рт.ст. обладало чувствительностью 100% и специфичностью 71,4% в предсказании эффективности ПФ, по данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила 0,893 ($p < 0,05$), рис. 3. У пациентов с хорошим эффектом ПФ был достоверно ниже уровень фибриногена ($3,2 \pm 0,7$ vs $4,0 \pm 0,7$, $p < 0,05$) при отсутствии достоверных различий по выраженности сердечной недостаточности, уровню СРБ, титров антикардиальных антител; чаще отмечена давность симптомов заболевания менее года (57% vs 14%), был выше уровень употребления алкоголя (в среднем 2 и 1 балл соответственно по шкале 0-3 балла). Кроме того, хороший клинический эффект ПФ коррелировал со степенью снижения титра антител к антигенам кардиомиоцитов через полгода после ПФ: сохранение титра от 1:160 и выше сопровождалось недостаточным возрастанием ФВ.

Сравнение эффективности лечения у больных с синдромом ДКМП основной группы и группы сравнения. В группе сравнения лишь 6 (32%) пациентов могут быть отнесены к подгруппе с хорошим ответом на лечение, что было недостоверно меньше, чем в группе лечения, рис. 4. Кроме того, отмечены значимые различия по частоте назначения кортикостероидов и их дозам у больных основной группы и группы сравнения.

До проведения ПФ 4 больных основной группы получали ИСТ (гидроксихлорохин, кортикостероиды, азатиоприн), в том числе 3 пациента — метилпреднизолон в дозе 5, 8 и 15 мг/сут., соответственно. Еще у 7 больных ИСТ была назначена после ПФ с целью удержания его эффекта. Метилпреднизолон после курса ПФ получали 6 (43%) больных, его средняя доза составила 8 [8;17,25] мг/сут. В группе сравнения по ДКМП ни одному из больных до включения в исследование не назначались кортикостероиды. После включения 17 (89%) пациентов получали метилпреднизолон (достоверно чаще, чем в основной группе, $p < 0,05$) в дозе 16 [13;28] мг/сут., что существенно выше, чем в основной группе ($p = 0,062$). Летальность в обеих группах нулевая.

Обсуждение

В проведенном исследовании (впервые в рамках одной работы) установлена сопоставимая и достаточно высокая терапевтическая эффективность ПФ у больных с “идиопатическими” аритмиями и синдромом ДКМП, в основе которых лежит единый патологический процесс — инфекционно-иммунный миокардит. Методы афереза (в первую очередь, ПФ) занимают прочное место в терапии многих системных иммунных заболеваний, в т.ч., протекающих с поражением сердца, однако в лечении миокардита как такового они, как правило, не рассматриваются; тем более не сопоставляется их эффект при разных формах (проявлениях) миокардита, наиболее частыми из которых являются аритмии и синдром ДКМП.

В литературе практически не встречаются работы, посвященные использованию ПФ с целью комплекс-

ного лечения идиопатических аритмий. В единственной подобной работе (Царегородцев Д.А. и др., [15]) ПФ выполнялся у 52 пациентов с нарушениями ритма, генез которых был различен, в т.ч. в 19,6% аритмии были расценены как идиопатические. Продолжительность антиаритмического эффекта составила в среднем 3 мес., средний срок наблюдения — от 1 мес. до 2 лет. Было показано, что при медикаментозно резистентных нарушениях ритма различной этиологии ПФ был эффективен в 50% случаев, что сопоставимо с результатами настоящего исследования (где хороший ответ на ПФ получен у 65% больных).

В связи с отсутствием достоверного эффекта ПФ у части больных, важным является поиск предикторов хорошего ответа на лечение при отборе пациентов. Одним из наиболее убедительных предикторов эффективности ПФ у больных с аритмическим вариантом миокардита явился исходно высокий уровень специфического АНФ (антител к антигенам ядер кардиомиоцитов, более 1:40-1:80), что говорит об активном иммунном воспалении как основном гуморальном субстрате воздействия ПФ. Отметим, что в более раннем исследовании такой субстрат, по сути, найти не удалось (на его роль претендовали неэстерифицированные жирные кислоты и др.), бóльшая эффективность ПФ была отмечена при пароксизмальной МА без дилатации левого предсердия и при сопутствующей гиперлипидемии [15]. Отсутствие прогностической значимости этих факторов в нашей работе связано, вероятно, с однородным этиологическим составом больных и ведущей ролью воспаления в патогенезе аритмий.

В нашем исследовании эффект ПФ сохранялся дольше, что, вероятнее всего, связано с усилением или назначением ИСТ после выполнения курса ПФ, т.е. с продолжением патогенетического лечения. Несмотря на то, что пациенты с аритмическим вариантом миокардита из группы сравнения были моложе больных основной группы (ПФ) и имели меньшую давность болезни, необходимость в использовании ИСТ и дозы стероидов были у них выше, чем в группе лечения ПФ, что рассматривается как один из наиболее ценных результатов его применения (возможность снизить агрессивность ИСТ). Только у больных из группы ПФ удавалось подобрать эффективный ААП — наряду с предложенным Царегородцевым Д.А. и др. объяснением (элиминация антител к ААП), это может рассматриваться как прямое следствие удаления из крови антикардиальных антител.

Результаты, полученные нами в отношении пациентов с ДКМП воспалительной природы, сопоставимы с данными литературы. Нами отмечено снижение уровня антикардиальных антител, которое сохранялось в течение полугода после выполнения курса, а также улучшение функциональных показателей сердца: возрастание ФВ ЛЖ, уменьшение размеров камер

сердца и выраженности клапанной регургитации, сохранявшиеся в течение всего срока наблюдения. Несмотря на то, что ПФ изучался лишь в единичных работах с небольшим количеством пациентов, было показано возрастание ФВ ЛЖ до 30,8% и до 28% через 3 и 6 мес. наблюдения соответственно (исходная ФВ ЛЖ 22,7%, $p < 0,01$), уменьшение класса ХСН с III до II через 3 мес. наблюдения и достоверное улучшение качества жизни через 3 и 6 мес. по результатам *Миннесотского опросника качества жизни* больных с ХСН [7]. Схожие результаты получены при выполнении иммунносорбции: клинический эффект сохранялся в течение года, отмечено также повышение 5-летней выживаемости больных с ДКМП [7].

В нашей работе впервые проведено сопоставление результатов с группой сравнения, получавшей медикаментозную терапию не только ХСН, но и миокардита: положительный ответ на лечение (возрастание ФВ на 10% и более) отмечен реже (в 32%), чем в группе ПФ, достоверным было лишь увеличение ФВ ЛЖ. При этом потребность в назначении ИСТ в группе сравнения возникла достоверно чаще, и дозы кортикостероидов были достоверно выше. Это стоит учитывать при выборе метода лечения пациентов с воспалительной ДКМП: ПФ позволяет отказаться от назначения глюкокортикостероидов или назначить наименее агрессивные режимы ИСТ с достижением выраженного и стойкого эффекта.

Учитывая, что у половины больных с синдромом ДКМП выраженного положительного ответа на ПФ получено не было, проведены попытки выявить предикторы хорошего ответа на лечение. Наиболее достоверным предиктором эффективности ПФ оказалось исходное СДЛА более 28 мм рт.ст.; другие показатели выраженности дисфункции ЛЖ (его КДР, ФВ и пр.) достоверно не отличались у пациентов с различной эффективностью ПФ. Не получено также четких различий в зависимости от иммунной активности заболевания, что может быть связано и с недостаточным числом больных. В то же время, отсутствие эффекта ПФ коррелировало с сохранением достоверно более высокого титра антител к антигенам кардиомиоцитов, что подтверждает связь эффекта ПФ с иммунными факторами. Предикторами хорошего ответа на иммунносорбцию, по данным литературы, были меньший (до года) срок заболевания и исходно бóльший КДР ЛЖ, который, как и СДЛА, отражает более тяжелую дисфункцию ЛЖ [9].

Кроме того, в нашей работе отмечена связь эффективности ПФ (как при аритмиях, так и при ДКМП) с более высоким уровнем употребления алкоголя (вероятен его существенный дополнительный вклад в развитие иммунного воспаления в ответ на прямое токсическое поражение миокарда), а также с уровнем фибриногена: у больных с аритмиями его корреляция

с эффективностью ПФ была прямой (более выраженное исходное воспаление), в то время как у больных с ДКМП — обратной: возможно, более высокий исходный уровень фибриногена отражал у них более тяжелую степень ХСН, однако эта связь требует дальнейшего изучения.

Стоит также сказать о безопасности выполнения ПФ в ходе нашего исследования: она отдельно не оценивалась ввиду отсутствия осложнений у всех больных. Однако в литературе имеются данные о развитии осложнений иммунносорбции у пациентов с ДКМП в 17,2% [9], что, вероятнее всего, связано с особенностями выполнения процедуры (около половины осложнений — аллергические реакции на введение иммуноглобулина и пневмоторакс в ходе постановки подключичного катетера). Таким образом, в сопоставлении с иммунносорбцией ПФ является не только не менее эффективным (в крупном проспективном обсервационном исследовании с участием 93 пациентов эффективность иммунносорбции составила 48% [9]), но и более безопасным, хорошо переносимым и безусловно менее дорогостоящим методом афереза, который может с успехом использоваться в комплексном лечении пациентов с воспалительной ДКМП.

Заключение

Хороший клинический эффект ПФ (подавление нарушений ритма на 75% и более, возрастание ФВ на 10% и более) отмечен у 65% больных с аритмиями

и у 50% больных с синдромом ДКМП иммунно-воспалительного генеза (в рамках миокардита с высокой иммунной активностью) в сопоставлении с 58% и 31% в группах сравнения. ПФ оказывал эффект при всех видах аритмий (наиболее выраженный — при частой желудочковой экстрасистолии), в 25% восстановился эффект ранее неэффективных антиаритмиков. В 20% случаев курс ПФ позволил полностью отменить ААП. В группе ДКМП проведение ПФ сопровождалось стабильным достоверным повышением ФВ в течение всего срока наблюдения (с $33,5 \pm 8,1$ до $46,3 \pm 12,7\%$, $p < 0,05$). Предикторами эффективности ПФ у больных с аритмиями были наличие специфического АНФ в титре от 1:40 и выше, уровень фибриногена более 3 г/л, у больных с ДКМП — СДЛА более 28 мм рт.ст. В обеих группах эффективность ПФ коррелировала с более высоким уровнем употребления алкоголя. Применение ПФ в целом позволило снизить потребность ИСТ в сопоставлении с группой сравнения (45% vs 73% и 43% vs 89% пациентов с аритмиями и ДКМП соответственно была назначена ИСТ) и использовать менее агрессивные ее режимы (доза метилпреднизолона 8 [4;16] vs 16 [10;24] у пациентов с аритмиями и 8 [8;17,25] vs 16 [13;28] у пациентов с ДКМП).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Perry E, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2008 Jan;29(2):270-6. doi:10.1093/eurheartj/ehm342.
- Escher F, Tschoepe C, Lassner D, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(8):739-48 doi:10.5543/tkda.2015.47750.
- Rusconi P, Wilkinson J, Sleeper LA, et al. Differences in Presentation and Outcomes between Children with Familial Dilated Cardiomyopathy and Children with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: A Report from the Pediatric Cardiomyopathy Registry Study Group. *Circ Heart Fail*. 2017 Feb;10(2):e002637. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002637.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*. 2013;34:2636-48, doi:10.1093/eurheartj/ehs210.
- Jahns R, Boivin V, Schwarzbach V, et al. Pathological autoantibodies in cardiomyopathy. *Autoimmunity*. 2008 Sep;41(6):454-61. doi:10.1080/08916930802031603.
- Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apher*. 2013 Jul;28(3):145-284. doi:10.1002/jca.12176.
- Pei J, Li N, Chen J, et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):887-94. doi:10.1093/eurjhf/hfs082.
- Ohlow MA, Brunelli M, Schreiber M, et al. Therapeutic effect of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in patients with dilated cardiomyopathy: Results from the observational prospective Bad Berka Registry. *J Cardiol*. 2017 Feb;69(2):409-16. doi:10.1016/j.jcc.2016.07.014.
- Koizumi K, Hoshiai M, Toda T, et al. Outcomes of plasma exchange for severe dilated cardiomyopathy in children. *Heart Vessels*. 2017 Jan;32(1):61-7. doi:10.1007/s00380-016-0830-1.
- Ameling S, Herda LR, Hammer E, et al. Myocardial gene expression profiles and cardiodepressant autoantibodies predict response of patients with dilated cardiomyopathy to immunoadsorption therapy. *Eur Heart J*. 2013;34:666-75. doi:10.1093/eurheartj/ehs330.
- Chimenti C, Russo MA, Carpi A, et al. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother*. 2010 Mar;64(3):177-83. doi:10.1016/j.biopha.2009.09.017.
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 6;50(19):1914-31. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008.
- Lewek J, Kaczmarek K, Cygankiewicz I, et al. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014 Sep;12(9):1077-85. doi:10.1586/14779072.2014.942286.
- Nedostup A, Tsaregorodtsev D, Ragimov A, et al. Plasma exchange in patients with arrhythmias resistant to antiarrhythmic drugs. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2002;74(12):41-6. (In Russ.) Недоступ А. В., Царегородцев Д. А., Рагимов А. А., и др. Использование плазмафереза при лечении нарушений ритма сердца, резистентных к лекарственной терапии. *Терапевтический архив*. 2002;74(12):41-6.
- Blagova O, Osipova Yu, Nedostup A, et al. Clinical, laboratory and instrumental criteria for myocarditis, established in comparison with myocardial biopsy: A non-invasive diagnostic algorithm. *Ter Arkh*. 2017;89(9):30-40. (In Russ.) Благова О. В., Осипова Ю. В., Недоступ А. В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики). *Терапевтический архив*. 2017;89(9):30-40. doi:10.17116/terarkh201789930-40.

Пилотный проект “Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью”: результаты I этапа

Муртазалиева П. М., Карелкина Е. В., Шишкова А. А., Зайцев В. В., Звартау Н. Э., Моисеева О. М.

Цель. Оценить данные реальной клинической практики по ведению больных с застойной сердечной недостаточностью в условиях городской больницы скорой медицинской помощи для разработки ключевых направлений программы по совершенствованию медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Проанализировано 343 случая госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. При поступлении 88% больных имели III-IV функциональный класс ХСН. Качество оказания медицинской помощи оценивалось согласно критериям, утвержденным Минздравом России и обществом специалистов по сердечной недостаточности.

Результаты. Наряду с практически 100% выполнением рутинного инструментального обследования (электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки), эхокардиография проведена у 64%, а суточное мониторирование электрокардиограммы у 3% больных. Стандартное лабораторное обследование только в 15% и 14% случаев включало определение концентрации калия и натрия в сыворотке крови. Уровень лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы оценивался менее чем у 5% больных. В стационаре 94% пациентов получали терапию β -адреноблокаторами, 93% ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/блокаторами рецепторов ангиотензина II типа, 74% антагонистами минералокортикоидных рецепторов и 88% диуретиками. Однако 48% пациентов получали парентеральную диуретическую терапию до выписки из стационара и не были адаптированы к приему пероральных диуретиков. Динамика веса на фоне диуретической терапии контролировалась только у 13% больных. Вместе с тем, при выписке количество пациентов, имеющих III-IV функциональный класс ХСН, составило 38%.

Заключение. Несмотря на положительную динамику клинического состояния пациентов за время госпитализации, выявлены недостатки, которые могут повлиять на эффективность лечения больных ХСН. Вместе с тем, частота повторных госпитализаций, прежде всего, обусловлена отсутствием преемственности в оказании стационарной и амбулаторной помощи. Поэтому разработка системы автоматизированного получения, интеграции, хранения и обработки медицинской информации будет способствовать совершенствованию медицинской помощи больным ХСН.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):44–50
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-44-50>

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, качество медицинской помощи, регистр.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Муртазалиева П. М.* — врач-кардиолог консультативно-диагностического центра, ORCID: 0000-0002-8459-7515, Карелкина Е. В. — н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-3655-9709, Шишкова А. А. — аспирант по специальности “Кардиология”, ORCID: 0000-0002-0488-9172, Зайцев В. В. — врач-кардиолог приемного отделения лечебно-реабилитационного комплекса, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Звартау Н. Э. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательской лаборатории патогенеза и лечения артериальной гипертензии, начальник организационно-методического управления кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-6533-5950, Моисеева О. М. — д.м.н., директор института сердца и сосудов, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 Murtazalieva_pm@almazovcentre.ru

АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, МКБ-10 — международная классификация болезней 10 пересмотра, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 12.11.2018

Рецензия получена 23.11.2018

Принята к публикации 30.11.2018



Pilot project “Improvement of medical care for patients with chronic heart failure”: results of the first stage

Murtazalieva P. M., Karelkina E. V., Shishkova A. A., Zaitsev V. V., Zvartau N. E., Moiseeva O. M.

Aim. To assess the real clinical practice data on the management of patients with congestive heart failure in the city emergency hospital conditions for development of key areas to improve medical care for patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. We analyzed 343 hospitalization cases of patients with decompensation of CHF. On admission, 88% of patients had III-IV class CHF. The quality of medical care was assessed according to criteria approved by the Ministry of Health of Russia and specialists' society in heart failure.

Results. Along with routine instrumental tests (electrocardiography, chest x-ray), echocardiography was conducted in 64% of patients, and 24-hour Holter monitoring in 3% of patients. Standard laboratory tests in only 15 and 14% of cases included determination of serum potassium and sodium concentrations. The level of lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase was estimated in less than 5% of patients. In the hospital, 94% of patients received therapy with β -blockers, 93% — with angiotensin-converting-enzyme inhibitors or angiotensin type II receptor blockers, 74% — with mineralocorticoid receptor antagonists and 88% — with diuretics. However, 48% of patients received parenteral diuretic therapy

before discharge from the hospital and were not adapted to receive oral diuretics. The dynamics of weight on the background of diuretic therapy was controlled only in 13% of patients. At the same time, at discharge, the number of patients with III-IV class CHF was 38%.

Conclusion. Despite the positive dynamics during hospitalization, treatment strategy of patients with CHF had some disadvantages. The development of an automated system for receiving, integrating, storing and processing medical information will improve medical care for patients with CHF.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):44–50

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-44-50>

Key words: chronic heart failure, quality of medical care, register.

Funding. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (17-15-01177).

Conflicts of interest: nothing to declare.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Murtazaliev P. M. ORCID: 0000-0002-8459-7515, Karelkina E. V. ORCID: 0000-0002-3655-9709, Shishkova A. A. ORCID: 0000-0002-0488-9172, Zaitsev V. V.

ORCID: 0000-0003-1905-2575, Zvartau N. E. ORCID: 0000-0001-6533-5950, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

Received: 12.11.2018 **Revision Received:** 23.11.2018 **Accepted:** 30.11.2018

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к социально и экономически значимым заболеваниям. Несмотря на неоспоримые успехи в лечении ХСН в последние годы, смертность среди этой категории больных неуклонно растет, а число повторных госпитализаций и потребность в оказании высокотехнологичной медицинской помощи ложатся тяжелым бременем финансовых расходов на систему здравоохранения.

В соответствии с ранее опубликованными данными, сердечной недостаточностью (СН) на сегодняшний день страдает около 26 млн человек во всем мире [1]. Распространенность СН во взрослой популяции в развитых странах составляет 1-2%, а среди пациентов старше 70 лет доля ХСН увеличивается до 10% [2, 3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Российской Федерации, показали, что клинически выраженная ХСН (II-IV функционального класса (ФК)) имеет место у 4,5% населения, что составляет 5,1 млн человек [4].

Известно, что СН — это синдром, возникающий вследствие снижения насосной функции сердца на фоне целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность и заболеваемость которыми неоднородна в различных странах, что обусловлено многими факторами: экономическим развитием, культурой и системой здравоохранения. Вместе с тем, однозначных причин выявленных различий в настоящее время не установлено [5]. По данным Росстата за последние 8 лет заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями в России увеличилась почти в 2 раза (с 2,5 млн до 4,7 млн). Но несмотря на дальнейшее совершенствование методов диагностики болезней системы кровообращения, они остаются основной причиной смертности, которая составляет почти 900 тыс. в год. С учетом неуклонного старения населения нас ожидает грядущий рост заболеваемости СН, если не принять меры по совершенствованию медицинской помощи этой категории пациентов.

Известно, что больные ХСН имеют плохой прогноз даже при оптимальной медикаментозной терапии [6]. Кроме того, внедрение новых методов лечения не всегда сопровождается уменьшением количества госпитализаций, а, как известно, каждая госпитализация дополнительно ухудшает прогноз этих пациентов [7]. В США и странах Европы ежегодно насчитывается более 1 миллиона госпитализаций по поводу СН [1]. Однако применение финансовых санкций, направленных на снижение количества повторных госпитализаций в течение 30 дней, не способствовало повышению эффективности лечения:

вместе с умеренным снижением количества повторных госпитализаций значительно увеличилась смертность больных ХСН [8].

Таким образом, для снижения смертности и количества повторных госпитализаций, а, следовательно, и затрат, связанных с лечением застойной СН, необходим комплексный подход: жесткое следование рекомендациям по подбору терапии, организация оптимального менеджмента больных с обеспечением преемственности стационарного и амбулаторного этапов и повышение приверженности пациентов к лечению. Необходимо создать систему интегративной медицинской помощи, которая будет охватывать весь цикл заболевания от профилактики и медицинской помощи до эффективной системы реабилитации. Оценка текущей ситуации по оказанию помощи больным ХСН с использованием технологий анализа больших данных, с выявлением наиболее частых ошибок, определяющих эффективность ведения данной когорты пациентов; разработка и внедрение оптимальной системы ведения больных ХСН на амбулаторном и стационарном этапах, обеспечивающей преемственность между ними с использованием информационных технологий; создание автоматизированного регистра больных ХСН; повышение информированности врачей о современных подходах и рекомендациях по ведению пациентов с ХСН и внедрение в практику регулярных школ для пациентов — это те ключевые этапы, которые необходимы, по мнению большинства исследователей, для эффективной реализации программы помощи больным ХСН.

Цель настоящего исследования — оценить данные реальной клинической практики по ведению больных с застойной СН, госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного городского стационара, для разработки ключевых направлений программы по совершенствованию медицинской помощи больным ХСН.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни больных, последовательно поступивших в кардиологическое отделение многопрофильного городского стационара в связи с декомпенсацией ХСН за период с декабря 2016г по декабрь 2017г. Истории умерших больных не использовались для анализа.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации.

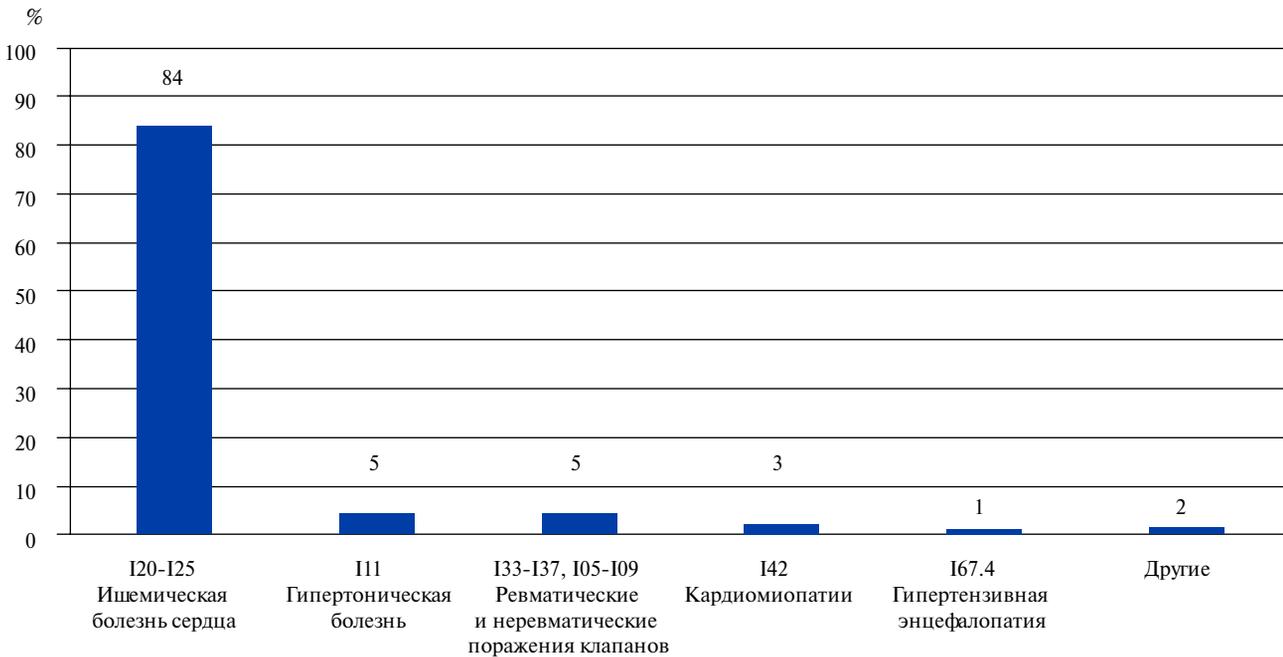


Рис. 1. Распределение больных по основному диагнозу в соответствии с МКБ-10.

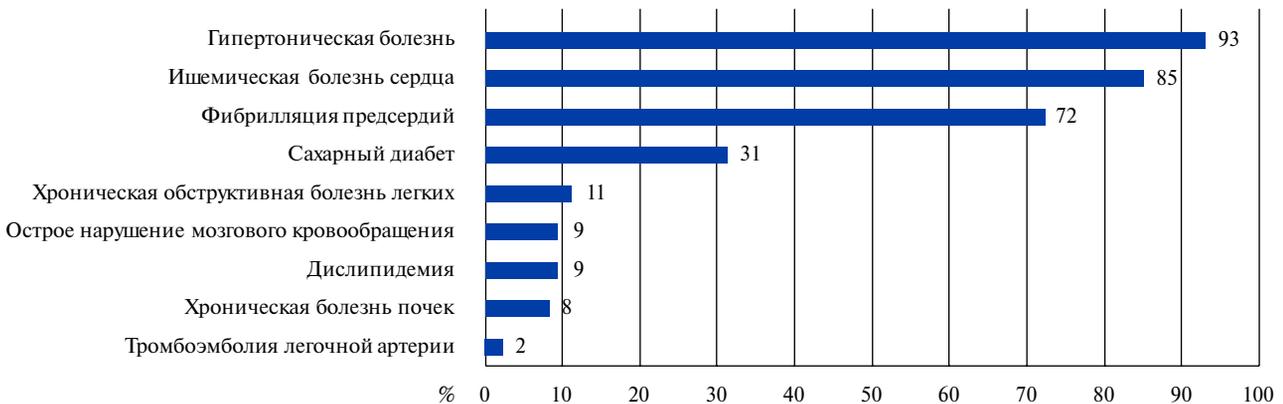


Рис. 2. Коморбидный статус пациентов.

Для оценки выбраны критерии качества медицинской помощи, утвержденные Минздравом России (приказ № 203н от 10.05.2017) [9], которые основываются на выполнении/невыполнении определенных обследований: инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография органов грудной клетки) и лабораторных (клинический анализ крови, анализ крови на калий, натрий, креатинин, креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, γ -глутамил-трансфераза, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий анализ мочи, исследование функции нефронов по клиренсу креатинина). Кроме того, учитывалось назначение основных групп лекарственных препаратов: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и/или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА) и/или β -адреноблокаторов и/или антагонистов аль-

достерона и/или “петлевых” диуретиков (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний). Дополнительно учтены критерии качества, включенные в Рекомендации по диагностике и лечению ХСН Российского кардиологического общества и Общества специалистов по СН: оценка волемического статуса, выполнение суточного мониторирования ЭКГ, титрация доз препаратов [10].

По заданным параметрам из историй болезни госпитализированных пациентов с ХСН сформирована база данных, статистическая обработка которых проводилась с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

В исследовании обобщены 343 случая госпитализации больных ХСН в многопрофильный стационар

(средний возраст больных $71,8 \pm 11,4$ лет, м:ж 1:1). Подавляющее большинство больных поступило экстренно (98%). Средняя продолжительность госпитализации составила $13,3 \pm 8,2$ дней. В 23% историй болезни содержалась информация о предыдущих госпитализациях по поводу ХСН в течение последнего года, 10% из них были повторно госпитализированы в течение 1 месяца. Кроме того, 2% пациентов госпитализировались трижды в течение 1 года по поводу декомпенсации ХСН. В остальных историях болезни указаний на предыдущие госпитализации не содержалось, что, однако, не исключало факта повторных госпитализаций этих больных.

Во всех историях болезни в качестве причины госпитализации указана декомпенсация ХСН. В соответствии с международной классификацией болезней 10 пересмотра (МКБ-10), большинство пациентов имели различные варианты ишемической болезни сердца (ИБС), значительно реже встречались артериальная гипертензия, клапанные пороки сердца и кардиомиопатии. Среди прочих диагнозов фигурировали: I80 Флебит и тромбофлебит, I71.2 Аневризма грудной части аорты без упоминания о разрыве, J44.1 Хроническая обструктивная легочная болезнь с обострением неуточненная, K74.6 Другой и неуточненный цирроз печени и Q23.2 Врожденный митральный стеноз (рис. 1).

Низкую фракцию выброса (<40%) имел 21% больных, у 36% выявлена промежуточная фракция выброса. Особый интерес представляет высокий процент больных с сохраненной фракцией выброса, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН

(43%). Выявлено, что 63% больных с фракцией выброса более 49% госпитализированы в связи с декомпенсацией ХСН на фоне тахисистолической формы фибрилляции предсердий.

Несмотря на то, что у 85% пациентов в диагнозе упоминается ИБС (рис. 2), только у 61% больных ИБС документирована ранее перенесенным инфарктом (58%) или реваскуляризацией миокарда (13%). Средний уровень общего холестерина у больных ИБС составил $4,2 \pm 1,2$ ммоль/л. При этом, статины в стационаре получали лишь 24% больных ИБС, тогда как при выписке рекомендации приема гиполипидемических препаратов даны 51% пациентов. Небольшая доля пациентов с дислипидемией в исследуемой выборке, вероятно, связана с тяжестью клинических проявлений ХСН.

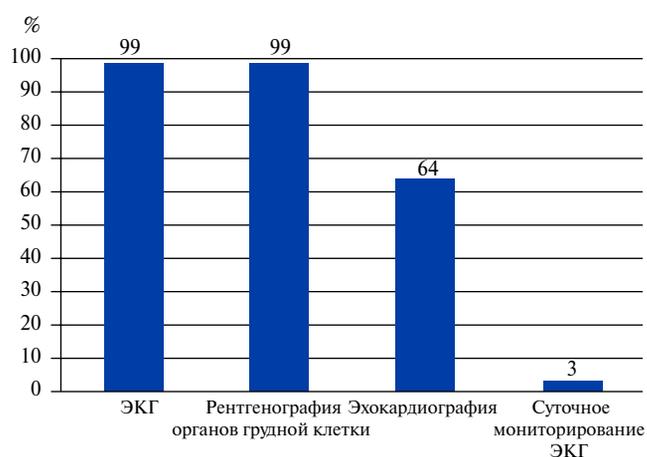


Рис. 3. Выполнение инструментальных исследований.

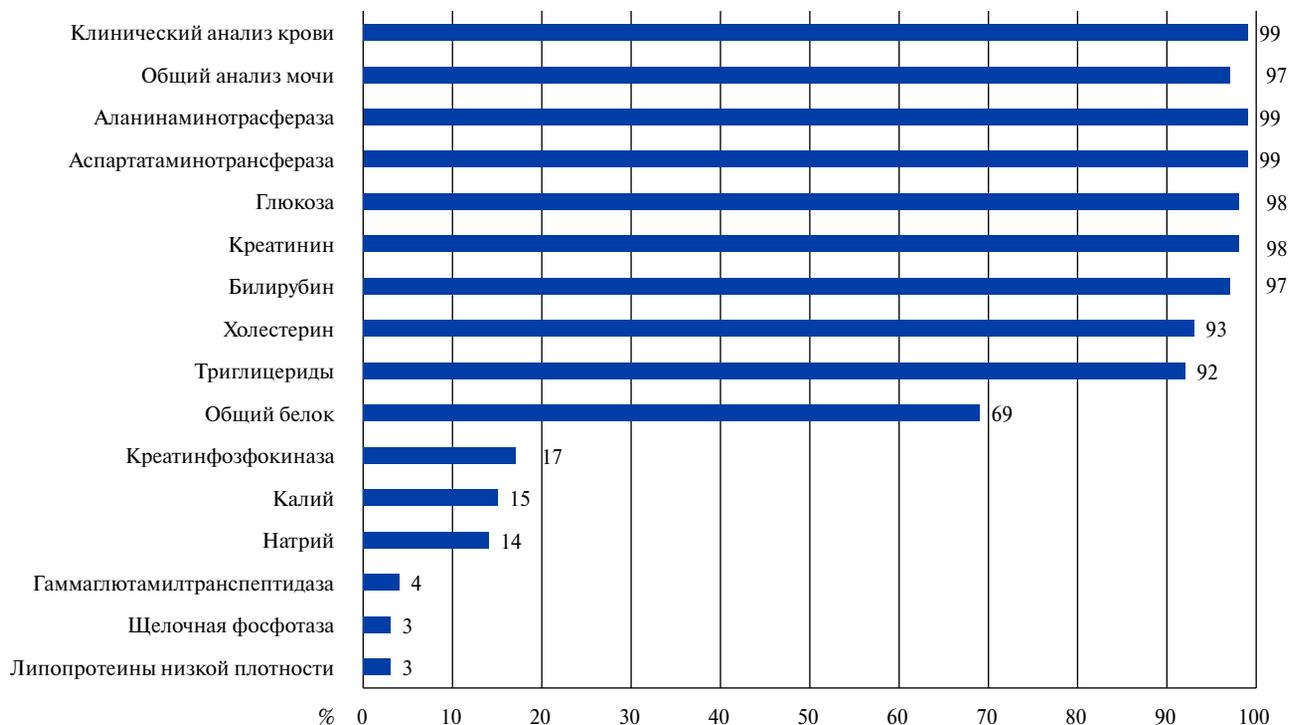


Рис. 4. Выполнение лабораторных исследований.

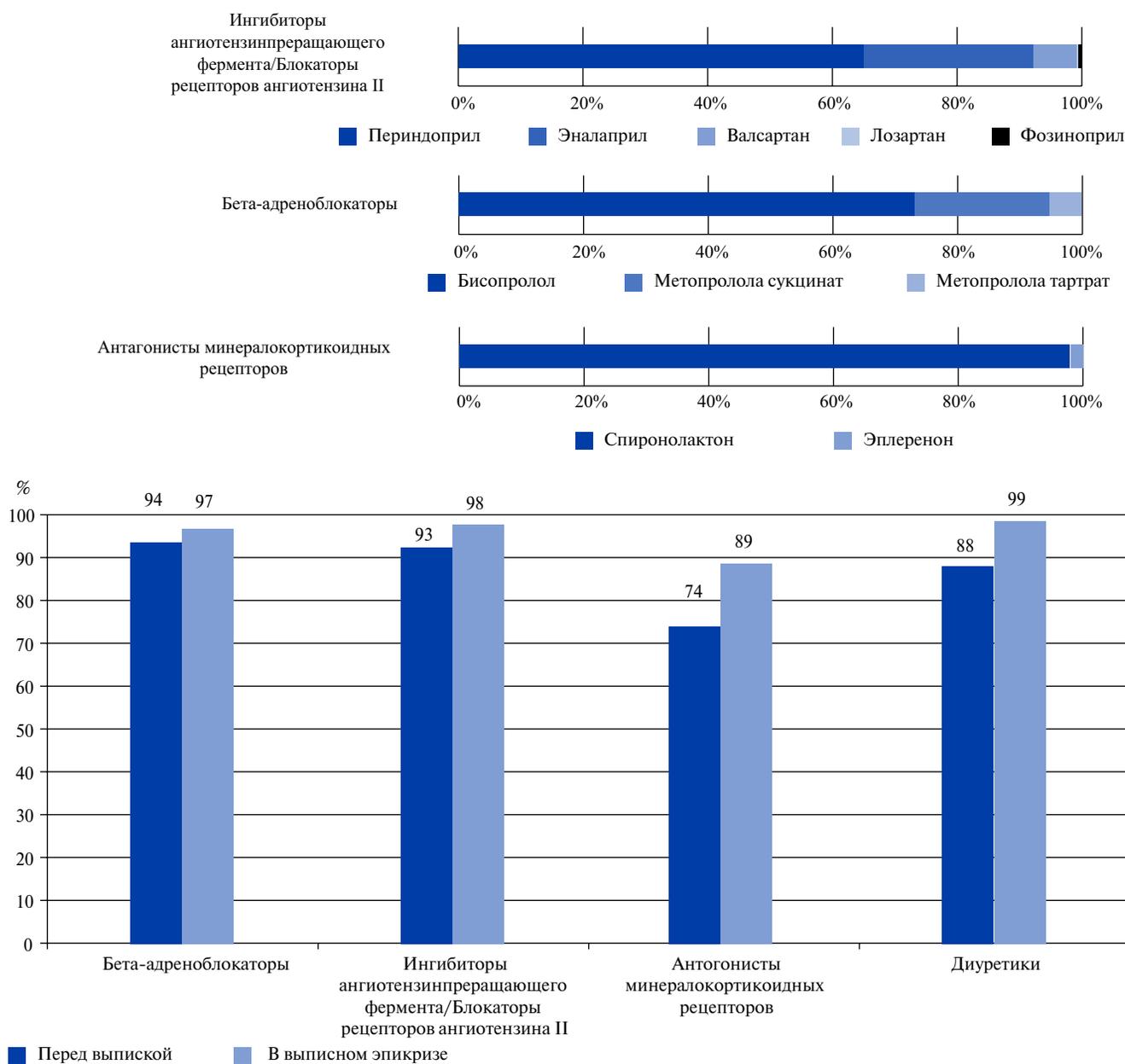


Рис. 5. Назначение основных групп лекарственных препаратов.

В выписном эпикризе у 15% больных ИБС не рекомендован прием ни дезагрегантов, ни антикоагулянтов. Вероятно, причиной временного отказа от антикоагулянтной и антиагрегантной терапии был высокий риск кровотечений на фоне анемии средней и тяжелой степени. Фибрилляция предсердий в диагнозе указана у 248 больных, 77% из них имели постоянную форму, 11% — персистирующую и 12% — пароксизмальную. Вместе с тем, антикоагулянтная терапия в стационаре проводилась только у 89% пациентов. Объективного обоснования отказа от антикоагулянтной терапии в историях болезни не зафиксировано. Однако антикоагулянтная терапия рекомендована 91% пациентов с фибрилляцией предсердий в выписном эпикризе.

Несмотря на то, что средняя частота сердечных сокращений по данным ЭКГ у пациентов с синусовым ритмом при выписке составила $71,0 \pm 7,6$ уд./мин (54-101), лишь 58% больных принимали β -адреноблокаторы в оптимальной дозе. В свою очередь, среди пациентов с фибрилляцией предсердий, имевших среднюю частоту сердечных сокращений $74,2 \pm 7,8$ уд./мин, почти все пациенты получали β -адреноблокаторы и 42% получали дигоксин. Только 3% пациентов в стационаре выполнено суточное мониторирование ЭКГ (рис. 3). При выписке письменные рекомендации о необходимости ежедневного контроля артериального давления и частоты сердечных сокращений получили 22% пациентов. Рекомендации по титрации доз лекарственных препаратов

в выписном эпикризе отсутствовали во всех проведенных историях болезни.

ЭхоКГ во время госпитализации выполнена 63% больных, 10% пациентов исследование выполнялось в течение трех месяцев до госпитализации и 3% — в течение 1 года. Таким образом, только у 24% (84) пациентов в истории болезни не зафиксированы показатели глобальной сократительной способности миокарда левого желудочка. Наряду с этим, 99% пациентов выполнена рентгенография органов грудной клетки.

При анализе выполнения лабораторных исследований отмечено, что пациентам в достаточном объеме проводилось мониторирование клинического анализа крови и мочи, а также основных биохимических показателей (рис. 4). Электролитный состав крови, несмотря на активную диуретическую терапию, оценивался только у 15% больных. Кроме того, редко определялся уровень креатинфосфокиназы, щелочной фосфатазы и γ -гамма-глутамилтрансферазы, что не имело существенного клинического значения.

При анализе терапии выявлено, что пациенты получали основные группы препаратов, рекомендованные при ХСН и имеющие доказанную эффективность (рис. 5). Следует отметить, что 164 (48%) пациента получали парентеральную диуретическую терапию непосредственно перед выпиской с рекомендацией перехода на пероральные препараты в выписном эпикризе без подбора оптимальной дозы. Контроль диуретической терапии у 82% больных проводился путем оценки диуреза. Однако вес при поступлении указан только в 13% историй болезни. Эпизодическая информация об изменении веса на фоне диуретической терапии прослеживалась в тех же 13% случаев.

Динамика ФК ХСН от момента поступления до выписки указывает на эффективность проводимого в стационаре лечения (рис. 6). Однако очевидно, что достигнуть устойчивого результата можно, лишь обеспечив адаптацию больного к пероральному приему препаратов при выписке или при активном наблюдении больных кардиологами на амбулаторном этапе с целью завершения подбора терапии.

При анализе выписного эпикриза отмечено, что всем больным даны рекомендации о необходимости амбулаторного визита к врачу с указанием даты. Вместе с тем, в выписном эпикризе отсутствовали рекомендации по режиму физических нагрузок, необходимости контроля веса, соблюдения водно-солевого баланса. Контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений рекомендован в выписном эпикризе менее чем четверти больных (22%).

Обсуждение

Наиболее перспективным направлением, обеспечивающим снижение социально-экономической

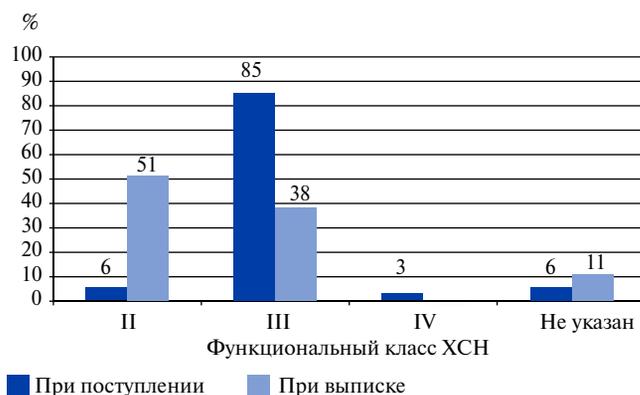


Рис. 6. Динамика функционального класса ХСН (NYHA) за время госпитализации.

нагрузки ХСН на здравоохранение, является пациент-ориентированный подход. Построение эффективной системы оказания медицинской помощи в настоящее время невозможно без создания автоматизированной системы получения, интеграции и хранения медицинской информации о пациентах и случаях их обращений в медицинские организации, своевременного предоставления этой информации врачам, участвующим в процессе оказания пациенту медицинской помощи, и самим пациентам.

В реальной клинической практике автоматизированный сбор информации о госпитализированных пациентах с ХСН для включения в регистр затруднен использованием многочисленных кодов МКБ-10, которые не позволяют идентифицировать больных ХСН среди других категорий пациентов. В связи с этим, единственно возможным методом отбора больных ХСН, который использован в настоящей работе, является анализ историй болезни, в диагнозе которых указана “декомпенсация ХСН” или ХСН III-IV функционального класса.

При оценке качества медицинской помощи следует отметить ограниченные диагностические возможности стационаров 2 уровня: недостаточная обеспеченность ЭхоКГ-обследованием, возможностью суточного мониторирования ЭКГ, что существенно затрудняет установление причин прогрессирования ХСН и снижает реальность титрации доз β -адреноблокаторов как в стационаре, так и в дальнейшем на амбулаторном этапе. Вместе с тем, анализ динамики функционального класса выявил, что пациенты выписываются с улучшением и им назначаются основные классы лекарственных препаратов для лечения ХСН. Однако большинство пациентов при выписке не адаптированы к пероральной диуретической терапии и им не рекомендован режим титрации β -адреноблокаторов и иАПФ/АРА. Кроме того, несмотря на наличие рекомендаций в выписном эпикризе, большинство пациентов в связи с организационными сложностями не могут попасть на прием к врачу поликлиники в так называемый “идеальный

интервал”, т.е. в течение 7 дней после выписки, что неминуемо приводит к росту повторных госпитализаций [11]. Следовательно, причиной повторных госпитализаций может быть нарушение преемственности между стационарным и амбулаторным этапами. Внедрение системы автоматической записи на прием позволит снизить частоту повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки. В последние годы указанный показатель широко применяется для оценки качества стационарной медицинской помощи больных ХСН [12].

Предполагается, что введение шаблона выписного эпикриза и формы амбулаторного приема обеспечит передачу всей необходимой информации со стационарного на амбулаторный этап. Кроме того, использование вышеперечисленных документов в повседневной практике позволит стандартизовать подход к ведению пациентов с СН и обеспечить возможность автоматизированного динамического контроля качества оказания медицинской помощи в соответствии с установленными критериями. Создание и ведение электронной медицинской карты для всех жителей региона открывает новые возможности оперативного получения детальной информации о повторных госпитализациях и планируемых амбулаторных визитах, благодаря получению информации из территориального фонда обязательного медицинского страхования, в случае решения вопроса безопасного доступа к этим данным экспертной организацией.

Формы выписного эпикриза и амбулаторного приема планируется включить в Медицинские информационные системы лечебных учреждений, как часть электронной истории болезни или электронной амбулаторной карты. Перечисленные в документах показатели будут регистрироваться, сохраняться в информационных системах и передаваться в структурированном виде в электронную медицинскую карту любого пациента с последующим заполнением регистра.

Таким образом, анализ реальной клинической практики выявил существенные недостатки, определяющие эффективность лечения больных ХСН, и необходимость стандартизации медицинской документации. Создание централизованной системы выявления и мониторинга больных ХСН на основе автоматизированного получения, интеграции и хранения медицинской информации позволит разработать комплекс мероприятий, направленных на совершенствование стационарного и амбулаторного этапов, обеспечить преемственность оказания медицинской помощи, и улучшить показатели выживаемости пациентов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007;93(3):1137-46. doi:10.1136/hrt.2003.025270.
3. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.038.
4. Ageev FT, Belenkov YN, Fomin IV, et al. Prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation: data from the EPOCH OF CHF. *Serdechnaya Nedostatochnost.* 2006;7(1):112-5. (In Russ.) Ageev Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации — данные ЭПОХА-ХСН. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006;7(1):112-5.
5. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:613-25. doi:10.1002/ehf.566.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891-975. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Gheorghiadu M, De Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96:11-7. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.016.
8. Gupta A, Fonarow GC. The Hospital Readmissions Reduction Program— learning from failure of a healthcare policy. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1169-74. doi:10.1002/ehf.1212.
9. The order of the MoH of Russia from 10.05.2017 No. 203n "On approval of criteria for evaluating the quality of medical care" (Registered in Ministry of justice of Russia 17.05.2017 N 46740). (In Russ.) Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740).
10. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal.* 2017;18(1):3-40. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Ageev Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная Недостаточность.* 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
11. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, et al. Post-discharge Follow-up Characteristics Associated With 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *Medical care.* 2016;54(4):365-72. doi:10.1097/MLR.0000000000000492. doi: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
12. DeVore AD, Hammill BG, Hardy NC, et al. Has public reporting of hospital readmission rates affected patient outcomes?: analysis of Medicare claims data. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:963-72. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.037.

Обсервационное исследование по оценке исходов планового чрескожного коронарного вмешательства у пациентов со стабильной стенокардией: исходная характеристика пациентов

Ратова Л. Г.¹, Парижская Е. Н.¹, Ковалева К. А.², Недошивин А. О.¹, Немытых О. Д.², Пулит В. В.³, Конради А. О.^{1,4}

Цель. Дать описательную характеристику пациентов, которым предлагалось участие в обсервационной проспективной наблюдательной программе по ценностно-ориентированному подходу в оценке исходов лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) при плановом чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) со стентированием.

Материал и методы. Проведен анализ исходных характеристик пациентов со стабильной ИБС поступивших на плановое ЧКВ со стентированием в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава РФ в 2017г. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Russia) и Microsoft Excel 2017. Все зарегистрированные пациенты включены в статистический анализ. Однофакторный анализ использовался для непрерывных и качественных переменных. На основании полученных данных по исходным клиническим характеристикам включенных в исследование пациентов рассчитывались описательные статистические показатели: для непрерывных величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, для категориальных величин рассчитывали частоту встречаемости признака.

Результаты. С 01.01.2017 по 31.12.2017г ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ выполнено 1740 операций ЧКВ со стентированием коронарных артерий у 1458 пациентов в возрасте 63,8±9,6 лет, из них мужчины 1008 (69,1%). На момент поступления в стационар индекс массы тела составил 29,4±5,2 кг/м², АД =132,3±15,1/79,6±8,5 мм рт.ст.; ЧСС =69,4±8,3 уд./мин. ЧКВ одной коронарной артерии выполнена у 75,6%, многососудистая у 16,6%, при хронических окклюзиях у 4,6% и при бифуркационном поражении у 3,2% пациентов, соответственно. Инфаркт миокарда (ИМ) 4а типа как осложнение ЧКВ зарегистрирован у 2,9% пациентов. Средняя длительность лечения в стационаре составила 5,5±3,4 дня.

Заключение. Пациенты со стабильной ИБС, которым в период с 01.01.2017 по 31.12.2017г выполнена ангиопластика со стентированием коронарных артерий в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, являются репрезентативной выборкой, в которой возможна оценка удовлетворенности результатами лечения, объективная оценка проведенного вмешательства и расчет фармакоэкономических показателей. Обсервационное исследование поможет выявить факторы, влияющие на эффективность оперативного вмешательства, и даст знания о мнении пациентов о применяемом методе лечения, которые в настоящее время практически отсутствуют.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, чрескожное коронарное вмешательство, пациент-ориентированный подход.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Исследование выполняется за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия Минздрава России, Санкт-Петербург; ³Компания «СП.АРМ», Санкт-Петербург; ⁴Институт трансляционной медицины, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3109-034X, Парижская Е. Н. — с.н.с., ORCID: 0000-0003-3863-8547, Ковалева К. А. — аспирант кафедры управления и экономики фармации, ORCID: 0000-0002-6647-2479, Недошивин А. О. — ученый секретарь, д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Немытых О. Д. — профессор кафедры управления и экономики фармации, д.ф.н., ORCID: 0000-0001-5933-2120, Пулит В. В. — ведущий системный аналитик, ORCID: 0000-0002-5814-5750, Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе НМИЦ им. В. А. Алмазова; руководитель НИО артериальной гипертензии, директор, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Lratova@mail.ru

PRO — patient reported outcomes, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФК — функциональный класс, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЧСС — частота сердечных сокращений, SAQ — Seattle Angina Questionnaire, Euroqol — EQ-5D-5L.

Рукопись получена 19.11.2018
Рецензия получена 23.11.2018
Принята к публикации 30.11.2018



Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):52–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-52-56>

An observational study to assess the outcomes of treatment of patients with stable angina after planned percutaneous coronary intervention: baseline patient characteristics

Ratova L. G.¹, Parizhskaya E. N.¹, Kovaleva K. A.², Nedoshivin A. O.¹, Nemyatykh O. D.², Pulit V. V.³, Konradi A. O.^{1,4}

Aim. To describe the characteristics of patients who were invited in observational, prospective study on a value-based approach to assess the outcomes of treatment of patients with stable coronary artery disease (CAD) by percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. We analyzed the baseline characteristics of patients with stable CAD enrolled in a planned PCI with stenting at Almazov National Medical Research Center in 2017. Statistical processing of the results was carried out using Statistica 6.0 (Statsoft Russia) and Microsoft Excel 2017. All registered patients were included in the statistical analysis. Based on the initial clinical characteristics of the patients included in the study, descriptive statistical parameters were calculated. For continuous variables, the mean value and standard deviation were calculated, for the categorical variables — the frequency of characteristic occurrence.

Results. From January 1, 2017 to December 31, 2017, were performed 1740 PCI operations with stenting in 1458 patients aged 63,8±9,6 years (men — 1008

(69,1%)). At the time of admission to the hospital, the body mass index was 29,4±5,2 kg/m², BP=132,3±15,1/79,6±8,5 mm Hg; HR=69,4±8,3 beats per minute. PCI of one coronary artery was performed in 75,6%, multivascular — in 16,6%, in chronic occlusions — in 4,6% and in bifurcation lesions — in 3,2% of patients, respectively. Type 4a myocardial infarction as a complication of PCI was registered in 2,9% of patients. The average duration of inpatient treatment was 5,5±3,4 days.

Conclusion. Patients with stable CAD who underwent PCI are a representative sample which allows the assessment of treatment outcomes, an objective assessment of the intervention and the calculation of pharmacoeconomic parameters. An observational study will help identifying the factors affecting the efficiency of surgery and getting knowledge of patients' opinions about this method.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):52–56
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-52-56>

Key words: coronary artery disease, stable angina, percutaneous coronary intervention, patient-oriented approach.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. The study is supported by a grant from the Russian Science Foundation (17-15-01177).

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, St. Petersburg; ³Company "SP.ARM",

St. Petersburg; ⁴Institute of Translational Medicine, ITMO University, St. Petersburg, Russia.

Ratova L. G. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Parizhskaya E. N. ORCID: 0000-0003-3863-8547, Kovaleva K. A. ORCID: 0000-0002-6647-2479, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Nemyatykh O. D. ORCID: 0000-0001-5933-2120, Pulit V. V. ORCID: 0000-0002-5814-5750, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

Received: 19.11.2018 **Revision Received:** 23.11.2018 **Accepted:** 30.11.2018

Возможность использовать мнение пациента с целью оценки качества оказания медицинской помощи и исходов заболевания стали изучать с 1980-х годов, когда впервые удалось определить приоритетность интересов пациентов в исходе заболевания при лечении синдрома иммунодефицита человека [1]. В настоящее время пациенты широко участвуют в создании параметров оценки качества медицинской помощи и разработке клинических рекомендаций во многих странах [2]. В США был создан Институт пациент-ориентированных исходов (Patient-Centered Outcomes Research Institute, PCORI). В 2006г FDA впервые представило руководство по оценке исходов пациентами (Patient reported outcomes — PRO) для оценки новых лекарств и медицинских технологий "Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims DRAFT GUIDANCE", что послужило толчком для разработки методологий, инструментов и востребованности включения оценки исходов лечения пациентами в клинические исследования и в фармакоэкономический анализ [3]. В 2015г была запущена программа обязательного отчёта о качестве медицинской помощи с точки зрения пациента и предложены новые методы оплаты труда, основанные на ценностном подходе, такие как value-based оплата, медицинские дома, ориентированные на пациента, распределённое финансирование и т.д.

Оценка результатов лечения пациентами (PRO) — это любая оценка состояния здоровья пациента, данная самим пациентом без какой-либо интерпретации со стороны врача или третьих лиц. Субъективное мнение, высказанное пациентом, не подвергается сомнению и учитывается "как есть". С помощью PRO можно оценить симптомы, имеющиеся у пациентов; общее состояние их здоровья; повседневную активность; психологическое благополучие; общее качество жизни и качество жизни, связанное со здоровьем; их динамику, которая имеет прямое отношение к заболеванию; удовлетворенность процессом лечения и его результатом. PRO представляет собой инструмент, позволяющий измерить эффект применения медицинского вмешательства с точки зрения пациента. Особенно важно использование PRO в случаях, когда мнение пациента является ведущим и/или единственным критерием, позволяющим оце-

нить динамику течения заболевания или результаты лечения; когда лечение имеет небольшое влияние на выживаемость или прогноз заболевания, но оказывает существенное влияние (позитивное или негативное) на качество жизни пациентов; когда объективная клиническая эффективность сравниваемых методов лечения сопоставима, но имеет разные преимущества и недостатки с точки зрения пациента; когда эффективность метода лечения доказывается совокупностью объективных исходов и PRO. Изучение мнения пациента на лечение и его результаты позволяет дополнить имеющиеся у врача объективные результаты; сравнить между собой различные методы лечения; выявить методы диагностики и лечения, обладающие наибольшей эффективностью и безопасностью у определенных типов пациентов при конкретных обстоятельствах; создать максимально эффективные стандарты лечения пациентов по самой низкой цене. Таким образом, изучение оценки результатов лечения пациентом способствует достижению трех основных целей лечения больного: удовлетворенность пациента лечением, улучшение состояния его здоровья и снижение затрат на лечение, что позволяет улучшить качество жизни пациента за счет использования эффективных и доступных методов диагностики и лечения. Оценка результатов лечения пациентом обеспечивает возможность улучшить качество оказания медицинской помощи, увеличить частоту принятия правильных решений в отношении выбора тактики ведения врачами, оправдать ожидания пациентов, увеличить безопасность лечения, эффективно контролировать работу системы здравоохранения в целом и более рационально использовать имеющиеся у системы здравоохранения ресурсы в условиях ограниченного финансирования [4-6]. Однако число исследований пока невелико и в настоящее время идет накопление данных и формирование доказательной базы по использованию PRO в медицине.

На выбор метода реваскуляризации миокарда у пациентов со стабильной стенокардией оказывает влияние множество факторов, в том числе, анатомия коронарного русла, особенности его поражения, состояние пациента, сопутствующие заболевания и т.д. Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) выбирается для реваскуляризации в большинстве случаев и с каждым годом количество таких операций

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов со стабильной стенокардией, которым выполнена ангиопластика со стентированием коронарных артерий (n=1458)

	M±SD	Минимум	Максимум
Возраст, лет	63,8±9,6	32	94
Рост, см	169,2±9,3	130	197
Вес, кг	84,3±17,0	42	150
ИМТ, кг/м ²	29,4±5,2	15,9	53,6
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	132,3±15,1	90	210
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	79,6±8,5	40	120
Частота сердечных сокращений, уд./мин	69,4±8,3	40	120
Длительность лечения, дни	5,5±3,4	1	31

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология (n=1458)

	n	%
Артериальная гипертензия	1338	91,8
Хроническая сердечная недостаточность	516	35,4
Фибрилляция предсердий пароксизмальная	99	6,8
Фибрилляция предсердий персистирующая	61	4,2
Трепетание предсердий	9	0,6
Наджелудочковая тахикардия	20	1,4
Желудочковая экстрасистолия	126	8,6
Желудочковая тахикардия	74	5,1
Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей	72	4,9
Легочная гипертензия	83	5,7
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	668	45,8
Острое нарушение мозгового кровообращения	87	6,0
СД 1 типа	3	0,2
СД 2 типа на пероральных сахароснижающих препаратах	195	13,4
СД 2 типа инсулинзависимый	20	1,4

Сокращение: СД — сахарный диабет.

растет. Основная цель выполнения ЧКВ у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих оптимальную медикаментозную терапию, это уменьшение или исчезновение симптомов и повышение качества жизни. Однако достижение именно этой цели оперативного вмешательства оценивается редко. Пациент поступает в клинику с высокотехнологичными методами лечения уже подготовленный к ЧКВ, операция, как правило, выполняется в ближайшие 1-2 дня после поступления, и в отсутствие осложнений больной покидает клинику через 3 дня после операции. В эти сроки оценка пациентами результатов лечения неинформативна, а после выписки практически никакая информация как объективного, так и субъективного характера о большинстве пациентов не доступна. В дальнейшем, при амбулаторном наблюдении, пациенту также не задают вопросов об удовлетворенности проведенным лечением.

Цель: дать описательную характеристику пациентов, которым предлагалось участие в наблюдательной проспективной наблюдательной программе по ценностно-ориентированному подходу в оценке исходов лечения пациентов со стабильной ИБС при плановом ЧКВ со стентированием.

Материал и методы

Обсервационное исследование по ценностно-ориентированному подходу в оценке исходов лечения пациентов со стабильной ИБС при плановом ЧКВ со стентированием является проспективной наблюдательной программой, выполняемой в ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава РФ. Программа наблюдения начинается с момента поступления пациентов в стационар ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава РФ для выполнения планового ЧКВ — ангиопластики со стентированием коронарных артерий по направлению лечащего врача пациента. Исследование является наблюдательным, никакого вмешательства в тактику ведения и лечения пациента не предусматривает. Все поступившие пациенты подписывают согласие на обработку персональных данных. Всем пациентам предлагалось прочитать Информацию для пациента и в случае согласия подписать Информированное согласие в двух экземплярах, одна копия которого передавалась пациенту. После выполнения ангиопластики со стентированием коронарных артерий пациенты выписывались из стационара в сроки и с рекомендациями, определяемыми лечащим врачом. При последующем

Таблица 3

Стоимость операции и дополнительных обследований (n=1458)

	M±SD	Минимум	Максимум
Стоимость операции, руб.	78147,6±23930,8	65664	203500
Стоимость анализов, руб.	4505,9±4299,9	0	76880
Стоимость консультаций специалистов, руб.	376,8±951,2	0	10000
Стоимость инструментальных методов обследования, руб.	1263,3±3308,8	0	106480
Стоимость радиологических методов обследования, руб.	3958,6±9178,2	0	53000

продленном наблюдении во время сбора информации по телефону никакие советы по медикаментозному и немедикаментозному лечению не давались. На любой вопрос пациента относительно его здоровья, обследования или лечения давалась стандартная рекомендация обратиться к врачу по месту жительства. В этой статье мы представим исходные характеристики пациентов со стабильной ИБС, которым в 2017г было выполнено ЧКВ со стентированием коронарных артерий в ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ РФ. Информация о пациентах выгружалась из медицинской информационной системы qMS в обезличенном виде (отсутствовала информация о фамилии, имени, отчестве, вместо даты рождения давался возраст пациента на момент поступления и пол). Исследование выполняется за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Russia) и Microsoft Excel 2017. В связи с обсервационным (наблюдательным) характером исследования расчет предполагаемого размера выборки не проводился. Все зарегистрированные пациенты включены в статистический анализ. Однофакторный анализ использовался для непрерывных и качественных переменных. На основании полученных данных по исходным клиническим характеристикам включенных в исследование пациентов рассчитывались описательные статистические показатели: для непрерывных величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Для категориальных величин рассчитывали частоту встречаемости признака.

Результаты

С 01.01.2017 по 31.12.2017г ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ РФ выполнено 1740 операций ЧКВ со стентированием коронарных артерий у 1458 пациентов. Из них мужчины 1008 (69,1%) и женщины 450 (30,9%). Исходные характеристики всех пациентов представлены в таблице 1.

При поступлении артериальное давление было 140/90 мм рт.ст. и выше у 547 (37,5%) пациентов, ЧСС более 70 уд./мин зарегистрирована у 518 (35,5%), более 60 уд./мин у 1255 (86,1%) пациентов. Безболевая ишемия миокарда была у 343 (23,5%), стенокардия 1 функционального класса (ФК) у 8 (0,5%), 2 ФК

у 670 (46,0%) и 3 ФК у 437 (30,0%) пациентов, соответственно. 962 (66,0%) пациента ранее перенесли инфаркт миокарда (ИМ), у 109 (7,5%) ранее было выполнено коронарное шунтирование. Средний срок от операции коронарного шунтирования до ангиопластики со стентированием коронарных артерий составил 8,5±5,9 лет (0-28 лет). Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания в анамнезе представлены в таблице 2.

Ангиопластика со стентированием одного сосуда выполнена у 1102 (75,6%) пациентов, многососудистая у 242 (16,6%), при хронических окклюзиях у 67 (4,6%) и при бифуркационном поражении у 47 (3,2%) пациентов, соответственно. Среднее число анализов на пациента составило 16,2±15,3 (0-211); консультаций специалистов 2,4±2,9 (0-23); инструментальных методов обследования 18,2±12,0 (4-149), радиологических методов обследования 0,4±0,8 (4-7). Осложнения встречались редко. ИМ 4а типа как осложнение ЧКВ зарегистрирован у 43 (2,9%) пациентов. Стоимость операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий и дополнительных обследований представлена в таблице 3.

Обсуждение

Все пациенты со стабильной стенокардией, поступившие на плановую ангиопластику со стентированием коронарных артерий, имели стандартные показания для выполнения ЧКВ. В рекомендациях по реваскуляризации миокарда 2018 [7] указано, что показаниями для реваскуляризации у пациентов со стабильной стенокардией или немой (безболевой) ишемией миокарда для улучшения прогноза являются: стеноз ствола левой коронарной артерии >50%; проксимальный стеноз передней нисходящей артерии >50%; 2- или 3-сосудистый стеноз >50% со сниженной фракцией выброса левого желудочка (<35%); большая площадь ишемии по данным функциональных тестов (>10% левого желудочка) или ненормальные значения, полученные при измерении фракционного резерва кровотока; единственная функционирующая артерия со стенозом >50% и гемодинамически значимый коронарный стеноз с лимитирующей стенокардией или ее эквивалентом при недостаточном ответе на оптимальное медикаментозное лечение для уменьшения симптомов. Пациенты с (немой) безболевой ишемией миокарда, стенокардией 1 и 2 ФК составляли абсолют-

ное большинство — 1021 (70,0%). 690 из этих пациентов (67,6%) перенесли ранее ИМ, у остальных необходимость ЧКВ со стентированием была подтверждена результатами диагностической коронароангиографии и данными стресс-эхокардиографии. Из 437 пациентов с 3 ФК стенокардии перенесли ранее ИМ 62,2% и несмотря на адекватную медикаментозную терапию, у них сохранялась стенокардия высокого ФК. После поступления в стационар всем пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия, статины и другие необходимые лекарственные препараты, если их не назначили ранее на амбулаторном этапе. Оценить предшествующую медикаментозную терапию у всех пациентов не представляется возможным, т.к. эти данные не всегда были представлены в электронной истории болезни, а часть пациентов не могла ответить на вопрос, какие лекарства они принимали, потому что медикаментозные препараты им давали родственники. Среди пациентов, перенесших ранее операцию коронарного шунтирования (109 пациентов), частота встречаемости стенокардии 3 ФК и немой ишемии миокарда или стенокардии 1-2 ФК была одинаковой (49,5 и 50,5%, соответственно). Частота безболевой или малосимптомной ишемии миокарда у пациентов с сахарным диабетом встречалась существенно чаще (63,8%), что также согласуется с литературными данными [8-10]. Частота встречаемости основных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний была типичной для пациентов со стабильной стенокардией. Большинство поступивших пациентов на момент поступления в стационар не достигали целевой для пациентов с ИБС частоты сердечных сокращений 60 уд./мин [11]. Особо необходимо отметить низкую частоту развития серьезного осложнения ЧКВ со стентированием коронарных артерий — ИМ 4а типа. По литературным данным, частота развития ИМ 4а типа по данным разных авторов колеблется в широких пределах и составляет 5-30% [12-15]. Стоимость операции ангиопластики со стентированием коронарных артерий и дополнительных обследований зависела от вида имплантированных стентов (голом-

таллический стент или стент с лекарственным покрытием) и их числа, исходного статуса пациента и течения послеоперационного периода. Подробный анализ стоимости операции будет представлен позднее.

При дальнейшем наблюдении, пациентов, давших информированное согласие, опрашивают по специально разработанному опроснику, включающему валидизированные русскоязычные версии анкет Seattle Angina Questionnaire (SAQ) и EQ-5D-5L, вопросы по удовлетворенности результатами лечения, вопросы по безопасности двойной антиагрегантной терапии и другие, через 1, 6 и 12 мес. после выписки из стационара. Исходно предполагалось, что пациентам, указавшим в исходной анкете свой адрес электронной почты, опросники будут высылаются по этому адресу, однако на такой вариант согласился только 1 пациент из 1458, поэтому сбор информации осуществляется по телефону, что существенно его затрудняет в силу временных затрат.

Заключение

Пациенты со стабильной ИБС, которым в период с 01.01.2017 по 31.12.2017г выполнена ангиопластика со стентированием коронарных артерий в ФГБУ “НМИЦ им. В. А. Алмазова” МЗ РФ являются репрезентативной выборкой, в которой возможна оценка удовлетворенности результатами лечения, объективная оценка проведенного вмешательства и расчет фармакоэкономических показателей. Обсервационное исследование поможет выявить факторы, влияющие на эффективность оперативного вмешательства, и даст знания о взгляде пациентов на применяемый метод лечения, которые в настоящее время практически отсутствуют.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01177).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Dickersin K, Schnaper L. Reinventing medical research. In: Moss KL, editor. Man-made medicine: women's health, public policy, and reform. Durham: Duke University Press; 1996.
- Nielsen ES, Myrhaug HT, Johansen M, et al. Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004563. doi:10.1002/14651858.CD004563.pub2.
- Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Nazir ACP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res.* 2011;2:137-44.
- Al-Abri R, Al-Balushi A. Patient satisfaction survey as a tool towards quality improvement. *Oman Med J.* 2014;29(1):3-7.
- Bjertnaes OA, Sjetne IS, Iversen HH. Overall patient satisfaction with hospitals: Effects of patient-reported experiences and fulfillment of expectations. *BMJ Qual Saf.* 2012;21(1):39-46.
- Boulding W, Glickman SW, Manary MP, et al. Relationship between patient satisfaction with inpatient care and hospital readmission within 30 days. *Am J Manag Care.* 2011;17(1):41-8.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal.* 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Ilic S, Ilic MD, Petrovic D, et al. Silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with multiple coronary risk factors. *Medicine and Biology.* 2004;11(3):107-12.
- Manzella D, Paolisso G. Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *ClinSci (Lond).* 2005;108(2):93-9.
- DeLuca AJ, Saull LN, Aronow WS, et al. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Amer. J. Cardiology.* 2005;95(12):1472-4.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehy296.
- Kini AS, Lee P, Marmur JD, et al. Correlation of postpercutaneous coronary intervention creatine kinase-MB and troponin I elevation in predicting mid-term mortality. *Am J Cardiol.* 2004;93:18-23.
- Cavallini C, Savonitto S, Violini R, et al. Impact of the elevation of biochemical markers of myocardial damage on long-103term mortality after percutaneous coronary intervention: results of the CK-MB and PCI study. *Eur Heart J.* 2005;26:1494-8.
- Fuchs S, Kornowski R, Mehran R, et al. Prognostic value of cardiac troponin-I levels following catheter-based coronary interventions. *Am J Cardiol.* 2000;85:1077-82.
- Novack V, Pencina M, Cohen DJ, et al. Troponin criteria for myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Arch. Intern. Med.* 2012;172:502-8.

Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы “ДОВЕРИЕ”

Добрынина Н. В., Якушин С. С.

В клинической практике достаточно часто практический врач сталкивается с трудностями коррекции артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Больные в большинстве своем по разным причинам предпочитают лечиться дженериковыми лекарственными препаратами, иногда в ущерб эффективности лечения. Проведенное нами региональное исследование убедительно показало наличие дополнительных возможностей оригинального препарата Престанс (“Сервье”, Франция) в снижении артериального давления по сравнению с эквивалентными дозировками дженериковых фиксированных комбинаций.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):57–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-57-63>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эпидемиология, комбинированная терапия, оригинальный препарат, дженерики.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Рязань, Россия.

Добрынина Н. В.* — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0023-2200-1592, ResearcherID: U-9725-2018, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1394-3791, ResearcherID: A-9290-2017.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
lec.roccd@gmail.com

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, GCP — Good Clinical Practice, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АСа — антагонисты кальция, ББ — бета-блокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВМА — Всемирная медицинская ассоциация, Д — диуретики, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы АПФ, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс, ЦФО — Центральный федеральный округ.

Рукопись получена 19.10.2018

Рецензия получена 06.11.2018

Принята к публикации 13.11.2018



Effective blood pressure reduction: results of the regional program “DOVERIE”

Dobrynina N. V., Yakushin S. S.

In clinical practice, quite often the practitioner faces difficulties in correcting arterial pressure in patients with arterial hypertension. Patients mostly for various reasons prefer to be treated with generic drugs, sometimes to the detriment of the effectiveness of treatment. The regional study conducted by us clearly showed the presence of additional possibilities of the original drug Prestans (Servier, France) in reducing blood pressure compared to equivalent dosages of generic fixed combinations.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):57–63

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-57-63>

Key words: arterial hypertension, epidemiology, combination therapy, the original drug, generics.

Conflicts of interest: nothing to declare

Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Ryazan, Russia.

Dobrynina N. V. ORCID: 0000-0023-2200-1592, ResearcherID: U-9725-2018, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, ResearcherID: A-9290-2017.

Received: 19.10.2018 **Revision Received:** 06.11.2018 **Accepted:** 13.11.2018

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на данный момент остаются основной причиной смерти населения всего мира в целом и России, в частности [1]. При этом, самым мощным фактором риска ССЗ является артериальная гипертензия (АГ): ее влияние на развитие таких заболеваний, как мозговая инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, терминальная стадия хронической болезни почек, и смертность от них безусловно доказано в огромном количестве исследований [2-5]. При этом, согласно эпидемиологическим данным, распространенность АГ в России высока и составляет от 41,4% до 61,1% (в среднем — 40,8%) [6, 7]. В Рязанской области, как типичном регионе Центрального

Федерального округа (ЦФО), распространенность АГ несколько выше средней по России и составляет 45,9% (по данным исследования МЕРИДИАН — РО), при этом, число лиц с АГ с возрастом увеличивается и составляет 65,1% к 55-64 годам [6].

На фоне данной ситуации крайне актуальным остается вопрос контроля артериального давления (АД), что как раз и обуславливает в большей мере, чем все остальные факторы, снижение риска ССЗ и смерти от них [2, 8]. Данные, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ продемонстрировали невысокую степень достижения целевых цифр АД у больных с АГ в России: контролировать уровень АД удается лишь 23,2% больных (14,4% мужчин и 30,9% женщин) [7, 8].

при этом в Рязанской области, данный показатель немного выше среднероссийского и составляет 26,1% как у мужчин, так и у женщин [6, 9].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ от 2013г (равно как и в предшествующей версии), существует 5 основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид) (Д), бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АСа), ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), которые рекомендованы для лечения пациентов с АГ в монотерапии и в различных комбинациях. Причем комбинированная терапия в настоящее время считается предпочтительной по сравнению с монотерапией вследствие ряда преимуществ: более быстрый ответ и более высокая вероятность достижения целевого АД даже у больных с высокими значениями АД, меньшая вероятность ухудшения приверженности терапии, наличие физиологической и фармакологической синергидности между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов [2].

Эти рекомендации нашли отражение и в реальной клинической практике: более 70% российских врачей назначают пациентам с АГ комбинированную антигипертензивную терапию, при этом большую часть составляют свободные комбинации и только 15% — фиксированные комбинации [9-11]. В частности, в Рязанской области комбинированная терапия назначается пациентам с АГ в 41,1% случаев, причем около трети из них (10,5%) — фиксированные комбинации [6].

Что касается конкретных сочетаний антигипертензивных препаратов, то в настоящее время, согласно результатам исследования ПИФАГОР III, российские врачи предпочитают следующие комбинации: иАПФ + Д, БРА + Д, ББ + Д — в 78% случаев, остальные приходятся на комбинацию иАПФ/БРА + АСа, что сопоставимо и с данными Рязанского региона, где доктора используют сочетание иАПФ + Д в 57,8% случаев, БРА + Д — в 20,3%, комбинация иАПФ + АСа (амлодипин) — в 10,9% случаев [6, 10, 11].

Мы видим значительное количественное превосходство частоты назначения комбинаций иАПФ/БРА + диуретик над комбинациями иАПФ/БРА + АСа. Однако последний вариант является более эффективным в плане предотвращения развития ССЗ и смерти от них, что было продемонстрировано в прямом сравнительном исследовании ACCOMPLISH [2, 12]. Надо отметить, что данные результаты получены при использовании оригинальных препаратов, тогда как подавляющее большинство пациентов с артериальной гипертензией в России по своим финансовым возможностям принимают препараты-дженерики (удельный вес оригинальных антигипертензивных

препаратов в общей структуре составляет не более 27%), которые не всегда имеют собственные исследования терапевтической эквивалентности, а значит, подтвержденного эффекта в плане достижения целевых цифр АД и снижения смертности от ССЗ [10, 11].

Учитывая большой процент назначений дженериковых фиксированных комбинаций в целом, и комбинаций таких антигипертензивных препаратов, как иАПФ + АСа в реальной клинической практике, нами инициирована региональная программа “ДОВЕРИЕ”, цель которой — оценить общую эффективность, а так же выявить возможный дополнительный антигипертензивный эффект оригинального препарата Престанс (“Сервье”, Франция) при переводе на него пациентов, уже получающих эквивалентные дозы дженерических фиксированных комбинаций периндоприла и амлодипина.

Материал и методы

Исследование проводилось как проспективное, многоцентровое, открытое, несравнительное. Оно было одобрено этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice — GMP) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА).

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Наличие диагностированной эссенциальной АГ.
4. Систолическое АД (САД) >140 мм рт.ст. и диастолическое АД (ДАД) >140 мм рт.ст. на приеме у врача, несмотря на прием дженерических фиксированных комбинаций амлодипина и периндоприла в сочетании с другими группами антигипертензивных препаратов или без них.

5. Стабильное лечение АГ в течение как минимум последних 3 мес.

Критерии исключения:

1. Симптоматическая АГ.
2. Наличие инфаркта миокарда или инсульта давностью 3 мес. и менее.
3. Тяжелые заболевания печени.
4. Тяжелые заболевания почек.
5. Сахарный диабет 1 типа.
6. Декомпенсированный сахарный диабет 2 типа на момент включения в исследование.
7. Хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК или ее декомпенсация на момент включения в исследование.
8. Стабильная стенокардия III-IV ФК или нестабильная стенокардия на момент включения в исследование.

Продолжительность исследования составила 3 мес. Всего проводилось 5 визитов пациента. На пер-

Таблица 1

Схема региональной программы “ДОВЕРИЕ”

Данные	Визит 1 скрининг и включение	Визит 2 14±3 дня	Визит 3 1 мес.±3 дня	Визит 4 2 мес.±3 дня	Визит 5 3 мес.±3 дня
Информированное согласие	X				
Критерии включения/исключения	X				
Демографические данные	X				
Артериальное давление	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X
Перевод с дженерического на оригинальный препарат	X				

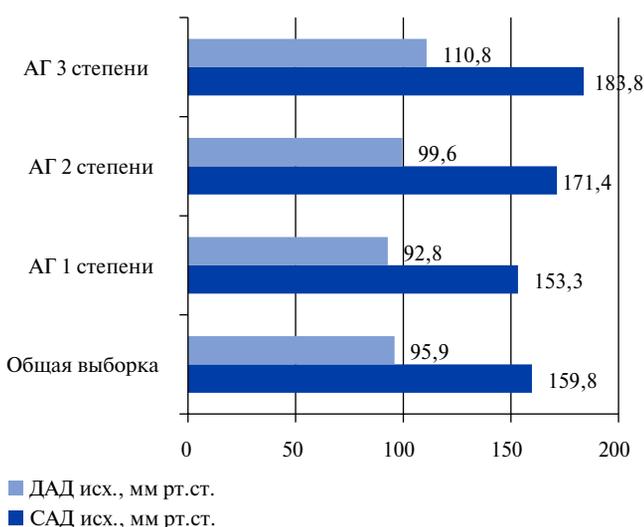


Рис. 1. Исходные значения САД и ДАД у пациентов в общей выборке, а также с АГ 1, 2, 3 степеней.

вом визите (визит скрининга и включения) оценивалось соответствие пациента критериям включения, отсутствие критериев исключения и подписывалось информированное согласие. После оценки терапии пациенту заменялись дженериковые фиксированные комбинации амлодипин + периндоприл на оригинальный препарат Престанс в эквивалентных дозировках. Принимаемая пациентом сопутствующая терапия не менялась. Далее проводились визит 2 (14±3 дня от момента включения пациента в исследование), визит 3 (1 мес.±3 дня), визит 4 (2 мес.±3 дня) и визит 5 (3 мес.±3 дня). На каждом визите проводилось измерение АД по методу Короткова в соответствии с методологией, представленной в Европейских рекомендациях по лечению АГ [2] и оценка нежелательных явлений. Схема проведения исследования представлена в таблице 1.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2011. Использовались стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков: максимальное и минимальное значение, среднее, стандартное отклонение, медиана. При

необходимости рассчитывался 95% доверительный интервал (ДИ). Для оценки качественных признаков применялись следующие показатели: частоты и доли (в процентах). Непрерывные количественные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок.

Описание выборки. В исследовании участвовали два города: Тула и Рязань, 20 врачей-терапевтов, каждый из которых включил в исследование от 8 до 12 пациентов.

Всего в исследование было включено 204 пациента с АГ различной степени. В процессе исследования 4 (2,0%) больным потребовалась коррекция антигипертензивной терапии, в результате чего они были исключены из анализа, так как перестали удовлетворять методам исследования.

Таким образом, в общий анализ включены 200 пациентов, средний возраст которых составлял 62,5±9,4 года, из них — 101 (50,5%) — мужчины и 99 (49,5%) — женщины.

Результаты

На визите 1 включения и скрининга среди всех пациентов с АГ 1 степени было 141 (69,0%) больных, с АГ 2 степени — 49 (24,5%) и 3 степени — 13 (6,5%) пациентов.

Средние значения исходного систолического АД в общей выборке составили 159,8±11,7/95,9±10,4 мм рт.ст., у пациентов с АГ 1 степени — 153,3±6,3/92,8±7,1 мм рт.ст., у больных с АГ 2 степени — 171,4±5,8/99,6±11,1 мм рт.ст., с 3 степенью АГ — 183,8±5,4/110,8±11,9 мм рт.ст. (рис. 1). Отличия между исходными САД и ДАД во всех трех группах оказались статистически значимыми (p<0,05).

Из всех пациентов на визите 1 фиксированную комбинацию в составе 5 мг амлодипина + 4 мг периндоприла получали 82 (41,0%) больных, комбинацию 5 мг амлодипина + 8 мг периндоприла — 56 (28,0%) больных, комбинацию 10 мг амлодипина + 4 мг периндоприла — 11 (5,5%) больных и комбинацию 10 мг амлодипина + 8 мг периндоприла — 51 (25,5%) больных (табл. 2). Все пациенты, включенные в исследование, переведены с дженериковых комбинаций

Таблица 2
Терапия АГ на визите включения и скрининга

Фиксированные комбинации	Количество пациентов, %
5 мг амлодипина + 4 мг периндоприла	41,0
5 мг амлодипина + 8 мг периндоприла	28,0
10 мг амлодипина + 4 мг периндоприла	5,5
10 мг амлодипина + 8 мг периндоприла	25,5

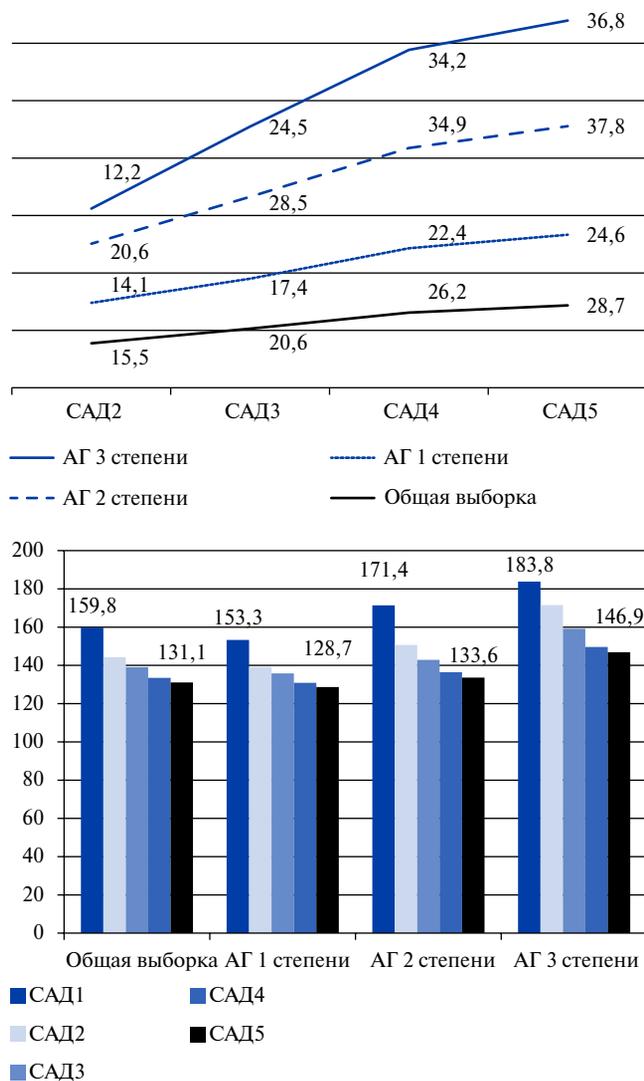


Рис. 2. Динамика снижения САД у пациентов общей выборки и в группах с исходной АГ 1, 2, 3 степеней.

на эквивалентные дозы препарата Престанс, с учетом того, что 4 мг периндоприла эрбумина в дженериковых комбинациях эквивалентны 5 мг периндоприла аргинина в препарате Престанс, а 8 мг периндоприла эрбумина в дженериковых комбинациях эквивалентны 10 мг периндоприла аргинина в препарате Престанс.

Дальнейшая динамика снижения АД представлена на рисунках 2 и 3.

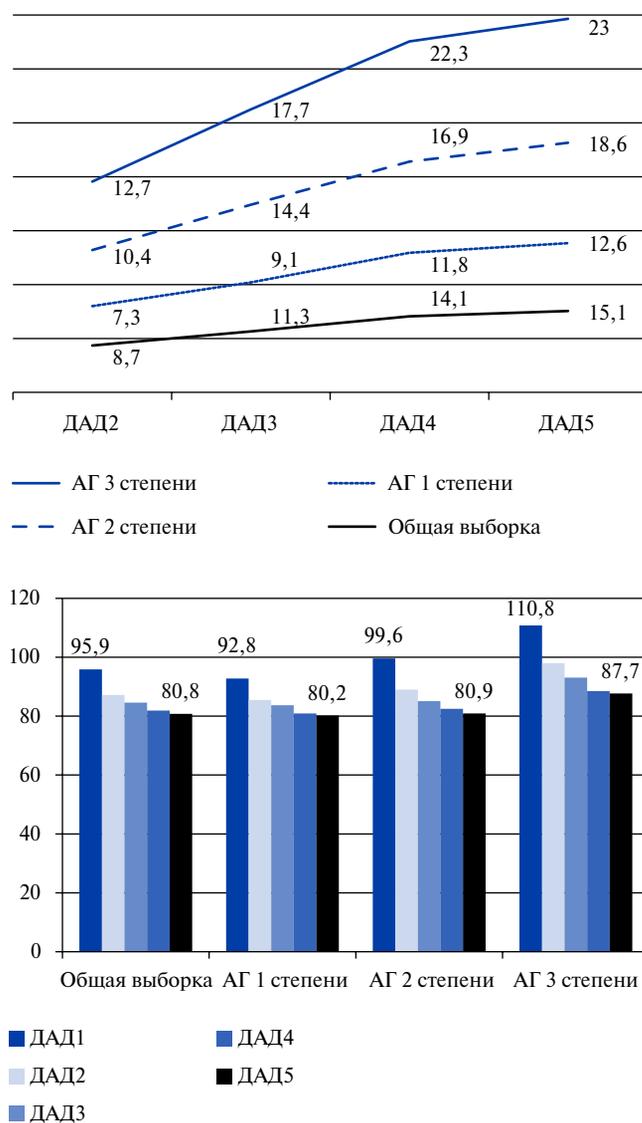


Рис. 3. Динамика снижения ДАД у пациентов общей выборки и в группах с исходной АГ 1, 2, 3 степеней.

Как видно из рисунков 2 и 3, снижение и САД и ДАД происходило от визита к визиту как в общей выборке, так и в отдельных группах пациентов. Уже на визите 2 через 2 недели от начала лечения оригинальным препаратом отмечается снижение САД в общей выборке на 15,5 и ДАД на 8,7 мм рт.ст., при этом, как и следовало ожидать, наибольшее снижение произошло в группе пациентов с исходно более высоким АД: с АГ 3 степени на 12,2 и 8,7 мм рт.ст. и АГ 2 степени — на 20,6 и 10,5 мм рт.ст., по сравнению АГ 1 степени на 14,1 и 7,3 мм рт.ст., соответственно. Правда снижение АД к визиту 2 во всех группах пациентов было статистически не значимым.

В среднем САД снизилось на 28,6 мм рт.ст., а ДАД на 15,1 мм рт.ст. к концу проведения исследования,

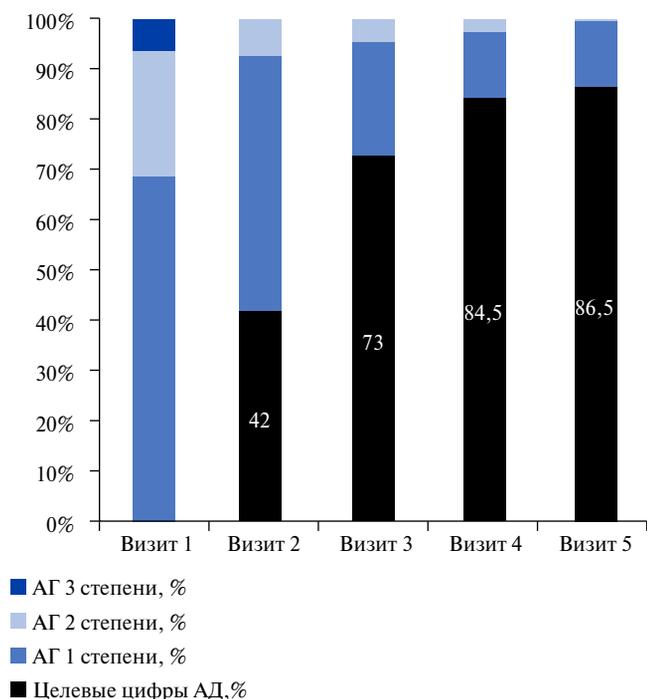


Рис. 4. Динамика АД соответственно 1, 2, 3 степени АГ за время исследования.

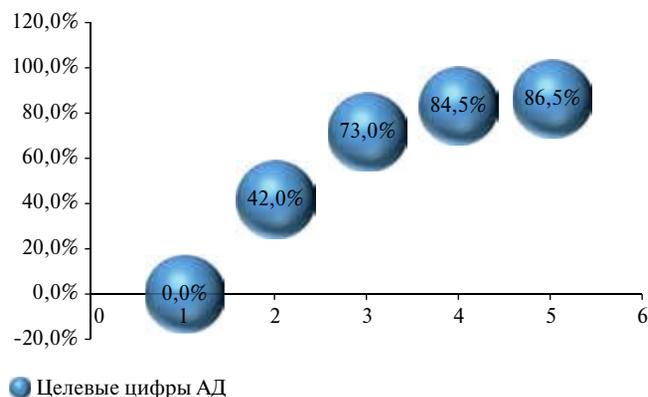


Рис. 5. Динамика доли пациентов, достигших целевых цифр АД в зависимости от визита.

при этом максимальное снижение вновь наблюдалось в группе пациентов с исходным высоким АД: при АГ 3 степени — на 36,8 и 23,0 мм рт.ст. и АГ 2 степени — на 37,8 и 18,6 мм рт.ст. по сравнению с АГ 1 степени — на 24,6 и 12,6 мм рт.ст., соответственно. Начиная с визита 3 (1 месяц приема оригинального препарата) и в последующие визиты разница между САД и ДАД в общей популяции и в отдельных группах оказалась достоверной ($p < 0,05$).

При этом мы видим, что во всех группах пациентов вне зависимости от вариантов дозировки оригинального препарата отмечалось эффективное снижение АД, то есть снижение САД более чем на 20 мм рт.ст. и ДАД более чем на 10 мм рт.ст. [2].

Количество пациентов, достигших целевых цифр АД так же увеличивалось от визита к визиту (рис. 4 и 5): 47,5% больных уже ко 2 визиту достигли целевых цифр АД (140/90 у всех категорий больных и 140/85 у пациентов с сахарным диабетом [2]). С этого же и всех последующих визитов не отмечалось ни одного пациента с АГ 3 степени. А к моменту окончания

исследования уже 86,5% больных достигли целевых цифр АД и лишь 13% пациентов оказались в категории АГ 1 степени и 0,5% — АГ 2 степени.

При оценке побочных эффектов обращает на себя внимание хорошая переносимость исследуемого препарата: лишь у 2 (1%) пациентов отмечено появление пастозности голеней, не потребовавшей отмены Престанса. У остальных больных побочные эффекты не зафиксированы.

Заключение

1. Вышеприведенные результаты дают нам основание оценить препарат Престанс в различных дозировках как эффективный антигипертензивный препарат, позволяющий дополнительно снизить (по сравнению с эквивалентными по дозе дженериковыми фиксированными комбинациями амлодипина и периндоприла) САД в среднем на 28,7 мм рт.ст., а ДАД на 15,1 мм рт.ст.

2. Перевод в лечении АГ с дженериковых фиксированных комбинаций на оригинальный препарат Престанс в эквивалентных дозировках позволяет достичь целевых уровней АД у 86,5% пациентов, что очень важно в ежедневной клинической практике, поскольку позволяет уменьшить количество неэффективно леченных больных.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive medicine. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2014;19(1):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2013 ESH/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;19(1):7-94.
3. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data) Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12(1):4-15. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):4-15.
4. Pereverzeva KG, Vorobyev AN, Nikulina NN, et al. Peculiarities of examination of patients with ischemic heart disease in outpatient practice according to gross observation. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2014;1:90-6. (In Russ.) Переверзева К.Г.,

- Воробьев А. Н., Никулина Н. Н., и др. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2014;1:90-6.
5. Yakushin SS, Filippov EV. The main directions of primary prevention of cardiovascular diseases. Science of young — Eruditio Juvenium. 2014;4:55-68. (In Russ.) Якушин С. С., Филиппов Е. В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2014;4:55-68.
 6. Filippov EV, Yakushin SS. Prevalence of arterial hypertension and peculiarities of management of patients with arterial hypertension and various risks of cardiovascular complications (according to the study of MERIDIAN-RO). Medical Council. 2013;9:65-9. (In Russ.) Филиппов Е. В., Якушин С. С. Распространенность артериальной гипертонии и особенности ведения больных с артериальной гипертонией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН-РО). Медицинский Совет. 2013;9:65-9.
 7. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. hypertension among persons 25-64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control. According to the research ESSAY. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14.
 8. Filippov EV. The original efficacy of perindopril in patients with arterial hypertension: results of the "PRIZNANIE" regional program. Heart: journal for practitioners. 2015;14(5):308-15. (In Russ.) Филиппов Е. В. Эффективность оригинального периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией: результаты региональной программы "ПРИЗНАНИЕ". Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14(5):308-15.
 9. Martsevich SYu, Zagrebenny AV, Lukina YuV, et al. The Analysis of practice of application of combination therapy of antihypertensive drugs in two outpatient registers. Russian journal of cardiology. 2017;22(8):107-13. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Загребальный А. В., Лукина Ю. В., Лукьянов М. М., Воробьев А. Н., Правкина Е. А. Анализ практики применения комбинированной терапии антигипертензивными препаратами по данным двух амбулаторных регистров. Российский кардиологический журнал. 2017;22(8):107-13.
 10. Belousov YB, Leonova MV, Belousov DYu, et al. Results of pharmacoepidemiological study of patients with arterial hypertension in Russia (PYTHAGORAS II). Qualitative clinical practice. 2004;1:17-27. (In Russ.) Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России (ПИФАГОР II). Качественная клиническая практика. 2004;1:17-27.
 11. Leonova MV, Belousov DY, Steinberg LL, analytical research group PYTHAGORAS. The first results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PYTHAGORAS III. Quality clinical practice. 2010;1:54-60. (In Russ.) Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л. Л., Галицкий А. А., Белоусов Ю. Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика. 2010;1:54-60.
 12. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113:1213-25.

Эффективность и переносимость Арифам у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ

Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Багманова Н. Х., Хасанова Э. Р.

Цель. В проспективной наблюдательной программы АРБАЛЕТ проводилась оценка в условиях реальной клинической практики эффективности и безопасности терапии с использованием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид (Арифам) у амбулаторных больных с артериальной гипертензией (АГ) старше 55 лет.

Материал и методы. В наблюдение было включено 2217 пациентов — 692 (31%) мужчин и 1521 (69%) женщин. Оценивали изменение в ходе 3-месячной терапии систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту достижения целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.), частоту положительного ответа на лечение при клиническом измерении АД и амбулаторном измерении АД и проводили оценку эффективности терапии врачом и пациентом.

Результаты. Применение фиксированной комбинации Арифам позволило достичь целевого АД к 3-му месяцу лечения у 89,81% пациентов, достичь положительного ответа через 2 нед. у 73,77% больных, через 1 мес. — у 94,88% больных. По данным домашнего самоконтроля, целевого уровня АД (<135/85 мм рт.ст.) удалось достичь у 79,47% пациентов. Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%. Преждевременно выбыли 48 (2,17%) пациентов, из-за развития нежелательных явлений — 6 (0,28%) из общего числа включенных в программу.

Заключение. Программа АРБАЛЕТ продемонстрировала высокую эффективность, хорошую переносимость и целесообразность использования фиксированной комбинации Арифам у амбулаторных пациентов с АГ старше 55 лет.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):64–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-64-74>

Ключевые слова: Арифам, комбинированная терапия, артериальная гипертензия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Толкачева В. В.* — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6847-8797, Багманова Н. Х. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-2547-0802, Хасанова Э. Р. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-8388-2413.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tolkachevav@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, ИСАГ — изолированная систолическая АГ, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 09.11.2018

Рецензия получена 19.11.2018

Принята к публикации 26.11.2018



Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET

Kobalava Zh. D., Tolkacheva V. V., Bagmanova N. Kh., Khasanova E. R.

Aim. To assess the effectiveness and safety of therapy with fixed combination of amlodipine/indapamide (Arifam) in outpatients with arterial hypertension (AH) over 55 years old.

Material and methods. We included 2217 patients in the observation — 692 (31%) men and 1521 (69%) women. Changes in the course of 3-month therapy of systolic and diastolic blood pressure (BP), the frequency of achievement of target BP levels (<140/90 mm Hg), responder rate during the clinical and ambulatory blood pressure measurement were evaluated and.

Results. With the use of Arifam fixed combination 89,81% of patients achieved target BP level by the 3rd month of treatment, 73,77% of patients achieved positive response in 2 weeks, 94,88% of patients — after 1 month. According to the self-control data, the target BP level (<135/85 mm Hg) was achieved in 79,47% of patients. The number of patients with pulse BP <60 mm Hg increased after 3 months of treatment to 81,97%. Also 48 (2,17%) patients discontinued participation; 6 (0,28%) patients — due to the development of adverse events.

Conclusion. The ARBALET program has demonstrated high efficacy and tolerance of using Arifam fixed combination in outpatients over 55 years old with hypertension.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):64–74

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-64-74>

Key words: Arifam, combination therapy, arterial hypertension.

Conflicts of interest: nothing to declare.

The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Tolkacheva V. V. ORCID: 0000-0001-6847-8797, Bagmanova N. Kh. ORCID: 0000-0003-2547-0802, Khasanova E. R. ORCID: 0000-0001-8388-2413.

Received: 09.11.2018 **Revision Received:** 19.11.2018 **Accepted:** 26.11.2018

Распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди лиц старше 60 лет более чем в 2 раза превышает данный показатель в общей популяции, 2/3 лиц старше 65 лет страдают АГ. Мета-анализ, объединивший 1 млн участников из 61 исследования, продемонстрировал, что смертность как от инсульта, так и от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) удваивается в возрасте 60-69 лет при повышении систолического артериального давления (САД) на каждые 20 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) — на 10 мм рт.ст., начиная с уровня 115/75 мм рт.ст. [1].

По сравнению с лицами молодого возраста среди пожилых АГ более распространена, у них выше частота назначения антигипертензивной терапии при меньшей частоте достижения целевых уровней артериального давления (АД) [2]. В пожилом возрасте преобладающим фенотипом становится изолированная систолическая АГ (ИСАГ), определяемая как повышение САД ≥ 140 мм рт.ст. при ДАД менее 90 мм рт.ст. [3, 4]. Рост САД при сохранении уровня ДАД обуславливает увеличение пульсового давления (ПД), которое рассчитывается как разность между САД и ДАД и в норме составляет 30-50 мм рт.ст. Взаимосвязь между повышением ПД, жесткостью артерий и процессами старения неоднократно подтверждена в популяционных эпидемиологических исследованиях [5]. Во Фрамингемском исследовании и в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Survey) продемонстрировано, что САД повышается, в то время как ДАД снижается в возрасте старше 60 лет как у лиц с нормальным АД, так и у не леченных пациентов с АГ [6]. У лиц с оптимальным исходным уровнем АД (110/70 мм рт.ст. в возрасте 32 лет) не отмечено изменений ПД в возрасте от 30 до 49 лет, при этом ПД значительно увеличивалось после 60 лет, что отражает физиологический процесс сосудистого старения. В недавно опубликованном исследовании Health Survey for England подобная тенденция отмечается уже с 55-летнего возраста [7].

Существует ряд особенностей патофизиологических механизмов развития АГ у пожилых. Во-первых, с возрастом уменьшается количество нефронов, снижается синтез ренина, причем наличие неконтролируемой АГ усугубляет гломерулосклероз [8]. Во-вторых, низкий уровень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать существующую тенденцию к задержке натрия с последующей гиперволеимией и подавлением секреции ренина. В-третьих, с возрастом увеличивается солечувствительность — феномен усиления влияния солевой нагрузки на АД (увеличение среднего клинического АД при переходе с низкосолевой на высокосолевую диету более 10%). В условиях отсутствия увеличения экскреции натрия почками в ответ на повышение потребления поваренной соли, значительное содержание натрия в пище способно

вызвать объем-зависимую АГ с увеличенным сердечным выбросом. Данные патофизиологические особенности АГ приближают к пониманию различий в ответе на антигипертензивную терапию, наблюдаемых в разных возрастных группах. Преобладание натрий-объем-зависимой низкорениновой формы АГ у пожилых объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у этой категории пациентов, поскольку препараты этих классов обладают мощным салуретическим потенциалом [9, 10].

С целью эффективного снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при лечении пожилых с АГ как европейские, так и американские эксперты относят к препаратам первой линии низкие дозы тиазидных диуретиков и длительно действующие антагонисты кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридиновые) [11-13]. Подобную стратегию выбрали в качестве оптимальной и российские эксперты в национальных рекомендациях по лечению АГ [14]. Британские кардиологи снизили возрастную планку и рекомендуют тиазидные диуретики и антагонисты кальциевых каналов в качестве приоритетной стартовой терапии при лечении АГ у лиц старше 55 лет [15].

Результаты выполненных ранее многоцентровых исследований, таких как SYST-EUR (Systolic Hypertension on Europe) [16], SHEP (Systolic hypertension in the Elderly Program) [17], STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [18], показали высокую антигипертензивную эффективность диуретиков и антагонистов кальция в лечении пожилых пациентов с АГ, сопровождающуюся доказанным снижением риска ССО. Мета-анализ исследований ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), FEVER (Felodipine Event Reduction study) и COPE (Combination Therapy on Hypertension to Prevent Cardiovascular Events) (n=30791) подтвердил, что совместное назначение антагониста кальция и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией в отношении уменьшения риска инсульта и инфаркта миокарда, снижая эти показатели на 27% и 17%, соответственно, по сравнению с другими комбинациями, и сравнима с прочими по влиянию на снижение общей смертности [19]. В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Hypertension Type 2 diabetics with Microalbuminuria) терапия индапамидом ретард не уступала эналаприлу в эффективности снижения микроальбуминурии у пожилых пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Кроме того, в субанализе NESTOR ССВ было продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших комбинацию индапамид ретард/амлодипин, через 52 нед. сниже-

ние САД было более значимым, чем в группе пациентов, принимавших эналаприл/амлодипин ($p=0,02$). А также в группе индапамида ретард/амлодипина процент пациентов, ответивших на терапию, был выше, чем в группе эналаприла/амлодипина (88% и 75%, соответственно) [20].

Тиазидные диуретики особенно эффективны у солечувствительных пациентов с АГ, а также у пожилых пациентов с ИСАГ. Индапамид ретард может быть эффективным у пациентов с установленной солечувствительностью, которая встречается почти у половины лиц с АГ и ассоциирована с более тяжелыми поражениями органов-мишеней и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин.

В связи с этим целью программы АРБАЛЕТ была оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина/индапамида (АРИФАМ) у больных старше 55 лет с АГ 1-2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию.

Материал и методы

Программа АРБАЛЕТ — проспективная наблюдательная программа с участием амбулаторных пациентов ≥ 55 лет.

Критерии включения: возраст ≥ 55 лет; первичная АГ, диагноз которой подтвержден не менее 3 мес. назад; недостаточная эффективность проводимой ранее АГ терапии — клиническое САД 140-179 мм рт.ст. или клиническое САД 140-179 мм рт.ст. у пациентов АГ 1-2 ст., не получающих антигипертензивную терапию; пульсовое давление ≥ 60 мм рт.ст.; решение доктора назначить Арифам согласно инструкции по медицинскому применению; отсутствие противопоказаний к назначению Арифам, указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата; согласие пациента на участие в программе.

Критерии исключения: клиническое АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне лечения (на визите включения) или $\geq 200/110$ мм рт.ст. без терапии; резистентная АГ (прием 3 и более антигипертензивных препаратов различных классов, один из которых диуретик, в максимальных дозах); инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес.; ХСН III-IV ФК (NYHA); СД 1 типа или декомпенсация СД 2 типа; любые серьезные декомпенсированные сопутствующие заболевания, требующие регулярной медикаментозной терапии; невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям; наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению диуретиков и антагонистов кальция (индапамида и амлодипина); участие пациента в других клинических исследованиях в течение 30 дней до начала программы.

Исследуемый препарат Арифам — фиксированная комбинация амлодипина и индапамида. Стандартные дозы исследуемого препарата: 5/1,5 мг и 10/1,5 мг.

Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согласия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

Схема исследования

Описание исследования. Лечащий врач проводил отбор трех и более последовательно обратившихся к нему пациентов, удовлетворяющих указанным выше критериям и, по его мнению, нуждающихся в коррекции АГ терапии. Арифам назначали в соответствии с инструкцией по применению препарата после подписания пациентом формы информированного согласия. Препарат мог быть назначен не только пациентам с отсутствием контроля АГ на фоне предшествующей терапии, но и тем, у кого врач решал заменить эффективную свободную комбинацию указанных препаратов на фиксированную. Дозу Арифам определял врач, выбирая из 2 возможных вариантов: амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, 10/1,5 мг. Период наблюдения после визита включения составил 3 мес., в течение которых пациент трижды посещал врача — через 2 нед., 1 и 3 мес. В ходе визитов проводилось заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК), измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, на каждом визите анализировался дневник самоконтроля АД, который пациенты заполняли в течение 7 дней до посещения врача. На основании полученных данных, принималось решение о возможности продолжения терапии и при необходимости корректировалась доза препарата. В ИРК, помимо значений клинического АД, вносились демографические данные (пол, возраст, рост, вес, окружность талии, имеющиеся факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), сопутствующие заболевания и состояния, принимаемая помимо Арифам терапия, а также результаты лабораторных исследований за последние 3 мес. при их наличии (глюкоза, липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности), уровень мочевины, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинин, клиренс креатинина, калий, натрий).

Измерение клинического АД. Измерение АД проводилось по методу Короткова в кабинете врача на очередном приеме с фиксацией точного времени приема препарата и времени измерения АД сидя,

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в программу АРБАЛЕТ (n=2217)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	692 (31,21)
Возраст, лет, M±SD	61,6±10
<55 лет, n (%)	39 (1,76)
55-59 лет, n (%)	653 (29,45)
60-69 лет, n (%)	1016 (45,83)
70-79 лет, n (%)	435 (19,62)
80-89 лет, n (%)	63 (2,84)
≥90 лет, n (%)	3 (0,14)
ИМТ, кг/м ² , M±SD	29,4±4,4
<25 кг/м ² , n (%)	309 (13,94)
25-29,9 кг/м ² , n (%)	1008 (45,47)
>30 кг/м ² , n (%)	883 (39,83)
Факторы риска	
Наследственность по ССЗ	655 (29,54)
Курение, n (%)	446 (20,12)
Дислипидемия	1493 (67,34)
Абдоминальное ожирение, n (%)	1148 (51,78)
Глюкоза плазмы натощак не менее 5,6 ммоль/л	532 (24)
НТГ	343 (15,47)
Сопутствующие заболевания и состояния	
ИБС, n (%)	642 (28,96)
Стабильная стенокардия	453 (20,43)
Подтвержденная ГЛЖ	1565 (70,59)
Инфаркт миокарда в анамнезе	114 (5,14)
Реваскуляризация миокарда	87 (3,92)
Инсульт/ТИА в анамнезе	89 (4,01)
Протеинурия/микроальбуминурия	140 (6,31)
Заболевания периферических артерий	220 (9,92)
ХСН 1-2 ФК	904 (40,98)
ХОБЛ/бронхиальная астма	156 (7,04)
СД 2 типа	240 (10,83)
Длительность АГ, лет, M±SD	10,2±7,3

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

на правой руке пациента, после 5 мин отдыха. Проводилось 3 измерения АД и ЧСС с интервалом в 1-2 мин. Среднее значение двух последних измерений считалось значением АД, измеренным на визите. Если различия между двумя последовательными измерениями СА ≥15 мм рт.ст., проводилось повторное измерение АД.

Измерение амбулаторного АД. Всем пациентам было рекомендовано проводить самоконтроль АД за 7 дней до визита к врачу. Утром до приема препарата и вечером после 5-минутного отдыха в положении сидя пациент дважды с интервалом в 1-2 мин измерял АД и ЧСС и записывал результаты в дневник.

Для клинического АД целевым уровнем считали значения <140/<90 мм рт.ст., для амбулаторного — <135/<85 мм рт.ст.

Кроме этого проводилась самооценка самочувствия пациента по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка эффективности и переносимости терапии по мнению врача и пациента, оценка нежелательных явлений с заполнением при необходимости Формы по фармаконадзору.

Критерии оценки эффективности терапии. Основными критериями являются:

- Динамика клинического систолического и диастолического АД в мм рт.ст. в положении сидя;
- Достижение целевых уровней клинического АД у включенных больных: процент пациентов с САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.;
- Среднее значение АД, определяемое по формуле 2/3 ДАД + 1/3 САД;
- Ответ на лечение, определяемый как САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст., и/или снижение САД на ≥20 мм рт.ст., и/или снижение ДАД на ≥10 мм рт.ст.

Вторичными критериями эффективности являются:

- Динамика пульсового АД;
- Оценка самочувствия пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- Оценка эффективности и переносимости по мнению врача и пациента;
- Домашнее измерение АД:
 - среднее значение САД и ДАД по данным домашнего измерения АД в течение 7 дней, предшествующих визиту,
 - достижение целевого уровня САД (<135 мм рт.ст.) и ДАД (<85 мм рт.ст.) по данным домашнего измерения АД.

Схема исследования. В ходе программы было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: визит включения и начала терапии, контрольные визиты через 2 нед. и 1 мес., заключительный визит через 3 мес. после визита включения. Оценивали исходно демографические, антропометрические, анамнестические

данные, фиксировали результаты клинического и биохимического анализов крови. На всех визитах измеряли АД и ЧСС, оценивали объективный статус пациентов, наличие нежелательных явлений, контролировали заполнение дневников самоконтроля АД.

На заключительном визите повторно анализировали приверженность к терапии, изменения в анализах крови.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ. Все параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Для каждого параметра указано количество пациентов, среднее значение, стандартная ошибка, минимальное и максимальное значения.

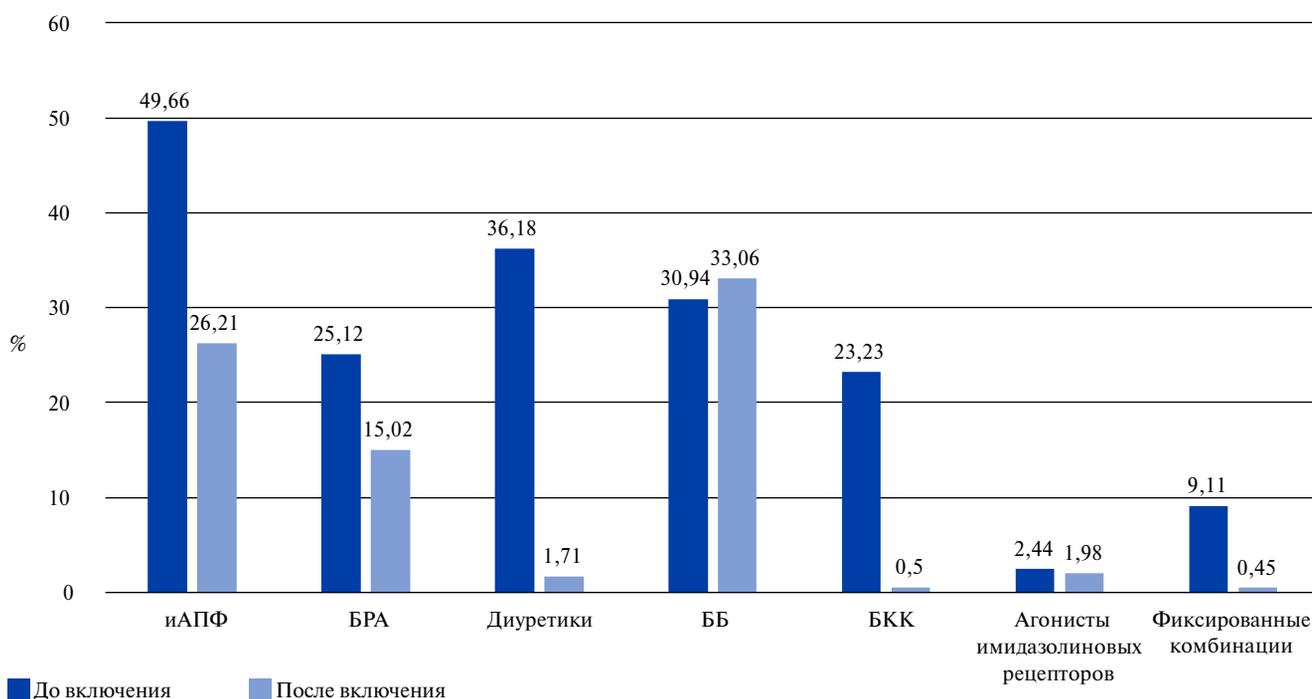


Рис. 1. Частота приема антигипертензивных препаратов разных классов до и после включения в программу.

Сокращения: ББ — бета-блокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Исходные характеристики анализировались в выборке больных, начавших лечение. Динамика САД и ДАД (и доверительные интервалы) оценивались в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае — непараметрический критерий Вилкоксона. Рассчитан процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95% доверительные интервалы). Безопасность препарата оценена для каждого пациента при условии получения как минимум одной дозы препарата Арифам.

Результаты

Программа проводилась в 57 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 730 врачей. Врачи включили в программу в общей сложности 2217 пациентов — 692 (31%) мужчин и 1521 (69%) женщин. Досрочно выбыли 48 пациентов (2,17% от общего числа включенных в программу). Закончили в соответствии с протоколом 2169 (97,83%) человек, которые были включены в анализ. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 7,4$ лет, из них 957 (43,17%) пациентов были старше 65 лет.

Основные клиничко-демографические характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее частыми факторами риска АГ были дислипидемия и абдоминальное ожирение (ИМТ

$>30 \text{ кг/м}^2$), которое констатировано у 883 (39,83%) пациентов. Средний показатель ИМТ составил $29,4 \pm 4,4 \text{ кг/м}^2$. Наиболее частые сопутствующие заболевания — подтвержденная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ИБС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1-2 функционального класса (ФК).

Средняя продолжительность АГ составила $10,2 \pm 7,3$ лет. У 49,31% ($n=1093$) пациентов к началу наблюдения длительность заболевания составила 10 лет и более. На момент включения уровень АД соответствовал 1 степени повышения у 13,17% ($n=292$) больных, 2 степени — у 85,12% ($n=1887$), 3 степени — у 0,45% ($n=10$). На начало наблюдения в среднем по группе включенных пациентов САД составило $161,7 \pm 10,4$ мм рт.ст., ДАД $90,7 \pm 9,6$ мм рт.ст., ЧСС $73,8 \pm 8,6$ мм рт.ст.

Антигипертензивная терапия до и после включения в программу

Исходно до включения в исследование 67,48% больных получали антигипертензивную терапию. При этом, монотерапию получали 27,7% пациентов, на долю комбинированной терапии пришлось 57,24% случаев. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) принимал 1101 (49,66%) пациент, блокаторы ангиотензиновых рецепторов — 557 (25,12%), антагонисты кальция — 515 (23,23%), бета-блокаторы — 686 (30,94%), диуретики — 802 (36,18%), агонисты имидазолиновых рецепторов — 54 (2,44%),

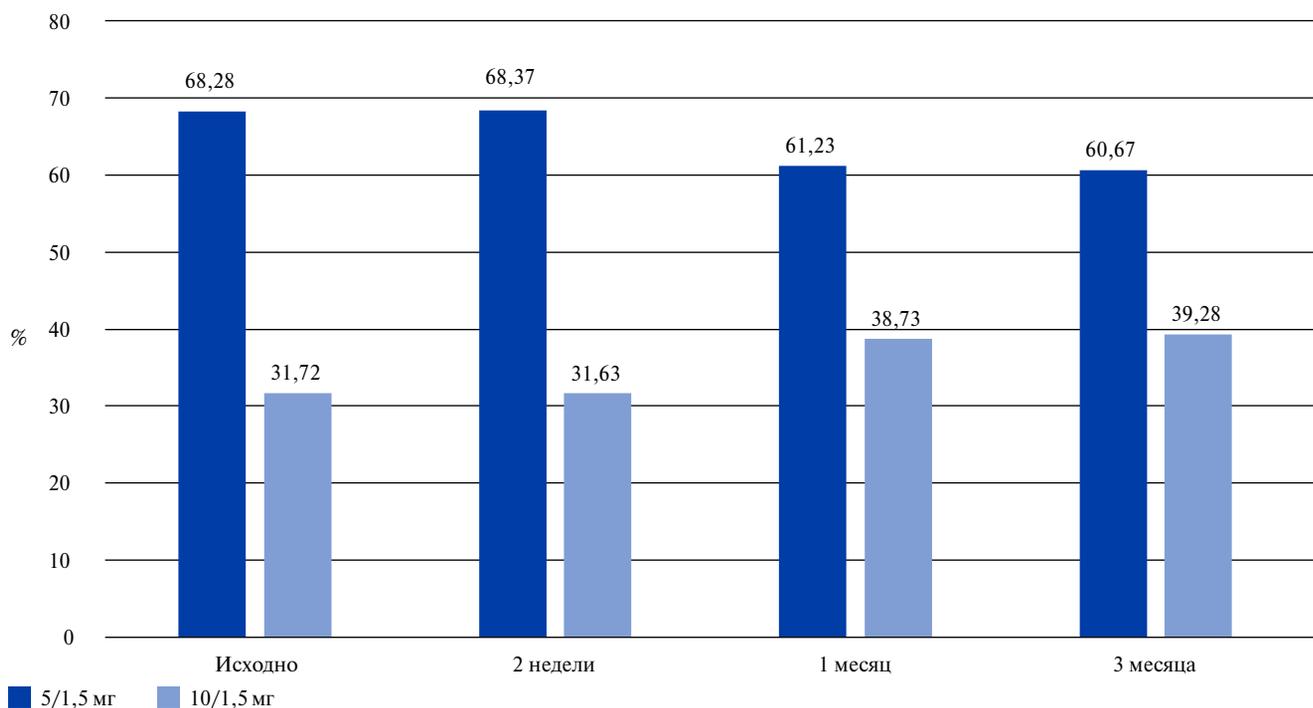


Рис. 2. Частота различных доз фиксированной комбинации Арифам исходно, через 2 недели, 1 и 3 месяца наблюдения.

Таблица 2

Изменение суточной дозы исследуемого препарата в ходе терапии

	2 недели	1 месяц	3 месяца
Доза не менялась	99,72%	91,1%	96,5%
Доза уменьшена	0,18%	0,92%	1,48%
Доза увеличена	0,09%	7,98%	2,03%

фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов принимали 202 (9,11%) пациента. Отмечалось следующее распределение по числу принимаемых антигипертензивных препаратов — 2 препарата принимали 805 (36,31%), 3 препарата — 371 (16,73%), 4 препарата — 86 (3,88%), 5 препаратов — 7 (0,32%) (рис. 1).

Результаты лечения с использованием фиксированной комбинации амлодипина и индапамида (Арифам)

Пациентам была назначена комбинированная лекарственная форма, содержащая фиксированную комбинацию амлодипина и индапамида (препарат Арифам) в дозе 5/1,5 мг 68,52% пациентов, в дозе 10/1,5 мг — 31,48% больных.

Частота назначения различных доз исследуемого препарата исходно и к последнему визиту представлена на рис. 2. На выбор дозы препарата влияло и количество препаратов, принимаемых пациентом до включения в программу. У большинства доза Арифам в ходе исследования оставалась стабильной

(96,5% пациентов). К моменту завершения программы дозу 5/1,5 мг получали 60,67%, дозу 10/1,5 мг — 39,28% пациентов. У небольшого числа пациентов отмечались некоторые изменения дозы: в основном, повышение к заключительному визиту наблюдалось у 2,03% пациентов (табл. 2).

Динамика клинического АД в ходе исследования

Оценка эффективности терапии проводилась у 2169 или 97,83% пациентов, которые прошли полный трехмесячный курс терапии исследуемым препаратом.

В результате примененной тактики лечения удалось добиться выраженного снижения АД у большинства включенных пациентов. Абсолютное снижение САД в течение 3 мес. приема Арифам составило 34,4 мм рт.ст., ДАД — 14,3 мм рт.ст. (рис. 3). Динамика клинического АД и ЧСС по визитам представлена в таблице 3.

Уже со 2-й недели лечения целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) было достигнуто у 34,62% пациентов, через 1 мес. — у 68,83%. К 3-му месяцу лечения 89,81% пациентов достигли целевого уровня АД (рис. 4). Положи-

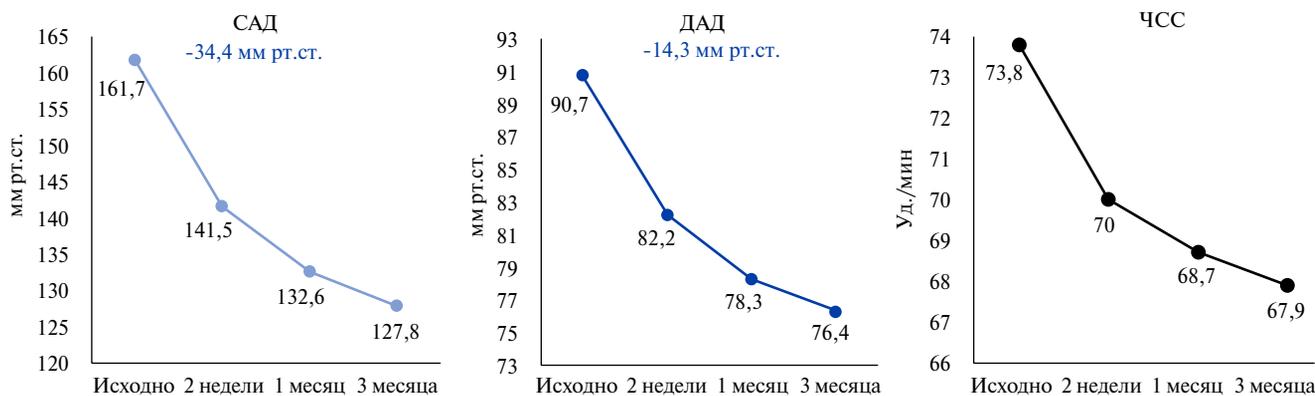


Рис. 3. Динамика АД при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации АРИФАМ.

Таблица 3

Динамика АД и ЧСС на фоне назначения Арифамы (n=2169)*

Показатель	Исходно	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД, мм рт.ст., M±SD	161,7±10,3	141,5±11,8	132,6±10,0	127,3±8,0
ДАД, мм рт.ст., M±SD	90,7±9,7	82,2±8,4	78,3±7,3	76,4±6,5
ЧСС, уд./мин, M±SD	73,8±8,6	70,0±6,5	68,7±6,0	67,9±5,7

Примечание: * — p<0,01 для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

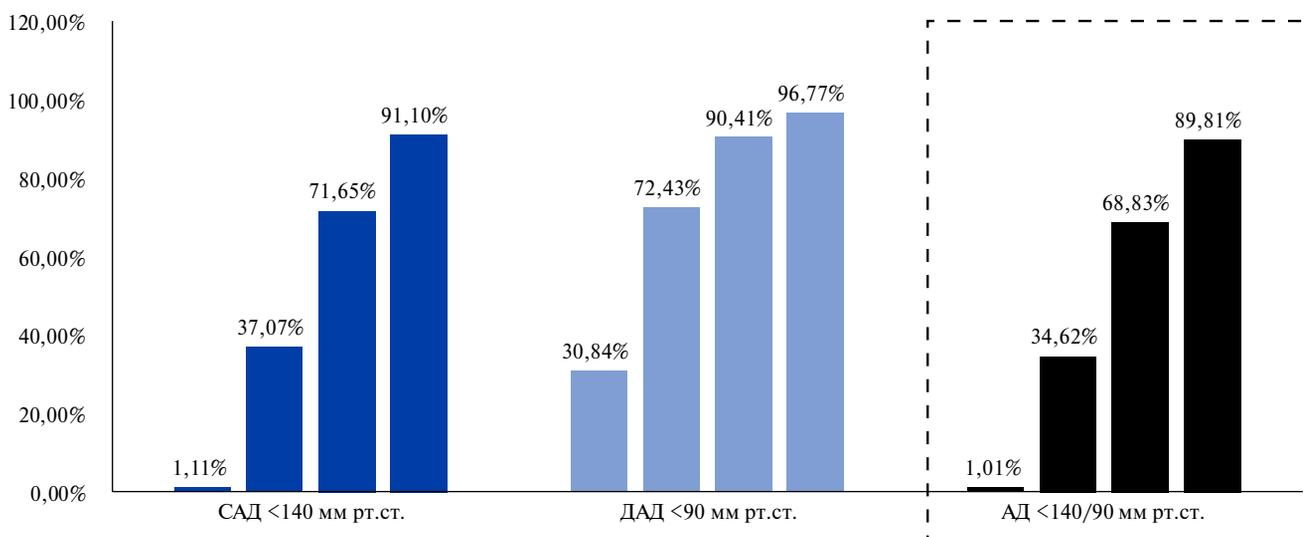


Рис. 4. Частота достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации Арифам от визита 1 (исходно) к визиту 4 (3 месяца).

тельный ответ на терапию отмечен через 2 нед. у 73,77%, через 1 мес. — у 94,88%, через 3 мес. у 99,08% пациентов.

Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилась с 7,75% исходно до 47,3% через 2 нед., 69,06% через 1 мес., 81,97% через 3 мес.

Динамика амбулаторного АД в ходе исследования

Из 2169 пациентов, завершивших исследование, у 1291 пациентов удалось получить дневники самоконтроля АД, заполненные в соответствии с прото-

колом. В этой группе была проанализирована эффективность Арифамы в отношении амбулаторного АД (табл. 4). Отмечено достоверное снижение САД и ДАД от визита к визиту. Целевого АД <135/85 мм рт.ст. через 2 нед. достигли 22,08%, через 1 мес. — 56,08%, а через 3 мес. — 79,47% пациентов.

Переносимость и нежелательные явления

Терапия Арифамом хорошо переносилась пациентами. Из 2217 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли 48 (2,17%), из них в связи с нежела-

Таблица 4

Динамика амбулаторного АД на фоне назначения Арифамы (n=1291)

Показатель	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД утр, мм рт.ст., M±SD	141,5±11,2	132,1±9,0*	127,0±7,2**
САД веч, мм рт.ст., M±SD	139,4±11,4	131,2±9,1*	126,8±7,1**
ДАД утр, мм рт.ст., M±SD	81,6±7,5	78,1±6,6*	76,5±6,2**
ДАД веч, мм рт.ст., M±SD	80,6±7,4	77,4±6,6*	76,0±6,0**

Примечание: * — p<0,001 по сравнению с визитом через 2 недели, ** — p<0,001 по сравнению с визитом через 1 мес.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 5

Нежелательные явления при назначении Арифамы

Серьезные нежелательные явления	Исход	n
Нестабильная стенокардия	Пациент выбыл из исследования	1
Плановая операция по удалению катаракты	Пациент продолжил участие	1
Плановая операция по установке кардиостимулятора	Пациент продолжил участие	1
Нежелательное явление		
Отеки голеней	Пациент выбыл из исследования	4
Отеки голеней	Пациент продолжил участие	1
Головокружение	Пациент выбыл из исследования	1
Тахикардия	Пациент выбыл из исследования	1
Тахикардия	Пациент продолжил участие	1
Гипотония	Пациент продолжил участие	2
Сухость во рту, першение в горле	Пациент продолжил участие	1
Кашель	Пациент продолжил участие	1
ОРВИ	Пациент продолжил участие	1

Таблица 6

Влияние Арифамы на основные биохимические показатели

Параметр	Исходно	Через 3 месяца	P
Калий, ммоль/л	4,36±0,53	4,30±0,50	P<0,001*
Натрий, ммоль/л	138,8±7,3	138,0±7,2	P<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,42±0,92	5,22±0,70	P<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	85,0±13,9	83,7±13,2	P<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,68±1,07	5,02±0,83	P<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	3,22±0,98	2,68±0,78	P<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,46	1,44±0,45	P<0,001*
Триглицериды, ммоль/л	1,76±0,76	1,58±0,62	P<0,001*
Мочевая кислота, ммоль/л	301,9±72,6	290,9±65,3	P<0,001*
АЛТ, Ед./л	25,4±9,4	24,9±8,8	0,003*
АСТ, Ед./л	25,2±8,6	24,8±7,9	0,019*

Примечание: * — значение p при сравнении с исходными значениями.

Сокращения: ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза.

тельными явлениями (НЯ) — 6. Остальные 2169 пациентов (97,83%) завершили программу в соответствии с протоколом.

Основными причинами выбывания были отказ пациента (n=11), отъезд пациента в другой город (n=5), утрата контакта с пациентом (n=4), неявка (n=2), прекращение приема препарата (n=2), “цель, по мнению пациента, уже достигнута” (n=2), несоблюдение режима приема препарата (n=1), пациенту

тяжело посещать лечебное учреждение (n=1). В 14 случаях причина прекращения участия в исследовании указана не была.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 13 пациентов (0,59%). Отмечено 3 (0,14%) серьезных нежелательных явления (СНЯ) — госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (1), для плановых оперативных вмешательств — по поводу катаракты (1), по поводу установки кардиостимулятора (1).

Из несерьезных НЯ были зарегистрированы 5 пациентов ($n=2217$), один из которых продолжил терапию (табл. 5).

Назначение Арифам сопровождалось достоверным улучшением ряда метаболических параметров, электролитного обмена и функции почек (табл. 6).

Обсуждение

Успехи медицины обуславливают неуклонный рост в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста. Основной отличительной чертой АГ у пожилых является значимый вклад в патогенез АГ повышение артериальной ригидности на фоне сосудистого старения, что проявляется повышением ПД и распространенности изолированной систолической АГ. Именно отсутствие достижения целевых значений систолического АД является более сильным прогностическим фактором в отношении ССО.

Европейские рекомендации по АГ, вышедшие в 2018г, во многом усилили позиции комбинированной терапии, что ведет к пересмотру рутинной практики подбора антигипертензивной терапии [13]. Если в предыдущей версии стартовая комбинированная терапия была оправдана лишь у пациентов с АГ высокого риска или при наличии значимого повышения АД, то текущая версия предлагает большинству лиц с АГ начинать лечение сразу двумя препаратами, предпочтительно, используя фиксированные комбинации (класс IA).

В 2017г в России зарегистрирована фиксированная комбинация блокатора кальциевых каналов с тиазидоподобным диуретиком Арифам (“Сервье”, Франция), включающая амлодипин в дозе 5 или 10 мг и индапамид-ретард в дозе 1,5 мг. Программа АРБАЛЕТ в условиях реальной клинической практики позволила продемонстрировать высокую эффективность перехода на терапию с применением фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных с АГ старше 55 лет. По своей организации программа АРБАЛЕТ относится к исследованиям реальной клинической практики, т.е. выполнялась врачами, не имеющими специальной подготовки.

Популяция пациентов, включенных в программу АРБАЛЕТ, преимущественно представлена лицами в возрасте от 55 до 69 лет, почти 2/3 — это женщины с преобладанием АГ 2 степени и наличием факторов риска. Характеристика популяции сходна с другими отечественными и зарубежными исследованиями из реальной клинической практики и отражает состав амбулаторных пациентов терапевтического и кардиологического профиля.

Эффективность фиксированной комбинации индапамида ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении пациентов с АГ оценивалась в исследовании EFFICIENT (Effects of Fixed Combination of Indapamide Sustained-release with Amlodipine on Blood

Pressure in Hypertension) [21]. В него включены 196 пациентов (средний возраст 52 года), исходное среднее АД регистрировалось на уровне 160/98 мм рт.ст., 55% составили не леченные, 45% — находившиеся ранее на монотерапии антагонистами кальциевых каналов и не достигшие целевого АД. За 45-дневный период наблюдения среднее САД и ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом, целевого уровня АД достигли 85% всей популяции, 87% ранее не леченных, 82% получавших ранее монотерапию. Подтверждение высокой антигипертензивной эффективности комбинации индапамид SR/амлодипин получено и в ретроспективном анализе исследования NESTOR [20]. У пациентов с АГ преимущественно 1-2-й степени, не достигших целевых уровней АД на фоне монотерапии индапамидом SR ($n=135$, средний возраст 61 год) или эналаприлом ($n=156$, средний возраст 60 лет), к терапии добавлялся амлодипин 5 мг с возможностью титрации до 10 мг. Через 52 нед. САД снизилось на 26 ± 13 мм рт.ст. по сравнению с исходным в группе индапамида SR/амлодипина и на 21 ± 14 мм рт.ст. в группе эналаприла/амлодипина индапамида ($p=0,006$). Различий между группами по частоте развития отеков, динамике метаболических показателей, скорости клубочковой фильтрации получено не было, в группе диуретика ожидаемо несколько чаще отмечалось снижение уровня калия в крови.

В данном исследовании снижение САД составило в среднем 34,4 мм рт.ст., ДАД 14,3 мм рт.ст., а достижение целевого АД к 3-му месяцу отмечено у 89,81% пациентов по данным клинического и 79,47% по данным амбулаторного АД, что соотносится с результатами, полученными в вышеупомянутых исследованиях. Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%.

Одной из целей назначения комбинированной терапии является комплексное воздействие на патофизиологические звенья АГ с максимально возможным нивелированием побочных эффектов. Отмечено, что тактика лечения с применением фиксированных комбинаций позволяет не только быстро достичь целевых уровней АД, но и снизить частоту развития неблагоприятных явлений [22-25]. Комбинация антигипертензивных препаратов позволяет подействовать сразу не несколько механизмов, тем самым уменьшая гетерогенность ответа на лечение. В данном исследовании получены доказательства безопасности применения препарата АРИФАМ — число неблагоприятных реакций было небольшим — 0,59%. При этом эпизод гипотонии был зарегистрирован только у 2 пациентов.

Заключение

Таким образом, терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/индапамид (препарат Арифам) у пациентов с нео-

сложненной неконтролируемой АГ 1-2 степени старше 55 лет обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых цифр АД у 89,81% пациентов на фоне 12-недельной терапии, при хорошем профиле безопасности и метаболической нейтральности.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Kobalava ZhD, Shavarova EK. Clinical features of arterial hypertension in the elderly and senile age and the rationale for using the combination of amlodipine/indapamide-retard. *Kardiologiya*. 2017;57(8):60-70. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К. Клинические особенности артериальной гипертонии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. *Кардиология*. 2017;57(8):60-70. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10020
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA*. 2010;303:2043. doi:10.12691/ajhr-1-1-2.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011;123(21):2434-506. doi:10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
- Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Aseeva OA, et al. Clinicodemographic characteristics of various variants of arterial hypertension in elderly patients (according to the results of the Russian scientific and practical program ARGUS). *Therapeutic archive*. 2002;2:47-51. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Асеева О. А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертонии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). *Терапевтический архив*. 2002;2:47-51.
- Nilsson PM, Olsen MH, Laurent S. Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection. Elsevier. 2015;343 p. ISBN: 978-0-12-801387-8.
- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;111:1121-7. doi:10.1161/01.CIR.0000157159.39889.EC.
- Falaszchetti E, Mindell J, Knott C, et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. 2014;383:1912-9. doi:10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
- Kobalava ZD, Kotovskaya YuV, Moiseev VS. Arterial hypertension. The keys to diagnosis and treatment. M.: GEOTAR-Media. 2009. p. 864 (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертония. Ключи к диагностике и лечению. М.: Гэотар-Медиа. 2009. 864 с. ISBN 978-5-9704-1026-4.
- Alderman MH, Cohen HW, Sealey JE, et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens*. 2010;23(9):1033-37. doi:10.1038/ajh.2010.114.
- Kobalava ZhD, Shavarova EK, Padaryan SS. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. *Arterial hypertension*. 2018;12. In print. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Шаварова Е. К., Падарьян С. С. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида-ретард в лечении артериальной гипертонии у лиц старше 55 лет. *Артериальная гипертония*. 2018;12. В печати.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31:1281-357. doi:10.1093/eurheartj/eh1151.
- ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-e248. doi:10.1161/HYP.0000000000000065.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. *Systemic Hypertension*. 2010;3:5-26. (In Russ.) Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертонии*. 2010;3:5-26.
- NICE guidelines. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults [CG127]. Published August 2011. Updated 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/Introduction>.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:757.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255. doi:10.7326/ACPJC-1991-115-3-065.
- Lindholm LH, Hansson L, Dahlöf B, et al. The Swedish Trial in old patients with hypertension-2 (STOP-hypertension-2): a progress report. *Blood Press*. 1996 Sep;5(5):300-4. doi:10.3109/08037059609078063.
- Rimoldi SF, Messerli FH, Chavez P, et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. 2015;17:193-9. doi:10.1111/jch.12462.
- Hanon O, Bouilly C, Caillard L, et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens*. 2015;28(8):1064-7. doi:10.1093/ajh/hpu297.
- Jadhav U, Hiremath J, Namjoshi DJ, et al. Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PLoS ONE* 2014;9(4):e92955. doi:10.1371/journal.pone.0092955.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. 2010;55(2):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
- Corrao G, Nicotra F, Parodi A, et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. 2011;58(4):566-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592.
- Egan BM, Bandyopadhyay D, Shaftman SR, et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. 2012;59(6):1124-31. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
- Gradman AH, Parisé H, Lefebvre P, et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. 2013;61(2):309-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.

Алгоритм эхокардиографического исследования у беременных

Горохова С. Г.¹, Морозова Т. Е.², Аракелянц А. А.², Барабанова Е. А.², Дьяконова Е. Г.²

Беременность — физиологическое состояние, занимающее в жизни женщины строго определенный период времени. В течение девяти месяцев сердце матери работает в условиях ежедневной дополнительной нагрузки, что необходимо для обеспечения плацентарного кровотока. В связи с этим, у здоровой женщины при нормально протекающей беременности возникает структурно-функциональная адаптация сердца, проявляющаяся изменениями, которые полностью нормализуются после родов. У беременной с теми или иными заболеваниями сердца возможности адаптации снижены, есть большая восприимчивость к нагрузке и другим факторам, потому на любом этапе беременности могут возникать патологические изменения разной выраженности, осложняющие её течение. Кроме того, при каждой беременности возможно развитие новых заболеваний сердца, которые в одних случаях могут быть относительно невинными, но в других — фатальными, причем с быстро прогрессирующим течением. В связи с этим, нельзя недооценивать значение эхокардиографии (ЭхоКГ), которая является необходимой процедурой оценки состояния здоровья женщины перед вынашиванием плода, во время и после беременности.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):75–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-75-82>

Ключевые слова: беременность, эхокардиография, врожденные пороки сердца, приобретенные пороки сердца, перипартальная кардиомиопатия, предикторы сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов: не заявлен.

Algorithm of echocardiography in pregnant women

Gorokhova S. G.¹, Morozova T. E.², Arakelyants A. A.², Barabanova E. A.², Dyakonova E. G.²

Pregnancy is a physiological condition that takes a defined period of time in a woman's life. For nine months, the mother's heart works under conditions of daily additional load, which is necessary to ensure placental blood flow. In this regard, structural and functional adaptation of the heart develops in a healthy woman with a normal pregnancy. A pregnant woman with some heart diseases is less likely to adapt. That leads to greater susceptibility to stress resulting in pathological changes of pregnancy. In addition, each pregnancy may develop new heart diseases, which in some cases may be relatively innocent, but in others — fatal. In this regard echocardiography (EchoCG) is a necessary procedure for assessing a woman's health status that needs before bearing a fetus, during and after pregnancy.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):75–82
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-75-82>

Всем беременным с необъяснимыми или впервые возникшими сердечно-сосудистыми симптомами следует проводить ЭхоКГ [1]. Но она тем более показана беременным, у которых в анамнезе есть сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), так как некоторые из них осложняют течение беременности, создают риск преждевременных родов, гибели плода и могут стать причиной материнской смерти. В целом, сердечно-сосудистая патология выявляется у 1–3% беременных, и доля ее в материнской смертности

¹ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Минздрава России, Москва; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия.

Горохова С. Г. — профессор, д.м.н., профессор кафедры профпатологии и производственной медицины, ORCID: 0000-0001-7087-8140, Морозова Т. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-3748-8180, Аракелянц А. А.* — к.м.н., ассистент кафедры общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-1243-2471, Барабанова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-2095-8879, Дьяконова Е. Г. — к.м.н., доцент кафедры общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-8575-3444.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 nxrrimma@mail.ru

АД — артериальное давление, ВОЗ — всемирная организация здравоохранения, ВПС — врожденные пороки сердца, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 16.08.2018

Рецензия получена 29.09.2018

Принята к публикации 13.10.2018



Key words: pregnancy, echocardiography, congenital heart disorders, acquired valve disease, peripartum cardiomyopathy, predictors of cardiovascular risk.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow;
²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Gorokhova S. G. ORCID: 0000-0001-7087-8140, Morozova T. E. ORCID: 0000-0002-3748-8180, Arakelyants A. A. ORCID: 0000-0002-1243-2471, Barabanova E. A. ORCID: 0000-0002-2095-8879, Dyakonova E. G. ORCID: 0000-0002-8575-3444.

Received: 16.08.2018 **Revision Received:** 29.09.2018 **Accepted:** 13.10.2018

составляет 10–15% [2, 3]. Предикторы сердечно-сосудистых исходов у беременных рекомендуют оценивать в соответствии с модифицированной классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), представленной в таблице 1.

Помимо классификации ВОЗ, в помощь врачу могут быть предложены индексы CARPREG и ZAHARA для расчета риска сердечно-сосудистых осложнений у беременных, приведенные в таблицах 2 и 3.

ЭхоКГ при нормальной беременности

Принято, что первое ЭхоКГ обследование беременной обычно проводят при сроке 12 нед. и в последующих триместрах повторяют по мере необходимости при наличии показаний [2].

Во время беременности у здоровой женщины объем жидкости увеличивается на 40-100%, а объем циркулирующей крови — на 30-50%, что неизбежно приводит к увеличению преднагрузки [4]. Первые изменения можно определить уже на 5 нед. гестации, когда определяется увеличение ударного объема, сердечного выброса в среднем на 20%. К 20-й неделе гестации сдвиги увеличиваются, и прирост этих показателей может быть на 30-50% по сравнению с начальными. Увеличение размеров левого предсердия отчетливо регистрируется к концу 1 триместра, размеров и объемов левого желудочка (ЛЖ) — к концу 2 триместра, и далее они постепенно увеличиваются вплоть до родов [5]. В третьем триместре увеличивается индекс сферичности ЛЖ. При сравнении показателей отмечается, что в наибольшей степени увеличиваются объемы ЛЖ — на 30-50%, в меньшей степени его размеры — в среднем на 11% [5]. При этом, они не выходят за пределы общепринятой нормы.

В эти же сроки увеличивается толщина стенок ЛЖ и масса миокарда, что описывается как “физиологическая гипертрофия беременных” (pregnancy-induced hypertrophy). Как установлено, максимальная масса миокарда определяется в 3 триместре беременности. Общий прирост массы миокарда иногда составляет до 70-80% по отношению к исходной [6, 7]. Нарушений функции сердца не возникает.

В первом триместре доплерография в импульсно-волновом режиме может выявлять увеличение скорости раннего диастолического наполнения (V_e) и снижение скорости кровотока в систолу предсердий (V_a) трансмитрального диастолического потока. В конце второго и третьем триместре возрастает вклад сокращения левом предсердия в наполнение ЛЖ, что отражается увеличением скорости V_a и, соответственно, относительным снижением отношения E/A . Удлиняется время изоволюметрического сокращения (IVRT) и время замедления потока (DT), но время ускорения (AT) остается стабильным [7]. В первом триместре немного нарастают скорость систолического и одновременно снижается скорость диастолического кровотока в легочных венах. Важно заметить, что эти изменения происходят у беременных с нор-

Таблица 1

Классификация ВОЗ материнского риска. Противопоказания к беременности при ССЗ

Риск ВОЗ I (отсутствует)	<ul style="list-style-type: none"> • Неосложненные, слабо или умеренно выраженные: <ul style="list-style-type: none"> ■ стеноз легочной артерии, ■ открытый артериальный проток, ■ пролапс митрального клапана. • Успешно оперированный порок сердца: <ul style="list-style-type: none"> ■ септальные дефекты, ■ открытый артериальный проток, ■ аномальный дренаж легочных вен. • Редкие изолированные предсердные или желудочковые экстрасистолы.
Риск ВОЗ II (низкий)	<ul style="list-style-type: none"> • Неоперированный септальный дефект. • Коррегированная тетрада Фалло. • Большинство аритмий.
Риск ВОЗ II-III	<ul style="list-style-type: none"> • Легкая дисфункция ЛЖ. • Гипертрофическая кардиомиопатия. • Заболевания естественных или биологических клапанов, не соответствующие риску I или IV. • Синдром Марфана без дилатации аорты. • Диаметр аорты <45 мм в сочетании с двустворчатым клапаном аорты. • Оперированная коарктация аорты.
Риск ВОЗ III (значительный)	<ul style="list-style-type: none"> • Механический искусственный клапан. • Системный ПЖ. • Операция Фонтена. • Неоперированные пороки сердца с цианозом. • Другие сложные врожденные пороки сердца. • Дилатация аорты 40-45 мм при синдроме Морфана. • Дилатация аорты 45-50 мм при двустворчатом клапане.
Риск ВОЗ IV (беременность противопоказана)	<ul style="list-style-type: none"> • Любая легочная артериальная гипертензия (среднее АД >25 мм рт.ст.). • Выраженная дисфункция желудочка (ФВ ЛЖ <30%, класс NYHA III-IV). • Предшествующая перипаритальная кардиомиопатия с остаточной дисфункцией ЛЖ. • Выраженный митральный стеноз. • Выраженный симптомный аортальный стеноз. • Синдром Марфана с дилатацией аорты >45 мм. • Дилатация аорты >50 мм при двустворчатом клапане аорты. • Выраженная коарктация аорты.

Таблица 2

Предикторы риска осложнений у матери с сердечно-сосудистой патологией (индекс CARPREG)*

Сердечно-сосудистые события в анамнезе (СН, транзиторная ишемическая атака, инсульт до беременности или аритмии)
Исходный функциональный класс по NYHA >II или цианоз
Обструкция кровотока в левых камерах сердца (площадь митрального отверстия <2 см ² , площадь аортального отверстия <1,5 см ² , максимальный градиент давления в выносящем тракте ЛЖ >30 мм рт.ст. по данным эхокардиографии)
Снижение систолической функции ЛЖ (ФВ <40%)

Примечания: * — индекс риска CARPREG: каждому предиктору присваивается 1 балл. Риск сердечно-сосудистых осложнений у беременной женщины: 0 баллов — 5%, 1 балл — 27%, >1 балла — 75%.

Таблица 3

Предикторы ZAHARA*

Аритмии в анамнезе
Исходный функциональный класс по NYHA >II
Обструкция кровотока в левых камерах сердца (максимальный градиент давления в области аортального клапана >50 мм рт.ст.)
Механические протезы клапанов сердца
Средне-тяжелая или тяжелая регургитация через атриовентрикулярное отверстие (возможно, связанная с дисфункцией желудочка)
Лечение сердечно-сосудистыми препаратами до беременности
Оперированный или неоперированный цианотический порок сердца

Примечания: * — индекс риска ZAHARA: каждому предиктору присваивается 1 балл. Риск сердечно-сосудистых осложнений у беременной женщины: 0 баллов — 5%, 1 балл — 27%, >1 балла — 75%.

мальным артериальным давлением (АД) или незначительно повышенным диастолическим АД вследствие экспрессии фетальных генов, физиологических гормональных сдвигов. В это же время может незначительно снижаться фракция выброса (ФВ). Однако это снижение незначительно, кратковременно, не сопровождается какими-либо клиническими симптомами и самопроизвольно проходит без лечения. Описано снижение систолической продольной деформации базальных, срединных и апикальных сегментов ЛЖ и систолической деформации правого желудочка (ПЖ), которые выявляются при более углубленном исследовании с использованием режимов strain, strain-rate [8]. Но вместе с этим никаких существенных изменений радиальной и циркулярной деформации желудочков не регистрируют.

Систолическое давление в легочной артерии увеличивается иногда до 40 мм рт.ст. Немного, на 2-3 мм, увеличивается размер корня аорты. Возможно появление митральной и трикуспидальной регургитации 1-2 степени [1].

Все эти изменения обратимы. Полная нормализация отмечается к 3-6 мес. после родоразрешения. Однако описаны случаи, в которых восстановление регистрировалось только через 1 год.

Перипартальная кардиомиопатия

Это особое заболевание, которое возникает исключительно во время беременности или в послеродовом периоде, и ЭхоКГ имеет приоритетное значение в выявлении этой патологии. Диагноз устанавливают на основании совокупности всех четырёх клинических и эхокардиографических критериев [9, 10]:

1. Сердечная недостаточность (СН):
 - последний месяц беременности;
 - 5 мес. после родов.
2. Отсутствие предшествующих болезней сердца.
3. Отсутствие определенных причин болезни, кроме беременности.
4. Явные ЭхоКГ-признаки дисфункции ЛЖ:
 - ФВ менее 45% и/или фракционное укорочение менее 30%;
 - Конечный диастолический диаметр ЛЖ больше 2,7 см/м².

Отмечено также нарушение диастолической функции, увеличение отношения E/e' трансмитрального потока крови. Нередко в процесс вовлекается ПЖ. Показатель ФВ ассоциирован с прогнозом: чем ниже, тем выше риск сохранения систолической дисфункции в последующем, сложнее прогноз для следующих беременностей, включая выживаемость женщин. Вместе с этим следует учитывать, что систолическая дисфункция при перипартальной кардиомиопатии может быть субклинической.

В ряде исследований показано, что при стресс-ЭхоКГ с добутамином отмечается небольшой прирост ФВ при перипартальной кардиомиопатии в сравнении с другими заболеваниями во время беременности, протекающими с СН [11].

Важно, что при сниженной ФВ ЛЖ может быть не расширен. Кроме того, при низкой ФВ (<35%) в полости ЛЖ образуются тромбы, являющиеся причиной тромбоэмболий. Это нужно непременно иметь в виду с той точки зрения, что в таких случаях беременным назначают антикоагулянты на срок до нормализации ФВ.

В типичных случаях болезнь проявляется в интервале от последних месяцев беременности до 5 мес. после родов. Описаны также случаи более раннего возникновения, на 17 нед. беременности.

Динамику функции ЛЖ оценивают на протяжении всего периода лечения, которое ставит целью полную нормализацию или, по крайней мере, стабилизацию показателей. Отмечено, что возврат к норме достигается у большинства, однако не у всех женщин, и в ряде случаев функция сердца имеет положительную динамику, но только до определенных значений ФВ. В случаях неполного выздоровления (“выздоровление с дефектом”) перипаритальная кардиомиопатия может вновь возникать при последующих беременностях [12].

Всегда подчеркивается, что диагноз перипаритальной кардиомиопатии ставится методом исключения, то есть при отсутствии признаков всех других возможных причин систолической недостаточности. Это означает, что в каждом случае необходима очень внимательная ЭхоКГ-оценка всего сердца согласно полному протоколу оценки структуры и функции всех камер сердца в 2D и доплеровских режимах, сопоставление полученных данных с предыдущими (наилучшее — с протоколом ЭхоКГ до беременности), чтобы дифференцировать с изменениями при тяжелой преэклампсии, тахи-индуцированной кардиомиопатией и другими формами кардиомиопатий, врожденной патологией сердца, приобретенными клапанными пороками, тромбозом легочной артерии, инфарктом миокарда, внутрисердечными образованиями, сепсисом [13].

Нужно заметить, что хотя перипаритальную кардиомиопатию считают редким заболеванием, данные о её частоте противоречивы: от 1 случая на 3-4 тыс. беременностей до 1 случая на 15 тыс. родов [14]. С одной стороны, это говорит о высоком риске гибели плода и материнской смертности, с другой — о трудностях диагностики. Эту патологию нужно подозревать во всех случаях, когда у беременной появляются признаки СН, нарушения ритма сердца, а также если состояние после родов медленно нормализуется. Риск болезни увеличен у женщин старше 30 лет, при многоплодной беременности, преэклампсии, у больных с бронхиальной астмой, анемией [10].

Пороки сердца

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют 30-50%, приобретенные пороки — 15% от всех ССЗ у беременных [15, 16].

Задачи, стоящие при ЭхоКГ: установление диагноза, оценка анатомии клапана, гемодинамики, степени тяжести порока в том числе с точки зрения показаний к кардиохирургической коррекции во время беременности (например, баллонной комиссуротомии), наблюдение беременных в послеоперационном периоде [2].

Митральный стеноз. В структуре приобретенных пороков сердца у беременных митральный стеноз занимает первое место (около 60%) и является наиболее опасным, с которым связаны серьезные, иногда фатальные осложнения [17]. Отмечено, что нередко данный порок впервые диагностируют именно во время беременности. Это связано с тем, что он длительное время остается бессимптомным. При площади митрального отверстия больше $1,5 \text{ см}^2$ течение беременности близко к обычному. Однако умеренный и тяжелый стеноз (площадь клапанного отверстия меньше $1,5 \text{ см}^2$) ассоциирован с клиническими проявлениями (прежде всего, одышкой) и высоким риском таких осложнений, как отек легких, нарушения ритма сердца, прогрессирующая СН.

При ЭхоКГ у беременных с митральным стенозом особое значение имеет оценка морфологии клапана. От того, каковы изменения клапана, есть ли кальциноз створок, рассматривают возможность баллонной митральной комиссуротомии. Сегодня эта операция выполняется успешно при любом сроке беременности, общая материнская летальность не превышает 1% (несколько выше, до 2%, при кальцинозе створок), гибель плода около 2%, уровень послеоперационных осложнений низкий. В то же время, при открытой комиссуротомии и протезировании клапана гибель плода возникает в 10-30% случаях. Кроме того, при установке клапанных протезов в дальнейшем будет требоваться прием антикоагулянтов [18].

Диагностику митрального стеноза проводят по общепринятому алгоритму. В ряде исследований показано, что при доношенной неосложненной беременности наибольшие изменения претерпевает показатель времени полуспада градиента давления (pressure half-time), который может возрастать во втором триместре на 35-50% по отношению к исходному (например, с 140 до 180 мсек) [19]. Дальнейшего увеличения в третьем семестре обычно не происходит. Средний и максимальный градиенты давления могут увеличиваться вследствие физиологических гемодинамических изменений. После родоразрешения показатели нормализуются. Площадь митрального отверстия, размеры ЛЖ во время беременности, как правило, постоянны. В редких случаях для определения толерантности к физической нагрузке может проводиться проба с нагрузкой.

Еще один важный момент при ЭхоКГ у беременных с митральным стенозом — это состояние левого предсердия. Его дилатация увеличивает риск фибрилляции предсердий и тромбозов.

Определено, что частота недоношенности при митральном стенозе составляет 20-30%, внутриутробной задержки роста — 5-20%, мертворождения — 1-3%. Риск осложнений у новорожденных выше у женщин с III-IV функциональным классом по NYHA [15].

Частота повторных ЭхоКГ зависит от тяжести митрального стеноза, состояния гемодинамики. При легком митральном стенозе, стабильном состоянии беременной обследования выполняют в каждом триместре и перед родами. При умеренном и тяжелом — не реже 1 раза в 2 мес. или ежемесячно [2, 15].

Митральная недостаточность. Митральная регургитация у беременных обычно ревматического генеза или при пролапсе митрального клапана. Кроме того, встречается функциональная регургитация при врожденных пороках сердца, в том числе, оперированных в детском возрасте. Особый случай — митральная недостаточность при антифосфолипидном синдроме (напомним, что для него характерно невынашивание беременности).

В отличие от митрального стеноза, осложнения у беременных с этим пороком нечасты, что объясняется хорошей адаптацией к нагрузке объемом в результате снижения общего периферического сосудистого сопротивления при беременности и, соответственно, уменьшения объема регургитации. Однако, в случае тяжелой митральной регургитации, острой митральной регургитации, течение беременности часто осложненное.

При ЭхоКГ устанавливают степень тяжести регургитации, размеры полостей сердца. При планировании беременности пациенткам со среднетяжелой и тяжелой регургитацией рекомендуется выполнение пробы с физической нагрузкой.

Во время беременности почти во всех случаях отмечается нарастание степени регургитации, размеров левых полостей сердца. Риск осложнений зависит от тяжести регургитации и функции ЛЖ. Заметим, что митральная регургитация препятствует образованию тромбов в левых отделах сердца. При легкой и среднетяжелой регургитации ЭхоКГ повторяют каждые 3 мес., при тяжелой — не реже 1 раза в 2 мес. [2, 15].

Стеноз аортального клапана. Для легкого аортального стеноза характерна хорошая адаптация к нагрузке объемом, отсутствие симптомов, благоприятное течение беременности. При тяжелом аортальном стенозе адаптация сердца к нагрузке много хуже, но, несмотря на это, также возможно благоприятное течение беременности. При планировании беременности рекомендовано уточнить адаптационный резерв сердечно-сосудистой системы, проведя пробу с физической нагрузкой. Это поможет определить толерантность к нагрузке, необходимость в оперативном вмешательстве. Кроме того, при ЭхоКГ у планирующих беременность пациенток с аортальным стенозом фиксируют внимание на функции ЛЖ. При нарушенной систолической функции, согласно рекомендациям, целесообразна вальвулопластика или протезирование аортального клапана всем пациенткам с тяжелым аортальным стенозом с клиническими симптомами, а также с бессимптомным поро-

ком, но нарушенной функцией ЛЖ или снижением толерантности к физической нагрузке. В противном случае беременность не рекомендуется.

При ЭхоКГ в случаях аортального стеноза отмечается увеличение размеров ЛЖ и левого предсердия, среднего и максимального градиента давления от триместра к триместру [20]. Площадь аортального отверстия, ФВ, как правило, не изменяются.

ЭхоКГ выполняют при тяжелом аортальном стенозе ежемесячно, в остальных случаях — 1 раз в триместр [2, 15].

Аортальная регургитация. При аортальной регургитации тяжелой степени с дисфункцией ЛЖ и острой аортальной регургитации беременность переносится плохо. Поэтому таким пациенткам необходимо обследование до беременности. При этом акцентируют внимание на определении степени тяжести регургитации, измерении размеров и функции ЛЖ, размеров аорты. Пациенткам со среднетяжелой и тяжелой регургитацией рекомендуется выполнение пробы с физической нагрузкой. Это связано с тем, что риск сердечно-сосудистых осложнений у беременных зависит от тяжести регургитации и функции ЛЖ. У женщин с тяжелой регургитацией и нарушением функции ЛЖ, имеется высокий риск развития СН. Отмечено, что у женщин с тяжелой аортальной регургитацией возможно нарастание степени регургитации как следствие дисфункции желудочков.

Так же, как и при аортальном стенозе у пациенток, планирующих беременность, в случаях выявления тяжелой регургитации в сочетании с нарушением функции или дилатацией ЛЖ, нужна коррекция порока до наступления беременности [20].

ЭхоКГ пациенткам с легкой и среднетяжелой регургитацией проводят каждые 3 мес., но при тяжелой регургитации периодичность устанавливают индивидуально, исходя из состояния, течения беременности [2, 15].

Дилатация восходящей аорты. Дилатация восходящей аорты выявляется примерно у 50% беременных с бicuspidальным аортальным клапаном. В этих случаях особо внимательно контролируют размеры аорты при каждом ЭхоКГ обследовании [21]. Если определен диаметр восходящей аорты ≥ 50 мм ($27,5$ мм/м²) у женщины, планирующей беременность, то независимо от наличия симптомов нужно с кардиохирургами обсуждать возможность оперативного вмешательства до беременности, так как степень дилатации может увеличиваться и есть риск диссекции.

Риск расслоения стенки аорты выше при синдроме Марфана, Элерса-Данлоса по сравнению с бicuspidальным клапаном. Причем описаны случаи синдрома Элерса-Данлоса с расслоением аорты без её дилатации.

Женщинам с расширением корня аорты свыше 40 мм, дилатацией восходящей аорты рекомендовано проводить ЭхоКГ каждые 4-8 нед. и через 6 мес. после родов [21]. Нарастание размера во время беременности считают фактором риска диссекции аорты.

Пациенткам с диаметром аорты более 45 мм, с синдромом Марфана, у которых диаметр аорты составляет 40-45 мм, острой или хронической расслаивающей аневризмой аорты целесообразно кесарево сечение.

Трикуспидальная недостаточность. Трикуспидальная регургитация у беременных в абсолютном большинстве случаев бывает функциональной вследствие перегрузки ПЖ давлением и/или объемом. Случаи первичной трикуспидальной регургитации редки, и при них диагноз бывает установлен до беременности. Поэтому тактика обследования зависит от основной патологии, состояния левых отделов сердца. Однако при выраженной дилатации клапанного кольца (≥ 40 мм), среднетяжелой и тяжелой трикуспидальной регургитации пациентку следует консультировать с кардиохирургами для решения вопроса об оперативном вмешательстве. При планировании беременности у пациенток с тяжелой регургитацией рекомендована операция до беременности.

Тяжелая обструкция выносящего тракта ЛЖ. Любой вариант тяжелой обструкции выносящего тракта ЛЖ (надклапанной, подклапанной, клапанной) считается противопоказанием для беременности [2].

Врожденные пороки при беременности

Число беременных с ВПС в последние десятилетия значительно выросло благодаря широкому внедрению кардиохирургических методов их коррекции. Девочки, которые были прооперированы в раннем детском возрасте, достигают детородного возраста. Их клиническое состояние, качество жизни часто бывает вполне удовлетворительное для того, чтобы планировать беременность. Как результат, увеличивается число ЭхоКГ обследований беременных с ВПС. Правила их ведения определены российскими и международными клиническими рекомендациями, а также документами Минздрава РФ о порядке оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”. Остановимся на основных изложенных в них положениях, которые важны с точки зрения выполнения ЭхоКГ.

Обычно диагноз ВПС бывает установлен до беременности, и в большинстве таких случаях выполнена кардиохирургическая коррекция порока. Поэтому задача при ЭхоКГ состоит в установлении диагноза, оценке состояния гемодинамики, степени тяжести порока, в том числе с точки зрения противопоказаний к беременности и риска, наблюдении беременных в послеоперационном периоде.

Первоначально беременные женщины с ранее подтвержденными ВПС должны быть обследованы

эхокардиографически при сроке до 10-12 нед. беременности для определения прогноза возможности вынашивания беременности [2]. По результатам обследования коллегиально вместе с кардиологом, акушером-гинекологом и, при необходимости, кардиохирургом выносится заключение о наличии или отсутствии противопоказаний к беременности, необходимости кардиохирургического лечения. При этом в первую очередь на ЭхоКГ направляют беременных со следующей патологией:

- пороки сердца с большим размером шунта, требующие кардиохирургического лечения;
- пороки сердца с наличием патологического сброса крови (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток);
- пороки сердца, сопровождающиеся СН;
- пороки сердца, сопровождающиеся легочной гипертензией;
- пороки сердца, осложненные инфекционным эндокардитом;
- пороки сердца с затрудненным выбросом крови из ПЖ или ЛЖ (гемодинамически значимые, сопровождающиеся СН и (или) наличием постстенотического расширения);
- врожденные аномалии атрио-вентрикулярных клапанов, сопровождающиеся регургитацией II и более степени и (или) нарушениями сердечного ритма;
- кардиомиопатии;
- тетрада Фалло;
- Болезнь Эбштейна;
- сложные ВПС;
- синдром Эйзенменгера;
- болезнь Аэрза.

Подчеркнем, что обследование необходимо выполнить не позднее 22 нед. беременности, так как этот срок является критическим для прерывания беременности по медицинским показаниям.

Далее при нормальном течении беременности, отсутствии риска или низком риске ЭхоКГ выполняют в 18-22 нед., 27-32 нед. и перед родами. Стоит помнить, что в третьем триместре исследование затруднено из-за высокого стояния диафрагмы, тахикардии. Большая кратность ЭхоКГ определяется клиническим состоянием, типом порока сердца.

При сроке беременности 18-22 нед. беременные с ССЗ, требующие хирургической помощи, обследуются для уточнения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, подбора (коррекции) медикаментозной терапии, пренатальной диагностики с целью исключения врожденных аномалий (пороков развития) плода, проведения ультразвукового исследования и доплерометрии для оценки состояния фетоплацентарного комплекса.

При сроке беременности 27-32 нед. беременные женщины с ССЗ, требующими хирургической

Таблица 4

Алгоритм ЭхоКГ при различных вариантах сердечно-сосудистой патологии у беременных

	Возможные изменения при ЭХОКГ	Кратность обследования
Нормальная беременность	1 триместр* — ↑ ЛП, ↑ Ve, ↓ Va 2 триместр — ↑ ЛЖ, ↑ Va, ↓ Ve, ↓ Ve/Va, ↑ IVRT, DT, ↑ СДЛА, ↑ МР до I-II ст., ТР до I-II ст. 3 триместр — ↑ индекса сферичности ЛЖ, ↑ толщин стенок и ММЛЖ (pregnancy-induced hypertrophy) *все изменения не выходят за пределы нормальных значений и являются обратимыми	12 нед.; в последующем — при наличии показаний
Митральный стеноз	↑ РНТ (pressure half-time) на 35-50%, ↑ ЛП ↑ PG max и PG mean	легкий — в каждом триместре и перед родами умеренный — 1 раз в 2 мес. тяжелый — ежемесячно
Митральная недостаточность	↑ степени регургитации, ↑ ЛП и ЛЖ	легкая и среднетяжелая степень — в каждом триместре и перед родами тяжелая — 1 раз в 2 мес.
Аортальный стеноз	↑ ЛП и ЛЖ, ↑ PG max и PG mean	легкий и умеренный — в каждом триместре и перед родами тяжелый — ежемесячно
Аортальная недостаточность	↑ степени регургитации, ↑ ЛЖ и ЛП	легкая и среднетяжелая степень — в каждом триместре и перед родами тяжелая — индивидуально
Дилатация восходящего отдела аорты	↑ диаметра аорты, возникновение диссекции	каждые 4-8 нед. и через 6 мес. после родов
Врожденные пороки сердца	Оценка состояния гемодинамики, степени тяжести порока Выбор тактики родоразрешения	10-12 нед. 18-22 нед. 27-32 нед. и перед родами

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МР — митральная регургитация, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТР — трикуспидальная регургитация, DT — (deceleration time) — время замедления потока, E/A — отношение скоростей Ve и Va, IVRT (isovolumic relaxation time) — время изоволюметрического сокращения, PG (pressure gradient) max — максимальный градиент давления, PG mean — средний градиент давления, РНТ — pressure half-time — время полуспада градиента давления, Va — скорость кровотока в систолу предсердий снижением отношением E/A, Ve — скорость раннего диастолического наполнения.

помощи, направляются в стационар для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, проведения УЗИ и доплерометрии, подбора (коррекции) медикаментозной терапии, оценки состояния фетоплацентарного комплекса, определения предполагаемых сроков родоразрешения.

Врач составляет заключение о тяжести состояния женщины и делает заключение о дальнейшей тактике ведения беременности, а при наличии противопоказаний — о досрочном родоразрешении по медицинским показаниям. Кесарево сечение целесообразно пациенткам с острой рефрактерной СН, тяжелым аортальным стенозом, тяжелой формой легочной гипертензии (включая синдром Эйзенменгера) или острой СН.

Таким образом, значение эхокардиографического исследования перед вынашиванием беремен-

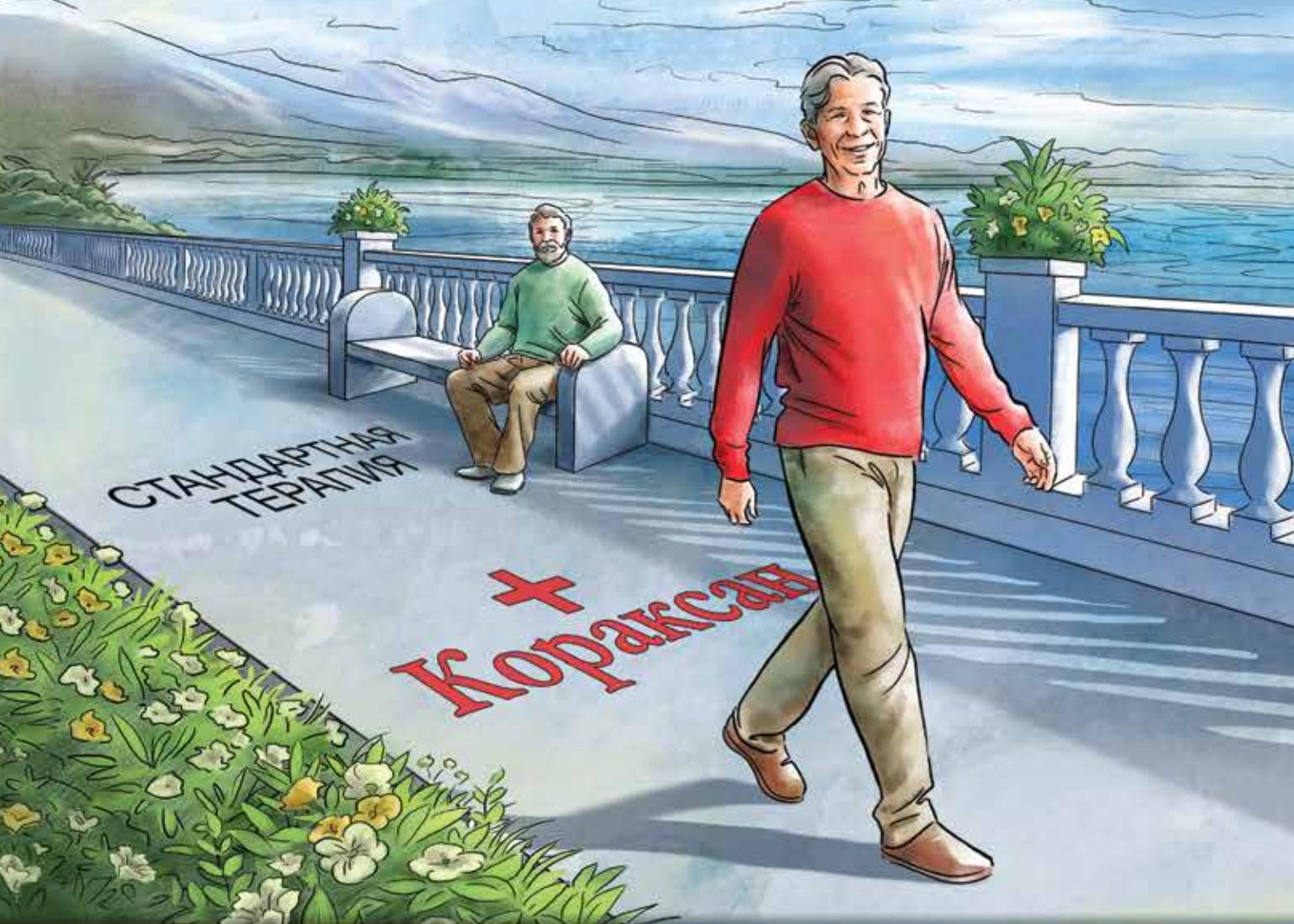
ности, во время и после, трудно переоценить. Изменения, визуализируемые при ЭхоКГ в период беременности, позволяющие врачу сделать вывод о нормальном либо патологическом воздействии на сердце происходящих изменений в организме женщины, особенно, если эти изменения происходят у женщин с ССЗ в анамнезе. Грамотная интерпретация данных ЭхоКГ сможет помочь в оценке материнского риска, определении показаний/противопоказаний к вынашиванию беременности, а также способа родоразрешения. Алгоритм эхокардиографического исследования у беременных с различными вариантами сердечно-сосудистой патологии изложен в таблице 4.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Naqvi TZ, Elkayam U. Serial echocardiographic assessment of the human heart in normal pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):283-5. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.974808.
2. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(24):3147-97. doi:10.1093/eurheartj/ehr218.
3. Tsiaras S, Poppas A. Cardiac disease in pregnancy: value of echocardiography. *Curr Cardiol Rep.* 2010;12(3):250-6. doi:10.1007/s11886-010-0106-9.
4. Narayanan M, Elkayam U, Naqvi TZ. Echocardiography in Pregnancy: Part 2. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(9):90. doi:10.1111/echo.13242.
5. Savu O, Jurcuț R, Giuscă S, van Mieghem T, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012;5(3):289-97. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.970012.

6. Li J, Umar S, Amjadi M, et al. New frontiers in heart hypertrophy during pregnancy. *Am J Cardiovasc Dis.* 2012;2(3):192-207. 22937489 PubMed.
7. Schannwell CM, Zimmermann T, Schneppenheim M, et al. Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Healthy Pregnant Women *Cardiology.* 2002;97:73-8. doi:10.1159/000057675.
8. Cong J, Fan T, Yang X, Squires JW, et al. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound.* 2015;13:6. doi:10.1186/1476-7120-13-6.
9. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiker-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1096-105. doi:10.1002/ejhf.586.
10. Johnson-Coyle L, Jensen L, Sobey A; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Peripartum cardiomyopathy: review and practice guidelines. *Am J Crit Care.* 2012;21(2):89-98. doi:10.4037/ajcc2012163.
11. Ntusi NB, Badri M, Gumedze F, et al. Pregnancy-Associated Heart Failure: A Comparison of Clinical Presentation and Outcome between Hypertensive Heart Failure of Pregnancy and Idiopathic Peripartum Cardiomyopathy. *PLoS One.* 2015;10(8):e0133466. doi:10.1371/journal.pone.0133466.
12. Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on Echocardiography. *Obstet Gynecol.* 1999;94 (2):311-6.
13. Dennis AT, Castro JM. Echocardiographic differences between preeclampsia and peripartum cardiomyopathy. *Int J Obstet Anesth.* 2014;23(3):260-6. doi:10.1016/j.ijoa.2014.05.002.
14. Arany Z. Understanding Peripartum Cardiomyopathy. *Annu Rev Med.* 2018;69:165-76. doi:10.1146/annurev-med-041316-090545.
15. Nanna M, Stergiopoulos K. Pregnancy Complicated by Valvular Heart Disease: An Update. *Journal of the American Heart Association,* June 2014, Wolters Kluwer Health. doi:10.1161/jaha.113.000712.
16. Pessel C, Bonanno C. Valve disease in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2014;38(5):273-84. S0146-0005(14)00034-2. doi:10.1053/j.semperi.2014.04.016.
17. Leśniak-Sobelga A, Tracz W, KostKiewicz M, et al. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases-maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol.* 2004;94(1):15-23.
18. Bhagra CJ, D'Souza R, Silversides CK. Valvular heart disease and pregnancy part II: management of prosthetic valves. *Heart.* 2017 Feb;103(3):244-52. doi:10.1136/heartjnl-2017-312559.
19. Roeder HA, Kuller JA, Barker PC, James AH. Maternal valvular heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(9):561-71. doi:10.1097/OGX.0b013e318238605d.
20. Windram JD, Colman JM, Wald RM, et al. Valvular heart disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(4):507-18. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.03.009.
21. Shim WJ. Role of echocardiography in the management of cardiac disease in women. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2014;22(4):173-9. doi:10.4250/jcu.2014.22.4.173.



Уменьшает симптомы, увеличивает переносимость нагрузки при ИБС и ХСН¹

Снижает риск инфаркта миокарда при ИБС с дисфункцией левого желудочка¹

Улучшает прогноз при ХСН¹



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 приема 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 почечная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синусовая 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 (кетоназол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нефдинавир, ритонавир) и нефазодонем; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); 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 внутрисердечной 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 почечная 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; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); астигматический глаукома; одновременное применение с блокаторами кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрофизиологическую прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нефдинавир, 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 светоосприятности должно приниматься во внимание при управлении автомобилем или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие.** Очень часто: изменение светоосприятности (фотофобия). 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, гипертоническая, знобящая, повышенная концентрация креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неучтенной частоты: обмороч, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астеня, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка.** **Фармакологическое действие.** Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I_с-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца. Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиангинальную и антиангинальную эффективность. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПБХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российский предприятия ООО «Сервье» по 14 таблеток в блистер (ПБХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата. 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин).



Информированное согласие на получение и использование клеточного материала человека: нормативно-правовое и этическое регулирование

Стамбольский Д. В., Брызгалина Е. В., Ефименко А. Ю., Аласания К. Ю., Шкомова Е. М., Гавриленко С. М., Вархотов Т. А., Мацкеплишвили С. Т.

Дальнейший прогресс медицины во многом связан с внедрением в клиническую практику методов регенеративной медицины, включая клеточную терапию. В статье обсуждается эτικο-правовой статус получения информированного согласия от доноров клеточного материала. В документе определены функции подобного информированного согласия, связанные с особенностями объекта исследований и возможностями его дальнейшего использования. Предложены рекомендации по содержанию информированного согласия доноров клеточного материала в контексте общемировых тенденций, сформулированы принципы его получения. Обозначены существующие трудности и противоречия, с которыми сталкивается исследователь при разработке информированного согласия.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):84–90
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-84-90>

Ключевые слова: информированное согласие, донор клеточного материала, биомедицина, биоэтика, биотехнологии, биоиндустрия.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия.

Стамбольский Д. В. * — к.б.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины, в.н.с. отдела координации учебных и научных программ Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0001-6983-9697, Брызгалина Е. В. — к.ф.н., доцент, зав. кафедрой философии образования философского факультета, ORCID: 0000-0002-5103-9488, Ефименко А. Ю. — к.м.н., зав. лабораторией репарации и регенерации тканей Института регенеративной медицины Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-0696-1369, Аласания К. Ю. — к.п.н., доцент кафедры философии политики и права философского факультета, ORCID: 0000-0002-7452-8882, Шкомова Е. М. — к.ф.н., ассистент кафедры этики философского факультета, ORCID: 0000-0003-3581-8681, Гавриленко С. М. — к.ф.н., доцент кафедры онтологии и теории познания философского факультета, ORCID: 0000-0001-9444-5358, Вархотов Т. А. — к.ф.н., доцент кафедры философии и методологии науки философского факультета, ORCID: 0000-0003-3363-7596, Мацкеплишвили С. Т. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заместитель директора по научной работе Медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0002-5670-167X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 dstambolsky@gmail.com

Рукопись получена 16.08.2018
 Рецензия получена 29.09.2018
 Принята к публикации 13.10.2018



Informed consent to the receipt and use of human cellular material: juristic and ethical regulation

Stambolsky D. V., Bryzgalina E. V., Efimenko A. Yu., Alasania K. Yu., Shkomova E. M., Gavrilenko S. M., Varkhotov T. A., Matskeplishvili S. T.

Further progress in medicine is closely related to the clinical introduction of regenerative technologies, including cell therapy. Presented article covers the ethical and legal status of obtaining an informed consent from donors of cell material. The manuscript defines specific functions of such informed consent related to the features of research object and possibilities of its further use. The recommended content of the informed consent from cell material donors is determined in the context of global trends as well as guidelines for obtaining the consent. Existing difficulties and contradictions while developing an informed consent are presented.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):84–90
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-84-90>

Key words: informed consent, donor, biomedicine, bioethics, biotechnologies, bioindustry.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Funding. This study was supported by a grant from the Russian Science Foundation (14-50-00029).

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia.

Stambolsky D.V. ORCID: 0000-0001-6983-9697, Bryzgalina E.V. ORCID: 0000-0002-5103-9488, Efimenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0696-1369, Alasania K. Yu. ORCID: 0000-0002-7452-8882, Shkomova E.M. ORCID: 0000-0003-3581-8681, Gavrilenko S.M. ORCID: 0000-0001-9444-5358, Varkhotov T.A. ORCID: 0000-0003-3363-7596, Matskeplishvili S. T. ORCID: 0000-0002-5670-167X.

Received: 16.08.2018 **Revision Received:** 29.09.2018 **Accepted:** 13.10.2018

Возможности классической фармакотерапии ограничены созданием препаратов, избирательно регулирующих функциональную активность клеток организма пациента. Признано, что дальнейший прогресс медицины связан с появлением возможностей управления процессами регенерации клеточного состава органов и тканей. На данном этапе развития регенеративной медицины наиболее многообещаю-

щими являются исследования, изучающие возможность восстановления кровообращения и иннервации под влиянием “коктейля” биологически активных молекул, секретируемых введенными в организм или культивируемыми стволовыми клетками. Соответственно, болезни системы кровообращения и травматические повреждения нервной системы, по-видимому, станут первыми нозологиями, в лече-

ние которых будут внедрены методы регенеративной медицины, включающие и клеточную терапию.

Одним из необходимых условий биомедицинских исследований с использованием живых клеток человека является получение добровольного информированного согласия от донора. Установленное профессиональным сообществом требование, касающееся получения подобного информированного согласия, связано реализацией прав донора на личную неприкосновенность. Добровольность означает, что согласие дано свободно, самостоятельно, независимо, без насилия, угроз и принуждения. Согласие свидетельствует о готовности индивидуума допустить в отношении себя необходимые для получения клеточного материала манипуляции; оказывать содействие в процессе исследования, позволяющего обогатить научные знания в отношении здоровья, нормы и патологии; а также о понимании гражданином возможных последствий участия в исследовании. Информированность означает, что выбор гражданином сделан осознанно, аргументированно, на основании представленной врачами и исследователями достоверной и полной информации, выраженной в доступной для понимания форме.

Использование клеточного материала человека в исследовательских и лечебных целях предполагает забор, хранение в течение определенного (или неопределенного) промежутка времени, сбор данных о пациенте/доноре биоматериала (данные врачебных, клинических и лабораторно-инструментальных исследований), обработку полученной в результате исследований биоматериала информации, ее хранение, возможность передачи образцов и информации определенному кругу пользователей. При этом формируется новая, специфичная именно для работы с индивидуальными образцами клеточного материала человека, зона этической настороженности, связанная с конфликтом интересов, возникающим при использовании индивидуальных данных и образцов клеточного материала не только для индивидуальной диагностики и лечения, но и для действий, которые не являются сиюминутно необходимыми для донора (исследования, разработки новых способов лечения, использование для лечения других людей) [1].

С процедурной точки зрения забор клеточного материала как вмешательство не является экспериментальной манипуляцией. Однако, помимо случаев неинвазивного, безболезненного для пациента отчуждения биоматериала (слюна, сперма, буккальный эпителий), в ряде случаев для получения биологических проб требуется вмешательство в физическую целостность индивида (взятие крови, биопсия). То есть в одних случаях требуется согласие только на забор, хранение и использование, в других случаях — согласие на вмешательство при заборе, собственно забор, хранение и использование клеточного

материала. Ранее основное внимание при регулировании экспериментальных медицинских вмешательств было сосредоточено на регламентировании правил вмешательства при заборе биоматериала. Гораздо меньше внимания уделялось регулированию возникающих после вмешательства моментов — статусу клеточного материала и регулированию обращения информации, полученной при его исследовании.

Методы исследования

Методология исследования включала в себя анализ нормативно-правовых актов, регулирующих обращение с клеточным материалом человека в Российской Федерации, международных актов, лежащих в основе работы с клеточным материалом человека и регулирующих деятельность биобанков, специализированной литературы по вопросам философии науки, биомедицинской этике, медицинского права. Добровольное информированное согласие донора клеточного материала описывается как условие использования клеточного материала человека в исследовательских, технологических и терапевтических целях, определяются содержательные компоненты информированного согласия для целей, реализуемых с его использованием.

Результаты и обсуждение

Принято считать, что впервые понятие “информированное согласие” возникло в связи предписанием Министерства здравоохранения Германии 1900г об обязательном получении университетскими клиниками письменных согласий участников экспериментов [2]. Квалификация экспериментов над людьми без их согласия как преступного деяния относится к появлению Нюрнбергского кодекса, разработанного после Нюрнбергского процесса в 1947г. Первый из десяти принципов Кодекса гласит, что “абсолютно необходимым условием проведения эксперимента на человеке является добровольное согласие последнего”. Таким образом, в Нюрнбергском кодексе впервые введено понятие “добровольное согласие” лица, вовлеченного в биомедицинское исследование.

Термин “информированное согласие” (“informed consent”) впервые встречается в медицинском и этико-правом дискурсе в конце 1950гг благодаря прецедентному судебному процессу “Мартин Сальго против Стэнфордского университета” (1957г). Пациента М. Сальгано парализовало после проведения транслюмбальной аортографии. В исковом заявлении потерпевший указал, что при наличии у него информации о рисках проведения процедуры, он бы от нее отказался [3]. Первоначально требование сообщать пациенту информацию о рисках и возможных альтернативах как условие дачи пациентом согласия на оперативное вторжение, участие в исследовании

и/или забор биоматериала относилось к специальной медицинской информации и могло различаться в разных клиниках. Изменения форм государственного регулирования здравоохранения и его коммерциализация, появления новых, пациент-ориентированных (“patient-oriented”), моделей медицинского обслуживания, серьезно изменивших отношения врач/пациент, и критика патернализма в медицине со стороны новых социальных движений повлекли за собой уточнение и расширение требований к содержанию информированного согласия и информации, предоставляемой пациенту/донору (о цели лечения о рисках, об альтернативных методах лечения и пр.), а также к его форме (прежде всего, доступность информации для пациента/донора).

Необходимость получения информированного согласия закреплена рядом основополагающих международных документов — Женевская декларация 1948г, Хельсинкская декларация 1964г, которая в дальнейшем многократно пересматривалась и дополнялась в ходе международных конгрессов врачей. Еще одним важным этапным документом является отчет Бельмонта “Этические принципы и руководящие положения по защите людей, вовлеченных в исследования” (1979г) о расследовании многолетнего наблюдения (1932-1972гг) за течением сифилиса у большой группы афроамериканцев, лишенных информации о своем заболевании и необходимого лечения [4]. В связи с официальной функцией информированного согласия заключающейся в обеспечении прав пациентов, необходимо упомянуть фундаментальные акты, направленные на их защиту: Лиссабонскую декларацию о правах пациента 1981г, декларацию о политике в области обеспечения прав пациента в Европе 1994г, Конвенцию о защите прав человека и достоинства человеческого существа в связи с использованием достижений биологии и медицины 1997г, Европейскую хартию прав пациентов 2002г. Помимо международно-правовых актов, большинство из которых носит рекомендательный характер, концепция добровольного информированного согласия нашла отражение в национальных законодательствах многих стран.

На данный момент в системе международного права не существует общепринятого правоустанавливающего документа, который бы регламентировал объем, содержание информированного согласия. Формально, невозможность юридически унифицировать порядок информированного согласия связана с различиями в национальных законодательствах. Концепция добровольного информированного согласия в своем правовом оформлении в нормах национальных правовых систем и в роли этического регулятора национальной практики биомедицины имеет особенности, отражающие культурные ценности, уровень экономического развития и целый ряд

факторов, характерных для определенного общества [5]. Например, существует серьезное различие между европейской и американской системой нормативного регулирования областей, связанных с получением и хранением данных доноров. Для европейцев неприкосновенность частной жизни является фундаментальным правом человека, которое предполагает нисходящую регламентацию, а также наличие общезначимых положений, ограничивающих использование данных или требующих предельной ясности при составлении формы согласия. В США приоритет отдается регламентации отдельных определенных рисков, связанных с защитой частной жизни в конкретной области (здоровье, кредитование, и т.д.) — в этом случае общих правил использования данных оказывается меньше. Такая система регулирования подразумевает возможность внедрения инноваций в производство товаров и услуг в самых разных областях, в т.ч., и в сфере здравоохранения. Вместе с тем, некоторые виды использования информации, не связанные с определенным сектором, регулированию не подлежат.

Обращаясь к особенностям нашей страны, следует обратить внимание на традиционную для отечественного здравоохранения ориентацию на патернализм в отношении к пациентам, высокую значимость коллективистских установок в сравнении с индивидуалистическими, а также на то, что в советский период имел место декларативный, относящийся к отдельным видам медицинской помощи характер установленных нормами закона прав на информированное согласие [6]. В связи с этим, к моменту становления биоэтики в России как практики, возникающей в контексте глобализации, в нормативно-правовом закреплении добровольного информированного согласия в биомедицине не было возможности опереться на явную отечественную концептуальную традицию.

Конституция Российской Федерации, гарантируя неотъемлемое право каждого гражданина на личную неприкосновенность, указывает на необходимость получения согласия для проведения опытов, включая медицинские. Эти права развиты и детализированы применительно к медицине: понятие “информированное согласие” получило правовое оформление в 1993г с принятия ФЗ № 5487-1 “Основы Законодательства РФ об охране здоровья граждан”. В настоящее время действует ФЗ № 323 от 21.11.2011 “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”, в статье 20 которого говорится, что “необходимым предварительным условием медицинского вмешательства является дача информированного добровольного согласия гражданина или его законного представителя на медицинское вмешательство на основании предоставленной медицинским работником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской помощи,

связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства, о возможных последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи”. В отличие от медицинских исследований, выполняемых непосредственно над пациентом (исследования новых лекарств, новых лечебных или диагностических процедур и т.п.), научные биомедицинские исследования с использованием клеточного материала человека и персональных данных пациента (и его родственников) регламентированы не так явно. Разработки методов лечения, использующие клеточный материал человека, актуализировали задачу создания правовой базы сбора, хранения и анализа клеточного материала человека и возникающей при этом информации. Клеточный материал человека сложный объект, характеризующийся различными техническими, экономическими, коммуникационными, правовыми, этическими и социально-политическими особенностями. Причем с каждой из этих особенностей связан собственный набор проблем, требующих комплексного взаимосогласованного решения.

Начало использования живых клеток человека в исследовательских и медицинских целях потребовало создание норм, регулирующих их получение и обращение, закрепленных законодательством, отличным от традиционного отраслевого правового регулирования науки и медицинской деятельности. В ряде стран это уже сделано на уровне национальных законодательств. Например, в Финляндии в 2012г принят Закон о биобанке, который регламентирует оборот и использование биологических объектов в научных и практических целях. В Российской Федерации правовое регулирование сбора биологического материала человека и персональной информации, регулирование использования биоматериала человека и использования собранной и полученной в ходе исследований информации носит фрагментарный характер. В настоящее время отсутствует единый закон, регламентирующий получение, хранение образцов биоматериала и информации, возможность передачи биоматериалов и (или информации) между исследовательскими группами. В 2017г вступил в силу Федеральный закон № 180-ФЗ “О биомедицинских клеточных продуктах”, в пункте 8 статьи 33 которого говорится, что “форма информированного добровольного согласия донора биологического материала ... утверждается уполномоченным органом исполнительной власти”, т.е. федеральное законодательство передает регулирование этого вопроса на уровень подзаконных актов, в настоящее время отсутствующих. Соответственно, на данный момент можно констатировать отсутствие явного нормативно-правового регулирования получения информированного согласия от доноров клеточного материала.

Разработка нормативно-правового регулирования обращения клеточного материала человека требует правового и социально-гуманитарного сопровождения, в ходе которого экспертная оценка должна проводиться в рамках планирования процесса работы над той или иной фундаментальной или прикладной научной задачей [7]. Деятельность субъектов процесса, в т.ч., являющихся заинтересованными сторонами, зависит от постановки в т.ч. гуманитарных вопросов и получения ответов на них, в т.ч. и от выбора модели информированного согласия.

Информированное согласие должно отражать тип биоматериала (живые клетки или образцы, содержащие ДНК); планируемые с его использованием исследования, разработки и(или) практическое его использование. Биоматериал может использоваться для индивидуальной диагностики (самого пациента), индивидуального подбора методов лечения или лекарств (для самого пациента), лечения самого пациента (его же живыми клетками), фундаментальных исследований (выяснение патогенеза заболевания или выяснение функциональной роли отдельных молекул), разработки методов лечения или для поиска лекарств для лечения заболевания, которым страдает донор-пациент, использования живых клеток для лечения друг(ого)их пациентов, использования клеток донора/пациента для производства лекарств. Информированное согласие должно содержать как информацию, мотивирующую на донорство клеточного материала (позитивные результаты для лечения самого пациента и развития медицинской науки), так и информацию о возможных рисках, связанных с получением знаний об индивидуальных особенностях донора (родственные связи, предрасположенности к развитию и прогноз развития заболеваний и т.п.).

Таким образом, информированное согласие на получение клеточного материала и его дальнейшее использование должно содержать ответы (согласие-несогласие) по следующим пунктам:

1. **Объект** — подлежащий забору и хранению клеточный материал. Материалом могут быть как живые клетки или кусочки ткани, так и законсервированные биологические образцы, пригодные для выделения ДНК.

2. **Риски** процедуры забора (для состояния и целостности организма донора: дискомфорт, возможные последствия), хранения и использования клеточного материала и информации о нем (с точки зрения конфиденциальности).

3. **Срок хранения** клеточного материала конкретного человека и использование информации о нем.

4. **Цель использования** получаемого клеточного материала и ожидаемые результаты его использования. Вопросы относительно добровольности согласия донора возникают в случае несовпадения заявленных исходно целей забора клеточного материала

(фундаментальные или прикладные исследования, индивидуальный подбор терапии или лечение с использованием аутологичного материала, медицински-ориентированное донорство) и использования клеточного материала (информации о биопробе и доноре) в последующих исследовательских проектах.

В сложившейся мировой практике первичным информированным согласием донор разрешает использовать полученный от него материал для выполнения определенной работы, связанной с заболеванием, которым он страдает или с его участием как добровольца в исследовании, имеющем определенные цели. В этом случае для использования материала при выполнении других исследований или для применения его в других целях необходимо повторное получение информированного согласия донора. В связи с этим, большинство исследователей сейчас склоняются к позиции предпочтения широкого или “общего” информированного согласия, которое позволяет повторно использовать биоматериал при выполнении как уточняющих дополнительных исследований, так и для исследований и разработок, посвящённых другой проблематике [8, 9].

Общее согласие предполагает, что донор явным образом один раз предоставляет согласие на текущее и последующие исследования и разработки, предполагающие использование его биологических образцов и связанной с ними информации внутри определенного широкого поля (например, “рак, диабет и сердечно-сосудистые заболевания”) или неопределенно широкого поля. Данная позиция обосновывается необходимостью роста научного знания и практическими трудностями, связанными с получением повторного согласия, возможностью потери правомочности доступа к важными биологическими образцами в связи со сложностью предсказания будущих потребностей научных исследований. В случае получения широкого согласия, необходимо установить его рамочные пределы (использование клеточного материала для фундаментальных и прикладных исследований, ориентированных на исследования биологии человека, изучение патогенеза заболеваний, разработку новых лекарств и методов лечения заболеваний, на исследования в области индивидуальной и популяционной генетики, и т.п.).

Создание крупных коллекций клеточного материала с длительными сроками хранения, с возможностями их использования в неопределенных целевым образом (на этапе получения согласия донора) проектах нуждается в получении добровольного согласия с принципиально менее конкретными требованиями к точности и полноте информации, рассматривающийся в качестве достаточной для получения информированного согласия. Исследователь должен сам понимать и информировать донора о том, что широкий формат согласия связан с рядом вопросов,

не имеющих на момент дачи такого согласия определенных ответов: насколько проводимые исследования смогут изменить качество жизни людей в ближайшее и отдаленное время; насколько приемлемо подвергать риску людей (в частности риску нарушения приватности личной жизни) с целью заботы о следующих поколениях. Возможность передачи коллекций клеточного материала другим коллективам исследователей, разработчиков и производителей биотехнологической продукции и возникающие при этом риски, также требуют учета в содержании добровольного информированного согласия, что является предметом бурного обсуждения в специализированных зарубежных периодических изданиях [10-12]. Особую актуальность это приобретает в связи преобладанием концепции донорства как альтруистического акта.

5. Возможность и порядок отзыва согласия на проведение конкретных и неопределенных исследований с использованием биоматериала. Необходимо учитывать возможность возникновения обстоятельств, при которых донору биоматериала станет известно, что дальнейшее использование его биоматериала может быть сопряжено с рисками для него, исследователей или возможных реципиентов. Для таких случаев целесообразно предусмотреть возможность и порядок отзыва согласия.

6. Сохранение конфиденциальности донора через использование процедур анонимизации образцов, контроль за соблюдением конфиденциальности. Донор должен быть проинформирован о мерах по защите его персональной информации и определиться с вопросом о его желании получать или не получать от исследователей информацию о результатах исследований его биоматериала.

7. Возможность коммерческого использования биоматериала и(или) данных, полученных в результате исследований биоматериала. Донор должен быть проинформирован о возможностях коммерческого использования биоматериала (использование в медицинских или в биотехнологических целях), помещаемого в коллекцию и(или) результатов исследований (например, в случае их патентования).

8. Установление права собственности в отношении биоматериала. Информированным согласием должно быть определено право собственности на сохраняемый клеточный материал. Нельзя не признавать первичного права собственности донора на полученный от него материал, но также очевидно, что без затрат труда и ресурсов со стороны исследователей или хранителей коллекции, в которую помещается клеточный материал, невозможно надлежащее хранение, обеспечивающее сохранение его свойств, имеющих научное и прикладное значение.

9. Установление права собственности в отношении продуктов, полученных в результате исследований,

основанных на использовании биоматериала. Донор клеточного материала должен быть проинформирован о том, что на основании исследований, использующих полученный от него клеточный материал (информацию о нем), могут быть разработаны и внедрены новые биотехнологические продукты и лекарственные средства. Кроме того, клеточный биоматериал может быть использован для производства различных видов биомедицинских клеточных продуктов и для биотехнологического производства лекарственных средств.

10. Установление права доступа к пробам данного донора. Информированное согласие должно устанавливать возможности использования биоматериала другими медицинскими и (или) научно-исследовательскими учреждениями, коммерческими компаниями (или же на это имеют право только государственные учреждения), в т.ч. в ситуациях ликвидации коллекции или передачи прав на нее другим субъектам при ликвидации или реорганизации биобанка.

Заключение

Добровольное информированное согласие, закрепленное в международных актах и национальных законодательствах в качестве базового механизма реализации права человека на автономию и личную неприкосновенность, должно быть реализовано в процессе донорства клеточного и других видов биологических материалов.

На формирование концепции добровольного информированного согласия непосредственное влияние оказывает неопределенность исследовательских целей и задач, которые могут возникнуть в будущем и которые могут быть поставлены, достигнуты и решены с использованием биоматериала формируемых в настоящее время коллекций. При этом функции информированного согласия связаны с обеспечением прав доноров и созданием условий для поступательного развития науки и технологий. Содержание информированного согласия доноров клеточного

материала может быть представлено в различных формах, обусловленных сочетанием функций согласия при реализации целей конкретных исследований или видов использования. Развитие и внедрение методов регенеративной медицины, использующих клеточный материал человека требует разработки собственных стандартов информирования, отличающихся от принятых в биомедицине в целом. Набор факторов, значимых для определения содержания и формы информированного согласия доноров, может быть уникальным практически для каждого исследования, коллекции или биобанка.

Неоднородность целей и задач, решаемых с использованием клеточного материала человека и данных о его состоянии, требует дифференциации представлений о добровольном информированном согласии. Универсальная модель добровольного информированного согласия при этико-правовом регулировании получения, хранения и использования клеточного материала человека выявляет дискуссионный характер обозначенных проблем и необходимость социально-гуманитарного сопровождения индивидуальных проектов. Тем не менее, *информированное согласие на забор, сохранение и использование клеточного материала донора/пациента, подготовленное с учетом десяти пунктов, изложенных в тексте данной статьи, соответствует всем сформулированным международным и формируемым отечественным требованиям.* Зарубежные и отечественные нормативно-правовые акты, регламентирующие получение, хранение и использование биоматериала приведены после списка литературы в виде приложения к статье.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-50-00029).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Solbakk JK, Holm S, Hofmann B. Introduction. In *The Ethics of Research Biobanking*. Ed. Solbakk JH, Holm S, Hofmann BNY and L.: Springer. 2009; p.xiii-xviii. doi:10.1007/978-0-387-93872-1. ISBN 978-1-4899-8274-2.
- Stetsenko SG. *Medical Law: Textbook*. Saint-Petersburg: Low Center Press. 2004. 572 p. (In Russ). Стеценко С.Г. *Медицинское право: учебник*. СПб, Юридический центр Пресс 2004. 572 с. ISBN 5-94201-308.
- Degtyarev YuG, Fomin OYu, Soltanovich AV, Marzelieze S. Informed consent for medical interference: medical and legal aspects. *Zdravookhranenie*. 2014;2:27-38 (In Russ). Дегтярев Ю.Г., Фомин О.Ю., Солтанович А.В., Марзелиезе С. Информированное согласие на медицинское вмешательство: медико-правовые аспекты. *Здравоохранение*. 2014;2:27-38.
- Coleman CH, Bouësseau M-C, Reis A. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86(8):578-A. doi:10.2471/BLT.08.055954.
- Vasileva EE. Institution of voluntary informed consent of the patient for medical intervention in Russian and American Law. *Journal of Russian Law*. 2004;9:136-41. (In Russ). Васильева Е.Е. Институт добровольного информированного согласия пациента на медицинское вмешательство в российском и американском праве. *Журнал российского права*. 2004;9:136-41.
- Filippov YuN, Abaeva OP, Filippov AYu. The history of establishing the voluntary informed consent of the patient in Russia. *Medicinskij al'manah*. 2013;1(25):11-3. (In Russ). Филиппов Ю.Н., Абаева О.П., Филиппов А.Ю. История становления информированного добровольного согласия пациента в России. *Медицинский альманах*. 2013;1(25):11-3.
- Varkhotov TA, Gavrilenko SM, Stambolsky DV, et al. The Objectives of Social and Humanitarian Support to the Establishment of the National Depository Bank of Biomaterials in Russia. *Voprosy filosofii*. 2016;3:124-38. (In Russ). Вархотов Т.А., Гавриленко С.М., Стамбольский Д.В. др. Задачи социально-гуманитарного сопровождения создания национального банка-депозитария биоматериалов. *Вопросы философии*. 2016;3:124-38.
- Hofmann B, Solbakk JH, Holm S. Consent to Biobank Research: One Size Fits All?. In: Solbakk J, Holm S, Hofmann B. (eds) *The Ethics of Research Biobanking*. Springer, Boston, MA. 2009. pp3-24. doi:10.1007/978-0-387-93872-1. ISBN 978-0-387-93871-4.
- Scherzinger G, Bobbert M. Evaluation of Research Ethics Committees: Criteria for the Ethical Quality of the Review Process. *Accountability in Research*. 2017;24:3:152-76. doi:10.1080/08989621.2016.1273778.

10. Serepkaite J, Valuckiene V, Gefenas E. 'Mirroring' the ethics of biobanking: what should we learn from the analysis of consent documents? *Science and Engineering Ethics*. 2014;20:1079-83. doi:10.1007/s11948-013-9481-0.
11. Strand R. Health Ideologies, Objectivism, and the Common Good: On the Rights of Dissidents. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2011;20:605-11. doi:0.1017/S096318011100034X.
12. Blasimme A, Moret C, Hurst SA, et al. Informed Consent and the Disclosure of Clinical Results to Research Participants. *The American Journal of Bioethics*. 2017;17:7:58-60. doi:10.1080/15265161.2017.1328532.

Приложение 1

Нормативно-правовые акты, регулирующие обращение с биоматериалом человека в РФ:

1. Федеральный закон "О донорстве крови и ее компонентов" от 20.07.2012 № 125-ФЗ.
2. Федеральный закон от 23 июня 2016г № 180-ФЗ "О биомедицинских клеточных продуктах".
3. Федеральный закон от 3 декабря 2008г № 242-ФЗ "О государственной геномной регистрации в Российской Федерации" из информационного банка "Эксперт-приложение".
4. Распоряжение Правительства РФ от 18 июля 2013г № 1247-р "Об утверждении плана мероприятий ("дорожной карты") "Развитие биотехнологий и геномной инженерии".
5. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р "Об утверждении Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года".
6. Приказ департамента здравоохранения г. Москвы от 08.12.2003 № 702 (ред. От 21.11.2007) "об организации работы ГУЗ "банк стволовых клеток департамента здравоохранения города Москвы".

Международные акты, регулирующие обращение с биоматериалом человека:

1. The Nuremberg Code, 1947. Нюрнбергский кодекс 1947г.
2. The United Nations General Assembly, Universal Declaration of Human Rights, 1948. Всеобщая декларация прав человека 1948г.
3. The World Medical Association, The Declaration of Geneva, 1948. Женевская декларация 1948г.
4. Declaration of Helsinki (1964) Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th World medical Assembly/Хельсинкская декларация 1964г.
5. The World Medical Association, Declaration of Lisbon on the Rights of the Patient, 1981. Лиссабонская декларация о правах пациента 1981г.
6. Principles of the Rights of Patients in Europe: A Common Framework. Декларация о политике в области обеспечения прав пациента в Европе, 1994г.
7. Council of Europe, Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine, Oviedo, April 4, 1997. Конвенция о защите прав и достоинства человека в области биомедицины: конвенция о биомедицине и правах человека 1997г.
8. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (International Bioethics Committee), Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights, Paris, November 11, 1997. Всеобщая декларация о геноме человека и правах человека 1997г.
9. European Charter of Patients' Rights/Европейская хартия прав пациентов, 2002г.
10. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (2003), International Declaration on Human Genetic Data, Geneva, October 16, 2003. Международная декларация о генетических данных человека 2003г.
11. United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, The Universal Declaration on Bioethics and Human Rights, 2005. Всеобщая декларация о биоэтике и правах человека 2005г.
12. United Nations Declaration on Human Cloning, GA Res. 280, UN GAOR, 59th Session, UN Doc., A/280 (2005). Декларация ООН о клонировании человека 2005г.
13. External guidance on the implementation of the European Medicines Agency policy on the publication of clinical data for medicinal products for human use. London, EMA. 2016.
14. Information and Communication Technologies and Big Data: Bioethical Issues, Rome, CNB. 2016.
15. The General Data Protection Regulation (GDPR) (Regulation (EU)). 2016.
16. OECD Recommendation on Health Data Governance, Paris, OCDE. 2017.
17. WMA Declaration of Taipei on Ethical Considerations Regarding Health Databases and Biobanks.
18. Data protection regulations and international data flows: Implications for trade and development, Genève, CNUCED. 2016.
19. UNESCO, International Bioethic Committee. Project de Rapport du CIB sur les mégadonnées et la santé. SHS/YES/IBC-24/17/3 REV. Paris, le 17 juillet 2017
20. États-Unis, 2014, Big Data: Seizing Opportunities, Preserving Values, Washington D.C., Bureau exécutif du président des États-Unis.

ТРИПЛИКСАМ®

АМЛОДИПИН+ИНДАПАМИД+ПЕРИНДОПРИЛА АРГИНИН

ЕДИНСТВО 3-Х КОМПОНЕНТОВ

ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО
ЛЕЧЕНИЯ АГ



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Триплексам®

СОСТАВ: Триплексам 5 мг/0,625 мг/2,5 мг: 5 мг амлодипина/0,625 мг индапамида/2,5 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/1,25 мг/5 мг: 10 мг амлодипина/1,25 мг индапамида/5 мг периндоприла аргинина. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг: 5 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10 мг периндоприла аргинина. Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг: 10 мг амлодипина/2,5 мг индапамида/10 мг периндоприла аргинина. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*:** В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки преимущественно утром перед приемом пищи. Доза препарата Триплексам подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Пациенты детского возраста не следует применять. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата. Пациенты, находящиеся на гемодиализе. Нелегальная сердечная недостаточность в стадии декомпенсации. Тяжелая почечная недостаточность (КК <30 мл/мин). Почечная недостаточность умеренной степени (КК <30 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприла/индапамида, 10 мг/2,5 мг (т.е. Триплексам 5 мг/2,5 мг/10 мг и Триплексам 10 мг/2,5 мг/10 мг). Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»). Наследственный/идиопатический ангионевротический отек. Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»). Легочная эмфизема. Тяжелая почечная недостаточность. Гипотензия. Тяжелая артериальная гипотензия. Шок (включая кардиогенный). Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинический значимый стеноз устья аорты). Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда. Одновременное применение с дисперсионными препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и «Фармакодинамика»). Двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки. Одновременное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», препаратами кальция и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови. Возраст до 18 лет. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*:** Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия. С осторожностью — у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. Контроль лейкоцитов в крови. Повышенная чувствительность/ангионевротический отек. Прекратить прием, пациент должен наблюдаться, пока признаки отека не исчезнут полностью. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Анафилактические реакции при проведении десенсибилизации. С осторожностью — у пациентов со склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, избегать применения пациентам, получающим иммуноглобулин эдем перепончатых носовых ходов. Временно отменить ингибитор АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации. Анафилактические реакции при проведении артериальной ПЛНН. Временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой артериальной ПЛНН. Желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакологической группы. Беременность. Прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию. Легочная эмфизема. Прекратить прием. Фотоувеличение. Прекратить лечение. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ*:** Нарушение функции почек. У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут повышаться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. Лечение прекращать. Возобновить терапию, используя низкие дозы, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии. Контроль содержания ионов калия и креатинина — через 2 недели после начала терапии, затем каждые 2 месяца. Триплексам не рекомендуется пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки. Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижении содержания электролитов в плазме крови, у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии или широким лечением с отеками и ацидозом): терапию начинать с низких доз, постепенно их увеличивать. Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса. Наличие исходной гипотензии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии): регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови. После восстановления ОЦК и АД возобновить терапию, используя низкие дозы, либо компоненты препарата в режиме монотерапии. Гипотензия: более частое контроль содержания ионов калия у пациентов пожилого возраста и пациентов с широким лечением. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: контроль содержания ионов калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, нарушением функции почек, пожилого возраста (>70 лет), с сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсберегающих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови. Гипотензия. Группы высокого риска: пациенты пожилого возраста и/или истощенные пациенты, пациенты с широким лечением с отеками и ацидозом, пациенты с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, пациенты с удлиненным интервалом QT. Контроль содержания ионов калия в плазме крови. Возможно развитие полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Содержание ионов калия в плазме крови. Гиперкалиемия: отменить прием диуретических средств и провести исследование функции парашюльковых желез. Реноваскулярная гипертензия. У пациентов со стенозом почечной артерии лечение начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови. Сухой кашель. Атеросклероз. У пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения лечение начинать с низких доз препарата. Гипертонический криз. Хроническая сердечная недостаточность. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью — с осторожностью. У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение начинать с более низких доз и под контролем врача. Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия. С осторожностью — пациентам с обструкцией выносящего тракта левого

желудочка. Пациенты с сахарным диабетом. У пациентов с сахарным диабетом I типа лечение начинать с более низких доз и под медицинским контролем. В течение первого месяца терапии регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови и/или при наличии гликокемии. Этническое различия. Менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы, более высокая частота ангионевротического отека. Хирургическое вмешательство/общая анестезия. Прекратить прием за одну сутки до хирургического вмешательства. Легочная недостаточность. Соблюдать меры предосторожности. Редко на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестазическая желтуха. При прогрессировании синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. При повышении желтухи или значительном повышении активности «печеночных» ферментов прекратить прием. Мочевая кислота. При повышенной концентрации мочевой кислоты в плазме крови может увеличиваться частота возникновения приступов подагры. Пациенты пожилого возраста. Перед началом приема препарата оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. Увеличение дозы проводить с осторожностью. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ*:** Противоположные сочетания. Алкохоля у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Нереконструируемые сочетания. Препараты лития. Алкохоля у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек. Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина. Эстрамустин. Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия. Дантролен (внутривенное введение). Грейфурут или грейфурутовый сок. Сочетания, требующие особого внимания. Блокаторы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе >3 г в сутки. Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь). Калийсберегающие диуретики. Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон). Препараты, способные вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетрациклиды, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника. Сердечные гликозиды. Алюминий. Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4. Ингибиторы цитохрома CYP3A4. Сочетание препаратов, требующее внимания. Трициклические антидепрессанты, нейролептики. Антигипертензивные средства и вазодилаторы. Кортикостероиды, тетрациклиды. Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамида. Средства для общей анестезии. Диуретики (тиазидные и «петлевые»). Гипитины (дизалитин, сакзалитин, ситалитин, ситалитин). Симтоматометрики. Препараты золота. Метформин. Иодосодержащие контрастные вещества. Соли кальция. Циклоспорин. Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин. Симвастатин. Противовирусные средства (риповирин). Прочие взаимодействия. Сиденфил. Циклоспорин. Алюминий/магнийсодержащие антациды. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ*:** Применение препарата Триплексам при беременности противопоказано. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ:** У некоторых пациентов, получающих лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ*:** Возможно возникновение слабости, головокружения, особенно в начале лечения. **ПОСОБНОЕ ДЕЙСТВИЕ*:** Часто: головокружение, головная боль, парестезия, вертиго, сонливость, дисгевзия, нарушения зрения, звон в ушах, ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, артериальная гипотензия и симптомы, связанные с этим, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, кожный зуд, конъюнктивит, сухость во рту, макулопатическая слеза, спазмы мышц, периферические отеки, астения, повышенная утомляемость, онемение. Нечасто: ринит, заложенность, реакции повышенной чувствительности, гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата, гипотензия, анорексия, бессонница, лабильность настроения (включая тревожность), депрессия, нарушение сна, необычные сновидения, повышенная возбудимость, гистезия, тремор, обмороч, диплопия, нарушение аккомодации, кератопатия, конъюнктивит, боль в глазах, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, носовое кровотечение, сухость слизистой оболочки полости рта, изменение ритма дефекации, метеоризм, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, эритема, повышение потовыделения, реакции фоточувствительности, пемфигоид, артрит, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, нуктурия, полиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевина в крови, повышение концентрации креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падение. Редко: повышение аппетита, спутанность сознания, дерматит, миастения, повышенная активность печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, повышенная температура тела, сыпь, зуд, крапивница, ангионевротический отек, отек Квинке, алоpecia, пурпура, изменение цвета кожи, эритема, повышение потовыделения, реакции фоточувствительности, пемфигоид, артрит, артралгия, миалгия, боль в спине, нарушение мочеиспускания, нуктурия, полиурия, болезненное мочеиспускание, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, гинекомастия, боль, боль в грудной клетке, недомогание, озноб, жажда, лихорадка, повышение концентрации мочевина в крови, повышение концентрации креатинина в крови, повышение/снижение массы тела, падение. Очень редко: арганулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, лейкопения, нейтропения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура, гипергликемия, гиперкалиемия, паросмия, гипертонус, периферическая нейропатия, инсульт, возмущение, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, мигрень, Апатия, ажитация, атония, анемия, стенокардия, нарушение ритма сердца (в том числе брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий), инфаркт миокарда, возможно, исключение избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска, развитие или ухудшение течения хронической сердечной недостаточности, ортостатическая гипотензия, асимметричная пневмония, гиперплазия десен, пароксизм, гастрит, ангионевротический отек кишечника, гепатит, холестазическая желтуха, нарушение функции печени, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, керодермия, холодный пот, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Неучтенной частоты: гипотензиями, снижение содержания калия и развитие гипонатриемии, особенно значимое для пациентов, относящихся к группе риска, обморок, экстрапирамидные нарушения, миалгия, нечеткость зрения, полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом), возможно развитие легочной эмфиземы (в случае почечной недостаточности), возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки, удлинение интервала QT на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*:** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*:** Периндоприл — ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). Индапамид относится к производным сульфонамида с мидольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам. Амлодипин — БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов калия в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки. **ФОРМА ВЫПУСКА*:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 5 мг + 0,625 мг + 2,5 мг; 5 мг + 1,25 мг + 5 мг; 10 мг + 1,25 мг + 5 мг; 5 мг + 2,5 мг + 10 мг; 10 мг + 2,5 мг + 10 мг. По 29 или 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробой, содержащий влагопоглощающий гель (силикагель). По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пакетированном с контролем первого вскрытия.

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

Перспективные технологии скрининга нарушений ритма сердца: фокус на мобильные ЭКГ-устройства

Бердников С. В.¹, Бердникова О. А.²

В настоящее время своевременная диагностика пароксизмальной формы фибрилляции предсердий остается важной проблемой. Реальная распространенность фибрилляции предсердий может быть сильно недооценена, в том числе, ввиду ее частого малосимптомного характера. Существующие технологии скрининга пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, включающие Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, не обладают высокой чувствительностью, весьма трудозатратны и не могут быть широко использованы в популяции. В связи с этим, особую актуальность приобретают мобильные медицинские технологии, не требующие визита к врачу. В данной статье представлен обзор современных технологий скрининга нарушений ритма сердца с помощью регистрации одноканальной электрокардиограммы смартфоном и ее последующего анализа с помощью современных математических алгоритмов.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):92–97

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-92-97>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ЭКГ, мобильные технологии, скрининг, смартфон.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹Европейский медицинский центр, Москва; ²Центр амбулаторного диализа 50, Московская область, Россия.

Бердников С. В.* — врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0942-4187, Бердникова О. А. — врач нефролог, ORCID: 0000-0002-7490-8308.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sergey.v.berdnikov@gmail.com

ИИ — ишемический инсульт, ИКМ — имплантируемый кардиальный монитор, РЧА — радиочастотная абляция, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТТМ — транстелефонный монитор, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ — Холтеровское мониторирование.

Рукопись получена 02.06.2018

Рецензия получена 23.07.2018

Принята к публикации 30.07.2018



Perspective technologies for screening heart rhythm disturbances: focus on mobile ECG devices

Berdnikov S. V.¹, Berdnikova O. A.²

Now diagnostics of a paroxysmal form of atrial fibrillation remains an important problem. The real prevalence of atrial fibrillation can be strongly underestimated, including due to its "silent" character. The existing technologies for atrial fibrillation screening including Holter-monitoring have no high sensitivity, difficult and also cannot be widely used in population. In this regard the special relevance by the mobile medical technologies which are not demanding a visit to the doctor is acquired. In this article the overview of modern technologies of screening disturbances of a heart rhythm by means of registration of the single-channel ECG by the smartphone and its subsequent analysis by means of modern mathematical algorithms is provided.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):92–97

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-92-97>

Key words: atrial fibrillation, ECG, mobile technologies, screening, smartphone.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹European medical center, Moscow, Russia; ²Center of ambulatory dialysis 50, Moscow region, Russia.

Berdnikov S. V. ORCID: 0000-0003-0942-4187, Berdnikova O. A. ORCID: 0000-0002-7490-8308.

Received: 02.06.2018 **Revision Received:** 23.07.2018 **Accepted:** 30.07.2018

Важнейшим фактором риска системных эмболий является фибрилляция предсердий (ФП). В частности, риск инсульта при персистенции ФП повышается в 5–6 раз [1]. Тем не менее, точная оценка распространенности ФП в популяции существенно затруднена ввиду сложности детекции пароксизмальной формы аритмии. К тому же, аритмия может носить малосимптомный характер, что еще более затрудняет ее своевременное выявление.

За последние 20 лет диагностические данные, представленные имплантированными кардиостимуляторами и дефибрилляторами, значительно расширили представления об асимптомной ФП. В недавнем исследовании ASSERT было продемонстрировано, что распространенность субклинических пароксизмов пред-

сердной тахикардии у пациентов с имплантированными кардиостимуляторами достигает 10% в течение первых 3 мес. наблюдения. При этом субклинические предсердные тахиаритмии были связаны с повышенным риском развития ФП (ОР 5,56, доверительный интервал 95% (ДИ), 3,78–8,17, $p < 0,001$), а также повышали риск ишемического инсульта (ОР 2,49, 95% ДИ, 1,28–4,85, $p = 0,007$) [2]. По данным других авторов, треть пациентов с пароксизмальной формой ФП не знают о наличии аритмии ввиду ее малосимптомного характера [3]. Несмотря на то, что точность диагностики аритмии с помощью имплантированных устройств очень высока, их использование ограничено пациентами с клиническими показаниями для имплантации дефибриллятора или кардиостимулятора.

Несвоевременность выявления пароксизмальной формы ФП значительно увеличивает риск ишемического инсульта. Недавний мета-анализ данных 5038 пациентов в 32 исследованиях продемонстрировал, что в среднем у 11% пациентов ФП диагностируется после состоявшегося ишемического инсульта [4]. Последнее исследование распространенности ФП у пациентов с ишемическим инсультом также подтвердило факт частой несвоевременной диагностики аритмии: у 8,1% пациентов ФП была выявлена после ишемического инсульта [5]. Лечение оральными антикоагулянтами снижает риск ишемического инсульта на 64-70% [6], однако соблюдение клинических рекомендаций по лечению остается важной организационной проблемой. В представленном исследовании было показано частое отсутствие адекватной антитромботической терапии у пациентов с ФП и наличием 2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc. Из 31428 пациентов только 16,2% предъявили рецепт на антикоагулянт в аптеке в течение 6 мес. до инсульта, и только 35% выживших получали антикоагулянт в течение первых 3 мес. после выписки из стационара [5].

Реальная распространенность пароксизмальной формы ФП у лиц, перенесших ишемический инсульт, может быть еще выше. Отчасти это подтверждается верификацией ФП у пациентов после криптогенного инсульта. Да и доля криптогенного инсульта среди всех типов инсульта остается неоправданно высокой (20-40%), что во многом отражает факт сложности выявления “тихих” пароксизмов аритмии [7]. Это было доказано в последних исследованиях по сравнительной оценке диагностической точности имплантированных кардиальных мониторов.

Имплантируемый кардиальный монитор — подкожное устройство, зашивающееся в левую грудную область, которое способно к непрерывному контролю аритмии. Однако в отличие от предсердного электрода кардиостимулятора, имплантируемые кардиальные мониторы не регистрируют эндокардиальную предсердную активность напрямую. Предсердные аритмии диагностируются и классифицируются специализированным алгоритмом. Этот алгоритм анализирует нерегулярность последовательных интервалов R-R по минимальному временному промежутку (2-4 мин), классифицируя аритмии на основании различий между последовательными интервалами R-R. Чувствительность и специфичность этих мониторов ограничена посторонним шумом (например, мышечной дрожью), частыми предсердными или желудочковыми экстрасистолами или выраженной синусовой аритмией. По сути, эти устройства обладают высокой чувствительностью (>95%) в обнаружении предсердных аритмий, при этом их специфичность не является полностью удовлетворяющей [8]. Кроме того, их широкому распространению препятствует высокая стоимость устройств и инвазивный характер диагностики.

Использование имплантируемых кардиальных мониторов в исследовании с включением 441 пациента с криптогенным инсультом обнаружило ФП в 8,9% случаев (19 пациентов) против 1,4% (3 пациента) при стандартном мониторинге ЭКГ (ОР 6,4; 95% ДИ, 1,9-21,7; p<0,001) [9]. Через 12 мес. ФП диагностировалась у 12,4% пациентов в группе с имплантированными кардиальными мониторами (29 пациентов) против 2,0% пациентов в контрольной группе (4 пациента) (ОР 7,3; 95% ДИ, 2,6-20,8; p<0,001). Среднее время от рандомизации до обнаружения ФП составило 84 дня в группе имплантированных кардиальных мониторов и 53 дня в контрольной группе. В течение 12 мес. 121 ЭКГ, 32 суточных холтеровских монитора и 1 рекордер событий потребовались, чтобы идентифицировать ФП у 4 пациентов в контрольной группе. Первый эпизод ФП был бессимптомным у 23 из 29 пациентов, рандомизированных в группу имплантированных кардиальных мониторов (79%) и у 2 из 4 пациентов в контрольной группе (50%). В течение 12 мес. ишемический инсульт или ТИА произошли у 15 пациентов (7,1%) в группе имплантированных устройств и у 19 (9,1%) контрольной группы. Наиболее распространенными нежелательными явлениями, связанными с имплантированными кардиальными мониторами, были инфекция (3 пациента (1,4%)), боль (3 случая (1,4%)) и раздражение или воспаление (4 случая (1,9%)). Имплантированные кардиальные мониторы оставались не извлеченными у 96,6% пациентов в течение 12 мес. исследования.

Стоит отметить, что даже в контексте предшествующей тромбоэмболии клиническая значимость коротких асимптомных пароксизмов ФП остается до конца не выясненной. С этой целью ряд исследователей попытались идентифицировать пороговую продолжительность ФП, связанную с неблагоприятными клиническими исходами. Результаты проведенных исследований оказались противоречивыми. Пороговая длительность пароксизмов ФП, способных спровоцировать тромбоэмболию, варьировала от 5 мин (ОР 2,8 для инсульта или смерти) до 24 ч (ОР 3,1 для тромбоэмболии) [10, 11]. Большинство исследователей сообщают о клинической значимости пароксизмов ФП, длящихся более 6 мин [2]. Ежедневная длительность всех пароксизмов ФП более 3,8 ч связана с 9-кратным увеличением риска инсульта [12].

В последних клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов впервые сделан акцент на важность скрининга ФП, в том числе, с помощью современных мобильных приложений (класс I, уровень B) [6]. Эта рекомендация была сделана на основании результатов целого ряда исследований, проведенных в последние годы. Известно, что привычные медицинские технологии (в том числе Холтеровское мониторирование ЭКГ) не являются высокочувствительными в выявлении пароксизмальной формы аритмии и не подходят для широкого



Рис. 1. Интерфейс российского ЭКГ-регистратора CardioQVARK.

скрининга. Это обусловлено, в том числе, их высокой стоимостью для скрининговых программ и неудобством для пациента. Потому особую актуальность приобретают медицинские технологии, основанные на мобильном программном обеспечении, доступном в App Store или Google Play.

За прошлые 5 лет были разработаны связанные со смартфоном устройства ЭКГ-регистрации. Существует несколько подобных устройств, прошедших клиническую апробацию или получающих одобрение регуляторных органов в настоящее время: Kardia (Alivecor, Inc., США), Zenicor-EKG (Zenicor, Швеция), CardioQVARK (Россия). Это переносные устройства регистрации ЭКГ, как правило, совмещенные со смартфоном (CardioQVARK, Alivecor) (рис. 1).

Чтобы записать одноканальную ЭКГ, пользователь помещает 1 палец левой руки и 1 палец правой руки на электроды, интегрированные со смартфоном. Пользователь поддерживает контакт с электродами в течение, по крайней мере, 30 сек. Рекомендуется ежедневная регистрация ЭКГ, или каждый раз, когда есть неритмичное/учащенное сердцебиение.

После того, как только устройство зарегистрировало ЭКГ, данные отправляются в облачное хранилище, где проводится оценка уровня шумов в сигнале и предварительная фильтрация помех, обнаружение QRS-комплексов ЭКГ и измерение RR-интервалов, распознавание нарушений сердечного ритма, расчёт показателей variability сердечного ритма. Пользователь также может отправить запись непосредственно работнику здравоохранения, например, врачу общей практики, чтобы подтвердить точность выявления аритмии. С помощью приложения можно создать PDF-версию, которая может быть распечатана и представлена врачу на визите (рис. 2).

В последние годы были проведено несколько важных исследований, посвященных изучению диагностической точности мобильных регистраторов одноканальной ЭКГ. Первая работа, посвященная данной теме, была опубликована в 2013г. Lau J, et al. выполнили оценку диагностической точности смартфон-кардиомонитора у 313 пациентов с асимптомной ФП [13]. Чувствительность iPhone ЭКГ в этом исследовании составила 97,2% (106/109; 95% ДИ 92,2-99,4%). Зарегистрированы один ложно-отрицательный и 5 ложно-положительных результатов, которые были связаны или с малой амплитудой зубцов P в I стандартном отведении или с частой предсердной эктопией.

Первое скрининговое исследование с использованием iPhone ЭКГ было проведено в Австралии в 2014г. В этом исследовании изучалась распространенность ФП у посетителей 10 аптек в разных районах Сиднея. Всего было включено 1000 клиентов аптек в возрасте ≥ 65 лет (в среднем 76 ± 7 лет, 44% мужчин). При покупке лекарств посетителю предлагалась запись ЭКГ в течение 1 мин с помощью устройства AliveCor. После регистрации ЭКГ данные передавались на безопасный сервер и интерпретировались кардиологом. В случае выявления фибрилляции предсердий, информация передавалась врачу общей практики, к которому был "прикреплен" пациент. Впервые выявленная ФП обнаружена в 1,5% (95% ДИ, 0,8-2,5%); средний возраст 79 ± 6 лет, у всех $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$. Распространенность ФП составила 6,7% (67/1000). Автоматизированный алгоритм iECG показал чувствительность 98,5% (ДИ, 92-100%) и специфичность 91,4% (ДИ, 89-93%) для обнаружения ФП [14].

В другом исследовании изучались возможности iPhone ЭКГ в обнаружении других нарушений ритма и проводимости сердца (помимо ФП). Были сформированы 3 группы участников исследования: спортсмены ($n=123$), молодые здоровые люди ($n=128$) и пациенты кардиологической клиники ($n=130$). Средний возраст в группах составил 19 лет для спортсменов, 25 лет для молодых здоровых взрослых и 59 лет для пациентов кардиологической клиники. У всех участников исследования вначале регистрировалась одноканальная ЭКГ с помощью смартфона, после чего снималась стандарт-



Рис. 2. Выявление желудочковой и предсердной экстрасистолии на фоне нарушения проведения по одной из ножек пучка Гиса с помощью мобильного ЭКГ-регистратора.

ная 12-канальная ЭКГ. Оценка ЭКГ проводилась двумя электрофизиологами. Как смартфон, так и стандартные электрокардиограммы обнаружили предсердный ритм, предсердные тахикардии, атриовентрикулярные блокады, блокаду ножек пучка Гиса с равной точностью. Чувствительность колебалась от 72% (блокада ножек пучка Гиса) до 94% (ФП). Специфичность была выше 94% для обоих методов [15].

В 2015г впервые были изучены возможности смартфон-ЭКГ мониторинга у пациентов после радиочастотной абляции (РЧА). В исследование были включены 55 человек (средний возраст составил 60 лет), которым была проведена РЧА в связи с пароксизмальной формой ФП [16]. Участникам исследования предоставили регистратор одноканальной ЭКГ, встраиваемый в смартфон и традиционный транстелефонный монитор (ТТМ), а также попросили использовать их одновременно, когда отмечались симптомы учащенного и/или неритмичного сердцебиения. ТТМ — устройство записи ЭКГ, используемое для контроля сердечного ритма за пределами больницы. Это устройство использует телефонную линию для передачи информации лечащему врачу. Два электрофизиолога независимо интерпретировали одноканальные ЭКГ, полученные с помощью обоих методов регистрации. Смартфон-ЭКГ продемонстрировал 100% чувствительность (46/46; 95% ДИ 92,3–100) и 97,0% специфичность (328/338; 95% ДИ 94,6–98,5), со статистической величиной Каппа 0,82. При этом, 92% пользователей

предпочли смартфон-регистратор ЭКГ, сославшись на удобство использования. Электрофизиологи, ответственные за интерпретацию ЭКГ, сообщили, что в 12,7% (7) случаях ЭКГ на смартфонах легче интерпретировались, по сравнению с записями ТТМ; в 72,7% (40) интерпретировались так же легко, как записи ТТМ; и в 14,6% (8) смартфон-ЭКГ уступали качеству ТТМ-регистрации.

Цель недавнего популяционного исследования STROKESTOP состояла в том, чтобы определить распространенность ранее не диагностированной ФП среди 75–76-летних жителей Швеции [17]. Половина населения в двух шведских регионах данной возрастной группы была приглашена в программу скрининга (13331 жителей). Участниками исследования стали 7173 (53,8%) жителей, которые ежедневно регистрировали одноканальную ЭКГ с помощью устройства Zinikor в домашних условиях на протяжении более 2 нед. У 218 (3,0%) человек впервые была выявлена ФП (95% ДИ 2,7–3,5%), при этом, у 37 человек — при первой регистрации ЭКГ (0,5% проверенного населения). В целом, распространенность ФП составила 12,3%, из них 149 человек (2,1%, ДИ 1,8–2,4%) с количеством баллов по шкале CHA₂DS₂VASc ≥ 2 не принимали антикоагулянты. Данное исследование еще раз продемонстрировало широкую распространенность не диагностированной ФП, с одной стороны, и перспективы снижения тромботического риска при своевременном начале антикоагулянтной терапии, с другой.



Рис. 3. Детекция ФП мобильным устройством ЭКГ-регистрации.

Безусловно, наиболее приемлемым диагностическим алгоритмом является тот, который способен не только выявлять проблему, но и выявлять ее максимально рано. В недавнем рандомизированном 12-месячном исследовании RENEARSE-AF проводилось сравнение рутинной практики амбулаторного наблюдения за пациентами и стратегии амбулаторного контроля одноканальной ЭКГ с помощью устройства AliveCor Kardia у больных старше 65 лет и наличием ≥ 2 факторов риска инсульта (CHADS-VASc) [18]. Первичной конечной точкой являлось время до выявления ФП. Также оценивались клинические события в группе и общая стоимость изучаемых подходов ведения больных. Участники группы iECG проводили измерения дважды в нед. (плюс дополнительная регистрация ЭКГ, если есть ощущение учащенного сердцебиения) на протяжении более чем 12 мес. Данные передавались на безопасный сервер, где проводилась автоматическая идентификация аритмии, после которой результаты оценивались кардиологом или электрофизиологом. За 12 мес. наблюдения в группе iECG было диагностировано 19 случаев ФП, в то время как в группе стандартного амбулаторного наблюдения выявлено 5 случаев аритмии (ОР 3,9; 95% ДИ 1,4-10,4; $p=0,007$). Время до диагностики ФП было достоверно меньшим в группе iECG. Стоимость одной детекции ФП составила 10780\$ (8255£). Большинство пациентов было удовлетворено устройством, сочтя его простым в использовании. Таким образом, представленный

подход с использованием амбулаторной регистрации ЭКГ оказался гораздо более точным в диагностике ФП у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с их стандартным амбулаторным наблюдением.

Перспективность мобильных устройств в скрининге нарушений сердечного ритма привлекает крупных игроков рынка мобильных технологий. В декабре 2017г Apple запустила свое первое медицинское исследование Apple Heart Study с использованием часов Apple Watch [19]. Как сообщается в пресс-релизе, часы Apple имеют встроенный датчик измерения сердечного ритма на основе технологии фотоплетизмометрии. Часы измеряют пульс при помощи зеленых светодиодов и источников света, расположенных на задней крышке. Затем, с помощью программных алгоритмов, часы Apple Watch выделяют сердцебиение на фоне другого шума. В рамках исследования, которое будет проводиться при участии Медицинской школы Стэнфордского университета, будут тестироваться алгоритмы определения нерегулярного сердечного ритма. В случае выявления нарушения ритма сердца, участники исследования будут проконсультированы врачом-исследователем и пройдут 7-дневное Холтеровское мониторирование ЭКГ с помощью устройства ePatch. При этом, пользователи, страдающие какими-либо сердечно-сосудистыми заболеваниями, участвовать в исследовании не будут. Это позволит шире взглянуть на реальную распространенность нарушений ритма сердца в популяции.

В ближайшем будущем ожидаются революционные изменения в скрининге нарушений ритма сердца. Это произойдет вследствие того, что нейронные сети и программные алгоритмы уже сейчас выявляют огромный спектр нарушений ритма сердца лучше, чем кардиолог или электрофизиолог. В 2017г группа исследователей Стенфордского университета в своей работе показали возможности 37-слойной нейронной сети в выявлении различных аритмий, а также ее способность к самообучению [20]. Особенностью представленного алгоритма является оценка не только амплитуды зубцов, волн и длительности интервалов, но и частотные характеристики ЭКГ, что позволяет использовать одноканальную ЭКГ для диагностики нарушений сердечного ритма. Это является новым подходом в интерпретации ЭКГ и создает предпосылки для более точной диагностики нарушений ритма и проводимости. Ежегодно в мире регистрируется более 300 млн ЭКГ. Применение программных алгоритмов описания ЭКГ позволит сэкономить значительное время работы электрофизиологов и кардиологов, а также сократить число ошибочных диагнозов. Кроме того, современные технологии записи и интерпретации ЭКГ совместно со снижением цены на ЭКГ-регистраторы позволят широко использовать ЭКГ как диагностический инструмент в местах, где доступ к кардиологу ограничен (рис. 3).

Рынок мобильных медицинских технологий (mHealth) продолжает быстро увеличиваться во всем

мире. В настоящее время почти 35% населения планеты используют смартфон, и это число, как ожидают, увеличится приблизительно до 50% к 2020г. К концу 2018г 65% взаимодействий с медицинскими учреждениями произойдут посредством мобильных устройств [21]. Приблизительно 80% врачей уже используют смартфоны и медицинские приложения в повседневной клинической практике, при этом, 72% — на регулярной основе. Глобальный рынок телемедицины (программное обеспечение) в 2016г составил \$8,92 млрд и к 2025г возрастет до \$50,35 млрд по прогнозам Deloitte [21]. Ожидается, что цифровая революция может сэкономить \$300 млрд в год, особенно, в области хронических болезней [22].

Мобильные устройства регистрации ЭКГ просты в использовании, атравматичны, электрически безопасны и могут использоваться по требованию. Они не увеличивают риск инфекции, не носятся на теле и более дешевы по сравнению с имплантируемыми кардиальными мониторами. Мобильные регистраторы ЭКГ не требуют обученных работников системы здравоохранения или специализированной палаты, чтобы установить устройство. Потому мобильные технологии могут быть более приемлемой альтернативой для длительного ЭКГ-наблюдения у пациентов с подозрением на пароксизмальные нарушения сердечного ритма.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Romero JR, Wolf PA. Epidemiology of stroke: legacy of the Framingham Heart Study. *Glob Heart*. 2013;8:67-75. doi:10.1016/j.gheart.2012.12.007.
- Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012;366:120-9. doi:10.1056/NEJMoa1105575.
- Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2012;110:270-6. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.021.
- Kishore A, Vail A, Majid A, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:520-6 doi:10.1161/STROKEAHA.113.003433. Epub 2014 Jan 2.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, et al. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2599-605. doi:10.1161/STROKEAHA.114.006070. Epub 2014 Jul 17.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1-e88. doi:10.1093/ejcts/ezw313.
- Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:502-8. doi:10.1159/000210433.
- Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, et al. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Apr;3(2):141-7. doi:10.1161/CIRCEP.109.877852. Epub 2010 Feb 16.
- Sanna T, Diener HC, Passman RS, et al. Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2014;370:2478-86. doi:10.1056/NEJMoa1313600.
- Glotzer T, Daoud E, Wyse D, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:474-80. doi:10.1161/CIRCEP.109.849638.
- Capucci A, Santini M, Padeletti L, et al. Monitored atrial fibrillation duration predicts arterial embolic events in patients suffering from bradycardia and atrial fibrillation implanted with antitachycardia pacemakers. *J. Am.Coll.Cardiol*. 2005;46:1913-20. doi:10.1016/j.jacc.2005.07.044.
- Shanmugam N, Boerdlein A, Proff J, et al. Detection of atrial highrate events by continuous home monitoring: clinical significance in the heart failure — cardiac resynchronization therapy population. *Europace*. 2012;14:230-7. doi:10.1093/eurpace/eur293.
- Lau J, Lowres N, Neubeck L, et al. iPhone ECG application for community screening to detect silent atrial fibrillation: a novel technology to prevent stroke. *International Journal of Cardiology*. 2013 Apr 30;165(1):193-4. doi:10.1016/j.ijcard.2013.01.220. Epub 2013 Mar 7.
- Lowres N, Neubeck L, Salkeld G, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost*. 2014 Jun;111(6):1167-76. doi:10.1160/TH14-03-0231. Epub 2014 Apr 1.
- Haberman ZC, Jahn RT, Bose R, et al. Wireless smartphone ECG enables large-scale screening in diverse populations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 May;26(5):520-6. doi:10.1111/jce.12634. Epub 2015 Mar 19.
- Tarakji KG, Wazni OM, Callahan T, et al. Using a novel wireless system for monitoring patients after the atrial fibrillation ablation procedure: the iTransmit study. *Heart Rhythm*. 2015 Mar;12(3):554-9. doi:10.1016/j.hrthm.2014.11.015. Epub 2014 Nov 18.
- Svennberg E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass screening for untreated atrial fibrillation: the STROKESTOP study. *Circulation*. 2015 Jun 23;131(25):2176-84. doi:10.1161/circulationaha.114.014343. Epub 2015 Apr 24.
- Halcox J, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the Alivecor Heart Monitor to screen for atrial fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation*. 2017 Nov 7;136(19):1784-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030583. Epub 2017 Aug 28.
- Apple Heart Study team. 2018. <https://www.apple.com/watch/apple-heart-study/>
- Rajpurkar P, Hannun A, Haghpanahi M, et al. Cardiologist-level arrhythmia detection with convolutional neural networks. <https://stanfordmlgroup.github.io/projects/ecg/>
- Deloitte. 2018 Global life sciences and health care outlooks. What trends will impact the patient's journey of care in the year ahead? <https://www2.deloitte.com/global/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/global-life-sciences-health-care-outlooks.html#>
- Newman D. Top five digital transformation trends in health care. <https://www.forbes.com/sites/danielnewman/2017/03/07/top-five-digital-transformation-trends-in-healthcare/#3932574f2561>.

Предсказательная ценность модели расчета эхокардиографических показателей у здоровых пациентов

Соколов А. А., Солдатенко М. В., Сморгон А. В.

Цель. Разработка модели расчета предсказанных значений основных показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов различного возраста и ростовых показателей.

Материал и методы. В исследование включили 10604 практически здоровых пациента в возрасте от 1 дня до 65 лет. Среди них 5726 (54%) женского пола. Всем пациентам проводили, помимо общеклинического исследования, ЭхоКГ с измерением стандартных показателей согласно рекомендациям американского общества эхокардиографии. Измеряли площадь поверхности тела (ППТ). Проводили подбор регрессионной модели, которая наиболее адекватно связывает значения ЭхоКГ-показателей и ростовые значения.

Результаты. Все ЭхоКГ-параметры показали значимую корреляцию с ППТ. Для получения более однородных когорт, пациентов разделили на четыре группы. Выделили новорожденных и взрослых. Группу детей разделили дополнительно по ППТ, на $<0,3 \text{ м}^2$ и $>0,3 \text{ м}^2$. Вычисленные уравнения регрессии оказались достоверными в обоих случаях — до и после разделения. Сравнение дисперсий остатков продемонстрировало лучшую зависимость у разделенных групп. При разделении также значительно увеличилась точность прогноза.

Заключение. Предложенные математические модели релевантно предсказывают нормальные значения переменных. Метод хорошо подходит для расчета Z-индекса основных ЭхоКГ-показателей.

Ключевые слова: эхокардиография, аллометрия, нормализация, Z-индекс.

Конфликт интересов: не заявлен.

НИИ Кардиологии Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Соколов А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0513-9012, Солдатенко М. В.* — к.м.н., н.с. отдела ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9886-0695, Сморгон А. В. — м.н.с. отдела ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6531-7223.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): able99@mail.ru

ППТ — площадь поверхности тела, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 09.04.2018

Рецензия получена 27.04.2018

Принята к публикации 11.05.2018



Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):98–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-98-102>

Predictive validity of the model for calculating of echocardiographic parameters in healthy patients

Sokolov A. A., Soldatenko M. V., Smorgon A. V.

Aim. Development of a model for calculating of predicted values of key echocardiography (EchoCG) parameters in patients of different ages and stature-weight values.

Material and methods. The study included 10604 apparently healthy patients aged from 1 day to 65 years; 5726 (54%) of them are female. In addition to the general clinical study, all patients underwent EchoCG with the measurement of standard indicators as recommended by the American Society of Echocardiography. We measured body surface area (BSA) and selected a regression model, which most adequately links the values of the EchoCG parameters and stature-weight values.

Results. All EchoCG parameters showed a significant correlation with BSA. The patients were divided into four groups to receive more homogeneous cohorts. We have identified newborns and adults. A group of children was additionally divided according to BSA, by less than $0,3 \text{ м}^2$ and more than $0,3 \text{ м}^2$. The calculated regression equations were reliable in both cases — before and after separation. Comparison of dispersion excesses showed a better dependence among the separated groups. The separation also significantly increased the prediction accuracy.

Conclusion. The proposed mathematical models relevantly predict the normal values of variables. The method is well suited for calculating the Z-index of main EchoCG parameters.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):98–102

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-98-102>

Key words: echocardiography, allometry, normalization, Z-index.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Tomsk National Research Medical Center of RAS, Tomsk, Russia.

Sokolov A. A. ORCID: 0000-0003-0513-9012, Soldatenko M. V. ORCID: 0000-0002-9886-0695, Smorgon A. V. ORCID: 0000-0002-6531-7223.

Received: 09.04.2018 Revision Received: 27.04.2018 Accepted: 11.05.2018

В эхокардиографии (ЭхоКГ) стандартные измерения линейных, объемных, фазовых показателей четко определены. Величины нормальных значений размеров камер, диаметров сосудов, объемов определены соответствующими рекомендациями [1, 2].

Вместе с тем, существуют определенные проблемы, связанные с отсутствием четких критериев “нормальности” величин рассчитываемых показателей, иначе говоря, четких границ патологических

значений. Определение аномального измерения позволяет оценить влияние заболевания на величину структуры, определить, когда может потребоваться вмешательство, и контролировать эффект вмешательства [3].

В детской кардиологической практике количественные измерения являются важнейшей частью клинической оценки. ЭхоКГ-исследование является неотъемлемым и часто обобщающим у большинства

обследуемых детей, а решения о проведении катетерных или хирургических вмешательств основаны практически исключительно на ЭхоКГ находках [4].

Если у взрослых пациентов обычно говорят о выпадающих значениях ультразвуковых показателей из нормальных пределов, то у детей эта практика не работает, т.к. нормальные значения у детей различны в возрастные периоды и более всего определяются росто-весовыми показателями [4].

В основном, применяются номограммы, основанные на уравнениях регрессии между антропометрическими данными (чаще всего используется площадь поверхности тела (ППТ)) и диаметрами сосудов, поперечниками левого и правого желудочков [1].

Однако определение “наилучшей зависимости” зависит от нахождения наилучшего математического соответствия для данных, и можно считать доказанным факт, что соотношение между размером части тела (например, диаметром сердечного клапана) и суррогатным маркером общего размера тела (ППТ) редко является простым линейным [5, 6].

К тому же, метод зависимости не учитывает аллометрического характера онтогенеза, в результате которого развитие в определенные периоды происходит неравномерно и диспропорционально [7].

В связи с этим, по-прежнему остается актуальной проблема разработки расчета предсказанных величин ЭхоКГ-показателей.

Наша цель состояла в выявлении наиболее релевантной аллометрической модели, связывающей значения измерений с росто-весовыми показателями для предсказания нормальных ЭхоКГ-величин.

Материал и методы

Обследовали 10604 практически здоровых лиц в возрасте от 1 дня до 65 лет.

Всем пациентам проводилось физикальное исследование и регистрация электрокардиограммы. Основным методом исследования была ЭхоКГ в стандартных режимах, согласно рекомендациям американского общества эхокардиографии [3]. ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковых системах EnVisor C HD и iE-33 (Philips), использовались секторальные фазированные датчики с частотой 7-12, 3-8 МГц и 2-4 МГц. Протокол включал мультипозиционное исследование с положением пациента на левом боку или спине. Изображения оптимизировались для получения четких границ эндокарда. Результаты всех исследований обрабатывались в интерактивном режиме, а изображения архивировались в цифровой форме. Объемы и линейные размеры камер сердца оценивали с использованием двухмерной ЭхоКГ, для вычисления объема применяли метод Симпсона (Simpson). Все исследования выполнены 2 специалистами с межисследовательской ошибкой менее 5%.

В исследование не включали пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с неоптимальной визуализацией в парастернальной и апикальной позициях.

Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согласия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

ППТ рассчитывали по методу Наускок. Все цифровые данные обработаны с использованием стандартного пакета статистических программ.

Связь между ЭхоКГ величинами, росто-весовыми показателями и возрастом проанализировали с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для проверки нормальности остатков использовали тесты Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Также проводили графический анализ стандартизованных остатков. Кроме того, проводили расчет точности прогноза по формуле: $(1 - \text{средне-квадратическое отклонение ошибки прогнозной модели}) * 100\%$.

Результаты

Измеряли основные ЭхоКГ-показатели у 10604 пациентов, которые соответствовали критериям включения и имели оптимальные изображения для валидных измерений. Из числа обследуемых 54% женского пола.

Как и ожидалось, мы получили выраженную высоко значимую зависимость всех ЭхоКГ-показателей от ППТ.

В дальнейшем, при анализе полученных данных, для создания однородных когорт, приняли решение разделить обследованных пациентов.

Выделили пациентов новорожденного возраста (до 28 дней) в отдельную группу, т.к. организм новорожденных испытывает крупные изменения кровообращения в связи с переходом от плацентарного к легочному дыханию. Он включает аэрирование легких и заметное увеличение циркуляции легких, постепенное закрытие плацентарного кровообращения, вызванное сужением двух пупочных артерий [8]. Происходит закрытие артериального протока и овального окна. Удаление низкорезистивного плацентарного ложа из системного кровообращения при рождении увеличивает системное сосудистое сопротивление. В дальнейшем продолжают значимые структурные изменения, связанные с перестройкой системы кровообращения, происходит уменьшение конечно-систолического, конечно-диастолического и ударного объемов [9, 10].

Также в отдельную группу выделили пациентов старше 18 лет.

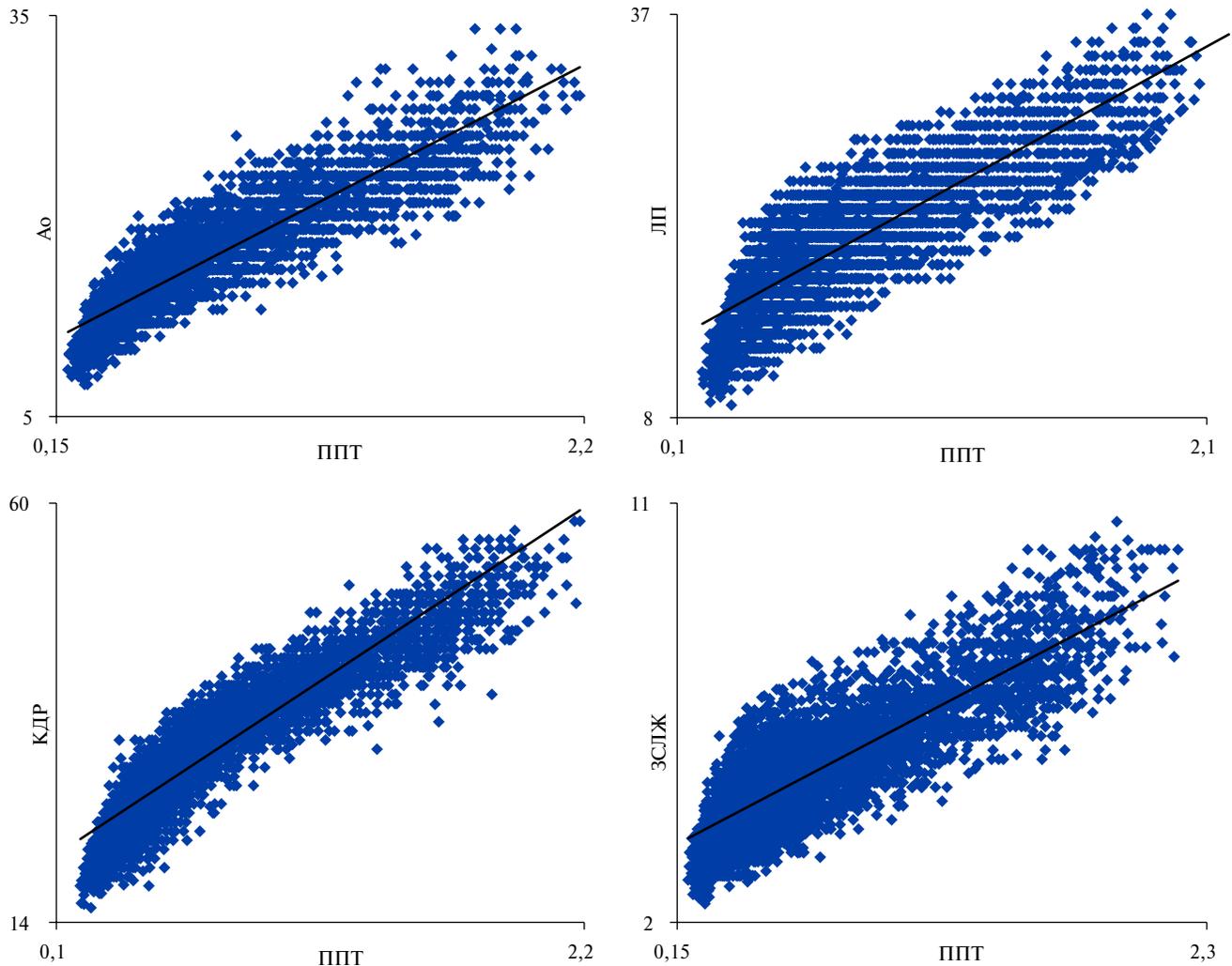


Рис. 1. Графики взаимосвязей значений ЭхоКГ показателей и ППТ (m^2).

Сокращения: Ao — диаметр восходящей аорты, мм, ЛП — передне-задний размер левого предсердия в парастернальной позиции, мм, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, мм, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, мм.

Затем, при анализе построенных графических зависимостей показателей ЭхоКГ от ППТ, обратили внимание, что величины измерений у детей с небольшими антропометрическими данными не соответствуют общему тренду зависимости в виде отклонения от графической кривой. При переходе в более крупные значения ППТ у всех показателей существует точка перелома, соответствующая значению $0,3 m^2$. Зависимости представлены на рисунке 1.

Для создания более пригодных математических моделей зависимости мы разделили группу на две части по ППТ: $<0,3 m^2$ и $>0,3 m^2$. Таким образом получили четыре подгруппы пациентов, охватывающие всех возможных обследуемых: новорожденные, с ППТ $<0,3 m^2$, ППТ $>0,3 m^2$ и взрослые. Затем в подгруппах вычисляли уравнения регрессии для каждого эхокардиографического показателя. Подбирали

наилучшую зависимость, моделируя корреляцию с ростом, весом, ППТ. В результате, лучшую связь все переменные показали с ППТ.

Провели статистический анализ исходной совокупности и полученных разделением значения ППТ менее $0,3 m^2$ и более $0,3 m^2$, а также новорожденных и взрослых. По результатам проведенного регрессионного анализа корреляции были достоверны в обоих случаях — общей группы и полученных разделением. При сравнении дисперсий остатков получили, что сумма дисперсий остатков четырех подгрупп меньше, чем дисперсия общей группы и свидетельствовала о достижении лучшей зависимости в результате разделения на группы.

Таким образом, всех пациентов разделили на четыре разнородные группы: новорожденные, с ППТ $<0,3 m^2$, ППТ $>0,3 m^2$ и взрослые. Для каждой группы

Таблица 1

Зависимость основных ЭхоКГ величин (уравнения регрессии) в выделенных подгруппах

	Новорожденные (n=1386)	ППТ <0,3 м ² (n=331)	ППТ >0,3 м ² (n=8477)	Взрослые (n=410)
Ао	4,251+21,445 ППТ; r=0,46	3,647+23,283 ППТ; r=0,45	8,668+9,224 ППТ; r=0,89	11,068+8,083 ППТ; r=0,49
КДР	10,933+37,453 ППТ; r=0,50	15,923+22,640 ППТ; r=0,38	19,95+17,775 ППТ; r=0,92	28,505+11,229 ППТ; r=0,56
КДО	-1,681+33,074 ППТ; r=0,68	-0,879+35,032 ППТ; r=0,68	-9,177+57,982 ППТ; r=0,97	-28,00+68,373 ППТ; r=0,7
ЛП	6,326+28,126 ППТ; r=0,50	10,106+15,576 ППТ; r=0,33	13,081+10,005 ППТ; r=0,84	8,759+12,365 ППТ; r=0,60
ЛП объем	-0,788+17,326 ППТ; r=0,47	0,079+12,573 ППТ; r=0,33	-2,834+21,536 ППТ; r=0,91	-29,88+39,237 ППТ; r=0,65
ПП объем	-0,984+22,126 ППТ; r=0,42	0,072+12,539 ППТ; r=0,29	-3,530+22,662 ППТ; r=0,89	-34,64+40,668 ППТ; r=0,61
ПЖ	5,420+21,430 ППТ; r=0,38	7,887+5,972 ППТ; r=0,1	9,006+5,761 ППТ; r=0,69	6,151+7,657 ППТ; r=0,37
МЖП	2,128+9,152 ППТ; r=0,42	3,7406+2,488 ППТ; r=0,22	3,6626+2,816 ППТ; r=0,82	2,967+3,280 ППТ; 0,54
ЗСЛЖ	2,091+6,789 ППТ; r=0,41	1,9127+6,787 ППТ; r=0,19	3,2978+2,746 ППТ; r=0,87	2,387+3,302 ППТ; r=0,58
ММЛЖ	-2,054+60,990 ППТ; r=0,62	-0,119+60,083 ППТ; r=0,58	-10,12+79,478 ППТ; r=0,93	-81,87+125,74 ППТ; r=0,74
ЛА	6,079+15,026 ППТ; r=0,41	4,212+20,506 ППТ; r=0,35	9,020+9,885 ППТ; r=0,92	13,240+7,028 ППТ; r=0,58

Примечание: во всех регрессионных уравнениях уровень значимости составил от 0,001 до 0,01.

Сокращения: r — коэффициент корреляции, Ао — диаметр восходящей аорты, мм, ЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, мм, КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка, мл, КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка, мм, ЛА — диаметр легочной артерии, мм, ЛП — передне-задний размер левого предсердия в парастеральной позиции, мм, ЛП объем — объем левого предсердия, мл, МЖП — толщина межжелудочковой перегородки, мм, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, г, ПЖ — передне-задний размер правого желудочка в парастеральной позиции, мм, ПП объем — объем правого предсердия, мл.

рассчитали соответствующие уравнения регрессии, которые позволяют вычислить прогнозируемые значения показателей. Уравнения регрессии представлены в таблице 1.

Для проверки точности прогнозирования разработанных моделей дополнительно обследовали 410 практически здоровых людей различного возраста. У всех исследуемых ЭхоКГ-величин повысилась точность прогноза, в среднем на 10,6%. Попытка дополнительного разделения по половому признаку не позволила получить более значимые зависимости.

Обсуждение

Целью этого исследования было изучение взаимосвязи между ЭхоКГ показателями и ППТ для получения и проверки аллометрической модели, которая может быть использована для разработки предсказательных значений величин ЭхоКГ.

Относительный рост сердечных структур по отношению к соматическому росту чрезвычайно важен, и эта связь известна как кардиоваскулярная аллометрия [6]. Наиболее часто встречающаяся связанная проблема — переоценка исследуемых показателей у индивидуумов с малыми росто-весовыми показателями, и, наоборот — недооценка у крупных пациентов. Идентификация корректной аллометрической связи и модели для измерений сердечно-сосудистой структуры имеет решающее значение для ее интерпретации и клинического применения.

Изменяемая дисперсия при различных размерах тела (гетероскедастичность) означает важность включения достаточного количества пациентов с экстремальными размерами тела. Поэтому для получения статистической уверенности как в среднем, так и в его

стандартном отклонении, мы намеренно использовали большой размер выборки, особенно, при оценке пациентов по широкому диапазону размеров тела.

Значение точки перелома 0,3 м² обеспечило лучший компромисс для подгонки моделей. Выделив четыре группы из общей когорты пациентов, мы получили регрессионные модели, которые лучше согласовывались с данными, т.к. имели меньшие величины остатков, что выражалось в снижении их дисперсии.

Проверка точности прогноза подтвердила его увеличение в случае предлагаемого метода с выделением новорожденных, взрослых и шкалирования ППТ для поиска лучшей зависимости. Модель мы сочли наиболее оптимальной для описания изучаемых ЭхоКГ-переменных.

В заключение необходимо отметить, что всё более актуальным подходом в кардиологии для учета влияния размера и возраста тела становится использование Z-индекса [11-15]. Показатель представляет собой число стандартных отклонений измеренного значения от среднего. Оценка Z +2 или -2 соответствует измерению, которое представляет собой 2 стандартных отклонения выше или ниже среднего, являющихся пороговыми значениями. Именно эти значения принято наиболее часто применять для обозначения верхнего или нижнего пределов нормальных значений. Основным преимуществом использования Z-индекса является отсутствие какой-либо зависимости от предопределенной взаимосвязи между размером структуры и ППТ. Для использования Z-индекса через расчет среднего значения и стандартного отклонения измерения, соответствующих наименее дискретно большому количеству значений ППТ, чтобы иметь статистическую уверенность, необходима

большая база данных исследований, особенно по широкому диапазону размеров тела. Предлагаемый нами метод не требует сбора значительного количества случаев для расчета Z-индекса, т.к. уже основан на внушительном объеме исходных данных, для вычисления достаточно использовать разработанные модели регрессии.

Заключение

1. Представленная модель обладает наиболее точным предсказательным эффектом для расчета

“нормальности” полученного значения в ходе проведения ЭхоКГ исследования у пациентов с различными росто-весовыми характеристиками.

2. Рекомендуемый метод создает перспективы прогнозирования других ЭхоКГ показателей.

3. Предложенная предсказательная модель хорошо адаптирована для вычисления Z-индекса.

Конфликт интересов:

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

Литература/References

- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28:1-39.
- Campbell RM, Douglas PS, Eidem BW et al. ACC / AAP / AHA / ASE / HRS / SCAI / SCCT / SCMR / SOPE 2014 appropriate use criteria for initial transthoracic echocardiography in outpatient pediatric cardiology: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Academy of Pediatrics, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Pediatric Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(19):2039-60.
- Lopez L, Colan SD, Frommelt PC. Recommendations for Quantification Methods During the Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report From the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23:465-95.
- Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2012;5:179-84.
- Neilan TG, Pradhan AD, King ME et al. Derivation of a size-independent variable for scaling of cardiac dimensions in a normal pediatric population. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10:50-5.
- Sluysmans T, Colan SD. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *Journal Applied Physiology*. 2005;99:445-57.
- Nevill AM, Bate S, Holder RL. Modeling physiological and anthropometric variables known to vary with body size and other confounding variables. *American Journal Physical Anthropology*. 2005;Suppl 41:141-53.
- Hutchon DJR. The normal range of heart rate at birth in a healthy term neonate: a critical review of the evidence. *Current Pediatric Research*. 2016;20(1&2):7-10.
- Nagasawa H. Evaluation of left ventricular volumes in the early neonatal period using three-dimensional echocardiography. *Cardiology in the Young*. 2014;24(4):685-93.
- Nagasawa H, Kohno Y, Yamamoto Y, et al. Methodologic comparison of left ventricular stroke volumes in the early neonatal period by echocardiography. *Pediatric Cardiology*. 2014;35(8):1415-20.
- Petteresen MD, Du W, Skeens ME, et al. Regression equations for calculation of Z-scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:922-34.
- Warren AE, Boyd ML, O'Connell C et al. Dilatation of the ascending aorta in paediatric patients with bicuspid aortic valve: frequency, rate of progression and risk factors. *Heart*. 2006;92:1496-500.
- McCrinkle BW, Li JS, Minich LL, et al. Coronary artery involvement in children with Kawasaki disease: risk factors from analysis of serial normalized measurements. *Circulation*. 2007;116:174-9.
- Foster BJ, Mackie AS, Mitsnefes M, et al. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation*. 2008;117:2769-75.
- Olivieri L, Arling B, Friberg M, et al. Coronary artery Z score regression equations and calculators derived from a large heterogeneous population of children undergoing echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22:159-64.

Возможности липидснижающей терапии в улучшении прогноза у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями и сахарным диабетом: роль ингибиторов PCSK9

Галстян Г. Р.¹, Галявич А. С.², Гринева Е. Н.³, Гуревич В. С.^{4,5}, Ежов М. В.⁶, Калашников В. Ю.¹, Карпов Ю. А.⁶, Мкртумян А. М.⁷, Недогода С. В.⁸, Смоленская О. Г.⁹, Шляхто Е. В.³, Яковлев А. Н.³

Резолюция Российского научного экспертного совета принята 28 сентября 2018 г, г. Москва.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):103–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-103-106>

Ключевые слова: ингибиторы PCSK9, сахарный диабет, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, холестерин липопротеинов низкой плотности.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ³ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург; ⁵ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; ⁶ФГБУ НМИЦ кардиологии Минздрава России, Москва; ⁷ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ⁸ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ⁹ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Галстян Г. Р. — д.м.н., профессор, зав. отделением диабетической стопы, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гринева Е. Н. — д.м.н., профессор, директор Института эндокринологии, ORCID: 0000-0003-0042-76808, Гуревич В. С. — д.м.н., профессор, зав. отделом атеросклероза Центра "Кардиология", профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID:

0000-0002-6815-444X, Ежов М. В.* — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Калашников В. Ю. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом кардиологии и сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-5573-0754, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Мкртумян А. М. — зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0003-1316-5245, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Смоленская О. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: 0000-0002-0705-6651, Шляхто Е. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, член Президиума РАН, Заслуженный деятель науки РФ, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980, Яковлев А. Н. — к.м.н., зав. НИЛ острого коронарного синдрома, ORCID: 0000-0001-5656-3978.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 marat_ezhov@mail.ru

СД — сахарный диабет, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин тип 9, ОНЛС — обеспечение необходимыми лекарственными средствами, КСГ — клинко-статистическая группа, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АКШ — ортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 01.10.2018

Рецензия получена 15.10.2018

Принята к публикации 29.10.2018



Lipid-lowering treatment in the improvement of outcomes in patients with atherosclerotic cardiovascular disease and diabetes mellitus: the role of PCSK9 inhibitors

Galstyan G. R.¹, Galyavich A. S.², Grineva E. N.³, Gurevich V. S.^{4,5}, Ezhov M. V.⁶, Kalashnikov V. Yu.¹, Karpov Yu. A.⁶, Mkrtyumyan A. M.⁷, Nedogoda S. V.⁸, Smolenskaya O. G.⁹, Shlyakhto E. V.³, Yakovlev A. N.³

The resolution of Russian scientific expert council was adopted on September 28, 2018, Moscow.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):103–106
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-103-106>

Key words: PCSK9 inhibitors, diabetes mellitus, atherosclerotic cardiovascular diseases, low-density lipoprotein cholesterol.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow; ²Kazan State Medical University, Kazan; ³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ⁴St. Petersburg State University, St. Petersburg; ⁵I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ⁶National Medical Research

Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow; ⁷A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine, Moscow; ⁸Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

Galstyan G. R. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Grineva E. N. ORCID: 0000-0003-0042-76808, Gurevich V. S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Kalashnikov V. Yu. ORCID: 0000-0001-5573-0754, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Mkrtyumyan A. M. ORCID: 0000-0003-1316-5245, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Smolenskaya O. G. ORCID: 0000-0002-0705-6651, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980, Yakovlev A. N. ORCID: 0000-0001-5656-3978.

Received: 01.10.2018 **Revision Received:** 15.10.2018 **Accepted:** 29.10.2018

1. Пациенты с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) и сахарным диабетом (СД) относятся к категории очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 2]. Критически важным компонентом многофакторного подхода к ведению таких пациентов является адекватная липидснижающая терапия [1-5].

2. Коррекция дислипидемии с достижением целевых уровней показателей липидного обмена у пациентов с АССЗ и СД является в равной степени задачей как кардиолога, так и эндокринолога, в зависимости от того, какой специалист в данный момент наблюдает пациента [5, 6]. Для совершенствования оказания медицинской помощи пациентам с АССЗ и СД и максимального использования потенциала липидснижающей терапии в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у таких пациентов необходимо:

а. Создание единого для эндокринологов и кардиологов протокола коррекции дислипидемии у пациентов с АССЗ и СД, в котором должны быть отражены следующие ключевые моменты:

- В качестве основного целевого показателя при коррекции дислипидемии у пациентов с АССЗ и СД следует рассматривать в первую очередь, холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) [1, 5];

- Рекомендуется достижение целевых уровней ХС ЛНП $<1,5$ ммоль/л у всех пациентов с АССЗ и СД [4, 5];

- Контроль уровня ХС ЛНП для оценки эффективности проводимого лечения, следует осуществлять через 4-6 недель после назначения/изменения липидснижающей терапии [5];

- Триглицериды и холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) не следует рассматривать как первичные самостоятельные цели липидснижающей терапии у пациентов с АССЗ и СД [1, 4];

- Фибраты не должны рассматриваться как препараты первой линии при коррекции дислипидемии у пациентов с АССЗ и СД [1, 5];

- Для успешной коррекции дислипидемии у пациентов с сахарным диабетом обязательным условием является достижение индивидуальных целевых уровней гликированного гемоглобина, в противном случае необходимо направление пациента на консультацию эндокринолога для оптимизации антидиабетической терапии [6].

б. Внесение в действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с АССЗ и СД показателей оценки качества липидснижающей терапии на амбулаторном этапе, в частности, таких критериев как достижение целевых уровней ХС ЛНП и необходимости документирования действий врача по оптимизации терапии при недостижении целевых цифр.

с. Включение показателей достижения целевых уровней ХС ЛНП крови в Межведомственную Стра-

тегию формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025г, государственную программу Российской Федерации “Развитие здравоохранения”, а также в региональные программы “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями” в рамках реализации Федерального проекта “Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями”.

д. Продолжение развития сети липидных центров/кабинетов, которые должны выступать в качестве центров экспертизы для пациентов, у которых стандартная липидснижающая терапия не позволяет добиться целей и/или при подозрении на сложные наследственные атерогенные нарушения липидного обмена. В качестве критериев направления в липидные центры/кабинеты следует рассматривать критерии, предложенные ранее в “Методических рекомендациях по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах РФ” (см. ниже) [7].

3. Применение ингибиторов PCSK9, как дополнение к терапии статинами, а, в случае непереносимости последних, как альтернативное лечение, позволяет более эффективно достигать целей липидснижающей терапии и тем самым может способствовать улучшению прогноза у пациентов с АССЗ и СД [8-11]. На основании анализа имеющихся на сегодняшний день данных, эксперты пришли к заключению, что наибольшие преимущества от назначения ингибиторов PCSK9 в отношении снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности могут получить пациенты с АССЗ и СД, имеющие значительно повышенные уровни ХС ЛНП ($\geq 2,6$ ммоль/л), несмотря на проводимую терапию статинами в максимально переносимых дозах [9-13]. В то же время, в соответствии с действующими российскими рекомендациями терапия ингибиторами PCSK9 может быть рассмотрена также у некоторых пациентов с сохраняющимся уровнем ХС ЛНП $\geq 1,5$ ммоль/л на фоне терапии статинами в максимально переносимых дозах \pm другая липид-модифицирующая терапия [5].

4. При решении вопросов обеспечения пациентов с АССЗ и СД ингибиторами PCSK9 в настоящее время одним из работающих механизмов является адресная помощь на основании решения врачебной комиссии за счет средств субъекта РФ. Ингибиторы PCSK9 включены в проект перечня ОНЛС на 2019г [14]. Таким образом, после вступления в силу данного перечня, начиная с 2019г, пациенты с установленной инвалидностью будут иметь право на получение государственной социальной помощи лекарственными препаратами из группы ингибиторов PCSK9 за счет средств федерального бюджета. В то же время, учитывая масштаб проблемы, остро стоит

вопрос разработки других путей обеспечения пациентов, к которым следует прежде всего отнести:

- Модификация существующей на сегодняшний день КСГ № 34 для дневного стационара “Лечение наследственных атерогенных нарушений липидного обмена с применением методов афереза (липидная фильтрация, аффинная и иммуносорбция липопротеидов) в случае отсутствия эффективности базисной терапии” с включением иммунобиологической терапии, что является обоснованным как с клинической [15], так и с фармакоэкономической точек зрения [16].

- Создание специальной клинико-статистической группы для пациентов с АССЗ и дополнительными факторами, повышающими степень риска (семейная гиперхолестеринемия, сахарный диабет, быстропрогрессирующее течение атеросклероза, тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза, непереносимость статинов) с присвоением коэффициента затратоемкости, учитывающего стоимость лечения ингибиторами PCSK9 для оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования в дневных стационарах.

- Создание региональных и/или целевых программ по профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АССЗ и СД.

5. В целом для принятия решения об обеспечении ингибиторами PCSK9 пациентов с АССЗ, эксперты рекомендуют использовать следующие критерии [17]:

1) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими проявлениями, ишемический инсульт) + терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес. или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе) + уровень ХС ЛНП $\geq 3,6$ ммоль/л;

2) Наличие подтвержденного диагноза АССЗ (ИБС, заболевание периферических артерий с клиническими проявлениями, ишемический инсульт) + терапия максимально переносимыми дозами статинов как минимум 1 мес. или подтвержденная непереносимость как минимум двух статинов (одного в наименьшей суточной дозе, другого в любой дозе) + уровень ХС ЛНП $\geq 2,6$ ммоль/л при наличии как минимум одного из дополнительных факторов:

а. СД с атеросклеротическим поражением не менее двух сосудистых бассейнов (сонные артерии, коронарные артерии, артерии нижних конечностей, почечные артерии, мезентериальные артерии).

б. Тяжелые и/или распространенные формы атеросклероза: тяжелый полифокальный атеросклероз, распространенное поражение коронарных артерий, в том числе при невозможности проведения хирургической реваскуляризации миокарда (АКШ, ЧКВ)

в связи с дистальным поражением коронарного русла, особенностями анатомии коронарных артерий, выполненными ранее реконструктивными операциями.

с. Установленный диагноз семейной гиперхолестеринемии.

3) Наличие признаков быстропрогрессирующего атеросклероза, особенно, у пациентов после ОКС. Признаками быстропрогрессирующего атеросклероза являются повторные ОКС, внеплановые коронарные реваскуляризации или ишемический инсульт, развивающиеся в течение 5 лет после первичного события, несмотря на прием статинов в максимально переносимых дозах и другую оптимальную прогноз-модифицирующую терапию при контроле модифицируемых факторов риска. У таких пациентов целесообразно достижение целевых уровней ХС ЛНП $< 1,5$ ммоль/л, наряду с контролем других факторов риска (АД, показатели углеводного обмена, вес, курение).

Критерии направления пациента на углубленное обследование для исключения/подтверждения наследственного атерогенного нарушения липидного обмена [7]

1. Наличие уровней атерогенных липидов, значительно превышающих норму.

Для любых пациентов:

- Общий холестерин > 10 ммоль/л, и/или
- ХС ЛНП $> 8,5$ ммоль/л, и/или
- Триглицериды > 11 ммоль/л.

Для пациентов с семейным анамнезом раннего (до 50 лет у мужчин, до 55 лет у женщин) сердечно-сосудистого заболевания атеросклеротического генеза:

- Общий холестерин $> 7,5$ ммоль/л, и/или
- ХС ЛНП $> 5,0$ ммоль/л, и/или
- Триглицериды $> 5,0$ ммоль/л, и/или
- Липопротеин (а) > 500 мг/л.

2. Ответ на лечение. Неэффективность (снижение ХС ЛНП менее чем на 30%) комплексной медикаментозной гиполипидемической терапии в максимально переносимых дозах длительностью не менее 3 мес., в том числе из-за ее непереносимости.

3. Данные анамнеза:

- Ранний индивидуальный анамнез (до 40 лет) сердечно-сосудистого заболевания, обусловленного атеросклерозом.

- Наличие среди родственников первой степени родства (родители, дети, родные братья и сестры) пациента с наследственным атерогенным нарушением липидного обмена (направляются все родственники первой степени родства).

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37:29:2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2013;34:3035-87. doi:10.1093/eurheartj/ehs108.
- Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice*. 2017;23,s2:1-87. doi:10.4158/EP171764.APPGL.
- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. *Ateroskleroz i Dislipidemii*. 2017;3:5-22. (In Russ.) Ежов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
- Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYu. Standards of specialized diabetes care. 8th Edition. *Diabetes mellitus*. 2017;1S. (In Russ.) Дедов И. И., Шестакова М. В., Майоров А. Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017;1S. doi:10.14341/DM20171S8.
- Sokolov AA, Alexandrova OYu, Kashtalap VV, et al. Guidelines on the medical care organization to the patients with hereditary atherogenic lipid disorders in the Regions of Russia (Joint project of the national society for the research on atherosclerosis and non-profit partnership The national council of experts on rare diseases). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(1):83-8. (In Russ.) Соколов А. А., Александрова О. Ю., Кашталап В. В. и др. Методические рекомендации по организации медицинской помощи больным с наследственными атерогенными нарушениями липидного обмена в субъектах Российской Федерации (совместный проект Национального общества по изучению атеросклероза и некоммерческого партнерства "Национальный совет экспертов по редким болезням"). *Вестник современной клинической медицины*. 2017;10(1):83-8. doi:10.20969/VSKM.201710(1).
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome N Engl J Med. 2018 Nov 7. doi:10.1056/NEJMoa1801174. [Epub ahead of print].
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
- Ray KK, Colhoun H, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS) and Diabetes — Prespecified Analyses of ODYSSEY OUTCOMES. *Diabetes*. 2018 Jul;67(Supplement 1). doi:10.2337/db18-6-LB.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/NEJMoa1410489.
- Annemans L, Packard CJ, Briggs A, et al. 'Highest risk—highest benefit' strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. *European Heart Journal*. 2018 July 14;39(27):2546-50. doi:10.1093/eurheartj/ehx710.
- Draft lists of medicines based on the results of the meetings of the Commission of the Ministry of health of Russia 2019. (In Russ.) Проекты перечней лекарственных препаратов по результатам заседаний комиссии Минздрава России 2019 год. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/proekty-perechney-lekarstvennyh-aktiv-po-rezultatam-zasedaniy-komissii-minzdrava-rossii-2019-god> (28 September 2018).
- Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European heart journal*. 2016;37(48):3588-95. doi:10.1093/eurheartj/ehw388.
- Ziryakov SK, Dyakov IN. Economic expertise of alirocumab in standard lipid lowering therapy insusceptibility. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. 2016;4:4-13. (In Russ.) Зырянов С. К., Дьяков И. Н. Клинико-экономическая экспертиза алирокумаба при рефрактерности к стандартной гиплипидемической терапии. *Качественная клиническая практика*. 2016;4:4-13.
- Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *European heart journal*. 2017;39(14):1131-43. doi:10.1093/eurheartj/ehx549.

Нефропротективная стратегия в лечении артериальной гипертензии как современная общемедицинская задача

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Ишина Т. И., Брагина Г. И., Васильева Л. В.

Современное население характеризуется высокой распространенностью факторов риска развития хронической болезни почек: артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, метаболического синдрома, гиподинамии, курения. Все это вместе с прогрессивным старением определяет нарастание заболеваемости хронической болезнью почек. Развитие тяжелых, инвалидизирующих и дорогостоящих осложнений, тесная связь с потенциально фатальными сердечно-сосудистыми заболеваниями делают это заболевание социально и экономически значимой проблемой. Лечение хронической болезни почек на далеко зашедших стадиях входит в обязанности врача-нефролога. Однако, успех превентивных вмешательств напрямую зависит от срока их начала, что делает актуальным выявление заболевания и начала превентивных вмешательств на наиболее ранних, доклинических стадиях, в том числе, в группах повышенного риска его развития. Использование врачами широкого спектра специальностей (терапевтами, врачами общей практики, кардиологами, геронтологами, нефрологами, эндокринологами) имеющих нефропротективных подходов может позволить существенно улучшить прогноз как лиц с риском развития дисфункции почек, так и с уже имеющимся заболеванием. В обзоре приводятся данные о клинической и лабораторной эффективности применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, а также комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II с дигидропиридиновыми антагонистами кальция. На примере использования комбинации блокатора рецепторов ангиотензина II ирбесартана и амлодипина продемонстрированы возможности нефропротективного вмешательства у пациентов с дисфункцией почек разной степени выраженности.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):107–118
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-107-118>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, нефропротекция, фиксированные комбинации, амлодипин, блокаторы ангиотензиновых рецепторов.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, Москва, Россия.

Подзолков В. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Брагина А. Е.* — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-2699-1610, Ишина Т. И. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7720-0770, Брагина Г. И. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0558-7096, Васильева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 2 лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-5730-7837.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
anna.bragina@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АК — антагонист кальция, АУ — альбуминурия, БА — блокатор рецепторов к ангиотензину II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, МАУ — микроальбуминурия, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТСБП — терминальная стадия болезни почек, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек.

Рукопись получена 18.09.2018

Рецензия получена 12.11.2018

Принята к публикации 19.11.2018



Nephroprotective strategy in the treatment of hypertension as a modern general medical problem

Podzolkov V. I., Bragina A. E., Ishina T. I., Bragina G. I., Vasilyeva L. V.

The current population is characterized by a high prevalence of risk factors for the development of chronic kidney disease: hypertension, diabetes, obesity, metabolic syndrome, physical inactivity, smoking. The development of severe complications and a close connection with potentially fatal cardiovascular disorders make this disease a socially and economically significant problem. Treatment of chronic kidney disease in advanced stages belong to nephrologist duties. However, the success of preventive interventions depends on the time of their onset, which makes it relevant to identify the disease. The use of nephroprotective approaches by physicians of different specialties (general practitioners, cardiologists, gerontologists, nephrologists, endocrinologists) can significantly improve the prognosis of both those at risk of developing renal dysfunction and the existing disease. The review presents data on the clinical and laboratory efficacy of angiotensin-renin blocker use, as well as the combination of angiotensin II receptor blockers with calcium antagonists. Using the combination of the angiotensin II receptor blocker irbesartan and amlodipine as an example, we demonstrated the possibilities of nephroprotective therapy in patients with renal dysfunction.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):107–118
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-107-118>

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease, nephroprotection, fixed combinations, amlodipine, angiotensin receptor blockers.

Conflicts of interest: nothing to declare.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Bragina A. E. ORCID: 0000-0002-2699-1610, Ishina T. I. ORCID: 0000-0001-7720-0770, Bragina G. I. ORCID: 0000-0002-0558-7096, Vasilyeva L. V. ORCID: 0000-0001-5730-7837.

Received: 18.09.2018 **Revision Received:** 12.11.2018 **Accepted:** 19.11.2018

По данным официальной статистики Всемирной организации здравоохранения артериальную гипертензию (АГ) с уровнем артериального давления (АД) свыше 140 и/или 90 мм рт.ст. имеют более миллиарда взрослых людей [1]. Снижение пороговых уровней АД приведет к увеличению количества лиц с его повышенными цифрами. Эпидемиологические данные, приведенные в Американских рекомендациях по профилактике, выявлению и лечению АГ 2017г, указывают на то, что при уменьшении пороговых значений АД до 130 и/или 80 мм рт.ст., распространенность АГ с США увеличится с 31 до 48% среди мужчин и с 32 до 48% среди женщин [2]. Несмотря на значительные успехи в лечении АГ, связанная с ней смертность не снижается. Более того, в США этот показатель вырос на 10,5% в период с 2005 по 2015г, в результате чего она достигла 37,5%. Прогнозируется, что к 2035г прямые затраты, обусловленные высоким АД, будут составлять более 220 млрд долларов [3].

С АГ связано наибольшее количество смертельных случаев вследствие ишемической болезни сердца, инсульта и терминальной стадии болезни почек (ТСБП) [4]. Однако, если профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений АГ является предметом широкого обсуждения с середины XX века, то поражение почек в течение долгого времени рассматривалось с сугубо нефрологических позиций. Однако в последние десятилетия эта проблема также приобрела общемедицинский характер по ряду причин. Во-первых, это связано с появлением и развитием концепции хронической болезни почек (ХБП). Во-вторых, существенным фактором является повсеместный рост распространенности как самой ХБП, так ее основных факторов риска (ФР). В-третьих, большое значение имеет широкое внедрение надежных, воспроизводимых и доступных любому врачу методов скрининга наиболее ранних проявлений поражения почек. И наконец, в-четвертых, разработаны и обоснованы эффективные нефропротективные методы, которые могут использоваться не только в высокоспециализированных учреждениях, но и на базовом уровне первичного звена здравоохранения, что позволяет ожидать существенный положительный социальный и экономический эффект.

Концепция ХБП

Концепция ХБП была впервые сформулирована в 2002г экспертами группы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [5], в последующем была адаптирована к реалиям российского здравоохранения в 2013г [6]. Выход в свет этих рекомендаций не только расширил представления о поражении почек, но и поднял вопрос о том, что ХБП является не столько исходом различных заболеваний, сколько предиктором развития значимых сердечно-сосудис-

тых событий, существенно влияющим на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [7].

Во многих исследованиях показано, что структурные изменения сердечно-сосудистой системы развиваются более чем у половины лиц даже с умеренной дисфункцией почек [8]. Наличие ХБП является важным ФР развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а сочетание ХБП с АГ повышает этот риск в еще большей степени, особенно, при наличии протеинурии [9]. По данным официальной статистики Medicare в США больные ХБП имеют в два раза чаще сердечно-сосудистые заболевания по сравнению с лицами без ХБП (65% по сравнению с 32%). Распространенность сердечной недостаточности возрастает с увеличением тяжести ХБП. Так, пациенты с 4-5 стадиями ХБП имеют сердечную недостаточность в 40% случаев [10].

Механизм поражения сердечно-сосудистой системы при ХБП связывают с нарушением элиминирующей функции почек. Это сопровождается накоплением эндотелий-повреждающих факторов и усилением неблагоприятного действия на сердечно-сосудистую систему традиционных ФР (АГ, инсулинорезистентности, гиперлипидемии). При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² проявляются специфические ФР, среди которых следует отметить нарушения фосфорно-кальциевого обмена, синдрома белково-энергетической недостаточности, анемии, хронического воспаления, гиперурикемии. Высказывают предположения о роли новых ФР таких, как уровня в сыворотке крови фосфора, кальция, гемоглобина, альбумина, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов 23, белка Klotho [11].

В связи с этим, общепризнанным считается факт тесной взаимосвязи сердечно-сосудистого и почечного континуумов [12]. Нередко говорят о “кардиоренальном синдроме” или “кардиоренальном континууме”. Под этим термином понимают нарушения, которые развиваются в сердце в ответ на изменения в почках, а также противоположную ситуацию, когда патологические изменения сердечно-сосудистой системы становятся триггером почечных нарушений [13].

Эпидемиология ХБП

Пристальное внимание к проблеме ХБП, как было отмечено выше, обусловлено не только осознанием ее важности, но и повсеместным увеличением количества лиц, страдающих ХБП. Это отчасти связывают с широким внедрением доступных формул расчета СКФ. Наравне с этим отмечается реальный рост распространенности ХБП вследствие множества причин: глобального старения населения, нарастания заболеваемости метаболическими расстройствами (сахарный диабет (СД), ожирение, гиперурикемия),

АГ, увеличением потребления нестероидных противовоспалительных препаратов. По данным ежегодного отчета европейского регистра ERA-EDTA, который ведется с 1971г, количество пациентов, нуждающихся в заместительной почечной терапии (диализ и/или трансплантация почки), постоянно увеличивается. Этот показатель составлял 118 пациентов на миллион населения в год в 1980г, 224 — в 1990г, 583 — в 1999г, 741 — в 2010г и 924 — в 2014г [14]. При этом подчеркивается, что эти данные получены из 35 европейских стран, данные еще 7 стран не включены в регистр, в том числе, Германии и России, что может внести существенный вклад в общую статистику.

Распространенность ХБП и основных ее маркеров в России изучена в нескольких работах. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ снижение скорости СКФ <60 мл/мин/1,73 м², рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ, было выявлено у 76,8% женщин и 23,2% мужчин [15]. Частота снижения СКФ и высокой/очень высокой альбуминурии, полученные в неинтервенционной наблюдательной многоцентровой программе ХРОНОГРАФ, результаты которой опубликованы в 2017г, составила 49,4% среди пациентов с АГ в сочетании или без СД 2 типа, в том числе СКФ <60 мл/мин/1,73 м² — у 34,8% пациентов, альбуминурия >30 мг/г — у 32,6% пациентов [16].

Стратегия скрининга и нефропротекции при ХБП

Несмотря на то, что по данным проспективных клинических исследований нефропротективная терапия позволяет снизить риск развития ТСБП на 25-50%, выявлению ранних стадий ХБП уделяется недостаточное внимание, в результате чего пропускается наиболее благоприятное время для начала нефропротективного лечения. В связи с этим, особое значение в профилактике развития и прогрессирования ХБП имеет ее ранняя диагностика.

Тем не менее, в крупномасштабном исследовании Hallan SI, et al. 2006г, в котором было обследовано более 65 тыс. лиц, было показано, что наиболее рациональной с популяционной точки зрения тактикой выявления ХБП является скрининговое обследование пациентов с АГ, СД и в возрасте старше 55 лет [17]. Именно этим подходом следует руководствоваться в своей ежедневной клинической практике любому врачу, сталкивающемуся с подобной категорией пациентов: терапевту, кардиологу, геронтологу, эндокринологу.

Немедикаментозная терапия. Нефармакологические методы направлены, главным образом, на устранение модифицируемых ФР. Исходя из имеющихся рекомендаций, к модифицируемым ФР относятся АГ, СД, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, малоактивный образ жизни, злоупотребление анальгетиками, недостаточное употребление воды. Показано, что курение является дозозависимым ФР снижения

СКФ и появления АУ [18, 19]. По данным отечественных авторов [20], распространенность и значимость этих факторов крайне высока в российской популяции.

Адекватный питьевой режим следует рассматривать в качестве важного компонента немедикаментозной нефропротекции. Недостаточное потребление жидкости приводит к гиповолемии, ограничению перфузии почек и, как следствие, активации ренин-ангиотензиновой системы и системы аргинин-вазопрессин [21, 22].

Диетические мероприятия, обладающие нефропротективными свойствами, включают ограничение потребления поваренной соли, что обладает не только антигипертензивным эффектом, но и способствует снижению протеинурии и повышению эффективности таких групп препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II 1 типа (БРА) [11].

Бесконтрольный прием анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов также рассматривается в качестве ФР развития ХБП. Препараты этой группы оказывают токсическое действие на эпителий почечных канальцев и могут способствовать их ишемии вследствие нарушения синтеза простагландинов [23]. Так, полный запрет безрецептурной продажи этих препаратов в Австралии и многих европейских странах привел к снижению в несколько раз доли пациентов с анальгетической нефропатией среди лиц, поступающих на диализ или трансплантацию почки [11].

Тем не менее, основными ФР нарушения функции почек являются АГ и СД. Данные крупнейшего популяционного регистра NHANES III свидетельствуют о том, что распространенность дисфункции почек в общей популяции составляет 6,8%, при наличии АГ достигает 15,2%, а при сочетании АГ и СД — 43% [24]. По данным международного наблюдательного исследования i-SEARCH, проведенного в 26 странах и включившего 21050 амбулаторных пациентов с АГ, альбуминурия, как важнейший компонент диагноза ХБП выявляется в 58,4% случаев (минимально 53% в Германии, максимально 71% во Вьетнаме и Индонезии) [25]. И, наоборот, распространенность АГ среди больных ХБП варьирует от 67 до 92% с увеличением этих показателей при снижении СКФ [26]. У 30% пациентов с ХБП регистрируется маскированная АГ, которая сопряжена с увеличением риска прогрессирования ХБП [27, 28].

Целевое АД при ХБП. Тесная взаимосвязь между АГ и ХБП, безусловно, поднимает вопрос об оптимальном целевом АД для пациентов с патологией почек. В большинстве существовавших ранее рекомендаций в качестве целевых цифр АД при ХБП рассматривался уровень менее 140/90 мм рт.ст. В то же время при хорошей переносимости более низких

цифр АД допускалась возможность его снижения <130/80 мм рт.ст. у пациентов с тяжелой степенью альбуминурии (≥ 300 мг/сут.) [29].

Более четкое представление о целевых цифрах АД при патологии почек дают результаты нашумевшего исследования Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), в котором пациенты с ХБП 3 и 4 стадий (СКФ от 20 до <60 мл/мин/1,73 м²) составляли 28% от общего количества участников [30]. В исследование были включены 9361 пациент в возрасте ≥ 50 лет с уровнем систолического АД (САД) ≥ 130 мм рт.ст. и с высоким сердечно-сосудистым риском, который определялся как наличие клинически значимого или субклинического сердечно-сосудистого заболевания, ХБП со СКФ от 20 до <60 мл/мин/1,73 м², уровня 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, рассчитанного по шкале SCORE, $\geq 15\%$ и возраст ≥ 75 лет. В исследование не включались больные СД и пациенты, перенесшие инсульт. Участники исследования были рандомизированы в две группы: интенсивного контроля АД (целевой уровень САД <120 мм рт.ст.) и стандартной терапии (САД <140 мм рт.ст.). В качестве первичной комбинированной конечной точки рассматривались развитие острого коронарного синдрома, инсульта, сердечной недостаточности и смерть от любой сердечно-сосудистой причины. На протяжении наблюдения среднее САД в группе интенсивного контроля составляло 121,5 мм рт.ст., в группе стандартной терапии — 134,6 мм рт.ст., а среднее количество используемых антигипертензивных препаратов 2,8 и 1,8, соответственно. Исследование было досрочно прекращено в среднем через 3,26 года в связи с достоверно более редким развитием первичной конечной точки в группе интенсивного контроля АД (1,65% в год по сравнению с 2,19% в год в группе стандартной терапии; отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64-0,89; $p < 0,001$). Показатель общей смертности был также ниже в группе интенсивного контроля АД (ОШ 0,73; 95% ДИ 0,60-0,90; $p = 0,003$). Анализ частоты достижения первичной конечной точки и показателя общей смертности в подгруппе с ХБП показал сходные с общей когортой лучшие результаты при интенсивном контроле АД [31].

На основании этого и принимая во внимание факт, что большинство пациентов с ХБП умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, в американских рекомендациях по лечению АГ 2017г в качестве целевого для пациентов с ХБП указан уровень АД <130/80 мм рт.ст. [2]. Ранее в ряде наблюдательных исследований в когортах больных пожилого возраста с ХБП регистрировался более высокий риск смертности и осложнений при низких уровнях САД [32, 33]. Тем не менее, проведенный анализ в подгруппе пожилых участников (≥ 75 лет) исследования SPRINT

показал, что улучшение прогноза (более низкая общая смертность и частота сердечно-сосудистой комбинированной конечной точки) при более низких целевых цифрах АД достигается и у пожилых “хрупких” пациентов, в том числе с ХБП, при условии более пристального наблюдения за ними [34]. При этом достоверные различия по основным почечным событиям (снижение СКФ $\geq 50\%$ или развитие ТСБП) между группами интенсивного контроля АД и стандартной терапии отсутствовали [31]. В американских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2017г подчеркивается, что более активное снижение АД может сопровождаться небольшим, обратимым снижением СКФ, по-видимому, вследствие гемодинамических изменений. Также на фоне интенсивного контроля АД более вероятно развитие электролитных нарушений [2]. Тем не менее, сходные данные об улучшении сердечно-сосудистого прогноза при более интенсивном снижении АД получены в Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration — мета-анализе 26 РКИ, который объединил данные о 30295 пациентов со сниженной СКФ [34].

Наиболее современные рекомендации по диагностике и лечению АГ, разработанные ESC/ESH, 2018г, указывают на необходимость снижения АД при его исходных цифрах $\geq 140/90$ мм рт.ст. [35]. В качестве целевых указывается уровень АД 130-139/70-79 мм рт.ст.

Следует отметить, что в современных рекомендациях практически не освещен вопрос о нижней границе допустимого и безопасного снижения АД у больных ХБП. Избыточное снижение АД может сопровождаться централизацией кровотока и ишемическим повреждением почек. В рекомендациях KDOQI по контролю АД при ХБП 2004г [29] в качестве нижней границы оптимального САД был указан уровень 110 мм рт.ст. Эти рекомендации основывались на данных мета-анализа 11 РКИ, в которых оценивалась антигипертензивная терапия иАПФ у больных ХБП без СД. Были проанализированы результаты наблюдения 1860 пациентов и было показано, что благоприятным уровнем САД для пациентов с ХБП и уровнем альбуминурии >1 г/сут. является диапазон от 110 до 129 мм рт.ст. Уровень САД <110 мм рт.ст. оказался сопряжен с увеличением риска прогрессирования ХБП [36].

Выбор антигипертензивной терапии. Нефропротективный эффект антигипертензивных препаратов реализуется посредством четырех основных механизмов: снижение системного АД, предотвращение развития и/или уменьшение клубочковой гипертензии, подавление гипертрофических и пролиферативных процессов в клубочке, улучшение эндотелиальной функции [37]. К ним можно также отнести уменьшение протеинурии как независимого фактора прогрессирования нефропатии. Среди применяемых в настоя-

Таблица 1

Результаты основных исследований, продемонстрировавших нефропротективные свойства блокаторов РААС

Исследование	Дизайн	Пациенты	Препарат	Конечная точка	Результаты
Ингибиторы АПФ					
ESPIRAL (Efecto del tratamiento antihipertensivo Sobre la Progresión de la Insuficiencia Renal en pacientes no diabéticos) [38]	Рандомизированное, открытое, многоцентровое	241 пациент с нефропатией различной этиологии	Фозиноприл или нифедипин длительного действия (GITS)	Удвоение сывороточного креатинина и/или необходимость в диализе. Период наблюдения 3 года	Первичная конечная точка достигнута у 21% больных на фоне фозиноприла, и 36% — на фоне нифедипином (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,26-0,84, $p=0,01$). Уровень протеинурии снизился на 57% в группе фозиноприла и вырос на 7% на фоне АК при сходном уровне контроля АД
AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension) [39]	Проспективное, открытое, рандомизированное	1194 афро-американцев с АГ и ХБП (СКФ 20-65 мл/мин/1,73 м ²)	Сравнение рамиприла, амлодипина и метопролола	Первичная конечная точка — скорость падения СКФ, вторичная конечная точка — комбинированная (снижение СКФ на >50%, развитие ТСБП или смерть)	На фоне рамиприла снижение риска на 22% vs с метопролол (95% ДИ 1-8%; $P=0,04$) и на 38% vs амлодипин (95% ДИ 14-56%; $P=0,004$)
REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy) [40]	Проспективное, двойное слепое, рандомизированное	352 пациента с недиабетической ХБП (клиренс креатинина 20-70 мл/мин/1,73 м ²)	Рамиприл или плацебо	Первичная конечная точка при протеинурии >3 г/сут. (N 166): скорость снижения СКФ. Вторичная конечная точка: комбинированная (время удвоения креатинина сыворотки или ТСБП). Первичная конечная точка при протеинурии 1-2,9 г/сут. (N 186): скорость снижения СКФ, время до развития ТСБП, время до развития протеинурии >3 г/сут. Медиана периода наблюдения 31 мес.	Досрочное завершение исследования. В группе протеинурии ≥ 3 г/сут.: рамиприл замедлял снижение СКФ на 0,53 (SE 0,08) по сравнению с 0,88 (SE 0,13) мл/мин ($p=0,03$); снижает риск вторичной комбинированной точки ($P=0,02$); снижает экскрецию белка (медиана 55% к 36 мес.). В группе протеинурии 1-2,9 г/сут.: рамиприл снижает риск развития ТСБП (ОР 2,72; 95% ДИ 1,22-6,08) и протеинурии ≥ 3 г/сут. (ОР 2,40; 95% ДИ 1,27-4,52)
Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study (AIPRI) [41]	Проспективное, двойное слепое, рандомизированное	583 пациента с ХБП (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) 81-83% с АГ	Беназеприл или плацебо	Комбинированная конечная точка – удвоение сывороточного креатинина или потребность в диализе. Продолжительность 3 года	Беназеприл снизил ОР на 53% (95% ДИ 27-70%) ($P<0,001$)
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) [42]	Проспективное, рандомизированное	3577 пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (СД, старше 55 лет, сердечно-сосудистое событие в анамнезе или ≥ 1 сердечно-сосудистого ФР, без клинической протеинурии), 56% с АГ	Рамиприл или плацебо	Комбинированная конечная точка — инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть. Вторичная конечная точка — тяжелая нефропатия с клинической протеинурией. Продолжительность 4,5 лет	Снижение риска первичной точки на 25% (95% ДИ 3-40%, $p=0,027$), развития тяжелой нефропатии на 24% (95% ДИ 12-36%, $p=0,0004$), снижение отношения альбумин/креатинин к 1 году ($p=0,001$) и к концу наблюдения ($p=0,02$)
Segura J et al. [43]	Ретроспективный анализ	295 пациентов с АГ и нефросклерозом СД 7-25%	иАПФ по сравнению с другим лечением	Конечная точка — снижение клиренса креатинина на 50% или включение в программу диализа. Продолжительность наблюдения 7,4 \pm 3,9 года	Конечная точка достигнута у 12,6% пациентов в группе иАПФ и у 20,5% — в группе не-иАПФ

Jafar TH et al. [36]	Мета-анализ 11 рандомизированных исследований	1860 пациентов с АГ и/или нарушенной функцией почек, без СД	ИАПФ по сравнению с другим лечением	Конечная точка — снижение клиренса креатинина на 50% или развитие ТСБП. Продолжительность наблюдения 2,2 года	В группе приема иАПФ потребность в диализе возникла у 7,4% пациентов, в контрольной группе — у 11,6% (P=0,002) ОР 0,67 (95% ДИ, 0,53-0,84)
БРА					
Reduction of End points in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study (RENAAL) [44]	Проспективное, рандомизированное	1513 больных АГ, СД типа 2 и нефропатией с альбуминурией	Лозартан — плацебо	Комбинированная конечная точка — удвоение уровня креатинина крови, развитие ХПН, смерть от почечной причины. Период наблюдения в среднем составил 3,2 года	Лозартан на 16% (P=0,02) уменьшал риск достижения комбинированной конечной точки. В группе приема лозартана снижение относительного риска развития ХПН составило 28% (P=0,002), удвоения уровня креатинина — 25% (P=0,006). Уровень протеинурии уменьшился на 35%
MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) [45]	Двойное слепое, рандомизированное, параллельное	332 пациента с СД 2 типа и МАУ, АГ 63-66%	Валсартана и амлодипин	Первичная конечная точка — степень снижения экскреции альбумина. Вторичная конечная точка — восстановление нормоальбуминурии. Период наблюдения 24 нед.	Уровень экскреции альбумина к 24 нед. составлял 56% от исходного (95% ДИ, 49,6-63,0) в группе валсартана и 92% (95% ДИ, 81,7-103,7) от исходного в группе амлодипина (p<0,001). В группе валсартана чаще восстанавливалась нормоальбуминурия (29,9% vs 14,5%; p=0,001).
Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) [46]	Рандомизированное: двойное слепое, многоцентровое, параллельное	4447 пациентов с СД 2 типа и нормоальбуминурией	Олмесартан (40 мг/сут.) или плацебо	Первичная конечная точка — время до появления МАУ. Медиана периода наблюдения составила 3,2 года	У 80% больных достигнуто АД <130/80 мм рт.ст. Появление МАУ отмечено у 8,2% больных с группе олмесартана и 9,8% в группе плацебо. На фоне олмесартанатемпы появления МАУ увеличилось на 23% vs плацебо (p=0,01)
Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) [47]	Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, параллельное	2720 больных с АГ и высоким риском ХБП (протеинурия и/или СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²)	Кандесартан и амлодипин	Комбинированная первичная конечная точка — внезапная смерть, инсульт, транзиторная ишемическая атака, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, стенокардия, удвоение уровня креатинина, креатинин >4 мг/дл, ТСБП. Период наблюдения 3,2-летнего	Число сердечно-сосудистых событий между группами не различалось. Однако у больных с ХБП 4 стадии кандесартан на 55% уменьшал сердечно-сосудистый риск и на 81% — почечных риск
Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease TRANSCEND [48]	Рандомизированное, двойное слепое	5927 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или СД с органичным поражением, но без макроальбуминурии или ХСН, не переносящих иАПФ	Телмисартан (80 мг/сут.) или плацебо в дополнение к стандартной терапии	Комбинированная почечная конечная точка — потребность в диализе, удвоение креатинина сыворотки, изменения СКФ и альбуминурии. Средний период наблюдения 56 мес.	Различий по комpositной почечной конечной точке между группами лечения не было отмечено (ОШ 1,29 [95% ДИ, 0,87-1,89; p=0,20). В группе телмисартан альбуминурия нарастала меньше vs плацебо (32% vs 63%, P<0,001)

Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial ONTARGET [49]	Рандомизированное, двойное слепое, многоцентровое	25620 пациентов 55 лет и старше с атеросклеротическим поражением сосудов или СД с органом поражением	Телмисартан или рамиприл или их комбинация	Комбинированная конечная точка — диализ, удвоение креатинина сыворотки, смерть Период наблюдения 56 мес.	Почечная конечная точка одинаково часто регистрировалась в группе телмисартан (2,21%) и рамиприл (2,03%; ОР 1,09, 0,89-1,34) и чаще в группе комбинированной терапии (2,49%: ОР 1,24, 1,01-1,51, p=0,038)
Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) [50]	Проспективное, рандомизированное	1715 больных СД типа 2, АГ с нефропатией (креатинин сыворотки 1-3 мг/дл, протеинурия ≥900 мг/сут.)	Ирбесартан — амлодипин — плацебо	Первичная комбинированная конечная точка – удвоение сывороточного креатинина, развитие ТСБП или смерть от любой причины. Средний период наблюдения 2,6 лет	Риск достижения первичной точки на 19% ниже в группе ирбесартан vs плацебо (ОР 0,81, 95% ДИ 0,67-0,99, p=0,03) и на 24% ниже vs амлодипин (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63-0,92, P=0,005). Риск удвоения сывороточного креатинина в группе ирбесартан снизился на 33% vs плацебо (P=0,003) и на 37% vs амлодипин (P<0,001). Процент пациентов с развившейся ТСБП, смертность от любой причины, а также комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка между группами достоверно не различались
Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study (IRMAII) [51]	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое	590 больных АГ с СД типа 2 и МИА	Ирбесартан 150 или 300 мг или плацебо	Первичная конечная точка — развитие диабетической нефропатии (постоянная альбуминурия >200 мкг/мин или увеличении ее не менее, чем на 30% vs исходная). Продолжительность наблюдения 2 года	Частота достижения конечной точки — 5,2; 9,7 и 14,9%, соответственно, — ОШ 0,30 (при 95% ДИ от 0,24 до 0,61; p<0,001) и 0,61 (при 95% ДИ от 0,34 до 1,08; p=0,08) для двух групп ирбесартан vs плацебо, соответственно

щее время классов антигипертензивных препаратов наличие нефропротективного эффекта, прежде всего, показано для иАПФ и БРА. Антагонисты кальция (АК) обладают меньшей нефропротективной эффективностью. Результаты экспериментальных и клинических исследований нефропротективных возможностей диуретиков и бета-блокаторов малочисленны и противоречивы.

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина

Применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ведет к замедлению темпов нарастания альбуминурии и способно предотвратить прогрессирование ХБП. Нефропротективный эффект иАПФ и БРА продемонстрирован в большом количестве экспериментальных работ и клинических исследований. В большинство из проведенных исследований были включены пациенты с уже имеющимися признаками ХБП или ТСБП.

Среди ограничений ряда исследований можно отметить либо относительно небольшой объем выборки, либо тот факт, что оценка почечного прогноза не была основной целью исследования. Результаты основных исследований, продемонстрировавших нефропротективные свойства блокаторов РААС представлены в таблице 1.

Особое место в имеющейся доказательной базе по нефропротективным свойствам блокаторов РААС занимает программа PRIME (Program for Irbesartan Mortality and Morbidity Evaluation), которая в отличие от других РКИ продемонстрировала эффективность БРА 1-го типа ирбесартана на различных стадиях ХБП: IRMA II (the Irbesartan MAU in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes) на стадии микроальбуминурии (MAU) и IDNT (the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) на стадии тяжелой нефропатии. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IRMA 2 приняли участие 590 пациентов АГ, СД 2 типа и MAU [51]. К концу

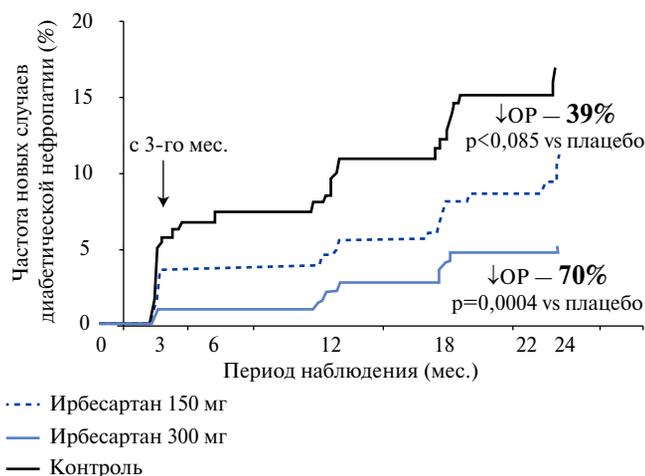


Рис. 1. Влияние ирбесартана на развитие протеинурии у пациентов с АГ, СД 2 типа и МАУ (по данным исследования IRMA 2) [51].

исследования в группе ирбесартана 300 мг, группе ирбесартана 150 мг и группе плацебо основной показатель частоты развития диабетической нефропатии (т.е. развитие устойчивой МАУ по данным анализа утренней порции мочи со скоростью экскреции альбумина более 200 мкг/мин или увеличении ее не менее, чем на 30% по сравнению с исходной) достигал 5,2; 9,7 и 14,9%, соответственно, — ОШ 0,30 (при 95% ДИ от 0,24 до 0,61; $p<0,001$) и 0,61 (при 95% ДИ от 0,34 до 1,08; $p=0,08$) для двух групп ирбесартана по сравнению с плацебо, соответственно. При этом следует отметить, что снижение ОР развития протеинурии на 39% на фоне ирбесартана в дозе 150 мг и на 70% — на фоне дозы 300 мг (рис. 1) не зависело от антигипертензивного эффекта, что позволяет полагать наличие дополнительного нефропротективного эффекта ирбесартана.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IDNT с участием 1715 пациентов сравнивалась эффективность применения ирбесартана, амлодипина и плацебо у пациентов с СД 2 типа и более тяжелой стадией ХБП (протеинурия ≥ 900 мг/дл) [50]. Таким образом, оценивалось влияние ирбесартана на прогрессирование нефропатии. Средняя доза ирбесартана составила 269 мг, амлодипина — 9,1 мг. Относительный риск удвоения креатинина, развития ТСБП или смерти от любых причин при назначении ирбесартана снижался на 20% по сравнению с группой плацебо ($P=0,02$) и на 23% по сравнению с группой амлодипина ($P=0,006$) (рис. 2). Риск удвоения сывороточного креатинина в группе ирбесартана снизился на 33% в сравнении с плацебо ($P=0,003$) и на 37% в сравнении с амлодипином ($P<0,001$). При этом нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД, что позволяет считать ирбесартан препаратом, обладающим дополнительными нефропротективными свойствами, непосредственно не свя-

занными с антигипертензивным эффектом. При этом нефропротективный эффект ирбесартана в исследовании IDNT не зависел от уровня АД, что позволяет считать ирбесартан препаратом, обладающим дополнительными нефропротективными свойствами, непосредственно не связанными с антигипертензивным эффектом

Ирбесартан — БРА с одними из наиболее привлекательных фармакологических свойств. Он является активным лекарством, в связи с чем ему не требуется проходить стадию биотрансформации для достижения активного состояния. Ирбесартан быстро всасывается при приеме внутрь, находится на первом месте по биодоступности из всех препаратов группы БРА, которая достигает 60-80%. Это один из немногих БРА (наравне с кандесартаном), биодоступность которых не зависит от приема пищи. В отличие от ряда препаратов этой группы (лозартан, валсартан, кандесартан) ирбесартан — липофильный препарат, что реализуется в его высоком объеме распределения в тканях (53-93 л), а, соответственно, высокой тканевой активности. Пик действия ирбесартана достигается через 1,5-2 ч, а период полувыведения составляет 11-15 ч, что обеспечивает препарату наиболее приемлемый однократный режим приема (в отличие от лозартана, кандесартана и эпросартана). В крови ирбесартан связывается с белками плазмы на 96%. Препарат метаболизируется главным образом в печени. Его метаболиты экскретируются на 20% с мочой, остальное кишечником, в связи с чем не требуется коррекции дозы ирбесартана как при заболеваниях печени (в отличие от валсартана, лозартана, кандесартана и телмисартана), так и при ХБП (в отличие от эпросартана и кандесартана). Препарат не элиминируется при гемодиализе, что крайне важно для больных ТСБП. Его доза не требует корректировки при лечении лиц пожилого возраста. Биотрансформация ирбесартана происходит в основном путем окисления и конъюгирования с глюкуроновой кислотой. Окисление происходит при участии изофермента CYP2C9, крайне незначительно CYP3A4, не индуцируя и не ингибируя его. И наконец, ирбесартан не метаболизируется ферментами, участвующими в метаболизме лекарственных препаратов, в связи с чем у него отсутствуют лекарственные взаимодействия в отличие от ряда других БРА (лозартан и телмисартан) [52, 53].

Преимущества ирбесартана перед рядом других БРА продемонстрированы в ряде исследований. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Kessler-Taub K, et al. оценивалась антигипертензивная эффективность ирбесартана в сравнении с лозартаном при лечении пациентов АГ I и 2 степени. Различия между гипотензивными эффектами ирбесартана 300 мг и лозартана 100 мг были достоверными начиная с 1 нед. лечения. На 8-й нед.

исследования снижение уровня минимального диастолического АД (ДАД) и САД было более выражено при приеме 300 мг ирбесартана, чем при приеме 100 мг лозартана (-16,4/-11,7 мм рт.ст. против -11,3/-8,7 мм рт.ст., соответственно; $p < 0,01$). Средние цифры снижения АД в группе ирбесартана оказались на 5,1/3,0 мм рт.ст. больше, чем в группе лозартана, а частота достижения целевых значений АД была больше при приеме ирбесартана, по сравнению с лозартаном (52 и 42%, соответственно) [54].

Mancia G, et al. изучали антигипертензивный эффект ирбесартана по сравнению с терапией валсартаном [55]. Контроль значений АД проводился с помощью суточного мониторинга АД (СМАД), самоконтроля АД в домашних условиях и офисного измерения АД. В течение 8 нед. пациенты получали один из следующих препаратов: 80 мг валсартана или 150 мг ирбесартана. На 8-й нед. лечения по результатам СМАД было обнаружено статистически значимое снижение среднесуточных показателей САД и ДАД при приеме ирбесартана (-10, 2 мм рт.ст. и -6,4 мм рт.ст.) по сравнению с валсартаном (-7,8 мм рт.ст. и -4,8 мм рт.ст.). По результатам самоконтроля АД в домашних условиях выявлено, что ирбесартан в достоверно большей степени снижал как САД, так и ДАД (-10,2 мм рт.ст. и -6,3 мм рт.ст.) по сравнению с валсартаном (-7,0 мм рт.ст. и -3,8 мм рт.ст., $p < 0,01$). По данным офисного измерения АД также отмечена более высокая антигипертензивная эффективность ирбесартана, который достоверно превосходил валсартан по снижению САД и ДАД. В группе ирбесартана целевые значения АД достигли 52,5% пациентов, а в группе валсартана — 38,2% ($p = 0,004$). Авторы сделали вывод, что ирбесартан — препарат с высокой антигипертензивной эффективностью и отличной переносимостью [55].

По данным канадского обсервационного исследования, в ходе которого были проанализированы данные 170 тыс. пациентов из реальной клинической практики, частота достижения целевого уровня АД на фоне лечения различными БРА в течение >9 мес. различается и составляет 38% при монотерапии ирбесартаном, 32% — лозартаном ($p = 0,01$), 19% — валсартаном ($p = 0,001$) и 25% — кандесартаном ($p = 0,001$). При использовании двойных и тройных комбинаций антигипертензивная терапия, основанная на ирбесартане, была также более эффективна. Частота достижения целевого АД достигала 48% по сравнению с 41-42% на фоне других БРА ($p = 0,001$). Через 4 года частота развития сердечно-сосудистых заболеваний (в частности, инфаркта миокарда) была достоверно ниже в группе ирбесартана по сравнению с другими БРА (3,0% vs 4,6-5,0% на фоне лозартана, валсартана и кандесартана, $p < 0,02$) [56].

В ряде исследований, посвященных оценке затратной эффективности ирбесартана в лечении



Рис. 2. Темпы достижения первичной комбинированной конечной точки (время до удвоения сывороточного креатинина, развития ТСБП или смерти) у пациентов с АГ и ХБП (по данным исследования IDNT) [50].

больных АГ с нефропатией, показано достоверное сокращение затрат по сравнению со стандартной антигипертензивной терапией, в том числе с использованием таких БРА, как лозартан и валсартан [57, 58]. При анализе экономической выгоды различных подходов к назначению ирбесартана было выявлено, что раннее его назначение больным АГ является наиболее выгодным [53].

Комбинированная терапия. Исходя из рекомендаций ESC/ESH 2018г, наличие ХБП является показанием для проведения комбинированной терапии с использованием фиксированных комбинаций (ФК) блокаторов РААС с АК. По данным популяционного исследования REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) 28,1% взрослых пациентов с АГ и ХБП имеют резистентную форму АГ [59], что подразумевает назначение более трех антигипертензивных препаратов. Использование сочетания БРА с АК дигидропиридинового ряда представляется крайне выгодным в виду высокой антигипертензивной эффективности обоих классов, однонаправленных протективных свойств и способности нивелировать побочные эффекты. Оба класса препаратов продемонстрировали способность вызывать регресс гипертрофии левого желудочка, повышение эластичности артерий, улучшение функции эндотелия, снижение общего периферического сопротивления сосудов и тонуса артериол. Комбинация дигидропиридинового АК и БРА позволяет также нейтрализовать такой распространенный побочный эффект АК, как отечность голеней. Частота развития этого неблагоприятного явления достаточно высока и достигает примерно 5% у пациентов, получающих амлодипин

в дозе 5 мг/сут., и 25% при увеличении дозы до 10 мг/сут., что нередко служит причиной отмены препарата. Подобные соображения о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости ФК БРА/АК нашли подтверждение в ряде исследований, на примере комбинаций кандесартана-фелодипина, валсартана-амлодипина и ирбесартана-амлодипина [60-66].

Эффективность и безопасность ФК ирбесартана и амлодипина изучена в исследованиях I-ADD, I-COMBINE и Ж.Д. Кобалава [64-66]. В исследовании I-ADD продемонстрировано преимущество комбинации ирбесартан 300 мг/амлодипин 5 мг по сравнению с монотерапией ирбесартаном 300 мг. В этом проспективном, рандомизированном, открытом, параллельном исследовании приняли участие 325 пациентов с неконтролируемой эссенциальной АГ (офисное САД >145 мм рт.ст. после как минимум 4 нед. монотерапии ирбесартаном в дозе 150 мг). После 10 нед. лечения уровень домашнего САД между группами сравнения различался на $8,8 \pm 1,1$ мм рт.ст. в пользу ФК ($p < 0,001$). Частота контроля АД (среднее домашнее АД <135 и 85 мм рт.ст.) было достоверно выше в группе ФК (54,1% vs 31,8% в группе монотерапии, $p < 0,001$) [64].

Еще одно исследование со сходным дизайном I-COMBINE выявило более высокую эффективность ФК ирбесартан 150 мг/амлодипин 10 мг по сравнению с монотерапией амлодипином 10 мг). В него были включены 290 пациентов с неконтролируемой эссенциальной АГ (офисное САД >145 мм рт.ст. после как минимум 4 нед. монотерапии амлодипином в дозе 5 мг). После аналогичной продолжительности лечения различия домашнего САД между группами составляли $6,2 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), а уровень контроля составил 67,4% в группе ФК по сравнению с 44,3% в группе монотерапии ($p < 0,001$) [65].

На российском рынке ФК амлодипин/ирбесартан представлена препаратом Апроваск (Санofi), который производится в четырех различных дозировках: амлодипин 5 мг/ирбесартан 150 мг, амлодипин 5 мг/ирбесартан 300 мг, амлодипин 10 мг/ирбесартан 150 мг, амлодипин 10 мг/ирбесартан 300 мг.

В российской популяции данная ФК изучена в исследовании Ж.Д. Кобалава, 2014г [66]. Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости применения ФК амлодипина/ирбесартана у пациентов с АГ 1-2 степени, не поддающейся монотерапии ирбесартаном в дозе 150 мг или амлодипином 5 мг. Было показано, что применение подобной ФК (Апроваск) на протяжении 16 нед. с возможностью постепенного титрования дозы с помощью четырех имеющихся дозировок эффективно у 93,3%. Потребность в назначении препарата в дозе амлодипин 5 мг/ирбесартан 150 мг

составила 42%, амлодипин 10 мг/ирбесартан 150 мг — 22,2%, амлодипин 5 мг/ирбесартан 300 мг — 22,8% и амлодипин 10 мг/ирбесартан 300 мг — 6%. Эти данные свидетельствуют о том, что более 40% пациентов достигали целевых уровней АД при минимальной дозировке ФК амлодипин 5 мг/ирбесартан 150 мг и более 90% без применения максимальной — амлодипин 10 мг/ирбесартан 300 мг. Это свидетельствует о существенном ресурсе ФК амлодипин/ирбесартан, который может быть использован при лечении более тяжелых форм АГ. Подобная высокая эффективность препарата во многом обусловлена высокой приверженностью пациентов и хорошей его переносимостью, что согласуется с данными Petrella R, Michailidis P о высокой приверженности на протяжении 4 лет комбинированной терапии, основанной на ирбесартане (96% по сравнению с 73% на фоне лозартана, $p = 0,001$) [66].

Современное население характеризуется высокой распространенностью ФР развития ХБП: АГ, СД, ожирения, метаболического синдрома, гиподинамии, курения. Все это вместе с прогрессивным старением определяет нарастание заболеваемости ХБП. Развитие тяжелых, инвалидизирующих и дорогостоящих осложнений, тесная связь с потенциально фатальными сердечно-сосудистыми заболеваниями делают ХБП социально и экономически значимой проблемой. Лечение ХБП на далеко зашедших стадиях входит в обязанности врача-нефролога. Однако, успех превентивных вмешательств напрямую зависит от срока их начала, что делает актуальным выявление заболевания и начала превентивных вмешательств на наиболее ранних, доклинических стадиях, в том числе, в группах повышенного риска его развития. Использование врачами широкого спектра специальностей (терапевтами, врачами общей практики, кардиологами, геронтологами, нефрологами, эндокринологами) имеющихся нефропротективных подходов может позволить существенно улучшить прогноз как лиц с риском развития дисфункции почек, так и с уже имеющейся ХБП. Одним из таких надежных лекарственных средств с доказанным профилем эффективности, безопасности и экономической целесообразности является фиксированная комбинация амлодипин/ирбесартан, каждый из компонентов которой характеризуется высоким взаимодополняющим потенциалом, как в рамках нефропротекции, так и кардиопротекции, что крайне важно при лечении больных ХБП, для которых характерны высокие показатели сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- World Health Organization A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension/en/ (20 August 2013).
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *JACC*. 2018;71(19):e127-248. doi:10.1161/HYP.0000000000000666.
- Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics 2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492. doi:10.1161/CIR.0000000000000558.
- Ford ES. Trends in mortality from all causes and cardiovascular disease among hypertensive and nonhypertensive adults in the United States. *Circulation*. 2011;123:1737-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.005645.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter, Suppl*. 2013;3(1):1-150.
- Moiseev VA, Muhin NA, Smirnov AV, et al. National recommendations. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotective strategies 2013. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2014;23(4):4-27. (In Russ) Моисеев ВС, Мухин НА, Смирнов АВ., др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. 2013. Клиническая фармакология и терапия. 2014;23(3):4-27.
- Podzolkov VI, Bragina AE. Chronic kidney disease as a multidisciplinary problem of contemporary medicine. *Terapevitcheskij Arhiv*. 2018;90(6):121-9 (In Russ) Подзолков В.И., Брагина А.Е. Хроническая болезнь почек как мультидисциплинарная проблема современной медицины. *Терапевтический архив*. 2018; 90(6):121-9. doi:10.26442/terarkh2018906121-129.
- Ritz E, McClellan W. Overview: increased cardiovascular risk in patients with minor renal dysfunction: an emerging issue with far-reaching consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(3):513-6.
- Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- 2017 USRDS Annual Data Report: Executive Summary. *Am J Kid Dis*. 2018; 71(3): S1-S8. doi:org/10.1053/j.ajkd.2018.01.003.
- Shvetsov M Ju. Chronic kidney disease as a general medical problem: modern principles of nephroprophylaxis and nephroprotective therapy. *Consilium medicum*. 2014;7:51-64. (in Russ) Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек как общемедицинская проблема: современные принципы нефропрофилактики и нефропротективной терапии. *Consilium medicum*. 2014;7:51-64.
- Podzolkov VI, Bulatov VA. Hypertensive renal changes. In book: Podzolkov VI. Arterial hypertension. Moscow MIA 2016 p.170-202. (In Russ) Подзолков В.И., Булатов В.А. Гипертензивные изменения почек. В кн.: Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. М.: МИА, 2016: 170-202. ISBN 978-5-9986-0264-1.
- Ronco C, Ronco F. Cardio-renal syndromes: a systematic approach for consensus definition and classification. *Heart failure reviews*. 2012;17(2):151-60. doi:10.1007/s10741-010-9224-0.
- Pippias M. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA). Registry Annual Report 2014: a summary. *Clin Kidney J*. 2017;10:1-10. doi:10.1093/ckj/sfw135.
- Oschepkova EV, Dolgusheva YuA, Zhernakova YuV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). *Sistemnye hipertenzii*. 2015;12(3):19-624. (In Russ) Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии*. 2015;12(3):19-624.
- Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NYu, et al. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Trial CHRONOGRAF. *Kardiologija*. 2017;57(10):39-44. (In Russ) Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Боровкова Н.Ю., и др. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология*. 2017;57(10):39-44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
- Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ*. 2006;333(7577):1047.
- Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci*. 2005;330:111-9. doi:10.1097/00000441-200509000-00003.
- Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JuN. Smoking effects on renal and central hemodynamics in men and women with essential arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2009;8(6):10-5. (In Russ) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Влияние табакокурения на состояние почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2009;8(6):10-5.
- Nagaitseva SS, Shvetsov MYU, Gerasimov AN, et al. A study of albuminuria as a marker of chronic kidney disease in an adult able-bodied population. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;(30):37-45. (In Russ) Нагайцева С.С., Швецов М.Ю., Герасимов А.Н. и др. Исследование альбуминурии как маркера хронической болезни почек у взрослого трудоспособного населения. *Алманах клинической медицины*. 2014;(30):37-45.
- Lotan Y, Daudon M, Bruyère F, et al. Impact of fluid intake in the prevention of urinary system diseases: a brief review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22(1):S1-10. doi:10.1097/MNH.0b013e328360a268.
- Sontrop JM, Dixon SN, Garg AX, et al. Association between water intake, chronic kidney disease, and cardiovascular disease: a cross-sectional analysis of NHANES data. *Am J Nephrol*. 2013;37(5):434-42. doi:10.1159/000350377.
- Atkins RC. The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(94):14-8.
- Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1338-49. doi:10.1097/01.ASN.0000013291.78621.26.
- Böhm M, Thoenes M, Danchin N, et al. Association of cardiovascular risk factors with microalbuminuria in hypertensive individuals: the iSEARCH global study. *J Hypertens*. 2007;25(11):2317-24. doi:10.1097/HJH.0b013e3282ef1c5f.
- Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):441-51. doi:10.1053/j.ajkd.2009.09.014.
- Kanno A, Metoki H, Kikuya M, et al. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2010;33(11):1192-8. doi:10.1038/hr.2010.139.
- Drawz PE, Rosenberg ME. Slowing progression of chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl.) Int Soc Nephrology*. 2013;3(4):372-6. doi:10.1038/kisup.2013.80.
- Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5 Suppl 1):S1-290. doi:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.03.003.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *SPRINT Research Group*. *N Engl J Med*. 2015;373:2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
- Kovesdy CP, Alrfai A, Gosmanova EO, et al. Age and outcomes associated with BP in patients with incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:821-31. doi:10.2215/CJN.08660815.
- Weiss JW, Peters D, Yang X, et al. Systolic BP and mortality in older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:1553-9. doi:10.2215/CJN.11391114.
- Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
- Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5680. doi:10.1136/bmj.f5680.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-52. doi:10.7326/0003-4819-139-4-200308190-00006.
- Maschio G, Marcantoni C, Bernich P. Systemic hypertension and antihypertensive agents. *J Nephrol*. 1999;12 Suppl 2:S100-4.
- Marin R, Ruilope LM, Aljama P, et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertens*. 2001;19(10):1871-6.
- Sica DA. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial: what more have we learned? *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003 Mar-Apr;5(2):159-67. doi:10.1111/j.1524-6175.2003.01924.x.
- The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet*. 1997;349(9069):1857-63.
- Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(15):939-45.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):629-36. doi:10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00007.

43. Segura J, Campo C, Rodicio JL, et al. ACE inhibitors and appearance of renal events in hypertensive nephrosclerosis. *Hypertension*. 2001;38(3 Pt 2):645-9.
44. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161.
45. Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation*. 2002;106(6):672-8.
46. Haller H, Viberti GC, Mimran A, et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *J Hypertens*. 2006;24(2):403-8. doi:10.1097/01.hjh.0000202820.56201.e6.
47. Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res*. 2009;32(6):505-12. doi:10.1038/hr.2009.44.
48. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(1):1-10, W1-2. doi:10.7326/0003-4819-151-1-200907070-00122.
49. The ONTARGET investigators. Telmisartan, Ramipril, or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547-59. doi:10.1056/NEJMoa0801317.
50. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60. doi:10.1056/NEJMoa011303.
51. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):870-8. doi:10.1056/NEJMoa011489.
52. Borghi C, Cicero AFG. The Role of Irbesartan in the Treatment of Patients with Hypertension A Comprehensive and Practical Review *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2012;19(1):19-31. doi:10.2165/11632100-000000000-00000.
53. Gialama F, Maniadas N. Comprehensive overview: efficacy, tolerability, and cost-effectiveness of irbesartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:575-92. doi:10.2147/VHRM.S50831.
54. Kassler-Taub K, Littlejohn T, Elliot W, et al. Irbesartan. Losartan Study Investigators. Comparative Efficacy of Two Angiotensin II Receptor Antagonist, Irbesartan and Losartan, in Mild-to-Moderate Hypertension. *Am J Hypertens*. 1998;11(4-1):445-53.
55. Mancia G, Korlipara K, van Possum P, et al. An ambulatory blood pressure monitoring study of the comparative antihypertensive efficacy of two angiotensin II receptor antagonists, irbesartan and valsartan. *Blood Press Monit*. 2002;7(2):135-342.
56. Petrella R, Michailidis P. Retrospective analysis of real-world efficacy of angiotensin receptor blockers versus other classes of antihypertensive agents in blood pressure management. *Clin Ther*. 2011;33(9):1190-203. doi:10.1016/j.clinthera.2011.08.008.
57. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden. *J Hum Hypertens*. 2008;22:845-55. doi:10.1038/jhh.2008.76.
58. Maniadas N, Ekman M, Fragoulakis V, et al. Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece. *Eur J Health Econ*. 2011;12:253-61. doi:10.1007/s10198-010-0243-5.
59. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8:1583-90. doi:10.2215/CJN.00550113.
60. Morgan T, Anderson A. A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension. *Am J Hypertens*. 2002;15:544-9.
61. Allemann Y, Fraile B, Lambert M, et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (Ex-Fast) study. *J Clin Hypertens*. 2008;10:185-94. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07516.x.
62. Philipp T, Smith TR, Glazer R. Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 2007;29:568-80. doi:10.1016/j.clinthera.2007.03.018.
63. Oparil S, Giles T, Ofili EO, et al. Moderate versus intensive treatment of hypertension with amlodipine/valsartan for patients uncontrolled on angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens*. 2011;29:161-70. doi:10.1016/j.jash.2011.02.007.
64. Bobrie G. I-ADD Study Investigators. I-ADD study: Assessment of Efficacy and Safety Profile of Irbesartan/Amlodipine Fixed-Dose Combination Therapy Compared With Irbesartan Monotherapy in Hypertensive Patients Uncontrolled With Irbesartan 150 mg Monotherapy: A Multicenter, Phase III, Prospective, Randomized, Open-Label With Blinded — End Point Evaluation Study. *Clin Ther*. 2012;34:1720-34. doi:10.1016/j.clinthera.2012.07.001.
65. Bobrie G. I-COMBINE Study Investigators. I-COMBINE study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded- end point evaluation study. *Clin Ther*. 2012;34:1705-19. doi:10.1016/j.clinthera.2012.06.026.
66. Kobalava ZhD. Fixed Irbesartan/Amlodipine Combination: Efficacy and Safety of the Use of Four Dosing Regimens in Patients With Arterial Hypertension. *Kardiologija*. 2014;6:15-20. (In Russ) Кобалава Ж.Д. Фиксированная комбинация ирбесартан/амлодипин: эффективность и безопасность применения 4 дозовых режимов у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014;6:15-20.

Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна — есть ли связь?

Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М.

В обзорной статье обсуждается вопрос о взаимном влиянии фибрилляции предсердий (ФП) и обструктивного апноэ сна (ОАС) при сочетанном течении этих заболеваний. У лиц с сочетанием данных патологий ОАС может влиять на более легкую реализацию ФП. Наличие нарушений дыхания во сне снижает эффективность всех видов лечения ФП (антиаритмическое, хирургическое, электрическая кардиоверсия). Показано, что лечение ОАС методом неинвазивной вентиляционной поддержки (CPAP-терапия) улучшает результаты катетерного лечения ФП в раннем послеоперационном периоде.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):119–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-119-124>

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, обструктивное апноэ сна, катетерное лечение ФП, CPAP-терапия.

Конфликт интересов: не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский институт профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Арутюнян Г. Г.* — аспирант лаборатории рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0002-3442-3613,

Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. отдел фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-4982-628X, Давтян К. В. — д.м.н., руководитель лаборатории рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doctorhrayr@mail.ru

БРС — барорецепторная стимуляция, ВНС — вегетативная нервная система, ОАС — обструктивное апноэ сна, ПЭРП — предсердный эффективный рефрактерный период, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭЭГ — электроэнцефалограмма, CPAP — Constant Positive Airway Pressure, терапия-неинвазивная вентиляция легких.

Рукопись получена 03.06.2018

Рецензия получена 22.10.2018

Принята к публикации 29.10.2018



The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea — is there a connection?

Arutyunyan G. G., Agaltsov M. V., Davtyan K. V., Drapkina O. M.

The review discusses the issue of the mutual influence of combination of atrial fibrillation (AF) and obstructive sleep apnea (OSA). In individuals with a combination of these pathologies, OSA can influence the easier realization of AF. The presence of respiratory disturbances in sleep reduces the effectiveness of all types of AF treatment (antiarrhythmic, surgical, electrical cardioversion). It is shown, that the treatment of OSA by the method of non-invasive ventilation support (CPAP-therapy) improves the results of catheter treatment of AF in the early postoperative period.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):119–124
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-119-124>

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной устойчивой аритмией среди всех нарушений ритма, представленных в популяции, и несет ответственность за одну треть всех связанных с нарушениями ритма госпитализаций [1-3].

Количество пациентов с этой аритмией, как ожидается, будет заметно увеличиваться среди взрослого населения в течение следующих двух-трех десятилетий как в развитых, так и в развивающихся странах, и к 2050г предполагаемое количество больных ФП будет 5–15 млн [4-7].

ФП тесно ассоциирована с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью — дисфункция левого желудочка встречается у 20-30% больных с ФП, из всех инфарктов головного мозга 20-30% обусловлено ФП [8-12].

Клиническое проявление ФП является весьма изменчивым: от полного отсутствия симптомов

Key words: atrial fibrillation, obstructive sleep apnea, catheter treatment of AF, CPAP-therapy.

National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Arutyunyan G. G. ORCID: 0000-0002-3442-3613, Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Received: 03.06.2018 **Revision Received:** 22.10.2018 **Accepted:** 29.10.2018

до сердцебиения, сердечной недостаточности вплоть до гемодинамического коллапса с такими тяжелыми осложнениями, как инсульт и смерть [13-15].

Артериальная гипертензия [16], хроническая сердечная недостаточность [17, 18], клапанные заболевания сердца [19, 20], ожирение [21], хроническое заболевание почек [22] — вот те широко известные факторы риска, которые обычно связаны с высоким риском развития ФП [23].

В клинической практике сахарный диабет при ФП часто ассоциирован с другими факторами риска и, к сожалению, интенсивный гликемический контроль не влияет на распространенность впервые выявленной ФП [24, 25].

ФП и обструктивное апноэ сна (ОАС) имеют много общих факторов риска и сопутствующих заболеваний [26, 27]. Однако в последнее время высокая распространенность обструктивного апноэ сна

(ОАС) не только в общей популяции [28], но и среди пациентов с ФП, указывает на то, что ОАС может самостоятельно способствовать инициации и прогрессированию ФП [29-31].

ОАС является относительно широко распространенным заболеванием и, как было отмечено, может достигать распространенности 16% среди мужчин и 5% среди женщин в возрасте от 30 до 60 лет [32].

Дыхательное событие ОАС характеризуется повторяющимися обструктивными респираторными эпизодами, возникающими из-за периодической или полной окклюзии верхних дыхательных путей, что приводит к прерывистой гипоксии, гиперкапнии, внутригрудным колебаниям давления во время неэффективного дыхания и частыми ЭЭГ-активациями, разрушающими структуру сна [33, 34]. Вариабельный характер и высокая распространенность делают апноэ потенциальной терапевтической целью при разных клинических состояниях. Непрерывная положительная вентиляция дыхательных путей (CPAP-терапия) — неинвазивная респираторная поддержка, является первой линией лечения ОАС [35-38].

В этом обзоре мы рассмотрим распространенность ОАС у пациентов с ФП, патофизиологию обструктивного апноэ, потенциально приводящую к развитию субстрата для ФП и связывающую апноэ и ФП, последствия наличия апноэ у пациентов с ФП при использовании разных методов лечения аритмии, а также возможные антиаритмические эффекты CPAP-терапии.

Распространенность ОАС при ФП

Во многих исследованиях, посвященных изучению распространенности ОАС у пациентов с ФП и обратной связи — распространенности ФП у пациентов с диагностированным ОАС, показана достоверная связь между этими заболеваниями. Наряду с такими важными факторами сердечно-сосудистого риска, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение, наличие ОАС демонстрирует независимое увеличение случаев ФП [23].

Распространенность апноэ сна, в частности — ОАС, составляет от 21% до 74% у пациентов с ФП [39].

Первое сообщение о том, что пациенты с диагностированным, но не леченным ОАС, подвержены повышенному риску рецидива ФП через год после кардиоверсии, было опубликовано в 2003г Kanagala R, et al. [40].

Данная концепция нашла подтверждение в опубликованном в 2004г проспективном исследовании, оценивающим распространенность ОАС у 463 пациентов с наличием ФП по сравнению с общей кардиологической популяцией. Показана достоверно более высокая распространенность ОАС у пациентов с ФП (49%) по сравнению с пациентами общей кардиологической популяции (32%) [41].

В дальнейшем, в нескольких клинических исследованиях эта связь была подтверждена. Было показано, что ОАС распространено от 24 до 67% пациентов в разных выборках с пароксизмальной формой ФП [42-44].

В наиболее представительном многоцентровом когортном исследовании с участием 6441 пациентов, проведенном американским Национальным Институтом сердца и легких для определения сердечно-сосудистых и других последствий нарушений дыхания во сне, было выявлено, что наличие ОАС тяжелой формы (индекс апноэ/гипопноэ ≥ 30 /час) предполагает, что у пациентов возможно четырехкратное увеличение распространенности ФП [45].

В ретроспективном когортном исследовании 3542 взрослых людей без диагностированной ФП, которые прошли исследование сна, как ожирение, так и ночная десатурация (косвенные факторы наличия апноэ сна) были независимыми предикторами дальнейшего развития пароксизмальной формы ФП. Эта зависимость выявлялась только у лиц младше 65 лет [41].

Еще одно крупное исследование, проведенное Patel D, et al., включало 3 тыс. пациентов, проходящих катетерное лечение ФП. Оно показало, что у 21,3% пациентов до оперативного лечения ФП по данным исследования сна было диагностировано ОАС средней или тяжелой степени [35].

Во всех приведенных выше исследованиях возможная связь между ФП и нарушениями дыхания во сне объяснялась более высокой распространенностью традиционных факторов риска развития ФП (особенно, ожирения и гипертонии) среди пациентов с ОАС.

ОАС распространен даже среди молодых пациентов с пароксизмами ФП с сохраненной сократительной функцией левого желудочка. Эта ассоциация остается статистически значимой даже после поправки на такие факторы риска, как гипертония, индекс массы тела и окружность шеи [35, 46].

Таким образом, вне зависимости от дизайна различных исследований, количества включенных пациентов, методов диагностики ОАС и размеров исследуемой выборки, складывается общее впечатление более высокой распространенности ОАС среди пациентов с пароксизмальной формой ФП. На настоящий момент актуальной остается необходимость проведения хорошо спланированных исследований для выявления особенностей групп, сочетающих ФП и ОАС, а также динамическое наблюдение течения ФП при наличии ОАС.

Патофизиологические механизмы, способствующие ФП при ОАС

Основные патогенетические механизмы, которые наблюдаются при ОАС — гипоксемия, активация симпатической нервной системы, колебания трансторакального давления и системное воспаление —

могут быть предрасполагающими к развитию ФП механизмами [47].

В последнее время накопилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что ОАС вызывает ФП за счет электрического и структурного ремоделирования предсердий, прежде всего, левого [48, 49].

Как видно из предполагаемой схемы развития ФП (рис. 1), прерывистая гипоксемия может запускать процесс нарушения функции митохондрии путем изменения окислительно-восстановительного состояния цитохром-оксидазы и, в результате, повторяющимся эпизодами оксидативного стресса [50].

Гипоксические эпизоды в свою очередь индуцируют такие факторы транскрипции, как ядерный фактор каппа В (NF-κB), что приводит к увеличению высвобождения воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-6 [51].

Повышенная концентрация медиаторов воспаления (цитокинов), в сочетании с сохраняющимся ночным оксидативным стрессом, приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению резистентности к инсулину, гиперкоагуляционным состояниям и в конечном итоге к ремоделированию миокарда [47, 52].

Chen P, et al. была выдвинута гипотеза, что гипоксемия может оказывать самостоятельное влияние на возникновение аритмий сердца. Эта гипотеза подтверждена регистрацией повышенных показателей желудочковой эктопии у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), имеющих ночную гипоксемию без нарушений дыхания во сне [54]. Поэтому ОАС, которое приводит к преходящей гипоксемии, еще и сопровождается частыми и резкими колебаниями внутригрудного давления, которые передаются на тонкостенные предсердия и вызывают их растяжение. Суммирование двух этих факторов может спровоцировать увеличение объема и структурные изменения в устьях легочных вен, что в конечном итоге приведет к развитию пароксизма ФП [54].

Как указано на рисунке 1, гипоксемические эпизоды индуцируют симпатическую активацию, приводящую к вазоконстрикции, повышению АД и тахикардии, и в конечном итоге увеличивают потребность миокарда в кислороде [55].

Факторы, которые приводят к переходу от единичных пароксизмальных форм к стойкой ФП, до конца не полностью поняты. Однако из приведенных работ ясно, что электроанатомическое ремоделирование предсердий играет значительную роль в этом процессе у пациентов с ФП [56-58]. Доказано, что при повышении давления левого предсердия выше 10 см водного столба растёт вероятность частоты и формирования волны ФП из устьев легочных вен [59].

Сейчас также существуют данные, полученные на различных биологических моделях. На крысах со смоделированным апноэ сна показано, что хрониче-



Рис. 1. Патофизиологические механизмы, способствующие ФП при ОАС. По Goyal SK 2013 [53].

Сокращения: ПЭРП — предсердный эффективный рефрактерный период, ФП — фибрилляция предсердий.

ческие эпизоды полной обструкции вызывают ремоделирование сердца с нарушениями проводимости, связанными с дисрегуляцией выработки белка коннексина (белок, участвующий в формировании специализированных мембранных структур, обеспечивающих прямую связь между клетками) и фиброзом, играющими значимую роль в развитии ФП. Эта новая модель обеспечивает понимание клинической проблемы развития ФП и разработки новых лечебных подходов [60, 61]. Она может быть применена для дальнейшего исследования основных механизмов.

Недавно Linz D, et al. проведено исследование на другой биологической модели (свиньи), целью которого было изучение влияния модуляции вегетативной нервной системы (ВНС) низкоуровневой барорецепторной стимуляцией (БРС) по сравнению с высокоуровневой БРС на аритмогенные изменения предсердий при ОАС [62]. Результаты исследования показали, что низкоуровневая БРС подавляет индуцированное отрицательным грудным давлением укорочение эффективного предсердного рефрактерного периода (ПЭРП) и возникновения ФП. В противоположность этому высокоуровневая БРС дополнительно усиливает индуцированное отрицательным грудным давлением ПЭРП укорочение и ФП-индуктивность. Эти результаты подтверждают возможность использования низкоуровневой БРС в качестве новой терапевтической методики для лечения ФП при ОАС [62].

Повышенная нагрузка на миокард приводит к его ремоделированию, которое и считается основным субстратом аритмии сердца. Как известно, одновременные симпатовагальные разряды являются непосредственными вегетативными триггерами спонтан-

ной пароксизмальной ФП. Во время нормального сна афферентные входы от рецепторов в легочной ткани ингибируют пароксизмальные парасимпатические разряды. Эти рецепторы в норме активируются за счет расширения легких, а при апноэ эта реакция ослабевает из-за остановок дыхания. Пароксизмальные парасимпатические разряды приводят к выраженной пароксизмальной брадикардии, что ассоциируется с укорочением ПЭРП. Последнее в свою очередь способствует быстрому электрическому “выстрелу” из ткани предсердия, что может вести к ФП [54, 62].

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют о том, что ОАС и ФП имеют общие элементы патогенеза. Наличие ОАС у лиц с ФП приводит к более легкой реализации данной аритмии.

Воздействие ОАС на эффективность различных способов лечения ФП

Медикаментозное лечение. Отмечено, что частота отсутствия адекватного ответа на фармакологическое лечение ФП увеличивается пропорционально росту степени тяжести ОАС [63]. Механизмы такой зависимости могут быть обусловлены нарушением функционирования ВНС: с одной стороны, пациенты с obstructивными нарушениями дыхания во сне имеют более высокий дневной и ночной симпатический тонус, который можно объяснить неоптимальным ответом ВНС при ФП в сочетании с ОАС. С другой стороны, ацетилхолин-зависимые калиевые каналы считаются одним из наиболее важных компонентов, при которых вагусное влияние вызывает сокращение эффективного рефрактерного периода в предсердиях и потенциально может вызвать аритмию [64]. Антиаритмические препараты, такие как амиодарон, могут блокировать ацетилхолин-зависимую активацию калиевых каналов и в этом качестве превосходят препараты, которые не обладают такими свойствами в восстановлении и поддержании синусового ритма [65]. Однако прямых исследований, демонстрирующих превосходство амиодарона у пациентов с сочетанием ФП и ОАС, нам не встретилось. Эффективность такой фармакотерапии у пациентов с ОАС необходимо изучать в будущих клинических исследованиях.

Кардиоверсия. На настоящий момент существует только одна работа, которая выше цитировалась нами, где авторы изучали рецидивы ФП после кардиоверсии постоянного тока (для ФП/ТП) и обнаружили, что наличие подтвержденного при полисомнографии ОАС было связано со значительно более высокой частотой возобновления ФП [40]. Причем повышение этого риска было не зависимо от возраста, пола, индекса массы тела, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, эхокардиографических параметров или сопутствующей антиаритмической терапии. Важно, что пациенты с ОАС, которые использовали в качестве лечения постоянное поло-

жительное давление в дыхательных путях (СРАР-терапию), имели в 2 раза меньше рецидивов, чем пациенты, которые не получали этого лечения [40].

Катетерное лечение. Воздействие ОАС на результаты катетерного лечения фибрилляции предсердий в последние годы является областью интенсивных исследований во многом из-за широкого распространения и эффективности данного вида терапии.

Десять лет назад Jongnarangsin K, et al. впервые показали наличие ОАС как возможного предиктора рецидива ФП у больных с пароксизмальной и персистирующей формами после катетерной радиочастотной абляции [66].

Недавно проведенный мета-анализ (6 исследований с включением около 4 тыс. пациентов), в котором анализировались результаты исследований о наличии ОАС при рецидивировании ФП после изоляции легочных вен, показал, что у пациентов с ОАС на 25% больше риск рецидива ФП после катетерного лечения по сравнению с контрольной группой (относительный риск 1,25; 95% ДИ 1,08-1,45; $p=0,003$) [67]. По данным мета-анализа еще раз подтверждается концепция, что пациенты с ОАС имеют значительно большие шансы развития рецидивов ФП после изоляции легочных вен. Исходя из этого, авторы рекомендуют обратить особое внимание на своевременное выявление и лечение ОАС у пациентов с ФП в период подготовки к катетерному лечению [67].

Fein AS, et al. среди 426 пациентов, которым была проведена изоляция легочных вен, исследовали 62 больных с подтвержденным диагнозом ОАС. Частота рецидивов ФП у пациентов, получавших СРАР-терапию ($n=32$), была аналогична группе пациентов без ОАС ($p=0,46$). Рецидивы ФП после операции изоляции легочных вен у пациентов, применяющих СРАР-терапию, встречались значительно чаще ($p<0,02$) и были аналогичны с пациентами с ОАС, получавшими консервативное лечение без операции ($p=0,68$). Таким образом, авторы делают вывод, что изоляция легочных вен неэффективна у пациентов с ОАС, не получавших СРАР-терапию [36].

Как было показано, большинство пациентов с ФП, перенесших радиочастотную абляцию, имеют высокий риск наличия ОАС, учитывая, что ОАС редко диагностируется в этой группе больных. Поэтому некоторые авторы рекомендуют опросник STOP-BANG как средство скрининга, позволяющее предсказать рецидивирующую ФП у пациентов этой группы без предварительного диагноза ОАС [68].

Очевидно, что результаты исследования подчеркивают ту роль, которую наличие ОАС может играть во вторичной профилактике рецидивов ФП после операции. Ключевым выводом из этого исследования является то, что исследование сна у пациентов с ФП для выявления ОАС должно проводиться более систематически или иметь рутинный характер на дооперационном этапе [68].

Роль СРАР-терапии во сне в профилактике рецидивов ФП после катетерного лечения

В последнее время проведены исследования, целью которых была оценка эффективности СРАР-терапии во сне у пациентов с ОАС для снижения риска рецидива ФП в послеоперационном периоде после катетерного лечения аритмии.

Впервые о преимуществах СРАР-терапии для снижения частоты рецидивов ФП после кардиоверсии сообщили Kanagala R, et al. [40]. По данным работы, через год после успешной кардиоверсии рецидив ФП наблюдался у 82% пациентов с не леченным ОАС и 42% пациентов, получивших СРАР-терапию.

Анализ тяжелых случаев течения ОАС показали переход от синусового ритма к ФП во сне у пациентов с не леченным ОАС и исчезновение ФП на фоне СРАР-терапии [47].

В дальнейшем несколько исследований изучали влияние СРАР-терапии на эффективность катетерного лечения ФП. Исследователи показали, что СРАР-терапия у больных с ОАС, назначенная в послеоперационном периоде, привела к более успешным результатам лечения [36]. В исследовании Naguse Y, et al. с целью снижения рецидива ФП предлагают лечение с помощью СРАР-терапии пациентов с ОАС [37].

Надо отметить, что изучение значения СРАР-терапии в профилактике ОАС-ассоциированных аритмий перед процедурой катетерного лечения исследования практически не исследовано. В одной из работ Abe H, et al. сообщили, что профилактическая СРАР-терапия значительно снижает частоту ФП в послеоперационном периоде [69].

Исходя из всего вышеперечисленного, рекомендации Европейского общества кардиологов (2016г)

говорят о том, что необходим тщательный опрос для выявления клинических признаков ОАС и он должен проводиться у всех пациентов с ФП (уровень рекомендации — II, уровень доказательности — В) [23]. Необходимо оптимизировать лечение ОАС применением СРАР-терапии для уменьшения рецидивов и улучшения результатов лечения ФП (уровень рекомендации — II, уровень доказательности — В) [23].

Обратные взаимосвязи ОАС с фибрилляцией предсердий и вероятность того, что стимуляция предсердий может улучшить лечение нарушений дыхания во сне, является объектом современных исследований.

Заключение

Таким образом, распространенность дыхательных нарушений сна, в частности — синдрома ОАС, среди пациентов с пароксизмальной формой ФП значительно больше (25–60%), чем в общей и в кардиологической популяции. Анализ патофизиологических механизмов развития ФП, и в этом свете — влияние ОАС на развитие ФП, приводит к более легкой реализации данной аритмии у лиц с сочетанием данных патологий. Наличие нарушений дыхания во сне снижает эффективность всех видов лечения ФП. Показано, что лечение ОАС методом СРАР-терапии улучшает результаты катетерного лечения у пациентов с ФП. Рандомизированные исследования, оценивающие влияние СРАР-терапии на рецидивы ФП, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде, необходимы для дальнейшего понимания этого влияния.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Van Wagoner DR, Piccini JP, Albert CM, et al. Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: A summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9-10, 2013. *Heart Rhythm*. 2015;12(1):e5-29. doi:10/2016/j.hrthm.2014.11.011.
2. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20. doi:10.2147/CLEP.S47385.
3. Wong CX, Brooks AG, Leong DP, et al. The increasing burden of atrial fibrillation compared with heart failure and myocardial infarction: a 15-year study of all hospitalizations in Australia. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):739-41. doi:10.1001/archinternmed.2012.878.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-51. doi:10.1093/eurheartj/ehd280.
5. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. doi:10.1161/JAHA.114.001486.
6. McManus DD, Rienstra M, Benjamin EJ. An update on the prognosis of patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2012;126:e143-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129759.
7. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol*. 2013;167:1807-24. doi:10.1016/j.ijcard.2012.12.093.
8. Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke*. 2013;44:3103-8. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002329.
9. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs469.
10. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2235-43. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
11. Henriksson KM, Farahmand B, Asberg S, et al. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke*. 2012;7:276-81. doi:10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x.
12. Grond M, Jauss M, Hamann G, et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke*. 2013;44:3357-64. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001884.
13. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*. 2009;30:2969-77c. doi:10.1093/eurheartj/ehp235.
14. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015;36:281-7a. doi:10.1093/eurheartj/ehu307.
15. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015;36:288-96. doi:10.1093/eurheartj/ehu359.
16. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A, et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension

- Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2012;30:239-52. doi:10.1097/HJH.0b013e32834f03bf.
17. Guha K, McDonagh T. Heart failure epidemiology: European perspective. *Curr Cardiol Rev*. 2013;9:123-7. doi:10.2174/1573403X11309020005.
 18. Kotecha D, Piccini JP. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *Eur Heart J*. 2015;36:3250-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv513.
 19. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:2451-96. doi:10.1093/eurheartj/ehs109.
 20. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2438-88. doi:10.1161/CIR.000000000000029.
 21. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, et al. Physical activity, obesity, weight change, and risk of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014;7:620-5. doi:10.1161/CIRCEP.113.001244.
 22. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol*. 2013;29:S71-8. doi:10.1016/j.cjca.2013.04.005.
 23. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurpace/euw295.
 24. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol*. 2014;114:1217-22. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
 25. Chang S-H, Wu LS, Chiou MJ, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and *in vitro* studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123. doi:10.1186/s12933-014-0123-x.
 26. Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev*. 2012;8(4):265-72. doi:10.2174/157340312803760811.
 27. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I, et al. Obstructive sleep apnoea-hypopnoea and arrhythmias: new updates. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014. doi:10.2459/JCM.0000000000000043.
 28. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
 29. Braga B, Poyares D, Cintra F, et al. Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. *Sleep Med*. 2009;10:212-6. doi:10.1016/j.sleep.2007.12.007.
 30. Zhao LP, Kofidis T, Lim TW, et al. Sleep apnea is associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care*. 2015;30(6):1418.e1-1418.e5. doi:10.1016/j.jcrc.2015.07.002.
 31. Wong JK, Maxwell BG, Kushida CA, et al. Obstructive sleep apnea is an independent predictor of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1140-7. doi:10.1053/j.jvca.2015.03.024.
 32. Mehra R. Sleep apnea ABCs: airway, breathing, circulation. *Cleve Clin J Med*. 2014;81:479-89. doi:10.3949/ccjm.81gr.14002.
 33. Linz D. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol*. 2012;110:1071. doi:10.1016/j.amjcard.2012.07.001.
 34. Lin YK, Lai MS, Chen YC, et al. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:121-32. doi:10.1042/CS20110178.
 35. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein atrial isolation in patients with obstructive sleep apnea: The impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3:445-51. doi:10.1161/CIRCEP.109.858381.
 36. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):300-5. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.052.
 37. Naruse Y, Tada H, Satoh M, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331-7. doi:10.1016/j.hrthm.2012.11.015.
 38. Li L, Wang ZW, Li J, et al. Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*. 2014;16:1309-14. doi:10.1093/eurpace/euu066.
 39. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
 40. Kanagala R, Murali N, Friedman P, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107:2589-94. doi:10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
 41. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-7. doi:10.1161/01.CIR.0000136587.8E.
 42. Matiello M, Nadal D, Temporero D, et al. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe apnoea patients. *Europace*. 2010;12:1084-9. doi:10.1093/eurpace/euq128.
 43. Altmann DR, Ullmer E, Rickli H, et al. Clinical impact of screening for sleep related breathing disorders in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2012;154:256-8. doi:10.1016/j.ijcard.2010.09.034.
 44. Hoyer FF, Lickfett LM, Mittmann-Braun E. High prevalence obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012;29:2462-4. doi:10.1007/s10840-010-9502-8.
 45. Tang RB, Dong JZ, Liu XP, et al. Obstructive sleep apnea risk profile and the risk of atrial fibrillation after catheter ablation. *Europace*. 2009;11:100-95. doi:10.1093/eurpace/eun315.
 46. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;29:1662-9. doi:10.1093/eurheartj/ehn214.
 47. Goudis CA, Ketikoglou DG. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2016. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.120.
 48. Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive Sleep Apnoea and Atrial Fibrillation. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*. 2015;4(1):14-8. doi:10.15420/aer.2015.4.1.14.
 49. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, et al. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012;9:321-7. doi:10.1016/j.hrthm.2011.10.017.
 50. McGown AD, Makker H, Elwell C, et al. Measurement of changes in cytochrome oxidase redox state during obstructive sleep apnea using near-infrared spectroscopy. *Sleep*. 2003;26:710-6.
 51. Peng Y, Yuan G, Overholt JL, et al. Systemic and cellular responses to intermittent hypoxia: evidence for oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Adv Exp Med Biol*. 2003;536:559-64.
 52. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med*. 2003;254:32-44. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01177.x.
 53. Goyal SK, Sharma A. Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *World J Cardiol*. 2013;5(6):157-63. doi:10.4330/wjc.v5.i6.157.
 54. Chen PS, Zipes DP. Lecture. Neural mechanisms of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3:1373-7. doi:10.1016/j.hrthm.2006.08.010.
 55. Caples SM, Somers VK. Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:411-5.
 56. Brunner KJ, Bunch TJ, Mullin CM, et al. Clinical predictors of risk for atrial fibrillation: implications for diagnosis and monitoring. *MayoClinProc*. 2014;89:1498-505. doi:10.1016/j.mayocp.2014.08.016.
 57. Lurie A. Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol*. 2011;46:139-70. doi:10.1159/000325108.
 58. Chan KH, Wilcox I. Obstructive sleep apnea: a novel trigger for cardiac arrhythmias and potential therapeutic target. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010;8:981-4. doi:10.1586/erc.10.80.
 59. Kalifa J, Jalife J, Zaitsev A, et al. Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108:668-71. doi:10.1161/01.CIR.0000086979.39843.7B.
 60. Iwasaki Y, Kato T, Xiong F, et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *JACC*. 2014;64(19):2013-23. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.077.
 61. Pronicheva IV, Revishvili AS. The role of connexins and the sodium channel Nav1.5, encoded by the gene *SCN5A*, in violation of the electric pulse in the myocardium. *Vestnik Aritmologii*. 2012;67:59-62. (In Russ.) Проничева И.В., Ревিশвили А.Ш. Роль коннексивов и натриевого канала Nav1.5, кодируемого геном *SCN5A*, в нарушениях проведения электрического импульса в миокарде. *Вестник Аритмологии*. 2012;67:59-62.
 62. Linz D, Hohl M, Khoshkish S, et al. Low-Level But Not High-Level Baroreceptor Stimulation Inhibits Atrial Fibrillation in a Pig Model of Sleep Apnea. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27(9):1086-92. doi:10.1111/jce.13020.
 63. Monahan K, Brewster J, Wang L, et al. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*. 2012;110(3):369-72. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.037.
 64. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91:265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
 65. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861-72. doi:10.1056/NEJMoa041705.
 66. Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, et al. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19:668-72. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01118.x.
 67. Ng C, Liu T, Shehata M, et al. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*. 2011;108:47-51. doi:10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
 68. Farrehi PM, O'Brien LM, Bas HD, et al. Occult obstructive sleep apnea and clinical outcomes of radiofrequency catheter ablation in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;43:279-86. doi:10.1007/s10840-015-0014-4.
 69. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010;25:63-9. doi:10.1007/s00380-009-1164-z.

Место перфузионной сцинтиграфии миокарда в диагностике синдрома такоцубо

Абдрахманова А. И.^{1,2}, Сайфуллина Г. Б.², Амиров Н. Б.^{3,4}

Проведен анализ публикаций, посвященных применению однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике синдрома такоцубо, на клиническом примере представлена динамика показателей этого исследования.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография может быть применена для оценки перфузии для исключения инфаркта миокарда в неопределенных случаях. В сегментах с нарушенной сократительной функцией возможно выявление нормальной или немного сниженной перфузии, в период острой фазы отмечается сниженное накопление радиофармпрепарата в сегментах миокарда с нарушенной функцией, которое совпадает с региональным распределением нейрональной активности. Патологические изменения могут сохраняться в течение нескольких месяцев, а выполнение сцинтиграфии с радиофармпрепаратом может играть роль в случаях, когда диагноз не был установлен своевременно или больной обратился за медицинской помощью в отдаленные сроки после развития острого эпизода заболевания.

Метод сцинтиграфии миокарда в режиме ЭКГ-синхронизированной томографии, позволяя одновременно оценить перфузию и функцию левого желудочка, дает возможность более точно дифференцировать такое состояние как синдром такоцубо, динамику состояния миокарда в ходе мониторинга лечебных мероприятий.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):125–130

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-125-130>

Ключевые слова: синдром такоцубо, перфузионная сцинтиграфия, диагностика.

Конфликт интересов: не заявлен.

¹ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²ГАУЗ Межрегиональный клиничко-диагностический центр, Казань; ³ГБОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань; ⁴МСЧ МВД России по РТ, Казань, Россия.

Абдрахманова А. И.* — к.м.н., доцент кафедры Фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, врач кардиологического отделения, ORCID: 0000-0003-0769-3682, Сайфуллина Г. Б. — врач лаборатории радиоизотопной диагностики, ORCID: 0000-0002-1259-0285, Амиров Н. Б. — д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики, главный специалист-терапевт клинического госпиталя, ORCID: 0000-0003-0009-9103.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alsuchaa@mail.ru

КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, РФП — радиофармпрепарат, СТ — синдром такоцубо, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 04.07.2018

Рецензия получена 27.08.2018

Принята к публикации 11.11.2018



Myocardial perfusion scintigraphy in the diagnostics of takotsubo syndrome

Abdrakhmanova A. I.^{1,2}, Saifullina G. B.², Amirov N. B.^{3,4}

We analyzed the publications about single-photon emission computed tomography in the diagnostics of takotsubo syndrome; the dynamics of testing data are presented on a clinical example.

Single-photon emission computed tomography can be used to evaluate perfusion parameters for exclusion of myocardial infarction in uncertain cases. In segments with impaired contractile function, it is possible to detect normal or reduced perfusion. During the acute phase there is a reduced accumulation of radiopharmaceuticals in myocardial segments with impaired function, which coincides with the regional distribution of neuronal activity. Pathological changes may persist for several months, and use of scintigraphy with a radiopharmaceutical may help in cases when the diagnosis was not well-timed established.

The method of myocardial scintigraphy in ECG-synchronized tomography allows to simultaneously assess the perfusion and the function of the left ventricle and differentiate such disorder as takotsubo syndrome.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):125–130

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-125-130>

Key words: takotsubo syndrome, perfusion scintigraphy, diagnosis.

Conflicts of interest: nothing to declare.

¹Kazan (Volga region) Federal University, Kazan; ²Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan; ³Kazan State Medical University, Kazan; ⁴Interior Ministry Hospital of Republic of Tatarstan, Kazan, Russia.

Abdrakhmanova A. I. ORCID: 0000-0003-0769-3682, Saifullina G. B. ORCID: 0000-0002-1259-0285, Amirov N. B. ORCID: 0000-0003-0009-9103.

Received: 04.07.2018 **Revision Received:** 27.08.2018 **Accepted:** 11.11.2018

Синдром такоцубо (СТ) представляет собой остро возникающий и обычно обратимый синдром сердечной недостаточности, который впервые был описан в 1990г [1, 2]. В связи со сложностью диагностики, истинная распространенность СТ неизвестна, однако данное состояние выявляется все чаще, что связано с повышением уровня информированности врачей о данном заболевании и широким применением эхокардиографии. И все же уровень заболеваемости

и его распространение, вероятнее всего, остаются недооцененными [3]. Считают, что в 0,7-2,5% случаев СТ является причиной неправильной постановки диагноза инфаркт миокарда (ИМ) [4]. В европейской популяции встречаемость СТ составляет 0,08% и 1-1,7% среди пациентов с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) [5]. СТ имеет одинаковую остроту с ИМ. Механизм СТ не был полностью выяснен. Есть предположение, что СТ является воспали-

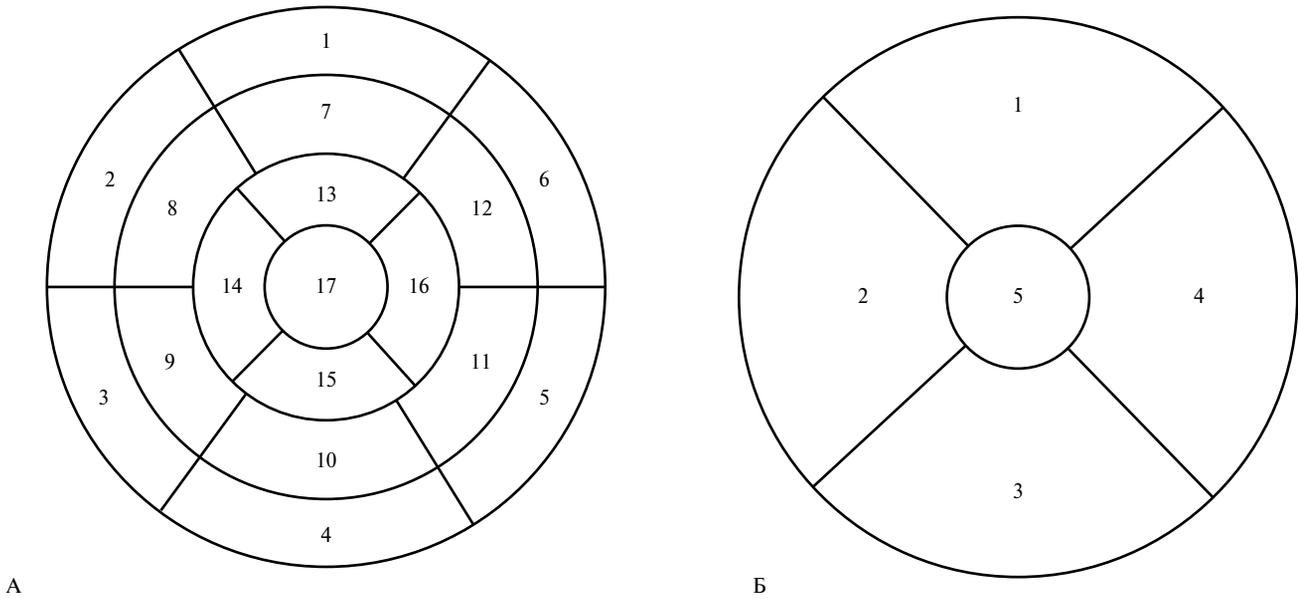


Рис. 1 (А, Б). Полярные карты: **А** 17-сегментарная модель, **Б** 1 — передняя стенка, 2 — межжелудочковая перегородка, 3 — нижняя стенка, 4 — боковая стенка, 5 — верхушка.

тельным состоянием, связанным с эндотелиальной дисфункцией, подобной ИМ. Воспаление и дисфункция эндотелия на микрососудистом уровне могут играть важную роль в обратимой дисфункции ЛЖ.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда — неинвазивный метод диагностики, позволяющий получить информацию о кровоснабжении миокарда на уровне микроциркуляторного русла, выявлять морфологические и функциональные изменения в миокарде, диагностировать преходящие нарушения кровоснабжения, определить степень повреждения миокарда. ОФЭКТ миокарда с ЭКГ-синхронизацией используется для оценки глобальной и локальной сократимости ЛЖ, количественного анализа систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), повышения диагностической точности перфузионного исследования. Чувствительность и специфичность метода перфузионной ОФЭКТ составляют 87 и 76%, соответственно, ЭКГ-синхронизация увеличивает специфичность метода до 96% [6-12].

Роль ОФЭКТ в установлении диагноза СТ точно не определена. Проведение скintiграфии миокарда для оценки перфузии может быть полезным для исключения инфаркта миокарда в неопределенных случаях [13] сообщения о том, что в сегментах с нарушенной сократительной функцией возможно выявление нормальной или немного сниженной перфузии [14, 15]. В период острой фазы отмечается сниженное накопление радиофармпрепарата (РФП) в сегментах миокарда с нарушенной функцией, которое совпа-

дает с региональным распределением нейрональной активности. Патологические изменения могут сохраняться в течение нескольких месяцев, а выполнение скintiграфии с РФП может играть роль в случаях, когда диагноз не был установлен своевременно или больной обратился за медицинской помощью в отдаленные сроки после развития острого эпизода заболевания [16-22].

В подтверждение вышеизложенного представляем клинический пример использования ОФЭКТ в диагностике СТ и динамику показателей ОФЭКТ у пациентки с СТ. Пациентка А. 58 лет поступила в отделение реанимации 22.10. с подозрением на ОКС с жалобами на общую слабость, сжимающую боль за грудиной, умеренной интенсивности. Боли в груди ноющие или сжимающие, локализованные больше слева, часто длительные, не связанные с физической нагрузкой, часто в покое в течение долгих лет. Данный вид болевых ощущений не был связан с физической нагрузкой, часто они возникали в покое. Боли сопровождались чувством онемения левой руки, сдавлением в области шеи, подъемом артериального давления, систолического — часто до 220 мм рт.ст. Наблюдалась терапевтом по месту жительства, была направлена на консультацию к кардиологу, который рекомендовал проведение стресс-эхокардиоскопии (ЭхоКС) для уточнения диагноза. Во время проведения стресс ЭхоКС с тредмилом возникает нарушение ритма в виде наджелудочковой тахикардии, желудочковой экстрасистолии, дискомфорт в груди, одышка, головокружение, “туман в голове”, кратковременное синкопе. Проба не была доведена до диагностиче-

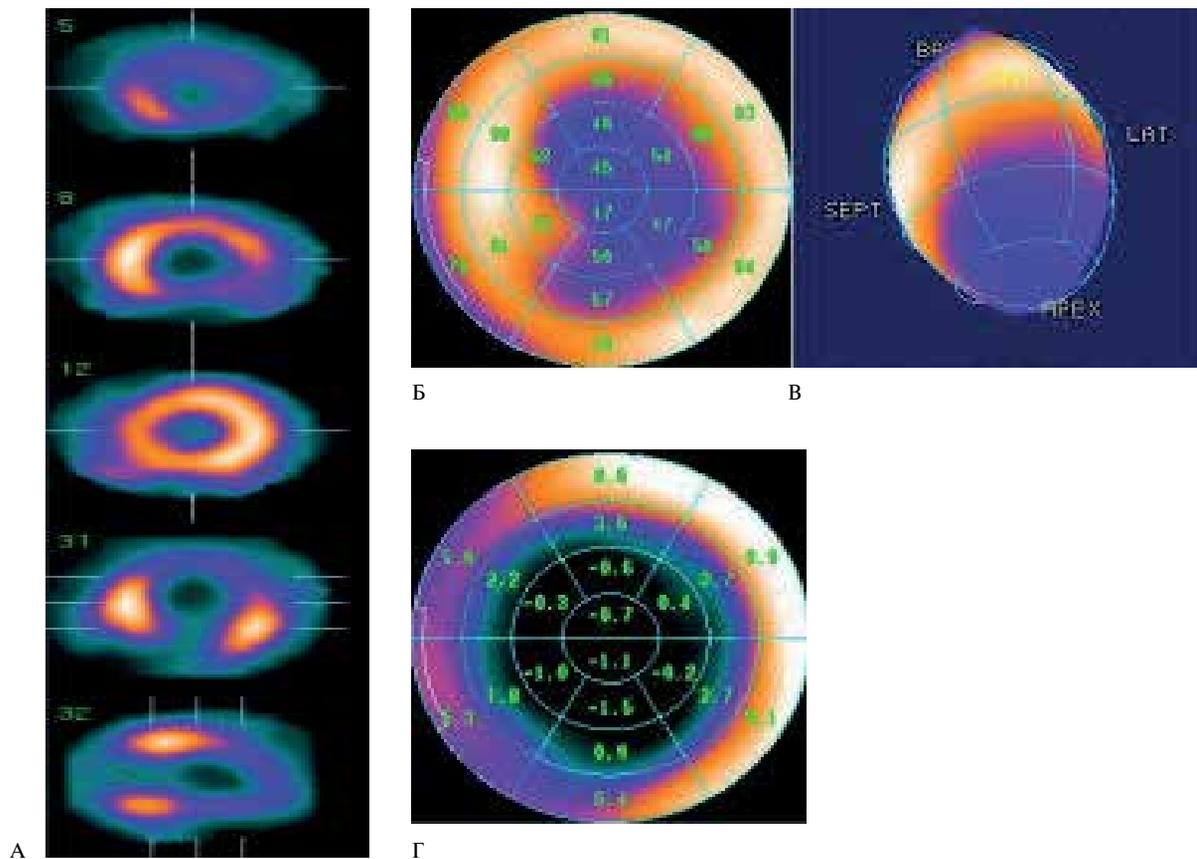


Рис. 2 (А, Б, В, Г). ЭКГ-синхронизированная ОФЭКТ (при поступлении). **А** – томографические срезы ЛЖ: полость ЛЖ расширена (КДО — 145 мл), миокард истончен в верхушечной области. **Б** — перфузионная полярная карта миокарда ЛЖ: обширный дефект перфузии, не соответствующий определенному бассейну коронарной артерии и занимающий всю верхушечную область, прилегающие медиальные сегменты передней, боковой и нижней стенок. **В** — трехмерная модель ЛЖ. **Г** — полярная карта региональной сократимости ЛЖ: обширная зона акинезии, включающая все апикальные и частично прилегающие медиальные сегменты, ФВ ЛЖ — 30%.

ских критериев. На достигнутой частоте сердечных сокращений (ЧСС) глобальная сократительная функция ЛЖ осталась без изменений, явных участков нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ не было выявлено. Во время пароксизма наджелудочковой тахикардии и после него отмечался диффузный гипокинез миокарда ЛЖ со снижением его глобальной сократимости. На фиксированной ЭКГ: синусовый ритм, депрессия ST в V4-6 до 1,5 мм с переходом в двухфазный зубец T. Имеется архивная ЭКГ от 2010г: синусовый ритм, двухфазный зубец T в V4-6. В связи с сохранением болевого синдрома пациентка госпитализирована с подозрением на острый коронарный синдром.

При объективном осмотре: состояние средней тяжести. Рост — 169 см. Вес — 70 кг. Индекс массы тела — 24,5 кг/м². Отеков нет. Частота дыхания — 16 в мин, дыхание везикулярное, при перкуссии звук легочной. Перкуторно левая граница относительной сердечной тупости смещена на 2 см влево. ЧСС — 80 уд./мин, артериальное давление — 140/100 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, не выступает из-под нижнего

края реберной дуги, край печени эластичный, ровный.

Одним из методов постановки основного диагноза — такоубо-кардиомиопатия была ЭКГ-синхронизированная ОФЭКТ. Проводилась на гамма-томографе MILLENIUM MPR/GE Medical Systems. Использовался РФП, содержащий технеций-99m (99mTc): идеальный для сцинтиграфии энергетический спектр γ -излучения 140 кэВ, незначительное облучение обследуемого, короткий период полураспада. Доза вводимого РФП строго соответствовала существующим рекомендациям и тщательно контролировалась с помощью соответствующего оборудования. ОФЭКТ миокарда осуществлялась по однодневному протоколу (проба в покое — REST).

Для оценки кровоснабжения ЛЖ проводили анализ полярной карты с визуальной, полуколичественной, количественной оценкой перфузии и дефектов по степени нарушения и выраженности. Количественный подход к оценке наличия и тяжести дефектов перфузии миокарда включает разделение миокарда на 17 (19, 20) сегментов и определение процента включения РФП в каждый сегмент (рис. 1). При ана-

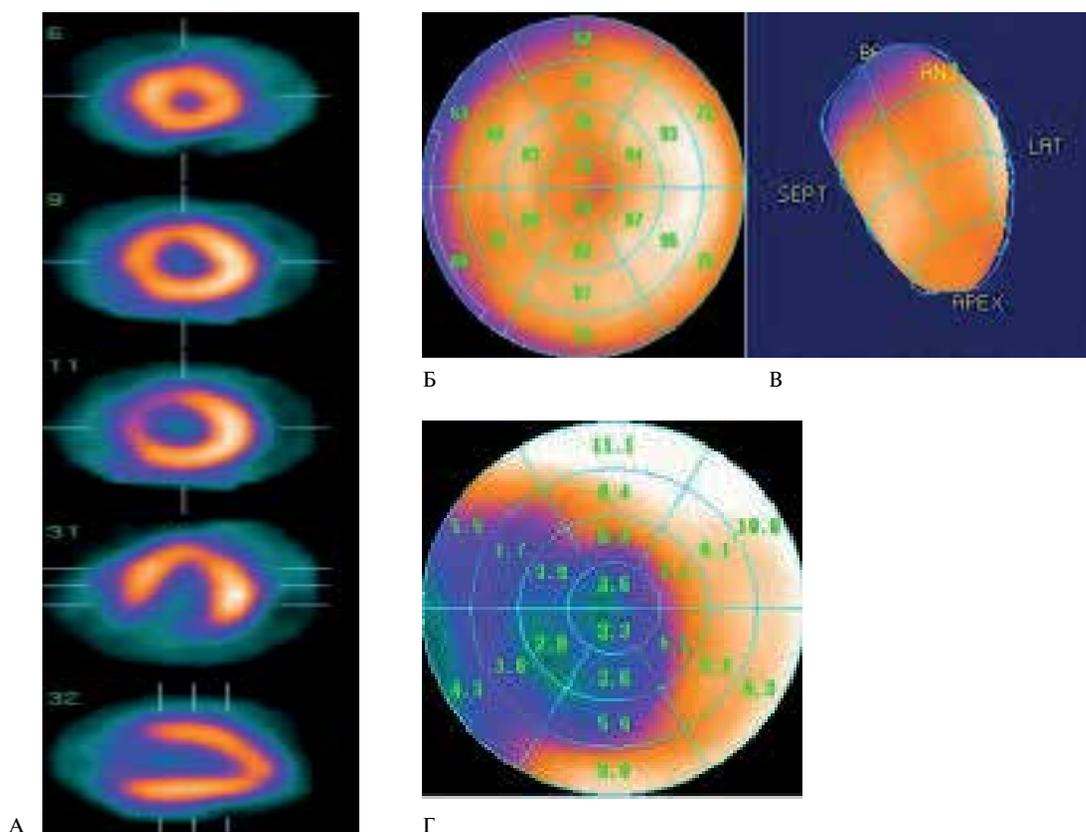


Рис. 3 (А, Б, В, Г). ЭКГ-синхронизированная ОФЭКТ пациентки Б. через 2 месяца. **А** – томографические срезы ЛЖ: восстановление физиологической формы ЛЖ, КДО – 87 мл. **Б** – перфузионная полярная карта миокарда ЛЖ: восстановление объема перфузии с сохранением небольшой гиперперфузии в передне-верхушечной, перегородочной областях. **В** – трехмерная модель ЛЖ. **Г** – полярная карта региональной сократимости ЛЖ: сохраняется умеренная гипокинезия верхушечно – перегородочной области, ФВ ЛЖ – 57%.

лизе тяжести нарушений перфузии использовали 5-балльную шкалу: включение РФП более 80% соответствует норме (0 баллов), при слабо сниженном накоплении (75-80%) – 1 балл, умеренно сниженном (50-74%) – 2 балла, значительно сниженном накоплении (менее 50%) – 3 балла, значение накопления менее 25% – 4 балла. Затем провели подсчет суммарной балльной оценки: суммарный покой-счет (summed rest score, SRS – сумма баллов во всех сегментах в покое).

Выраженность региональных нарушений амплитуды движения и систолического утолщения миокарда ЛЖ оценивали по 5- и 4-балльной шкале, соответственно (от 0 баллов – норма, до 4/5 баллов – акинез/дискинез или отсутствие систолического утолщения миокарда). Исследование ОФЭКТ проводилось при поступлении и в динамике через 2 и 6 мес.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (в покое) (1-е сутки в стационаре) (рис. 2). В 6 из 7 сегментов верхушечной области степень нарушения перфузии составила 3 балла (выраженный дефект перфузии), В медиальных сегментах передней, передне- и нижне-боковой, нижней стенок (n=4) – 2 балла (умеренный дефект). Площадь и объем поражения – 50% и 34%, соответственно. Локальная сократимость характери-

зовалась акинезией (4 балла) и небольшой дискинезией всех сегментов (n=7) верхушечной области, умеренной и выраженной гипокинезией (2 и 3 балла) всех медиальных сегментов (n=6). КДО ЛЖ – 145 мл, ФВ ЛЖ – 30%; шарообразная конфигурация полости ЛЖ.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда в динамике через 2 мес. (рис. 3.) Небольшое нарушение перфузии (1 балл) сохраняется в области верхушки, в проекции апикального и медиального передних, медиального перегородочного сегментов (n=4), Объем гиперперфузии уменьшился до 5%; Локальная сократимость – выраженная гипокинезия перегородочных, апикального нижнего сегмента (n=5); КДО – 87 мл, ФВ ЛЖ – 57%; восстановление физиологической эллиптической формы ЛЖ.

Отчетливая положительная динамика в виде – увеличения объема перфузии и исчезновения ранее выявляемого обширного выраженного дефекта перфузии, сохраняется слабовыраженная гиперперфузия передне-верхушечной области; по данным параметров сократительной функции ЛЖ – восстановление нормокинезии ранее акинетичных апикальных и частично медиальных сегментов передней, боковой и нижней стенок, сохраняется гипокинез верхушки,

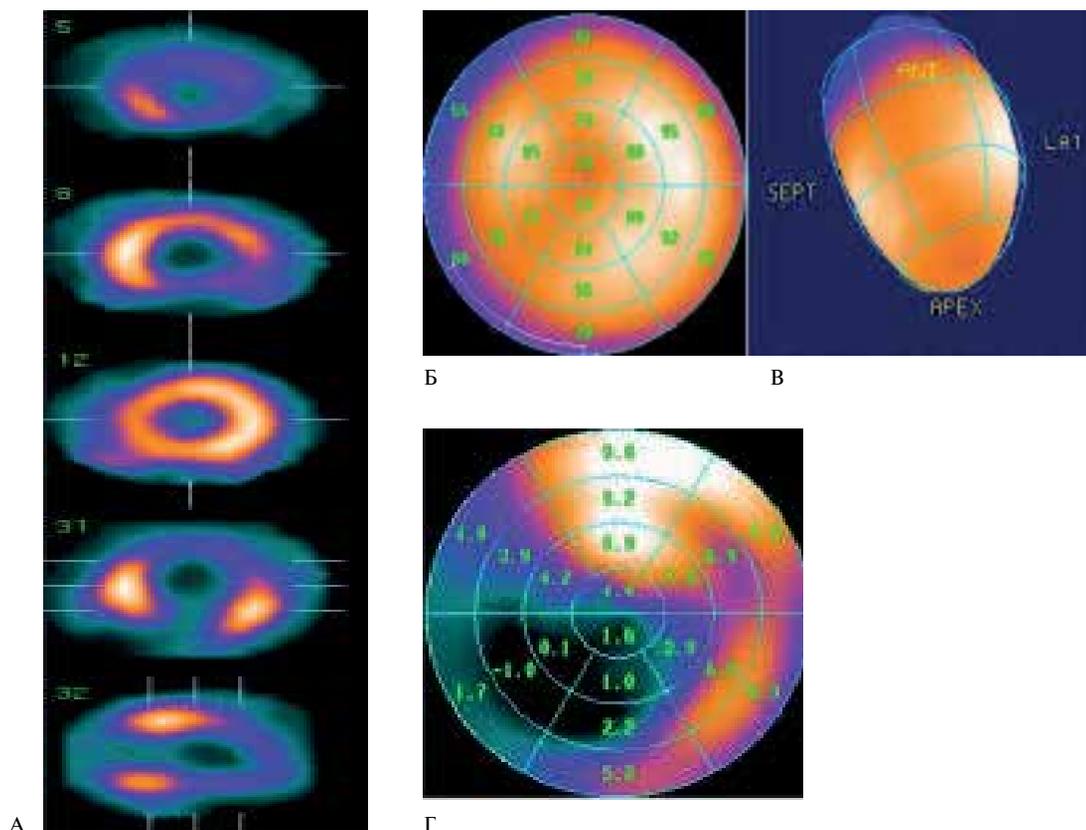


Рис. 4. ЭКГ-синхронизированная ОФЭКТ пациентки Б. через 6 месяцев от начала заболевания. **А** — томографические срезы ЛЖ: КДО ЛЖ — 78 мл. **Б** — перфузионная полярная карта миокарда ЛЖ: перфузия — без существенной динамики. **В** — трехмерная модель ЛЖ. **Г** — полярная карта региональной сократимости ЛЖ: ухудшение подвижности — выраженная гипо- и акинезия ниже-перегородочных, апикального, части медиального нижних сегментов, ФВ ЛЖ — 46%.

апикальных и медиальных перегородочных сегментов. Отмечается уменьшение полости ЛЖ с восстановлением ее физиологичной эллиптической формы.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда в динамике через 6 мес. (рис. 4.) Признаки слабовыраженного нарушения перфузии миокарда ЛЖ передне-верхушечной, ниже-перегородочной локализации. Нарушение локальной сократимости ниже-перегородочных, апикального и медиального нижних (выраженный гипо-/акинез), апикального ниже-бокового сегментов (гипокинез). Снижение глобальной сократительной функции ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 46%. Конечно-диастолический объем ЛЖ — 78 мл. Относительно сцинтиграфии миокарда предыдущей: незначительное снижение объема перфузии миокарда в проекции ниже-перегородочных сегментов, в остальных отделах ЛЖ распределение перфузии —

без динамики; по данным параметров сократительной функции ЛЖ — ухудшение подвижности ниже-перегородочных, апикального и медиального нижних, апикального ниже-бокового сегментов.

Метод сцинтиграфии миокарда в режиме ЭКГ-синхронизированной томографии, позволяя одновременно оценить перфузию и функцию ЛЖ, дает возможность более точно дифференцировать такое состояние, как СТ. Являясь относительно простым и высоко-воспроизводимым методом, позволяет получить полную и объективную информацию динамики состояния миокарда в ходе мониторинга лечебных мероприятий.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Komamura K. Takotsubo cardiomyopathy: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *World Journal of Cardiology*. 2014;6(7):602-9. doi:10.4330/wjc.v6.
2. Khalid N, Ahmad SA, Umer A. Mechanisms of Takotsubo Cardiomyopathy. Role of Microcirculatory Dysfunction. *International Cardiovascular Forum Journal*. 2016;5:30-2. doi:10.17987/icfj.v5i0.237.
3. Lyon AR, Bossone E, Schneider B, et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:8-27. doi:10.1002/ejhf.424.
4. Abe Y, Kondo M, Matsuoka R. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(5):737-42. doi:10.1016/S0735-1097(02)02925-X.
5. Shao Y, Redfors B, Lyon AR, et al. Trends in publications on stress-induced cardiomyopathy. *Int. J. Cardiol*. 2012;157:435-36. doi:10.1016/j.ijcard.2012.03.166.

6. Abdrahmanova AI, Cibul'kin NA, Amirov NB, et al. Syndrome takotsubo in the clinic of internal diseases. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2017;6:49-60. (In Russ.) Абдрахманова А.И., Цибулькин Н.А., Амиров Н.Б. и др. Синдром такоцубо в клинике внутренних болезней. Вестник современной клинической медицины. 2017;6:49-60. doi:10.20969/VSKM.2017.10(6).49-60.
7. Trufanov GE, Dekan VS, Romanov GG, et al. Perfusion scintigraphy of the myocardium. SPb.: Ehibi, 2012. p. 80. (In Russ.) Труфанов Г.Е., Декан В.С., Романов Г.Г. и др. Перфузионная сцинтиграфия миокарда. СПб.: Элби, 2012 p.80. ISBN 978-5-93979-296-7.
8. Ansheles AA, Sergienko IV, Sergienko VB Current state and perspective technologies of radionuclide diagnostics in cardiology. Cardiology. 2018;58(6):61-9. (In Russ.) Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии. Кардиология. 2018;58(6):61-9. doi:10.18087/cardio.2018.6.10134.
9. Strauss H W, Miller DD, Wittry MD, et al. Procedure guideline for myocardial perfusion imaging 3.3. Journal of Nuclear Medicine Technology. 2008;3:155-61. doi:10.2967/jnmt.108.056465.
10. Radionuclide methods of research. In. Cardiology: the national leadership 2th ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2015:139-1. (In Russ.) Радионуклидные методы исследования. В кн: Кардиология: национальное руководство. 2 е издание. М.:ГЭОТАР-Медиа. 2015:139-1. ISBN 978-5-9704-2845-0.
11. Chernov VI, Lishmanov YUB. National guidelines on radionuclide diagnostics. Tomsk: STT, 2010. V 2. p. 418. (In Russ.) Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск: STT, 2010. Т. 2. p. 418. ISBN 980-5-93629-427-3.
12. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2014;46(4):517-92. doi:10.1093/ejcts/ezu366.
13. Cabrera Rodríguez LO, Fernández RG, Quirós Luis JJ, et al. Tako-Tsubo Syndrome: Atypical Nuclear Medicine Findings. World J Nucl Med. 2012;11(1):35-8. doi:10.4103/1450-1147.98747.
14. Cimarelli S, Sauer F, Morel O, et al. Transient left ventricular dysfunction syndrome: pathophysiological bases through nuclear medicine imaging. Int J Cardiol. 2010;144:212-18. doi:10.1016/j.ijcard.2009.04.025.
15. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, et al. Cardiac Tc sestamibi SPECT and F FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy. Int J Cardiovasc Imaging. 2014;30:1407-16. doi:10.1007/s10554-014-0453-5.
16. Christensen ET, Ghotbi AA, Holmvang L, et al. Cardiac Tc-99m sestamibi SPECT and F-18 FDG PET as viability markers in takotsubo cardiomyopathy The International Journal of Cardiovascular Imaging. 2014. doi:10.1007/s10554-014-0453-5.
17. Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, et al. ¹²³I-MIBG scintigraphy in the subacute state of Takotsubo cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Img. 2016;9:982-90. doi:10.1016/j.jcmg.2016.01.028.
18. Ferrando-Castagnetto F, Diaz R, Vidal A, et al. Paradoxical hypoperfusion suggesting early and severe coronary dysfunction in tako-tsubo disease. Case Reports in Internal Medicine. 2017;4(2):1-4. doi:10.5430/crim.v4n2p1.
19. Sugihara Y, Fukushima Y, Kumita S, et al. Diagnostic performance of hybrid cardiac SPECT/CT imaging for patients with takotsubo cardiomyopathy. European Journal of Hybrid Imaging. 2018;2(5):1-14. doi:10.1186/s41824-017-0023-x.
20. Sestini S, Pestelli F, Leoncini M, et al. The natural history of takotsubo syndrome: a two-year follow-up study with myocardial sympathetic and perfusion G-SPECT imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2017;44:267-83. doi:10.1007/s00259-016-3575-2.
21. Skovgaard D, Holmvang L, Bang LE, et al. Imaging of Takotsubo Cardiomyopathy. Clinical Nuclear Medicine. 2010;35(12):967-71. doi:10.1097/RLU.0b013e3181f9dfcd.
22. Cimarelli S, Imperiale A, Sauer F, et al. Nuclear cardiologic study of Takotsubo cardiomyopathy. Médecine Nucléaire, 2008;32(2):57-65. doi:10.1016/j.mednuc.2007.10.010.

Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018г

Рабочая группа: Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В.

Комитет экспертов: Арутюнов Г. П., Баранова Е. И., Барбараш О. Л., Виллевалде С. В., Галявич А. С., Глезер М. Г., Драпкина О. М., Котовская Ю. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Недошивин А. О., Остроумова О. Д., Ратова Л. Г., Ткачева О. Н., Чазова И. Е., Чесникова А. И., Чумакова Г. А.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):131–142
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

Конфликт интересов: не заявлен.

Кобалава Ж. Д.* — д.м.н., профессор, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и клинической фармакологии медицинского факультета, Российский государственный университет Дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, ORCID: 0000-0002-5873-1768; Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научной работе, руководитель НИО артериальной гипертензии, директор Института трансляционной медицины, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФУВ, ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, ORCID: 0000-0001-5981-1754.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): zkobalava@mail.ru

Арутюнов Г. П. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Баранова Е. И. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Барбараш О. Л. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Виллевалде С. В. ORCID: 0000-0001-7652-2962, Галявич А. С. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Глезер М. Г. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Драпкина О. М. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Котовская Ю. В. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Либис Р. А. ORCID: 0000-0003-0130-990X, Лопатин Ю. М. ORCID: нет, Недошивин А. О. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Остроумова О. Д. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Ратова Л. Г. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Ткачева О. Н. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Чазова И. Е. ORCID: 0000-0002-9822-4357, Чесникова А. И. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Чумакова Г. А. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

ACC/АНА — Американская коллегия кардиологов/Американская ассоциация сердца, ESC/ESH — Европейское кардиологическое общество/Европейское общество по артериальной гипертензии, ББ — бета-адреноблокатор, АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АКС — ассоциированные клинические состояния, ГБ — гипертоническая болезнь, ГК — гипертонический криз, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление. ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИДАГ — изолированная диастолическая артериальная гипертензия, ИМ — инфаркт миокарда, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МК — мочевая кислота, МС — метаболический синдром, ПООГ — поражение органов, обусловленное гипертензией, РАС — ренин-ангиотензиновая система, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СА — старческая астенция, САД — диастолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССО — сердечно-сосудистое осложнение, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИМ — толщина интима-медиа, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 19.11.2018

Рецензия получена 23.11.2018

Принята к публикации 30.11.2018



Russian Society of Cardiology position paper on 2018 Guidelines of the European Society of Cardiology/European Society of Arterial Hypertension for the management of arterial hypertension

Working group: Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V.

Committee of experts: Arutyunov G. P., Baranova E. I., Barbarash O. L., Villevalde S. V., Galyavich A. S., Glezer M. G., Drapkina O. M., Kotovskaya Yu. V., Libis R. A., Lopatin Yu. M., Nedoshivin A. O., Ostroumova O. D., Ratova L. G., Tkacheva O. N., Chazova I. E., Chesnikova A. I., Chumakova G. A.

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):131–142
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-131-142>

Conflicts of interest: nothing to declare.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754.

Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Baranova E. I. ORCID: 0000-0002-8788-0076, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Villevalde S. V. ORCID:

0000-0001-7652-2962, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Glezer M. G. ORCID: 0000-0002-0995-1924, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Libis R. A. ORCID: 0000-0003-0130-990X, Lopatin Yu. M. ORCID: no, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Ostroumova O. D. ORCID: 0000-0002-0795-8225, Ratova L. G. ORCID: 0000-0002-3109-034X, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Chazova I. E. ORCID: 0000-0002-9822-4357, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Chumakova G. A. ORCID: 0000-0002-2810-6531.

Received: 19.11.2018 **Revision Received:** 23.11.2018 **Accepted:** 30.11.2018

Основанием для создания меморандума явились вопросы и дискуссии во время представления и активного обсуждения рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества по артериальной гипертензии (ESH) по лечению артериальной гипертензии 2018г [1] на Российском национальном конгрессе кардиологов Российского кардиологического общества 2018г.

В рекомендациях 2018г использованы классы и уровни доказанности, в рамках принципов доказательной медицины, заложенные в рекомендациях 2013г (рис. 1) [1, 2]. Следует отметить, что по сравнению с рекомендациями 2013г увеличилось количество рекомендаций класса IA (с 27 до 50). При этом основным источником доказательств явились крупные сетевые мета-анализы. Основные вопросы, к которым адресованы эти мета-анализы, перечислены в таблице 1.

Важной представляется суммация изменений в рекомендациях, в дополнение к изложенным в основном документе (табл. 2).

Наиболее важные для практического врача обсуждаемые позиции приводятся в очередности в соответствии со структурой рекомендаций.

Есть ли различия между рекомендациями ESC/ESH и ACC/AHA и насколько они существенны?

После публикации рекомендаций ESC/ESH их вполне логично стали сравнивать с ранее вышедшими рекомендациями ACC/AHA, чрезмерно драматизируя имеющиеся между ними отличия [1, 14]. Более глубокий и взвешенный анализ указывает на то, что между этими двумя документами имеется единство, а не расхождение, по принципиальным позициям:

— признание оптимальным артериальным давлением (АД) <120/80 мм рт.ст.;

— констатация того, что АД >130 мм рт.ст. является повышенным;

— декларирование в рекомендациях ESC/ESH нормальным уровнем АД 120-129/80-84 мм рт.ст. обусловлено самим определением гипертензии, приведенным в них, как “уровнем АД при котором преимущества от лечения (немедикаментозного или медикаментозного) однозначно превосходят риски от него по данным клинических исследований” и не предполагает начало медикаментозной терапии при уровне АД 120-129 мм рт.ст.;

— медикаментозная терапия показана при уровне АД >130 мм рт.ст. при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (рекомендации ESC/ESH и ACC/AHA) и при повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (рекомендации ACC/AHA);

— рекомендации ESC/ESH и ACC/AHA поддерживают концепцию целесообразности достижения АД <130/80 мм рт.ст. в качестве целевого у большинства пациентов с артериальной гипертензией (АГ);

— рекомендации ESC/ESH и ACC/AHA допускают возможность антигипертензивной монотерапии при уровне АД <150/90 мм рт.ст.

Таким образом, при детальном анализе рекомендаций очевидно их единство по принципиальным позициям.

Как трактовать ключевые изменения в факторах риска (ФР), поражении органов, обусловленном гипертензией (ПООГ) и ассоциированными клиническими состояниями (АКС) и как объяснить расхождение с таблицей по стратификации риска?

В сравнении с предшествующими версиями рекомендаций ESC/ESH по АГ в оценке ФР, ПООГ и АКС произошли изменения, что стало следствием появле-

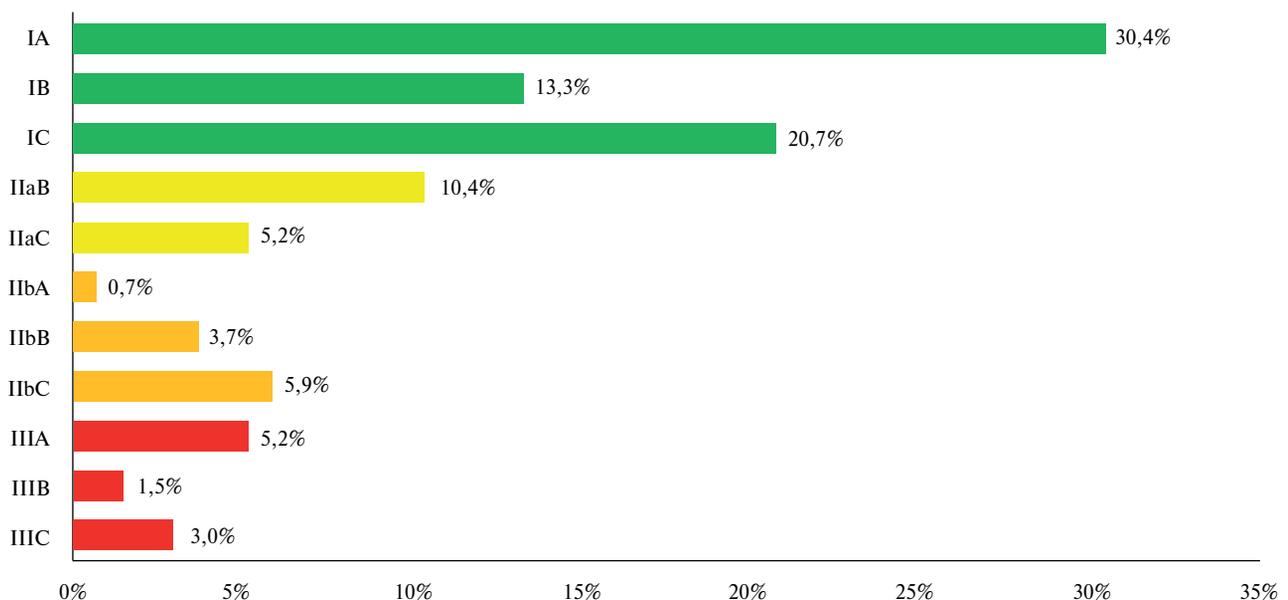


Рис. 1. Распределение позиций в рекомендациях по классам и уровням доказанности.

Таблица 1

Ключевые мета-анализы

Ключевые вопросы	Количество		Основной вывод
	Исследования	Пациенты	
Эффективность различных классов АГТ в отношении СС исходов? Пропорциональность исходов степени снижения САД, ДАД и ПАД?	68	245885	Продемонстрированы преимущества АГТ в отношении предотвращения основных СС исходов. Благоприятный эффект пропорционален снижению САД, ДАД, ПАД, однако, чем сильнее снижается АД, тем меньше степень снижения риска [3, 4]
При какой степени АГ следует начинать АГТ для снижения риска?	68	15266 [5] 245885 [6]	Польза начала АГТ у пациентов с АГ 1 степени и низким/умеренным ССР [5, 6]
Оптимальные уровни САД и ДАД для реализации преимуществ АГТ.	19	44989 [7]	Снижение САД <130 мм рт.ст. уменьшает риск инсульта, коронарных событий и СС смерти, но может сопровождаться нежелательными реакциями и прекращением лечения. На вопрос о том, когда начинать и как сильно снижать АД, не существует универсального ответа, одинаково подходящего всем пациентам с АГ [7, 8]
	123	613815 [8]	
	42	144220 [9]	Более интенсивное снижение САД значительно снижает риск СС заболеваний и общей смертности [9]
	73	306273 [10]	Снижение риска у пациентов с неосложненной АГ на фоне АГТ отмечается только при начале терапии при уровне САД ≥140 мм рт.ст. Начало терапии у пациентов с более низкими значениями САД дает дополнительные преимущества у пациентов с ИБС [10]
Существуют ли доказательства того, что применение любого класса АГТ эффективно снижает все возможные СС исходы?	50	247006	При эквивалентном снижении АД эффекты основных классов АГТ в отношении СС исходов значимо не различаются. Каждый отдельный класс отличается от других при анализе по отдельным исходам [11]
Сопровождается ли АГТ повышением риска НЯ?	70	255970 [12]	Все классы АГТ, снижая риск СС осложнений, повышают риск НЯ и прекращения лечения по сравнению с плацебо. Риск развития НЯ и прекращения лечения сопоставим для всех классов АГТ [12, 13]
	75	390269 [13]	

Сокращения: НЯ — нежелательное явление, ПАД — диастолическое артериальное давление.

ния новых данных об их прогностической значимости и ценности. Изменено название ПООГ на поражение органов-мишеней, обусловленное АГ, что подчеркивает значимость изменений органов-мишеней именно вследствие повышения АД, приводящих к увеличению сердечно-сосудистого риска (ССР), даже являясь бессимптомными.

Изменения в разделе ФР

— добавлена гиперурикемия, однако нет ее пороговых/целевых значений,

— добавлена частота сердечных сокращений (ЧСС) >80 уд./мин, однако ЧСС в покое >80 уд./мин рассматривается как фактор риска, но не как целевая ЧСС,

— добавлен сахарный диабет (СД), однако не ясна целесообразность включения СД в ФР, так как согласно рекомендациям наличие этого заболевания автоматически относит пациентов к категории высокого или очень высокого риска, при этом не упоминаются другие нарушения углеводного обмена. С учетом имеющихся данных о негативном влиянии повышения АД и предиабета на риск ССО, целесообразно рассматривать наличие любых подтвержденных нарушений углеводного обмена как фактор риска ССО при АГ.

Новые ФР — семейный анамнез раннего возникновения АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни

и психосоциальный и социально-экономические факторы, повышают риск ССО и должны рассматриваться при стратификации риска у пациента с АГ.

Изменения в разделе поражение органов-мишеней, обусловленное с АГ

— дифференцированный подход к расчету индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от массы тела (норма/ожирение) поможет повысить точность диагностики гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у лиц с ожирением,

— отнесение любого нарушения функции почек к категории ПООГ связано с необходимостью рассматривать любую стадию хронической болезни почек (ХБП) как ПООГ и акцентом на бессимптомность изменения функции почек у большинства пациентов,

— исключение толщины интима-медиа (ТИМ) из ПООГ означает снижение его клинической прогностической значимости, в том числе, из-за проблем с воспроизводимостью этого показателя,

— перенос ретинопатии из АКС в ПООГ обусловлен тем, что сосуды являются органом-мишенью при АГ, при этом оценка состояния сосудов глазного дна обладает высокой прогностической ценностью, особенно у больных АГ 2-й или 3-й степени, имеет высокую чувствительность к выявлению динамики и легко выполняема, в том числе, многократно.

Таблица 2

Новые (обновленные) позиции рекомендаций

Позиция	Изменение
Факторы риска	Добавление гиперурикемии Добавление ЧСС >80 уд./мин Добавление СД Добавление избыточного веса Семейный анамнез раннего возникновения АГ Ранняя менопауза Сидячий образ жизни Психосоциальный и социально-экономические факторы
ПООГ	Дифференцированный подход к расчету индекса массы миокарда ЛЖ в зависимости от массы тела (норма/ожирение) Отнесение любого нарушения функции почек, к категории ПООГ Перенесена выраженная ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек зрительного нерва из АКС Исключение ТИМ из ПООГ
АКС	Исключение протеинурии >300 мг/сут. из категории АКС Добавление ФП в АКС Перенесены из ПООГ Атеросклеротические бляшки при визуализации
Изменения в классификации	Введение термина ГБ и новая классификация с выделением 3 стадий
Гипертонический криз	Убрано понятие "неосложненный криз"
Новые разделы	Подозрение на вторичную АГ и скрининг Гипертонические кризы Снижение АД при остром инсульте АГ у женщин, АГ у беременных АГ в разных этнических группах Влияние высоты над уровнем моря на величину АД АГ и ХОБЛ АГ и ФП или другие аритмии Применение оральных антикоагулянтов при АГ АГ и сексуальная дисфункция АГ и противоопухолевая терапия Периоперационное ведение пациентов с АГ Сахароснижающие препараты и уровень АД Оценка и коррекция ССР Использование системы SCORE для оценки риска у пациентов без ССЗ Важность поражения органов-мишеней в изменении ССР Использование статинов и аспирина для профилактики ССЗ

Изменения в разделе АКС

— исчезновение протеинурии >300 мг/сут. из категории АКС сложно интерпретировать, так как данная категория осталась в таблице по стратификации риска,

— добавление фибрилляции предсердий (ФП) в АКС отражает современные взгляды на механизмы развития ФП, т.к. она есть одно из главных последствий ремоделирования миокарда при АГ,

— добавление визуализации атеросклеротической бляшки обоснованно с точки зрения подтверждения наличия атеросклеротического заболевания сосудов (или заболевания, связанного с атеросклерозом).

Какой пороговый/целевой уровень мочевого кислоты (МК)?

В ряде исследований показано, что гиперурикемия ассоциирована с повышением ССР в общей популяции и у пациентов с АГ, даже при уровнях МК

ниже тех, что приводят к развитию подагры. В связи с этим, измерение МК рекомендуется как часть скринингового обследования пациентов с АГ. В настоящее время целевой уровень МК, при котором достигается минимальный риск ССО, не установлен, однако показано, что при повышении МК >6,8 мг/дл (0,4045 ммоль/л) риск существенно возрастает [15, 16]. Пока нет однозначного мнения о необходимости коррекции бессимптомной гиперурикемии. Гиперурикемия — несомненный фактор ССР, однако доказательств того, что её коррекция приведет к снижению риска, нет.

Какова значимость добавления новых ФР и как оценивать эти факторы?

Новые ФР — семейный анамнез раннего возникновения АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни и психосоциальный и социально-экономические факторы, повышают риск ССО и должны рассматриваться при стратификации риска у пациента с АГ.

Преждевременная менопауза (до 40 лет) является однозначно неблагоприятным фактором риска. Ранняя менопауза (до 45 лет) также оказывает неблагоприятное влияние на повышение ССР [17-19].

Наличие ФР в виде семейного анамнеза раннего возникновения АГ необходимо учесть, если у одного или обоих родителей АГ возникла в возрасте до 45 лет.

В чем целесообразность включения СД в ФР, если наличие этого заболевания автоматически относит пациентов к категории высокого или очень высокого риска?

Целесообразность включения СД в ФР сомнительна, поскольку его наличие не только автоматически относит пациентов в категории высокого или очень высокого риска ССО, но и предполагает практически у всех пациентов с СД 2 типа использование антигипертензивных препаратов (прежде всего, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС)) для ангио- и нефропротекции. Таким образом, в рекомендациях имеются некоторые несоответствия в трактовке понятий, составляющих ССР, с собственным подходом к стратификации риска.

Кому показана детальная оценка поражения органов-мишеней? Какие методы более предпочтительны?

Акцент на важность выявления поражения органов-мишеней для корректной оценки ССР — одна из ключевых особенностей данных рекомендаций. Бессимптомное ПООГ может существенно увеличивать риск у пациентов с АГ. Наибольшая польза от детальной оценки ПООГ может наблюдаться у пациентов среднего возраста, у молодых пациентов с АГ I степени, пациентов с высоким нормальным АД. Кроме того, активный поиск ПООГ следует проводить у пациентов с АГ I стадии. Можно подчеркнуть важность оценки функции почек, альбуминурии и количественной оценки ГЛЖ.

Оценка ГЛЖ: как объяснить выбор единой для всех пациентов с ожирением степени 2,7, независимо от роста?

Рекомендация по оценке индекса массы миокарда ЛЖ у людей с ожирением предполагает возведение ростового показателя в степень 2,7. Это несколько противоречит рекомендациям 2013г, в которых указывалось, что экспонента 2,7 может привести к существенной гипердиагностике ГЛЖ у невысоких пациентов, и недооценке ее у высоких. В таких случаях для подтверждения гипертрофии миокарда можно ориентироваться на определение толщины стенок ЛЖ дополнительно к показателю индекса массы миокарда ЛЖ.

Стратификация больных по риску ССО и некорректно название SCORE, так как шкала SCORE применима только для неосложненной АГ

Оценка риска по шкале SCORE является одним из вариантов алгоритма оценки глобального ССР у пациентов с неосложненной АГ, т.е. не имеющих установленных ССЗ. У пациентов с осложненной АГ риск оценивается на основании характера поражения органов-мишеней, наличия СД и установленных ССЗ. При адаптации рекомендаций целесообразно изменить название таблицы оценки риска для того, чтобы избежать недопонимания.

Как изменилась позиция в отношении variability АД? Есть ли место межвизитной variability АД?

Суточная variability АД при суточном мониторинге АД (СМАД) имеет некоторое влияние на прогноз, однако ее точное прогностическое значение еще не установлено. Этот параметр пока может использоваться только в научных исследованиях. Variability АД при домашнем мониторинге АД (ДМАД) имеет независимое прогностическое значение и позволяет получить важную дополнительную информацию у части пациентов. Стоит стремиться к наименьшей variability АД при ДМАД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ).

Межвизитная variability АД может отражать индивидуальный ответ на лечение, приверженность терапии и ее эффективность. Она позволяет оценить качество контроля АД в целевом диапазоне на фоне АГТ. Межвизитная variability АД ассоциирована с увеличением ССР, особенно, риска развития инсульта и коронарных осложнений, и риска смерти. Поэтому следует стремиться к возможно меньшей межвизитной variability АД при длительной АГТ.

В чем отличия между стадиями гипертонической болезни (ГБ), существующими в РФ и введенными в 2018г в европейских рекомендациях?

Выделение 3 стадий АГ (ГБ) основано на наличии ПООГ, АКС, СД и ХБП. Стадия АГ не зависит от уровня АД.

Согласно трехстадийной классификации ГБ (Диагностика и лечение артериальной гипертонии, Клинические рекомендации 2013г).

ГБ I стадии предполагает отсутствие ПООГ, ГБ II стадии — присутствие изменений со стороны одного или нескольких органов-мишеней. Диагноз ГБ III стадии устанавливается при наличии ССЗ, cerebrovascular disease, ХБП.

Согласно рекомендациям ESC/ESH, также выделено 3 стадии АГ (ГБ).

Стадия I (неосложненная) — могут быть другие ФР, но поражение органов-мишеней отсутствует.

Стадия 2 (бессимптомная) подразумевает наличие бессимптомного поражения ПООГ; ХБП; СД 2 без поражения органов-мишеней и предполагает отсутствие симптомных ССЗ.

Стадия 3 (осложненная) определяется наличием симптомных ССЗ, ХБП 4 стадии и выше, СД 2 с поражением органов-мишеней.

Таким образом, стадии АГ согласно рекомендациям ESC/ESH, имеют уточняющий характер по поражениям органов-мишеней и сопутствующей патологии, но идеологически совпадают с существующими в РФ, что делает формулировку диагноза, принятую в России, практически полностью совпадающей в новыми европейскими рекомендациями.

В чем состоит клинический смысл выделения категорий оптимальное и нормальное АД?

Выделение категорий оптимальное и нормальное АД важно для динамического наблюдения, так как при оптимальном АД (<120/80 мм рт.ст.) рекомендуется его обязательный контроль не реже чем 1 раз в пять лет, а при нормальном АД (120-129/80-84 мм рт.ст.) — не реже 1 раза каждые 3 года, так как при нем существует большая вероятность его дальнейшего повышения. Кроме этого, необходимо отметить, что в более ранних версиях рекомендаций АСС/АНА уровень АД 120-139/80-89 мм рт.ст. трактовался как “предгипертензия”.

Почему оптимальное систолическое АД (САД) и нижняя граница целевого АД не совпадают или как объяснить дискордантность между значениями оптимального АД и рекомендацией по снижению САД не ниже 120 мм рт.ст.?

Оптимальный уровень САД (<120 мм рт.ст.) следует рассматривать как эпидемиологически обоснованный для минимального риска развития АГ и ее осложнений у здоровых лиц. Целевой уровень АД не ниже 120 мм рт.ст. следует рассматривать как оптимальный с точки зрения максимального снижения ССР с учетом имеющейся J-образной кривой у больных с АГ, получающих АГТ и нашедший свое подтверждение в мета-анализе результатов исследования ONTARGET и TRANSCEND.

Как трактовать различия между уровнями АД, рекомендованными для начала терапии, и целевыми уровнями/диапазонами АД?

Выбор уровня АД >140/90 мм рт.ст. как критерия для начала АГТ у пациентов всех групп (за исключением лиц с высоким нормальным АД и старше 80 лет, комментарии по тактике их ведения изложены в соответствующих разделах настоящего документа) обусловлен, тем что именно при нем имеются однозначные и неоспоримые доказательства целесообраз-

ности старта гипотензивной фармакотерапии вне зависимости от степени риска и сопутствующих ССЗ. Уровень 130/80 мм рт.ст. как критерий для начала АГТ имеет более слабую доказательную базу, даже с учетом исследований SPRINT и HOPE-3 [20, 21]. Тем не менее, при уже имеющейся АГ, особенно, при высоком и очень высоком риске ССО, целесообразность снижения АД до 130 и 80 мм рт.ст. может быть признана доказанной в достаточной степени. Эти данные основаны на результатах исследований TROPHY [22], PHARAO [23] и PREVER-Prevention [24], в которых продемонстрированы преимущества АГТ у пациентов с высоким нормальным АД в отношении риска развития АГ. Важно понимать, что критерий диагностики заболевания и цель лечения в данном случае не тождественны.

Что послужило обоснованием для введения более низкого уровня целевого САД и диастолического АД (ДАД)?

Рекомендации ESC/ESH предполагают определенную последовательность при достижении целевого АД, когда в качестве первого целевого уровня используется АД <140/90 мм рт.ст. (был указан в Рекомендациях ESC/ESH 2013г) и далее при условии, что лечение хорошо переносится (отсутствие головокружений; предсинкопальных и синкопальных состояний; ухудшения зрения, слуха и памяти; немотивированной слабости; сердцебиения; одышки; отрицательной динамики со стороны лабораторных показателей — скорости клубочковой фильтрации (СКФ), калия, натрия) при достижении АД <130/80 мм рт.ст. (этот уровень АД принят в качестве единственного целевого уровня АД для всех групп пациентов в рекомендациях АСС/АНА). Такой подход обеспечивает врачу большую вариативность действий с учетом особенностей пациента, при этом гарантирует снижение риска ССО.

Новый, более низкий уровень целевого АД <130/80 мм рт.ст., стал результатом *post hoc* анализа результатов крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (ONTARGET, TRANSCEND [25] и VALUE [26, 27]), регистров, недавно завершившихся РКИ (SPRINT [20]) и мета-анализов [4, 8]. Безусловно, исследование SPRINT предоставило наиболее убедительные доказательства преимуществ такого подхода. Наибольшее количество дискуссий вызвало применявшееся в исследовании измерение клинического АД в отсутствие медицинского персонала. Однако недавний дополнительный анализ показал, отсутствие различий по первичной конечной точке между группами со стандартным клиническим измерением АД в присутствии персонала и измерением АД пациентом самостоятельно или в отсутствие медицинского персонала [28].

Что послужило обоснованием для введения нижней границы снижения САД и ДАД?

Основной причиной введения нижней границы снижения САД и ДАД стал *post hoc* анализ исследований TRANSCEND и ONTARGET, показавший, что достижение САД <120 мм рт.ст. и ДАД <70 мм рт.ст. ассоциировалось с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) исходов. Однако, следует отметить, что популяция данных исследований была преимущественно представлена пациентами высокого ССР, что отличает ее от классической популяции пациентов с АГ. При этом исследования эффектов интенсивного снижения АД, ранее проведенные в группах высокого риска, позволили выделить группы повышенного риска неблагоприятных исходов при чрезмерном снижении АД: это пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) без реваскуляризации и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (INVEST) и пациенты с ИБС и со значительной ГЛЖ [29].

Какой тактики должен придерживаться врач при САД ниже 120 и ДАД ниже 70 мм рт.ст. у пациентов, находящихся на медикаментозной терапии?

В общей популяции пациентов с АГ нет необходимости в коррекции лечения при снижении САД <120 мм рт.ст. и/или ДАД <70 мм рт.ст. при его хорошей переносимости и отсутствии отрицательной динамики со стороны лабораторных показателей (СКФ, калий) даже при переходе пациента в возрастную группу, для которой рекомендованы более высокие значения целевого АД. Рекомендуется мониторинг клинико-лабораторных показателей не реже 1 раза в 3-6 мес. Тем не менее, у ряда пациентов могут быть предприняты попытки уменьшения числа или доз препаратов при условии полной уверенности стабильности уровней АД в пределах целевых значений.

Если пациент, находясь на монотерапии, даже имевший исходно более высокий показатели АД, имеет АД в пределах новых целевых значений (менее 130 и 80), то ему может быть продолжена монотерапия при тщательном контроле уровня АД.

Какой тактики должен придерживаться врач у пациентов с дискордантными значениями САД и ДАД (изолированная систолическая АГ (ИСАГ) и изолированная диастолическая АГ (ИДАГ))?

Введение понятия “целевой диапазон” вместо понятия “целевой уровень” ставит врача перед клинической дилеммой, что предпочесть — оптимальное САД или ДАД в связи с невозможностью влияния на САД и ДАД независимо друг от друга. Такая проблема может возникнуть почти у половины пациентов [30].

При наличии ИСАГ у лиц пожилого возраста следует придерживаться тактики в соответствии с реко-

мендациями ESC/ESH. При наличии ИСАГ (САД >140-159 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст.) у лиц молодого (до 50 лет) возраста и отсутствии любых других факторов риска, ССЗ и поражения органов мишеней можно рекомендовать немедикаментозное лечение на 3-6 мес. При сохранении САД >140 мм рт.ст. необходимо начинать медикаментозную терапию. Европейские рекомендации подчеркивают, что у пациентов с ИСАГ при назначении терапии необходимо ориентироваться на уровень САД, а нормальное значение ДАД не должно препятствовать назначению оптимального лечения для достижения целевого САД.

Результаты ряда исследований [31-34] показали, что повышенное ДАД при САД <140 мм рт.ст. не ассоциируется с повышением риска ССО особенно у лиц старше 50 лет и у женщин. При наличии ИДАГ (САД <140 мм рт.ст. и ДАД >90 мм рт.ст.), отсутствии любых других ФР, ССЗ и поражения органов мишеней можно рекомендовать немедикаментозное лечение на 3-6 мес. При сохранении ДАД >90 мм рт.ст. необходимо начинать медикаментозную терапию. В соответствии с данными мета-анализов [35, 36] использование диуретиков (гидрохлоротиазида), антагонистов кальция (лерканидипин), бета-адреноблокаторов (ББ) и лозартана позволит в наименьшей степени снизить САД на фоне выраженного снижения ДАД.

Можно ли использовать свободные, а не фиксированные комбинации?

Фиксированные комбинации, безусловно, повышают приверженность к лечению. Однако, такие лекарственные формы не входят в формуляры многих учреждений и в списки жизненно важных лекарственных препаратов, что делает сложным их назначение больным в стационаре и льготным категориям пациентов. Кроме того, многим пациентам уже подобрана терапия свободными комбинациями, смена которой на фиксированные не всегда может сохранить идентичный эффект по нормализации АД. Поэтому если пациент имеет целевые уровни АД в пределах установленных значений и хорошую приверженность к лечению, то нет необходимости его перевода на фиксированные комбинации. Свободные комбинации могут быть использованы также по организационным соображениям, в частности с целью обеспечения доступности препаратов для пациента.

Как изменилась трактовка резистентной АГ с учетом новых цифр целевого АД?

Какие требования к дозировкам 3-компонентной терапии, особенно, к диуретикам?

В рекомендациях ESC/ESH под резистентной АГ понимают недостижение целевого клинического САД <140 мм рт.ст. и/или ДАД <90 мм рт.ст., подтверж-

денное СМАД или ДМАД, у пациентов, получающих комбинацию диуретика с блокатором РАС и антагонистом кальция в оптимальных или максимально переносимых дозах при подтвержденной приверженности лечению. Поскольку пациенты с резистентной АГ относятся к группе высокого риска ССО, то у них критически важным является достижение целевого АД, для чего могут быть использованы схемы с использованием более 4 антигипертензивных препаратов (антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон) и агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин).

С чем связано исключение из текста рекомендаций таблицы с предпочтительным выбором препаратов в зависимости от конкретной клинической ситуации?

В рекомендациях ESC/ESH нет таблицы “Рекомендации по выбору лекарственных препаратов для лечения больных АГ в зависимости от наличия поражения органов-мишеней и клинического статуса”, что можно объяснить смещением акцентов на раннее начало комбинированной антигипертензивной терапии, девальвацией роли монотерапии и главным показанием к назначению — повышенное АД. Принципиально важно учитывать противопоказания к назначению определенных групп препаратов. Детализация того, каким больным предпочтительно то или иное лекарство, основана на отдельных исследованиях. В связи с этим, в ситуациях, требующих назначения монотерапии, рекомендуется использовать подход для дифференцированного выбора антигипертензивных препаратов для монотерапии, сформулированный в предыдущей версии рекомендаций.

Место ББ у пациентов с неосложнённой АГ и ЧСС ≥ 80

ББ — один из 5 основных классов антигипертензивных препаратов. ББ могут быть использованы как при монотерапии, так и в комбинации на любом этапе лечения АГ. Предпочтительными ситуациями для их назначения являются ИБС, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) с низкой фракцией выброса, ФП, аневризма аорты, контроль ЧСС, а также лечение АГ у женщин детородного возраста или планирующих беременность. ББ — гетерогенный класс препаратов. В отдельных исследованиях продемонстрированы неодинаковые эффекты классических и вазодилатирующих ББ в отношении центрального АД, артериальной ригидности, риска развития СД, исходов при ХСН. РКИ по сопоставлению эффективности ББ с разными свойствами у пациентов с АГ не проводились. У физически активных пациентов и при наличии у них метаболического синдрома (МС), нарушении толерантности к глюкозе рекомен-

дованы ББ с вазодилатирующим эффектом, не оказывающие отрицательного влияния на инсулинорезистентность. При ЧСС ≥ 80 всегда необходимо рассмотреть возможность назначения ББ.

Место препаратов центрального действия в лечении пациентов с АГ

Следует иметь в виду, что все акценты в рекомендациях в отношении использования препаратов центрального действия прежде всего направлены на применение клонидина. При этом агонисты имидазолиновых рецепторов представляют собой отдельный подкласс препаратов с меньшим числом побочных эффектов и могут быть использованы в комбинации на любом этапе лечения АГ, особенно у пациентов с признаками гиперсимпатикотонии, у пациентов с МС и инсулинорезистентностью. Использование монотерапии агонистами имидазолиновых рецепторов у пациентов с высоким нормальным АД и у пациентов с АД $< 150/90$ мм рт.ст. и низким риском ССО не имеет доказательной базы положительного влияния на ССО и смертность, но может уменьшать инсулинорезистентность. Целесообразно добавление этой группы препаратов при резистентной АГ, связанной с наличием ожирения.

Несмотря на отсутствие в рекомендациях ESC данного класса препаратов среди основных, нет никаких оснований к отмене такой терапии пациентам, которые получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости.

Алгоритмы назначения комбинированной терапии. Предполагают ли шаги 1 и 2 использование разных дозировок 2- и 3-компонентной терапии до перехода на следующий уровень?

В рекомендациях ESC/ESH приведены рекомендации по шагам АГТ без указания последовательности действий (использование более высоких дозировок в комбинации или сразу переход на 3-компонентную схему лечения). Оба подхода допустимы на этапе двухкомпонентной схемы, но они должны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 мес. Следует подчеркнуть, что в реальной практике на 1 шаге терапии необходимо назначать препараты в оптимальных терапевтических дозах, которые могут обеспечить достижение целевого АД в указанные сроки. В этом случае при недостижении целевого АД рациональным будет переход на следующий шаг. До перехода на 4-компонентную схему необходимо использование трех препаратов в максимальных дозах при хорошей переносимости.

Какие имеются доказательства/обоснование рекомендации инициации АГТ с комбинированной терапии?

Убедительные доказательства снижения риска ССО и смертности при начале антигипертензивной

терапии сразу с комбинированной терапии были получены только в исследовании HOPE-3 и подтверждены мета-анализом [37]. Повышение роли комбинированной терапии в рекомендациях ESC/ESH и необходимость инициации АГТ с комбинированной терапией обусловлено более низким уровнем целевого АД, более высокой эффективностью по сравнению с монотерапией вследствие синергизма действия компонентов и более широкого воздействия на основные механизмы патогенеза АГ, ее безопасностью и хорошей переносимостью с низкой частотой прекращения терапии из-за побочных эффектов, более быстрым достижением контроля АД и попыткой улучшить приверженность к лечению.

Доказательства/обоснование рекомендации целевого АД при СД

Контроль АД при СД 2 типа одновременно замедляет прогрессирование ХПБ и снижает риск ССО. В настоящее время имеются различия между рекомендациями по рекомендуемому уровню целевого АД при СД 2 типа и ХБП. Снижение АД <130/80 мм рт.ст. считается наиболее обоснованной стратегией при наличии альбуминурии [38].

Имеются ли расхождения Европейских рекомендаций по АГ и других национальных рекомендаций и рекомендаций профессиональных сообществ по целевому уровню АД при СД, ХБП, инсульте, и каких из них надо придерживаться?

Возможность, в рамках выполнения рекомендаций ESC/ESH определенной последовательности при достижении целевого АД, когда в качестве первого целевого уровня используется АД <140/90 мм рт.ст. и далее при условии, что лечение хорошо переносится, достижения АД <130/80 мм рт.ст., позволяет добиться выполнения рекомендаций других профессиональных сообществ даже при наличии в них расхождений по рекомендуемому целевому уровню АД. Принципиальным является недопущение снижения САД <120 мм рт.ст., такой целевой уровень имеется в единичных рекомендациях и касается пациентов с высоким риском ССО [39] и моложе 50 лет [40].

Доказательства/обоснование рекомендации стартового/целевого АД у пожилых

Целевой уровень АД для пожилых пациентов обосновывается, в первую очередь, результатами исследования SPRINT и его дополнительного анализа у пациентов старше 75 лет [41]. В мета-анализе Thomopoulos C. (96549 пациентов старше 65 лет, 114009 пациентов моложе 65 лет) продемонстрировано снижение риска СС исходов в случае начала терапии у пациентов старше 60 лет при уровне САД 140-159 мм рт.ст. (снижение риска СС смерти на 45%,

риска общей смертности на 21% и риска инсульта, ИБС и ХСН на 42%) [42].

Изменения в рекомендациях по ведению пациентов старших возрастных групп

В новой версии рекомендаций четко сформулировано, что старший возраст не является критерием, ограничивающим применение АГТ. Главными факторами, усложняющими лечение АГ у пациентов старших возрастных групп, являются полиморбидность (прежде всего, нарушение функции почек и атеросклеротические заболевания), прием большого количества других препаратов (в том числе, с потенциальным риском взаимодействия с антигипертензивными препаратами), ортостатическая гипотония, старческая астения (СА) и отсутствие данных о пользе/вреде лечения АГ у пациентов со СА. Для практического врача это означает необходимость владения базовыми навыками выявления старческой астении и оценки функционального статуса пожилого пациента.

Под СА (frailty) понимают гериатрический синдром, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром СА тесно связан с другими гериатрическими синдромами и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента. Для скрининговой оценки наличия синдрома СА используют различные короткие опросники, в России валидирована шкала “Возраст не помеха” [43]. При высоковероятной СА по данным скрининговой оценки рекомендуется направление пациента в гериатрический кабинет для консультации врача-гериатра с целью диагностики синдрома СА. Комплексная гериатрическая оценка — это многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психо-эмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности.

В отношении лечения АГ у пациентов старших возрастных групп в новой версии рекомендаций следует отметить следующие практически важные позиции:

1) Дифференцированный уровень САД для начала антигипертензивной терапии в зависимости от возраста: у пациентов 65 лет и старше ≥ 140 мм рт.ст., у пациентов 80 лет и старше ≥ 160 мм рт.ст.

2) Целевой диапазон САД для пациентов 65 лет и старше выше, чем у более молодых пациентов и составляет 130-139 мм рт.ст.

3) Рекомендовано избегать снижения САД менее 130 мм рт.ст. Эта позиция совпадает с мнением экспертов Европейского общества гериатрической медицины [44].

4) Для пациентов с синдромом СА целевой уровень АД не установлен. Уровень АД на фоне антигипертензивной терапии у пациентов с СА можно считать приемлемым, если его достижение не приводит к снижению функционального и когнитивного статуса пациента или утрате автономности [44].

5) Несмотря на приоритет стартовой комбинированной терапии для большинства пациентов, у пациентов 80 лет и старше и пациентов со СА рекомендовано начинать лечение АГ с монотерапии и использовать комбинации минимальных возможных доз препаратов. Следует избегать назначения 3 и более антигипертензивных препаратов у этих категорий пациентов [44].

6) У пациентов старших возрастных групп должна проводиться тщательная оценка ортостатической гипотонии (симптомной и бессимптомной) перед началом АГТ, после ее назначения и при любом изменении ее режима. Следует избегать применения препаратов, повышающих риск ортостатической гипотонии.

7) Следует тщательно мониторировать безопасность снижения АД, уделяя особое внимание функции почек и функциональному статусу пожилого пациента. Сохранение (при возможности — улучшение) функционального статуса и автономности пожилого пациента должны рассматриваться как безусловный приоритет при проведении АГТ [44, 45].

Какова стратегия АГТ при вторичной профилактике инсультов?

АГТ начинается у ранее не леченных пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в течение первых нескольких дней после того как у них АД стабилизировалось на уровне САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. Преимущество начала терапии при САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. не доказаны.

Возобновление АГТ в первые несколько дней после перенесенного ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки показано пациентам, которые получали лечение ранее в связи с наличием у них АГ для профилактики повторного инсульта и других сосудистых осложнений. Целевой уровень АД или степень его снижения от исходного до лечения уровня не определены и должны быть индивидуализированы, но целесообразно достичь уровня САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст. Для пациентов со свежим лакунарным инсультом целесообразно снизить САД < 130 мм рт.ст.

Оптимальный режим АГТ не установлен, поскольку прямые сравнительные исследования

отсутствуют. Имеющиеся данные указывают на то, что диуретики и их комбинация с блокаторами РАС наиболее предпочтительны.

Выбор конкретного антигипертензивного препарата и целевого уровня АД должны быть индивидуализированы и учитывать фармакологические особенности и механизм действия препарата, а также особенности пациента, при которых они могут быть предпочтительны (например, экстракраниальные цереброваскулярные окклюзионные заболевания, снижение функции почек, патология сердца, СД) [46].

Изменение классификации гипертонических кризов (ГК). Какова тактика в отношении пациентов, ранее относившихся к неосложненным кризам?

Изменение классификации ГК обусловлено тем, что ССР у пациентов с выраженным повышением АД без острого поражения органов-мишеней существенно не отличается от риска пациентов с бессимптомной неконтролируемой АГ, а госпитализация не улучшает прогноз и контроль АД через 6 мес. В связи с тем, что подход к лечению не отличается от подхода к лечению бессимптомной АГ, понятие “неосложненный ГК” исключено из рекомендаций. Это поможет снизить частоту необоснованных госпитализаций пациентов с повышением АД. Диагноз ГК подчеркивает серьезность состояния пациента.

Поэтому в настоящее время имеются не принципиальные, но значительные различия между определением ГК в национальных рекомендациях “Диагностика и лечение артериальной гипертонии” 2013г и рекомендациях ESC/ESH, а также в спектре препаратов, используемых для их купирования, что обусловлено наличием регистрационных разрешений на территории РФ.

Тактика ведения пациентов с осложненным ГК заключается в использовании парентеральных препаратов для быстрого снижения АД в течение 30-120 мин на 15-25% от исходного уровня, достижения АД 160/100 мм рт.ст. и ниже при наличии показаний в течение 2-6 ч и обязательной госпитализации пациента в стационар.

Тактика ведения пациентов с неосложненным ГК по определению национальных рекомендаций “Диагностика и лечение артериальной гипертонии” 2013г включает использование пероральных препаратов для постепенного снижения АД в течение 2-6 ч с последующим подбором постоянной АГТ. Госпитализация таких пациентов в стационар осуществляется в следующих ситуациях: при отсутствии снижения АД на 15-25% от исходного уровня в течение 2-6 ч; при подозрении на вторичный характер АГ; молодые пациенты (< 40 лет) с АГ 2-3 степени для исключения вторичного генеза АГ; пациенты с внезапно возникшей АГ, если ранее АД у них было нормальным; беременные женщины; другие клинические ситуации,

в которых врач считает необходимым более тщательное наблюдение и обследование.

В настоящее время в РФ зарегистрированы следующие пероральные препараты для купирования ГК: каптоприл, фуросемид, нифедипин, пропранолол, метопролол, моксонидин (входят в приказ МЗ РФ № 549н от 07.08.2013г “Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи”).

Для парентерального применения зарегистрированы: нитроглицерин, фуросемид, урапидил, мето-

пролол (входят в приказ МЗ РФ № 549н от 07.08.2013г “Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями упаковок и наборов для оказания скорой медицинской помощи”) и эналаприлат. В настоящее время не имеют регистрации в РФ: гидралазин, клевидипин, лабеталол, никардипин, нитропруссид, фентоламин, фенолдопам, эсмолол.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2013;34:2159-219. doi:10.1097/HJH.0b013e328364ca4c.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2285-95.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure — meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:373-84.
- Sundstrom J, Arima H, Jackson R, et al. Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;162:184-91.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels—overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2014;32:2296-304.
- Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:435-43.
- Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957-67.
- Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775-81. doi:10.1001/jamacardio.2017.1421.
- Brunstrom M, Carlberg B. Association of blood pressure lowering with mortality and cardiovascular disease across blood pressure levels: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178:28-36.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33:1321-41.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering treatment in hypertension: 8. Outcome reductions vs. discontinuations because of adverse drug events — meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:1451-63.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment in hypertension: 9. Discontinuations for adverse events attributed to different classes of antihypertensive drugs: meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens.* 2016;34:1921-32.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066. Epub 2017 Nov 13.
- Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33:1729-41.
- Kojima S, Matsui K, Ogawa H. Febusostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study (FREED) investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of a study to evaluate the effect of febusostat in preventing cerebral, cardiovascular, and renal events in patients with hyperuricemia. *J Cardiol.* 2017;69(1):169-75. doi:10.1016/j.jicc.2016.02.015. Epub 2016 Apr 20.
- Baber RJ, Panay N&A. Fenton the IMS Writing Group (2016) 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 19:2, 109-50, doi:10.3109/13697137.2015.1129166.
- Wellons M, Ouyang P, Schreiner P, et al. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* 2012;19(10):1081-7. doi:10.1097/gme.0b013e3182517bd0.
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality. *JAMA Cardiol.* 2016; doi:10.1001/jamacardio.2016.2415.
- Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103-116.
- Yusuf S, Lonn E, Pais P. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2016;374:2032-43.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators: Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006;354:1685-97.
- Lüders S, Schrader J, Berger J. PHARAO Study Group. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens.* 2008;26(7):1487-96. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f8864.
- Fuchs FD, Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, et al. Effectiveness of low-dose diuretics for blood pressure reduction to optimal values in prehypertension: a randomized clinical trial. *J Hypertens.* 2018;36(4):933-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001624.
- Bohm M, Schumacher H, Teo KK, et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet.* 2017;389:2226-37.
- Kjeldsen SE, Berge E, Bangalore S, et al. No evidence for a J-shaped curve in treated hypertensive patients with increased cardiovascular risk: the VALUE trial. *Blood Press.* 2016;25:83-92.
- Mancia G, Kjeldsen SE, Zappe DH, et al. Cardiovascular outcomes at different on-treatment blood pressures in the hypertensive patients of the VALUE trial. *Eur Heart J.* 2016;37:955-64.
- Johnson KC, Whelton PK, Cushman WC, et al. Blood pressure measurement in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Hypertension.* 2018;71(5):848-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10479.
- Polese A, De Cesare N, Montorsi P, et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation.* 1991;83:845-53.
- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388:2142-52.
- Fang J, Madhavan S, Cohen H, et al. Isolated diastolic hypertension. A favorable finding among young and middle-aged hypertensive subjects. *Hypertension.* 1995;26(3):377-82.
- Strandberg TE, Salomaa VV, Vanhanen HT, et al. Isolated diastolic hypertension, pulse pressure, and mean arterial pressure as predictors of mortality during a follow-up of up to 32 years. *J Hypertens.* 2002;20(3):399-404.
- Hozawa A, Ohkubo T, Nagai K, et al. Prognosis of isolated systolic and isolated diastolic hypertension as assessed by self-measurement of blood pressure at home: the Ohasamastudy. *Arch Intern Med.* 2000;160(21):3301-6.
- Petrovitch H, Curb JD, Bloom-Marcus E. Isolated systolic hypertension and risk of stroke in Japanese-American men. *Stroke.* 1995;26(1):25-9.
- Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2006;37:1933-40.
- Baquet JP, Robitail S, Boyer L, et al. A meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5:131-40.

37. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better Compliance to Antihypertensive Medications Reduces Cardiovascular Risk. *Journal of Hypertension*. 2011;29:610-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97.
38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group and Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:337-414.
39. Guidelines Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33:557-76.
40. Chobanian AV. Hypertension in 2017 — What Is the Right Target? *JAMA*. 2017;317(6):579-80.
41. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ≥75 years: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:2673-82.
42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 13 — benefits and adverse events in older and younger patients with hypertension: overview, meta-analyses and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2018;36(8):1622-36. doi:10.1097/HJH.0000000000001787.
43. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the senile asthenia syndrome questionnaire in outpatient practice. *Uspekhi Gerontologii*. 2017;2:236-42. (In Russ.) Ткачева О.Н Рунихина Н.К., Остапенко В.С. и соавт. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. *Успехи геронтологии* 2017;30(2):236-42.
44. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An expert opinion from the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the management of hypertension in very old, frail subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-5. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.07020.
45. Forman DE, Arena R, Boxer R, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 18;135(16):e894-e918. doi:10.1161/CIR.0000000000000483.
46. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2014; 45.

2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией

Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH)

Авторы/Члены рабочей группы: Bryan Williams* (Председатель, ЕОК) (Великобритания), Giuseppe Mancina* (Председатель, ЕОАГ) (Италия), Wilko Spiering (Нидерланды), Enrico Agabiti Rosei (Италия), Michel Azizi (Франция), Michel Burnier (Швейцария), Denis L. Clement (Бельгия), Antonio Coca (Испания), Giovanni de Simone (Италия), Anna Dominiczak (Великобритания), Thomas Kahan (Швеция), Felix Mahfoud (Германия), Josep Redon (Испания), Luis Ruilope (Испания), Alberto Zanchetti† (Италия), Mary Kerins (Ирландия), Sverre E. Kjeldsen (Норвегия), Reinhold Kreutz (Германия), Stephane Laurent (Франция), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Richard McManus (Великобритания), Krzysztof Narkiewicz (Польша), Frank Ruschitzka (Швейцария), Roland E. Schmieder (Германия), Evgeny Shlyakhto (Россия), Costas Tsioufis (Греция), Victor Aboyans (Франция), Ileana Desormais (Франция).

Рецензенты: Guy De Backer (Координатор КПР, ЕОК) (Бельгия), Anthony M. Heagerty (Координатор КПР, ЕОАГ) (Великобритания), Stefan Agewall (Норвегия), Murielle Bochud (Швейцария), Claudio Borghi (Италия), Pierre Boutouyrie (Франция), Jana Brguljan (Словения), Héctor Bueno (Испания), Enrico G. Caiani (Италия), Bo Carlberg (Швеция), Neil Chapman (Великобритания), Renata Cifková (Чешская республика), John G. F. Cleland (Великобритания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Romania), Peter W. de Leeuw (Нидерланды), Victoria Delgado (Нидерланды), Paul Dendale (Бельгия), Hans-Christoph Diener (Германия), Maria Dorobantu (Румыния), Robert Fagard (Бельгия), Csaba Farsang (Венгрия), Marc Ferrini (Франция), Ian M. Graham (Ирландия), Guido Grassi (Италия), Hermann Haller (Германия), F. D. Richard Hobbs (Великобритания), Bojan Jelakovic (Хорватия), Catriona Jennings (Великобритания), Hugo A. Katus (Германия), Abraham A. Kroon (Нидерланды), Christophe Leclercq (Франция), Dragan Lovic (Сербия), Empar Lurbe (Испания), Athanasios J. Manolis (Греция), Theresa A. McDonagh (Великобритания), Franz Messerli (Швейцария), Maria Lorenza Muiesan (Италия), Uwe Nixdorff (Германия), Michael Hecht Olsen (Дания), Gianfranco Parati (Италия), Joer Perk (Швеция), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Jorge Polonia (Португалия), Piotr Ponikowski (Польша), Dimitrios J. Richter (Греция), Stefano F. Rimoldi (Швейцария), Marco Roffi (Швейцария), Naveed Sattar (Великобритания), Petar M. Seferovic (Сербия), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Alice V. Stanton (Ирландия), Philippe van de Borne (Бельгия), Panos Vardas (Греция), Massimo Volpe (Италия), Sven Wassmann (Германия), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

*Авторы, ответственные за переписку: Bryan Williams, Institute of Cardiovascular Science, University College London, Maple House, 1st Floor, Suite A, 149 Tottenham Court Road, London W1T 7DN, UK, Tel: +44 (0) 2031087907, E-mail: bryan.williams@ucl.ac.uk. Giuseppe Mancina, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy; и Hypertension Center Istituto Universitario Policlinico di Monza, Verano (MB), Piazza dei Daini, 4 — 20126 Milan, Italy, Tel: +393474327142, E-mail: giuseppe.mancina@unimib.it

†Профессор Zanchetti скончался раньше, чем работа над Рекомендациями закончилась, в марте 2018г. Он внёс полный вклад в создание данных Рекомендаций как член Рабочей группы и координатор секции. Друзья и коллеги жалеют об утрате.

Двое Председателей внесли равный вклад в создание документа.

Рецензенты Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК, Совета Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ), Национальных кардиологических обществ ЕОК перечислены в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous

Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Рабочие группы ESC: Cardiovascular Pharmacotherapy, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, e-Cardiology.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC/ESH отражают взгляды ESC и ESH основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время

подготовки данных рекомендаций. ESC и ESH не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между ESC/ESH Рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться ESC/ESH Рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. ESC/ESH Рекомендации не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским обществом по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки, либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC или ESH. Письменная заявка для получения разрешения должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки ([journals.permissions@oxfordjournals.org](mailto:permissions@oxfordjournals.org)).

Дублирующая публикация: European Heart Journal (doi: 10.1093/eurheartj/ehy339) и Journal of Hypertension (doi:10.1097/HJH. 10.1097/HJH.0000000000001940), и в виде краткой версии в Blood Pressure.

Ключевые слова: рекомендации, гипертензия, артериальное давление, измерение артериального давления, лечение артериального давления значения и цели, поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, изменение образа жизни, лекарственная терапия, комбинированная терапия, аппаратная терапия, вторичная гипертензия.

Все права защищены. © Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейское общество по артериальной гипертензии (European Society of Hypertension, ESH) 2018. Публикации в European Heart Journal и Journal of Hypertension являются идентичными за исключением стилистических и речевых оборотов в соответствии с требованиями оформления каждого журнала. При цитировании можно делать ссылку на любую из публикаций.

Оригинальная публикация: European Heart Journal. 2018; 39, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

Адаптированный перевод на русский язык: Ольга Олеговна Большакова

Российский кардиологический журнал. 2018;23(12):143–228
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228

Научное редактирование перевода выполнено: Александра Олеговна Конради



2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

Russian Journal of Cardiology. 2018;23(12):143–228
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-143-228

damage, lifestyle interventions, drug therapy, combination therapy, device therapy, secondary hypertension.

Keywords: guidelines, hypertension, blood pressure, blood pressure measurement, blood pressure treatment thresholds and targets, hypertension-mediated organ

Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	147
1. Преамбула.....	148
2. Введение.....	149
2.1. Что нового и что изменилось в Рекомендациях по артериальной гипертензии ЕОК/ЕОАГ 2018 года?	150
3. Определение, классификация и эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии	151
3.1. Определение артериальной гипертензии	151
3.2. Классификация артериального давления	152
3.3. Распространенность артериальной гипертензии	152
3.4. Взаимосвязь артериального давления с риском развития сердечно-сосудистых и почечных событий.....	152
3.5. Артериальная гипертензия и оценка общего сердечно-сосудистого риска	153
3.6. Значение оценки поражения органов, опосредованного гипертензией, для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией	155
3.7. Трудности оценки сердечно-сосудистого риска.....	155
4. Измерение артериального давления	157
4.1. Обычная оценка артериального давления на приеме у врача (офисное артериальное давление).....	157
4.2. Измерение офисного артериального давления без присутствия медицинского персонала	157
4.3. Измерения артериального давления вне врачебного кабинета (внеофисные).....	158
4.4. Домашнее мониторирование артериального давления	158
4.5. Суточное амбулаторное мониторирование артериального давления	158
4.6. Преимущества и недостатки методов амбулаторного и домашнего мониторирования артериального давления	159
4.7. Гипертензия “белого халата” и маскированная гипертензия	160
4.7.1. Гипертензия “белого халата”	160
4.7.2. Маскированная гипертензия	161
4.8. Скрининговое обследование для выявления артериальной гипертензии	161
4.9. Подтверждение диагноза артериальной гипертензии.....	161
4.10. Клинические показания к внеофисным измерениям артериального давления	162
4.11. Артериальное давление при физической нагрузке и на большой высоте.....	162
4.12. Центральное давление.....	163
5. Клиническое обследование и оценка поражения органов, опосредованного гипертензией, у больных АГ	164
5.1. Клиническое обследование	164
5.2. Анамнез	164
5.3. Физикальное обследование и клиническое исследование	165
5.4. Оценка поражения органов, опосредованного гипертензией.....	165

5.4.1. Стратификация риска у пациентов с АГ на основании ПООГ	165
5.5. Характеристика поражения органов, обусловленного артериальной гипертензией	166
5.5.1. Сердце при АГ	166
5.5.1.1. Электрокардиография.....	167
5.5.1.2. Трансторакальная ЭхоКГ у пациентов с АГ.....	167
5.5.2. Сосуды при АГ.....	168
5.5.2.1. Сонные артерии	168
5.5.2.2. Скорость распространения пульсовой волны	168
5.5.2.3. Лодыжечно-плечевой индекс.....	168
5.5.3. Почки и артериальная гипертензия.....	168
5.5.4. Гипертоническая ретинопатия.....	169
5.5.5. Головной мозг и артериальная гипертензия	169
5.6. Обратное развитие поражений органов, обусловленное гипертензией, и снижение сердечно-сосудистого риска на фоне антигипертензивной терапии	169
5.7. Показания к госпитализации пациентов с артериальной гипертензией	170
6. Генетика и артериальная гипертензия	171
7. Лечение артериальной гипертензии	171
7.1. Благоприятные эффекты антигипертензивной терапии.....	171
7.2. Когда нужно начинать антигипертензивную терапию?.....	172
7.2.1. Предыдущие Рекомендации	172
7.2.2. Лекарственная терапия пациентов с АГ 1-й степени и низким/умеренным ССР.....	172
7.2.3. Начало антигипертензивной лекарственной терапии у пожилых пациентов с АГ 1-й степени	172
7.2.4. Начало антигипертензивной лекарственной терапии у пациентов с высоким нормальным АД.....	173
7.2.5. Должен ли выбор антигипертензивной лекарственной терапии быть основан на показателях АД или на уровне общего ССР?	173
7.2.6. Начало антигипертензивной лекарственной терапии	175
7.3. Целевые уровни артериального давления.....	175
7.3.1. Новая доказательная база, касающаяся целевых уровней САД и ДАД.....	175
7.3.2. Целевые значения АД в отдельных группах больных АГ.....	176
7.3.2.1. Сахарный диабет	176
7.3.2.2. Пожилые пациенты	177
7.3.2.3. Целевые значения офисного, амбулаторного и домашнего АД	178
7.4. Лечение артериальной гипертензии.....	178
7.4.1. Изменение ОЖ.....	178
7.4.2. Ограничение употребления соли	179
7.4.3. Ограничение употребления алкоголя	179
7.4.4. Другие диетические рекомендации.....	180
7.4.5. Снижение массы тела	180
7.4.6. Регулярные физические нагрузки.....	180
7.4.7. Прекращение курения	181
7.5. Фармакологическая терапия артериальной гипертензии	181
7.5.1. Лекарственные препараты для лечения АГ	181
7.5.1.1. Блокаторы РАС (иАПФ и БРА)	182
7.5.1.2. Блокаторы кальциевых каналов.....	183
7.5.1.3. Тиазидные/тиазидоподобные диуретики (хлорталидон и индапамид).....	183
7.5.1.4. Бета-адреноблокаторы.....	184
7.5.1.5. Другие антигипертензивные препараты	184
7.5.2. Стратегии лекарственной терапии при АГ.....	184
7.5.2.1. Комбинации препаратов для лечения АГ.....	185
7.5.2.2. Обоснование начальной терапии с применением двойной комбинации антигипертензивных препаратов у большинства пациентов	188
7.5.2.3. Интенсификация терапии и назначение тройной комбинации лекарственных препаратов	189
7.5.2.4. Обоснование применения фиксированных комбинаций лекарственных препаратов для лечения больных АГ в качестве рутинной стратегии	189
7.5.2.5. Дальнейшее усиление антигипертензивной терапии	190
7.5.3. Алгоритм лекарственной терапии АГ.....	191
7.6. Лечение артериальной гипертензии с помощью устройств.....	193
7.6.1. Стимуляция каротидного барорефлекса (стимулятор и стент)	193
7.6.2. Денервация почек	193
7.6.3. Артериовенозная фистула	194
7.6.4. Другие устройства.....	194
8. Артериальная гипертензия в особых клинических ситуациях.....	194
8.1. Резистентная артериальная гипертензия	194
8.1.1. Определение резистентной гипертензии	194
8.1.2. Псевдорезистентная АГ	195
8.1.3. Диагностический подход к резистентной АГ	196
8.1.4. Лечение резистентной гипертензии.....	196

8.2. Вторичные артериальные гипертензии.....	197
8.2.1. Лекарственные препараты и иные субстанции, являющиеся причиной вторичной АГ.....	197
8.2.2. Генетические причины вторичной АГ.....	198
8.3. Экстренные и неотложные состояния, обусловленные АГ (гипертонические кризы).....	198
8.3.1. Терапия экстренных состояний, обусловленных повышением АД, в остром периоде.....	199
8.3.2. Прогноз и наблюдение.....	200
8.4. Артериальная гипертензия “белого халата”.....	200
8.5. Маскированная артериальная гипертензия.....	203
8.6. Неконтролируемая маскированная артериальная гипертензия.....	203
8.7. Артериальная гипертензия у молодых пациентов (<50 лет).....	203
8.7.1. Изолированная систолическая гипертензия у молодых пациентов.....	204
8.8. Артериальная гипертензия у пожилых пациентов (≥65 лет).....	204
8.9. Женщины, беременность, оральная контрацепция и гормональная заместительная терапия.....	205
8.9.1. АГ и беременность.....	205
8.9.1.1. Определение и классификация АГ при беременности.....	205
8.9.1.2. Изменения АД при беременности.....	206
8.9.1.3. Обследование беременных с АГ.....	206
8.9.1.4. Предупреждение АГ и преэклампсии.....	206
8.9.1.5. Лечение АГ во время беременности.....	206
8.9.1.6. АГ и грудное вскармливание.....	207
8.9.1.7. Риск развития АГ при следующих беременностях.....	207
8.9.1.8. Отдаленные последствия гестационной АГ.....	207
8.9.2. Препараты для оральной контрацепции.....	208
8.9.3. Гормональная заместительная терапия и АГ.....	208
8.10. Артериальная гипертензия в различных этнических группах.....	208
8.11. Артериальная гипертензия при сахарном диабете.....	209
8.12. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек.....	210
8.13. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких.....	211
8.14. Артериальная гипертензия и заболевания сердца.....	211
8.14.1. ИБС.....	211
8.14.2. ГЛЖ и СН.....	212
8.15. Цереброваскулярная болезнь и когнитивная функция.....	213
8.15.1. Острое кровоизлияние в мозг.....	213
8.15.2. Острый ишемический инсульт.....	213
8.15.3. Инсульт или ТИА в анамнезе.....	214
8.15.4. Когнитивная дисфункция и деменция.....	214
8.16. Артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и другие аритмии.....	215
8.16.1. Терапия оральными антикоагулянтами и АГ.....	215
8.17. Артериальная гипертензия и заболевания сосудов.....	216
8.17.1. Атеросклероз сонных артерий.....	216
8.17.2. Артериосклероз и повышение сосудистой жесткости.....	216
8.17.3. Заболевания артерий нижних конечностей.....	216
8.18. Артериальная гипертензия при клапанных пороках сердца и заболеваниях аорты.....	216
8.18.1. Коарктация аорты.....	216
8.18.2. Предупреждение дилатации и диссекции аорты у пациентов высокого риска.....	217
8.18.3. Поражение аорты, ассоциированное с наличием бicuspidального клапана.....	217
8.19. Артериальная гипертензия и сексуальная дисфункция.....	217
8.20. Артериальная гипертензия и противоопухолевая терапия.....	217
8.21. Артериальная гипертензия в периоперационном периоде.....	218
9. Коррекция сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска.....	219
9.1. Статины и липидоснижающие препараты.....	219
9.2. Терапия дезагрегантами и антикоагулянтами.....	219
9.3. Препараты для уменьшения уровня глюкозы и артериальное давление.....	220
10. Наблюдение за пациентами.....	220
10.1. Наблюдение за пациентами с артериальной гипертензией.....	220
10.2. Наблюдение за пациентами с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией “белого халата”.....	220
10.3. Повышенное артериальное давление во время контрольных визитов.....	220
10.4. Улучшение контроля артериального давления: приверженность к лекарственной терапии.....	221
10.5. Выявление бессимптомного поражения органов, обусловленного артериальной гипертензией.....	222
10.6. Можно ли уменьшить или отменить антигипертензивную терапию?.....	222
11. Недостатки доказательной бнедеазы.....	223
12. Ключевые положения.....	223
13. “Что делать” и “чего делать не следует”.....	225
14. Приложение.....	227
15. Список литературы.....	228

Сокращения и условные обозначения

АГ — артериальная гипертензия	МВ-КФК — МВ-фракция креатинфосфокиназы
АД — артериальное давление	МВП — мочевыводящие пути
АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов	МРТ — магнитно-резонансная томография
АРП — активность ренина плазмы	ОЖ — образ жизни
ББ — бета-адреноблокатор	ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией
ББК — блокатор кальциевых каналов	РАС — ренин-ангиотензиновая система
БРА — блокатор рецепторов ангиотензина	РКИ — рандомизированное контролируемое (клиническое) исследование
ГЗТ — гормональная заместительная терапия	САД — систолическое артериальное давление
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	СД — сахарный диабет
ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ДАД — диастолическое артериальное давление	СМАД — суточное мониторирование артериального давления
ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания	СПВ — скорость распространения пульсовой волны
ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления	СН — сердечная недостаточность
ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4	СН-сФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса
ЕОАГ — Европейское общество по артериальной гипертензии	СН-нФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ЕОК — Европейское общество кардиологов	СС — сердечно-сосудистый (ая, ое)
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ССР — сердечно-сосудистый риск
ИМТ — индекс массы тела	ССС — сердечно-сосудистое событие
ИМ — инфаркт миокарда	ТИА — транзиторная ишемическая атака
ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия	ФВ — фракция выброса
КАП — концентрация альдостерона плазмы	ФР — фактор риска
КДР — конечный диастолический размер	ФП — фибрилляции предсердий
КИМ — комплекс интима-медиа	ХБП — хроническая болезнь почек
КПР — комитет по практическим рекомендациям	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
КРП — концентрация ренина плазмы	ЦВБ — цереброваскулярная болезнь
КТ — компьютерная томография	ЭКГ — электрокардиограмма
ЛЖ — левый желудочек	ЭхоКГ — эхокардиография
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс	
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности	
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности	

1. Преамбула

Рекомендации суммируют и оценивают существующую доказательную базу с целью помочь практикующим врачам в выборе оптимальной терапевтической стратегии для конкретного пациента с определенным заболеванием. Целью рекомендаций является облегчение процесса принятия решения врачом в повседневной практике. Однако окончательное решение, касающееся конкретного больного, может быть принято лечащим врачом после обсуждения с пациентом.

Европейское общество кардиологов (ЕОК) и Европейское общество по артериальной гипертензии (ЕОАГ) за последние годы подготовили большое число рекомендаций, как и другие общества и организации. Поскольку рекомендации оказывают влияние на клиническую практику, для них были разработаны качественные критерии, чтобы решение было понятно пользователям. Принципы, используемые при подготовке рекомендаций ЕОК, приведены на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК отражают официальную позицию ЕОК по конкретной теме и регулярно пересматриваются.

Члены данной рабочей группы были избраны ЕОК и ЕОАГ и представляют специалистов здравоохранения, вовлеченных в процесс оказания помощи пациентам с данной патологией. Эксперты провели тщательный анализ опубликованных данных, касающихся ведения пациентов с конкретным заболеванием в соответствии с политикой Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК, одобренной

ЕОАГ. Осуществлена критическая оценка диагностических и лечебных мероприятий, включая изучение отношения риск-польза. Уровни доказательности и рекомендательная сила конкретных опций были оценены и классифицированы в соответствии с существующими шкалами, как указано в таблицах 1 и 2.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании документа, представили информацию о конфликте интересов. Эти формы в виде единого документа представлены на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях, возникавших в ходе периода работы над рекомендациями, были уведомлены ЕОК и ЕОАГ. Рабочий комитет получал финансовую поддержку от ЕОК и ЕОАГ без какого-либо привлечения фармацевтической индустрии.

КПР ЕОК координирует подготовку новых рекомендаций. Рекомендации ЕОК подвергаются рецензированию членами комитета, а также привлеченным и внешними экспертами, а в данном случае — экспертами, одобренными ЕОАГ. После соответствующего рецензирования рекомендации должны быть одобрены всеми членами рабочей группы. Окончательный документ должен быть одобрен и принят к публикации в журналах *European Heart Journal*, *Journal of Hypertension* и *Blood Pressure* КПР и ЕОАГ. Рекомендации были разработаны после тщательного анализа имеющихся на момент их издания научных и медицинских знаний и доказательной базы.

Задача рекомендаций ЕОК и ЕОАГ также включают создание образовательных модулей и программ, включающих сжатый “карманный” вариант рекомендаций для врачей широкого профиля, набор

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики полезен и эффективен .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения о пользе/эффективности данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие о пользе/эффективности .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают пользу/эффективность данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики не полезен/не эффективен , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

слайдов, суммирующий основные положения, буклеты с наиболее важными положениями, а также электронные версии для цифровых устройств (смартфонов и т.п.). Эти версии являются сокращенными, соответственно, при необходимости любой пользователь может обратиться к полнотекстовому документу, который бесплатно доступен на веб-сайтах ЕОК и ЕОАГ, а также журналов *European Heart Journal* и *Journal of Hypertension*. Национальные общества, являющиеся членами ЕОК, могут переводить и внедрять рекомендации ЕОК. Необходимо создавать программы внедрения рекомендаций, поскольку было продемонстрировано, что на прогноз заболеваний оказывает влияние тщательное следование рекомендациям.

Необходимы наблюдательные программы и регистры для того, чтобы контролировать применение рекомендаций в реальной клинической практике и устранять разрыв между научными исследованиями, рекомендациями и их внедрением в практику.

Специалистам здравоохранения рекомендуется полностью учитывать все положения рекомендаций ЕОК и ЕОАГ при принятии клинических решений, а также внедрять профилактические, диагностические и терапевтические стратегии. Однако рекомендации ЕОК и ЕОАГ не пытаются повлиять на ответственное решение, принимаемое врачом в отношении каждого конкретного пациента. Также ответственностью врача является оценка возможности использования препаратов или устройств в момент их назначения в соответствии с существующими правилами и законами.

2. Введение

В понимании эпидемиологии, патофизиологии и рисков, ассоциированных с артериальной гипертензией (АГ), достигнут существенный прогресс, доступна также огромная доказательная база, свидетельствующая о том, что снижение артериального давления (АД) может значительно уменьшить преждевременную заболеваемость и смертность [1-10]. Множество проверенных, высокоэффективных и хорошо переносимых мероприятий, направленных на изменение образа жизни (ОЖ) и применение лекарственных препаратов, могут обеспечить снижение АД. Несмотря на это, контроль АД остается неадекватным во всем мире, и далеко не удовлетворителен в Европейских странах. АГ остается основной модифицируемой причиной сердечно-сосудистой (СС) и общей смертности во всем мире [11-14].

Данные рекомендации ЕОК/ЕОАГ 2018г по лечению АГ разработаны для взрослых пациентов с АГ, т.е. лиц ≥ 18 лет. Целью данных рекомендаций является оценка и внедрение новых данных. Особая цель этого документа — разработать практичные рекомендации с целью улучшения выявления и лечения АГ, а также улучшить показатели контроля АД с помощью простых и эффективных терапевтических стратегий.

Рекомендации ESH/ESC 2018г следуют тем же фундаментальным принципам, которые легли в основу Рекомендаций 2003, 2007 и 2013гг. Эти принципы следующие: (1) основывать Рекомендации на адекватно выполненных исследованиях, обнаруженных в ходе всестороннего анализа литературы, (2) наиболее приоритетными считать данные рандомизированных контролируемых (клинических) исследований (РКИ); (3) учитывать также данные хорошо спланированных метаанализов РКИ в качестве сильной доказательности (это не относится к сетевым метаанализам, которые мы не считаем обладающими тем же уровнем доказательности, поскольку многие сравнения получены из нерандомизированных исследований); (4) признание, что РКИ не могут дать ответ на многие важные вопросы, связанные с диагностикой, стратификацией риска и лечением АГ, которые являются предметом анализа обсервационных исследований и регистров аналогичного научного уровня; (5) классифицировать степень научной доказательности и силу рекомендаций в соответствии с рекомендациями ЕОК (см. Раздел 1); (6) учитывать, что мнения могут не совпадать по ряду ключевых положений, что должно решаться путем голосования; и (7) признавать, что по ряду вопросов отсутствует адекватная доказательная база, однако проблема является важной для клинической практики, и ее нельзя игнорировать. В этих случаях мы обращаемся к рациональному мнению экспертов и стараемся разъяснить его резон.

Каждый член рабочей группы получил письменные задания, которые были одобрены координаторами секций, а затем двумя председателями, одним — из ЕОК, другим — из ЕОАГ. Работа над текстом продолжалась почти 24 мес., в течение которых члены рабочей группы встречались лично и переписывались друг с другом между встречами. Перед публикацией документ подвергся рецензированию со стороны экспертов, выбранных ЕОК и ЕОАГ, а также представителями национальных обществ, членов ЕОК и ЕОАГ.

2.1. Что нового и что изменилось в Рекомендациях по артериальной гипертензии ЕОК/ЕОАГ 2018 года?

Изменения Рекомендаций	
2013	2018
Диагностика	Диагностика
Определение “офисного” АД рекомендовано для скрининга и установления диагноза гипертензии.	Рекомендовано основывать диагностику гипертензии на следующих параметрах: – Повторные измерения “офисного” АД; или – Неофисные измерения АД с использованием СМАД и/или домашнего самоконтроля в тех случаях, когда это удобно и экономически оправданно.
Пороговые значения, используемые при назначении терапии Высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт.ст.): Не рекомендуется начинать антигипертензивную терапию при высоком нормальном АД, если только для этого нет особых показаний.	Пороговые значения, используемые при назначении терапии Высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт.ст.): Лекарственная терапия может быть целесообразна в случае очень высокого ССР вследствие наличия ССЗ, особенно ИБС.
Пороговые значения, используемые при назначении терапии Терапия гипертензии 1-й степени при наличии низкого риска: Начало антигипертензивной терапии может быть целесообразным у пациентов с 1-й степенью гипертензии с низким/умеренным риском, когда уровень АД остается в пределах этих значений при нескольких повторных визитах к врачу или повышен согласно критериям, используемым для амбулаторных измерений, и сохраняется на таком уровне, несмотря на использование мероприятий по модификации ОЖ в течение разумного периода времени.	Пороговые значения, используемые при назначении терапии Терапия гипертензии 1-й степени при наличии низкого риска: У пациентов с 1-й степенью гипертензии с низким/умеренным риском без признаков ПООГ, антигипертензивная терапия рекомендуется, если повышенное АД сохраняется после периода применения мероприятий по модификации ОЖ.
Пороговые значения, используемые при назначении терапии Пожилые пациенты Антигипертензивная лекарственная терапия может быть целесообразна у пожилых пациентов (по крайней мере, у больных моложе 80 лет), когда САД находится в интервале 140-159 мм рт.ст., а антигипертензивная терапия хорошо переносится.	Пороговые значения, используемые при назначении терапии Пожилые пациенты Антигипертензивная лекарственная терапия и модификация ОЖ рекомендуется некоторым пожилым пациентам (>65 лет, но не >80 лет), когда САД соответствует уровню гипертензии 1-й степени (140-159 мм рт.ст.), а лечение хорошо переносится.
Целевые уровни АД	Целевые уровни АД
Рекомендованный целевой уровень САД составляет <140 мм рт.ст.	– В качестве первого целевого уровня рекомендуется использовать значения АД <140/90 мм рт.ст. у <i>всех пациентов</i> , при условии, что лечение хорошо переносится, при дальнейшем лечении следует стремиться снижать АД до значений 130/80 мм рт.ст. у большинства больных. – У большинства пациентов <65 лет рекомендуется снижать САД до значений 120-129 мм рт.ст.
Целевые значения АД у пожилых пациентов (65-80 лет)	Целевые значения АД у пожилых пациентов (65-80 лет)
Целесообразно снижать САД до значений в пределах 140-150 мм рт.ст. у пожилых пациентов (65-80 лет).	Пожилым пациентам (>65 лет) рекомендуется снижать САД до значений 130-139 мм рт.ст.
Целевые значения АД у пожилых пациентов, старше 80 лет	Целевые значения АД у пожилых пациентов, старше 80 лет
Целесообразно снижать САД до значений в пределах 140-150 мм рт.ст. у пациентов старше 80 лет при исходном уровне САД ≥160 мм рт.ст., если это позволяет их умственное и физическое состояние.	Пациентам старше 80 лет рекомендуется снижать САД до значений 130-139 мм рт.ст., если такие значения АД хорошо переносятся.
Целевые значения ДАД	Целевые значения ДАД
Целевой уровень ДАД <90 мм рт.ст. рекомендован всегда, за исключением больных СД, для которых рекомендован уровень <85 мм рт.ст.	Целевой уровень ДАД <80 мм рт.ст. рекомендован всем больным АГ, вне зависимости от степени риска и наличия сопутствующей патологии.
Начало лекарственной терапии	Начало лекарственной терапии
Начало лекарственной терапии с комбинации двух препаратов может быть рекомендовано больным со значительно повышенным исходным АД или высоким ССР.	Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации двух лекарственных препаратов, предпочтительно в виде фиксированной комбинации. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты, а также больные с низким риском и АГ 1-й степени (особенно если САД <150 мм рт.ст.).
Резистентная гипертензия	Резистентная гипертензия
Следует назначать АМР, амилорид, и альфа-1 блокатор доксазозин, если к ним нет противопоказаний.	Рекомендуемое лечение резистентной гипертензии предполагает добавление малых доз спиронолактона к проводимой терапии, или добавление другой диуретической терапии при непереносимости спиронолактона, с применением эплеренона, амилорида, высоких доз тиазидных/тиазидоподобных диуретиков или петлевых диуретиков, либо добавление бисопролола или доксазозина.
Лечение АГ с применением устройств	Лечение АГ с применением устройств
В случае неэффективности лекарственной терапии возможно проведение инвазивных процедур, в частности, денервации почечных артерий или стимуляции барорецепторов.	Использование устройств не рекомендуется в качестве рутинного лечения АГ, за исключением ситуаций научных исследований или РКИ, до тех пор, пока не будут получены новые доказательства их безопасности и эффективности.
Классы в Рекомендациях	
I	IIa
	IIb
	III

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОЖ — образ жизни, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, РКИ — рандомизированное контролируемое (клиническое) исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

Новые разделы/рекомендации
<ul style="list-style-type: none"> • Когда следует подозревать вторичную гипертензию и как проводить скрининг причин вторичных АГ • Лечение неотложных состояний при АГ • Обновленные рекомендации по ведению пациентов с АГ в остром периоде инсульта • Обновленные рекомендации по ведению беременных с АГ • АГ в различных этнических группах • Влияние высоты на АД • АГ и ХОБЛ • АГ и ФП и другие нарушения ритма • Применение оральных антикоагулянтов у пациентов с АГ • АГ и сексуальные дисфункции • АГ и терапия онкологических заболеваний • Ведение АГ в периоперационном периоде • Гипогликемическая терапия и АД • Обновленные рекомендации по оценке и ведению ССР: (1) с применением шкалы SCORE для оценки риска у больных без ССЗ; (2) значение ПООГ, для модификации ССР; (3) применение статинов и аспирина для профилактики ССЗ
Новые концепции
<p>Изменение АД</p> <ul style="list-style-type: none"> – Более широкое использование внеофисных методов оценки АД с помощью СМАД и/или домашнего самоконтроля, особенно с помощью домашнего самоконтроля, для подтверждения диагноза АГ, выявления гипертензии “белого халата” и маскированной гипертензии, а также для оценки контроля АД.
<p>Менее консервативный подход к коррекции АД у пожилых и очень пожилых пациентов</p> <ul style="list-style-type: none"> – Более низкие пороговые уровни и целевые значения АД для пожилых пациентов, с акцентом на биологический, а не паспортный возраст (т. е. значение общего плохого состояния здоровья, потребности в постоянном уходе и переносимости терапии). – Рекомендуется никогда не отказываться от лечения и никогда не отменять его из-за возраста пациента, если терапия хорошо переносится.
<p>Тактика назначения фиксированных комбинаций лекарственных препаратов для улучшения контроля АД</p> <ul style="list-style-type: none"> – Предпочтительное использование комбинации двух лекарственных препаратов для начальной терапии большинства больных АГ. – Стратегия фиксированных комбинаций препаратов в одной таблетке для лечения АГ с предпочтительным использованием фиксированных комбинаций у большинства больных. – Упрощенный алгоритм лекарственной терапии с предпочтительным использованием иАПФ или БРА в комбинации с БКК и/или тиазидным/ тиазидоподобным диуретиком в качестве основной терапии для большинства пациентов и назначением ББ по специальным показаниям.
<p>Новые целевые значения АД у пациентов, получающих лечение</p> <ul style="list-style-type: none"> – Колебания целевых пределов АД для пациентов, получающих лечение, для лучшей идентификации рекомендованных целевых значений АД и более низких границ безопасности для больных, получающих терапию, в зависимости от возраста и характера сопутствующей патологии.
<p>Выявление низкой приверженности к лекарственной терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> – Сильный акцент на необходимость оценки приверженности к лечению как основной причины недостаточного контроля АД.
<p>Ключевая роль медицинских сестер и фармацевтов в длительном лечении АГ</p> <ul style="list-style-type: none"> – Важная роль медицинских сестер и фармацевтов в обучении, поддержке и наблюдении пациентов, получающих терапию, подчеркивается как часть общей стратегии, направленной на улучшение контроля АД.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина 2, БКК — блокатор кальциевых каналов, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СМАД — суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

3. Определение, классификация и эпидемиологические аспекты артериальной гипертензии

3.1. Определение артериальной гипертензии

Линейная взаимосвязь между уровнем АД и сердечно-сосудистыми событиями (ССС) и почечными событиями делает различия между нормотензией и гипертензией, основанные на пороговых значениях АД, несколько искусственными [2, 4, 8]. Однако на практике пороговые значения АД используются для облегчения процесса постановки диагноза и принятия решения относительно начала терапии. С точки зрения эпидемиологии, взаимосвязь между АД и сердечно-сосудистым риском (ССР) начинается с очень низких значений АД (т.е. систолическое АД (САД) >115 мм рт.ст.). Однако “гипертензию” опреде-

ляют как тот уровень АД, при котором преимущества лечения (как немеди-каментозного, так и лекарственного) однозначно доминируют над рисками этого лечения по данным клинических исследований. Эти данные были пересмотрены (см. Раздел 7.2 для детального описания диагностических порогов АГ) и позволили заключить, что классификация АД и определение гипертензии должны остаться неизменными по сравнению с предыдущими рекомендациями ЕОК/ЕОАГ (табл. 3) [15-17].

Гипертензия диагностируется, если офисное значение САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. Эти данные основаны на результатах многочисленных РКИ, свидетельствующих о том, что лечение пациентов с уровнем АД выше

Таблица 3

Классификация офисных значений АД^а и определение степеней гипертензии^б

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Оптимальное	<120	и	<90
Нормальное	120-129	и/или	80-84
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89
АГ 1 степени	140-159	и/или	90-99
АГ 2 степени	160-179	и/или	100-109
АГ 3 степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая гипертензия ^б	≥140	и	<90

Примечание: ^а — категорию АД определяют по результатам измерения АД в положении пациента сидя и по самому высокому значению систолического или диастолического АД, ^б — изолированная систолическая гипертензия классифицируется на степени 1, 2 или 3 в зависимости от значения САД.

Одинаковая классификация используется для всех пациентов старше 16 лет.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

указанного приводит к благоприятным результатам (см. Раздел 7). Такая классификация применяется у молодых пациентов, больных среднего возраста и пожилых, при этом у детей и подростков, у которых данные относительно лечения отсутствуют, используют центильные значения АД. Данные относительно классификации АД у мальчиков и девочек ≤16 лет приведены в рекомендациях ЕОАГ по АГ у детей и подростков 2016г [18].

3.2. Классификация артериального давления
Классификация АД

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется классифицировать АД на оптимальное, нормальное, высокое нормальное или гипертензию 1-3-й степеней по уровню офисного АД.	I	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращение: АД — артериальное давление.

3.3. Распространенность артериальной гипертензии

На основании офисных значений АД установлено, что число больных АГ в мире составляло в 2015г 1,13 млрд [5], при этом более 150 млн проживают в Центральной и Восточной Европе. Распространенность гипертензии среди взрослого населения составляет 30-45% [12], при этом стандартизованная по возрасту распространенность составляла в 2015г 24% среди мужчин и 20% среди женщин [5]. Такая высокая распространенность гипертензии одинакова во всем мире, она не зависит от уровня дохода и одинакова в странах с низким, средним и высоким уровнями дохода [12]. Гипертензия встречается чаще в пожилом возрасте, ее распространенность у лиц старше 60 лет составляет >60% [12]. Поскольку наблюдаются процессы старения населения, широкая распространенность сидячего ОЖ и увеличения

массы тела, распространенность гипертензии будет продолжать расти во всем мире. Установлено, что к 2025г число больных АГ увеличится на 15-20%, достигнув почти 1,5 млрд [19].

3.4. Взаимосвязь артериального давления с риском развития сердечно-сосудистых и почечных событий

Повышенное АД в 2015г являлось основным фактором развития преждевременной смерти, оно привело почти к 10 млн смертей и более чем к 200 млн случаев инвалидности [3]. Следует отметить, что, несмотря на существенный прогресс, достигнутый в диагностике и лечении АГ за последние 30 лет, годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности (disability-adjusted life years, DALY, или бремя болезни), увеличились на 40% с 1990г [3]. Уровень САД ≥140 мм рт.ст. ассоциирован с развитием смертности и инвалидности в ~70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) (4,9 млн), геморрагических (2,0 млн) и ишемических инсультов (1,5 млн) [3].

Как офисные, так и внеофисные значения АД имеют независимую и непрерывную взаимосвязь с частотой некоторых СС событий (геморрагического инсульта, ишемического инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти, сердечной недостаточности (СН) и заболеваний периферических артерий), а также терминальной почечной недостаточности [4]. Все больше данных свидетельствуют о тесной связи АГ с увеличением частоты развития фибрилляции предсердий (ФП) [20], а также растет число сведений, подтверждающих, что повышение АД ассоциируется с когнитивной дисфункцией и деменцией [21, 22].

Непрерывная линейная ассоциация между уровнем АД и риском событий продемонстрирована для всех возрастных [23] и этнических [24, 25] групп.

Таблица 4

Факторы, определяющие ССР у больных АГ

Демографические характеристики и лабораторные параметры
Пол ^a (мужчины > женщины)
Возраст ^a
Курение (в настоящем или прошлом) ^a
Уровень общего холестерина ^a и холестерина ЛПНП
Мочевая кислота
Сахарный диабет ^a
Избыточная масса тела или ожирение
Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин)
Развитие АГ в молодом возрасте у родителей или в семье
Ранняя менопауза
Малоподвижный образ жизни
Психологические и социально-экономические факторы
Частота сердечных сокращений (значение в покое >80 уд./мин)
Бессимптомное поражение органов, опосредованное гипертензией
Артериальная жесткость:
Пульсовое давление (у пожилых пациентов) ≥60 мм рт.ст.
Каротидно-фemorальная СПВ >10 м/с
ЭКГ признаки ГЛЖ на (индекс Соколова-Лайона >35 мм, или амплитуда зубца R в отведении avL ≥11 мм, корнельское произведение >2440 мм×мс или корнельский вольтажный индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин)
Эхокардиографические признаки ГЛЖ (индекс массы ЛЖ: для мужчин >50 г/м ^{2,7} , для женщин >47 г/м ^{2,7} (рост в метрах ^{2,7}); индексация на площадь поверхности тела может быть использована у пациентов с нормальной массой тела: масса ЛЖ/ППТ г/м ² >115 (мужчины) и >95 (женщины)
Микроальбуминурия (30-300 мг/24 ч) или повышение отношения альбумин-креатинин (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи) ^b
Умеренная ХБП с СКФ >30-59 мл/мин/1,73 м ² (ППТ) или тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м ^{2b}
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
Выраженная ретинопатия: геморрагическая или экссудативная, отек зрительного нерва
Диагностированные ССЗ или почечные заболевания
Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА
ИБС: ИМ, стенокардия, реваскуляризация миокарда
Наличие атероматозных бляшек при визуализации
Сердечная недостаточность, в том числе СН-сФВ
Заболевание периферических артерий
Фибрилляция предсердий

Примечание: ^a — факторы риска, учтенные в шкале SCORE, ^b — протеинурия и снижение СКФ являются независимыми факторами риска.

См. таблицу 6: факторы, модифицирующие ССР.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ППТ — площадь поверхности тела, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССР — сердечно-сосудистый риск, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, СН-сФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭКГ — электрокардиограмма.

У пациентов старше 50 лет САД является более значимым предиктором событий, чем ДАД [23, 26, 27]. Высокое ДАД также ассоциируется с увеличением риска ССС и чаще повышено у более молодых (<50 лет) пациентов. ДАД имеет тенденцию к понижению во второй половине жизни вследствие нарастания артериальной жесткости, тогда как САД как фактор риска (ФР) приобретает в этот период еще большее значение [26]. У пациентов среднего возраста и пожилых повышение пульсового давления (которое представляет собой разницу между САД и ДАД) оказывает дополнительное негативное влияние на прогноз [28, 29].

3.5. Артериальная гипертензия и оценка общего сердечно-сосудистого риска

АГ редко возникает изолированно и обычно ассоциировано с другими факторами ССР, такими как дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе [30, 31]. Сочетание метаболических ФР оказывает потенцирующий эффект на ССР [32]. Соответственно, расчет общего ССР (т.е. вероятности возникновения ССС у конкретного пациента в течение определенного периода времени) представляет собой важную часть процесса стратификации риска для больных АГ.

Существует большое число шкал для оценки ССР, большинство из них позволяют оценить 10-летний

Таблица 5

Уровень 10-летнего ССР (Systematic Coronary Risk Evaluation system)

Очень высокий риск	<p>Наличие хотя бы одного из следующих критериев:</p> <p>Установленный диагноз ССЗ (по клиническим данным или бесспорно по данным визуализации):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Клинические признаки ССЗ: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация или артериальная реваскуляризация любой другой локализации, инсульт, ТИА, аневризма аорты, заболевания периферических артерий – Бесспорно документированное ССЗ по результатам визуализации: значимая бляшка (стеноз >50%) по данным ангиографии или ультразвукового исследования; не включает увеличение толщины комплекса интима-медиа – Сахарный диабет с поражением органов-мишеней: например, протеинурия или сочетание с основными факторами риска, такими как АГ 3-й степени или гиперхолестеринемия – Тяжелая ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) – 10-летний риск по шкале SCORE ≥10%
Высокий риск	<p>Наличие хотя бы одного из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Существенно выраженный один фактор риска, особенно повышение уровня холестерина >8 ммоль/л (310 мг/дл), например, при семейной гиперхолестеринемии, или АГ 3-й степени (АД ≥180/110 мм рт.ст.) – Большинство пациентов с сахарным диабетом, не относящихся к категории очень высокого риска (за исключением некоторых молодых больных диабетом 1 типа при отсутствии основных факторов риска, которые могут быть отнесены к категории умеренного риска) <p>ГЛЖ обусловленная АГ</p> <p>Умеренная ХБП с СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²</p> <p>10-летний риск по шкале SCORE 5-10%</p>
Умеренный риск	<p>Наличие следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10-летний риск по шкале SCORE ≥1%, но <5% – АГ 2-й степени – Большинство пациентов среднего возраста относятся к этой категории
Низкий риск	<p>Наличие следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 10-летний риск по шкале SCORE <1%

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

риск. С 2003г Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) предлагают использовать шкалу SCORE (Systematic COronay Risk Evaluation), поскольку она основана на данных, полученных у больших репрезентативных когорт европейского населения (доступна на: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Practice-tools/CVD-prevention-toolbox/SCORE-Risk-Charts>). Шкала SCORE позволяет оценить 10-летний риск развития первого фатального события, ассоциированного с атеросклерозом, в зависимости от возраста, пола, статуса курения, уровня общего холестерина и САД. Шкала SCORE адаптирована для различного уровня ССР в различных европейских странах [33]. Ранее возможность использования шкалы SCORE была ограничена тем фактом, что она могла быть применена только для пациентов в возрасте 40-65 лет; однако недавно шкала была адаптирована для пациентов старше 65 лет [34]. Доступна подробная информация по оценке ССР [35].

Факторы, оказывающие влияние на параметры ССР у пациентов с АГ, приведены в таблице 4. Больные гипертензией с диагностированным ССЗ, включая бессимптомные атеросклеротические бляшки, выявленные при визуализации, сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, значимо повышенным единственным ФР (в том числе с АГ 3-й степени) или

хронической болезнью почек (ХБП), стадии 3-5, автоматически относятся к категориям очень высокого (риск СС смертности ≥10%) или высокого (СС смертность 5-10%) 10-летнего ССР (табл. 5). Такие пациенты не нуждаются в формальной оценке ССР для оценки необходимости коррекции АГ и других ФР. Всем остальным больным рекомендуется проводить оценку 10-летнего ССР с использованием шкалы SCORE. Оценку риска следует дополнить выявлением поражения органов-мишеней, опосредованного гипертензией (ПООГ), которое также может способствовать увеличению риска, даже будучи бессимптомным (см. табл. 4 и Разделы 3.6 и 4).

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови до уровней, не достигающих значений, выявляемых при подагре, независимо связано с возрастанием ССР, как в общей популяции, так и у пациентов с АГ. Определение уровня мочевой кислоты является частью рекомендованного скринингового обследования больных гипертензией [36].

Шкала SCORE позволяет лишь установить риск развития фатального ССС. Суммарный риск всех ССС (фатальных и нефатальных) выше, чем частота фатальных событий приблизительно в три раза у мужчин и в четыре раза — у женщин. Эта закономерность уменьшается примерно в три раза у пожилых пациен-

Таблица 6
Модифицирующие факторы, способствующие увеличению ССР, установленного на основании шкалы SCORE [35]

Социальная депривация, причина многих ССЗ
Ожирение (диагностированное по ИМТ) и центральное ожирение (диагностированное по окружности талии)
Отсутствие физической активности
Психологический стресс, в том числе, жизненное истощение
Семейный анамнез раннего развития ССЗ (возникших <55 лет у мужчин и до <60 лет у женщин)
Аутоиммунные и другие воспалительные заболевания
Большие психические расстройства
Лечение инфекций при наличии вируса иммунодефицита человека
Фибрилляция предсердий
Гипертрофия левого желудочка
Хроническая болезнь почек
Синдром обструктивного апноэ сна

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

Таблица 7
Корректирующие коэффициенты к шкале SCORE при проведении оценки ССР у первого поколения иммигрантов в Европейские страны [35]

Регион происхождения	Корректирующий коэффициент
Южная Азия	1,4
Страны Африки южнее Сахары	1,3
Карибский регион	1,3
Западная Азия	1,2
Северная Африка	0,9
Восточная Азия	0,7
Южная Америка	0,7

тов, у которых первое же событие, наиболее вероятно, окажется фатальным [37].

Существуют важные факторы, потенцирующие ССР (табл. 6) как в общей популяции, так и у больных АГ. Такие модифицирующие факторы приобретают особое значение при пограничных уровнях факторов ССР, а также у пациентов, относящихся к категории умеренного риска, у которых наличие модифицирующих факторов может привести к конвертации риска в более высокую группу и, соответственно, повлиять на решение о выборе терапии, направленной на коррекцию ФР. Кроме того, оценка ССР по шкале SCORE может отличаться у первого поколения иммигрантов в Европейские страны, и уровень риска у них может меняться в зависимости от присутствия корректирующих факторов (табл. 7). Более детальное описание влияния модифицирующих факторов на ССР доступно в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ 2016г [35].

3.6. Значение оценки поражения органов, опосредованного гипертензией, для стратификации сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией

Уникальным и важным аспектом оценки ССР у больных АГ является необходимость выявления роли ПООГ. Ранее использовался термин “поражение органов-мишеней”, однако “поражение органов, опосредованное (обусловленное) гипертензией” более точно отражает структурные и/или функциональные изменения в основных органах (сердце, головном мозге, сетчатке глаза, почках и сосудах), вызванные наличием гипертензии (табл. 4). Следует принимать во внимание три основные позиции: (1) не все признаки ПООГ, учитываются шкалой SCORE (в нее включены ХБП и диагностированное ССЗ), при этом ряд таких поражений (например, сердца, сосудов или сетчатки) имеют хорошо известное негативное влияние на прогноз (см. Раздел 5) и, будучи значительно выраженными, могут привести к формированию высокого риска даже в отсутствие классических ФР; (2) ПООГ, встречается очень часто и нередко остается недиагностированным [38]; (3) у одного и того же пациента часто встречается множественное ПООГ, что еще больше увеличивает ССР [39-41]. Следовательно, очень важно включать оценку поражения органов, обусловленного АГ, в план обследования больных гипертензией, поскольку она позволяет выявить пациентов высокого и очень высокого риска, которые в иных случаях будут отнесены к неверной, более низкой, категории риска по шкале SCORE [42]. Это особенно важно при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), ХБП с альбуминурией или протеинурией или повышении артериальной жесткости [43] (см. Раздел 5). Влияние прогрессирования стадий заболеваний, ассоциированных с АГ (от неосложненных форм до бессимптомных и далее до клинически выраженных), в соответствии с различными степенями АГ, наличием СС ФР, ПООГ, и присутствием сопутствующей патологии, продемонстрировано на рисунке 1 (для пациентов среднего возраста).

3.7. Трудности оценки сердечно-сосудистого риска

На ССР существенное влияние оказывает возраст (пожилые пациенты всегда имеют более высокий абсолютный ССР). Напротив, у молодых людей, особенно у молодых женщин, абсолютный риск всегда низкий, даже при существенно измененном профиле ФР. В последнем случае относительный риск будет повышен, даже если абсолютный риск остается низким. Было предложено использовать “возраст ССР” в качестве инструмента для оценки риска и принятия решения относительно терапии, особенно для молодых пациентов с низким абсолютным, но высоким относительным риском [35]. Это позволяет проде-

Стадия АГ	Другие факторы риска, ПООГ или заболевания	АД, мм рт.ст.			
		Высокое нормальное САД 130-139 ДАД 85-89	Степень 1 САД 140-159 ДАД 90-99	Степень 2 САД 160-179 ДАД 100-109	Степень 3 САД ≥180 ДАД ≥110
Стадия 1 (неосложненная)	Нет других ФР	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
	1-2 ФР	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск
	≥3 ФР	Низкий/умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
Стадия 2 (бессимптомные заболевания)	ПООГ, ХБП стадия 3 или СД без поражения органов	Умеренный/высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий/очень высокий риск
Стадия 3 (установленные заболевания)	Установленное ССЗ, ХБП стадия ≥4 или СД с поражением органов	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Рис. 1. Классификация стадий АГ в зависимости от уровней АД, наличия факторов ССР, ПООГ и наличия сопутствующих заболеваний.

Примечание: ССР проиллюстрирован для мужчин среднего возраста. ССР не всегда соответствует реальному риску в различных возрастных группах. Использование шкалы SCORE рекомендуется для формальной оценки ССР для принятия решения о терапии.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПООГ — поражение органов, опосредованное гипертонией, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, SCORE — шкала Systematic Coronary Risk Evaluation (систематизированной оценки коронарного риска).

монстрировать, что молодой пациент (например, 40-летний) с ФР, но низким абсолютным риском будет соответствовать по уровню ССР значительно более пожилому больному (60 лет) с оптимальным контролем ФР. Возраст ССР можно автоматически рассчитать с использованием калькулятора HeartScore (www.heartscore.org).

Вторая проблема заключается в том, что наличие сопутствующих заболеваний при оценке ССР нередко оценивается шкалами по бинарной системе (например, СД: да/нет). Это не отражает истинного влияния тяжести или длительности сопутствующей патологии на общий ССР. Например, длительно существующий СД отчетливо ассоциируется с высоким риском, тогда как для недавно появившегося диабета влияние на степень риска менее явное [34].

Еще одна головоломка заключается в вопросе, какой уровень АД использовать для оценки ССР у пациента, получающего антигипертензивную терапию. Если терапия была начата недавно, кажется логичным использовать значения, имевшие место до начала лечения. Если лечение проводится длительно, использование существующих в настоящее время значений АД приведет к недооценке риска, поскольку он не будет отражать предшествующее

длительное присутствие высоких уровней АД, а антигипертензивная терапия не способствует полному обратному развитию риска, даже когда гипертония хорошо контролируется. При длительном лечении следует использовать существующие значения АД, однако принимая во внимание, что рассчитанный таким образом ССР будет ниже, чем реальный риск пациента. Четвертый вопрос заключается в том, как ввести данные внеофисных измерений АД в калькуляторы риска, которые калиброваны в соответствии с офисными значениями. Эти ограничения необходимо учитывать при проведении оценки ССР в клинической практике.

Гипертония и оценка ССР

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется проводить оценку ССР по шкале SCORE пациентам с АГ, которые не соответствуют категориям высокого или очень высокого риска вследствие имеющихся у них ССЗ, патологии почек или СД, или существенно повышенного одного ФР (например, холестерина) или ГЛЖ, обусловленной гипертонией [33, 35].	I	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска.

4. Измерение артериального давления

4.1. Обычная оценка артериального давления на приеме у врача (офисное артериальное давление)

Предпочтительным методом измерения АД на приеме у врача является использование аускультативных или осциллометрических полуавтоматических или автоматических сфигмоманометров. Эти устройства должны быть валидированы в соответствии со стандартными условиями и протоколами [44]. В начале АД следует измерять на обеих руках с использованием манжеты, соответствующей по размеру окружности плеча пациента. Постоянная значимая разница САД на двух руках (>15 мм рт.ст.) ассоциируется с повышенным ССР [45], поскольку, вероятно, обусловлена наличием атероматозного поражения сосудов. При наличии различий в уровне АД на правой и левой руке, которую желателен выявить при одновременном изменении АД, все последующие измерения следует проводить на руке с более высокими значениями.

У пожилых пациентов, больных с диабетом и у лиц с другими причинами для развития ортостатической гипотензии АД следует также измерять через 1 мин и через 3 мин после принятия вертикального положения. Ортостатическая гипотензия определяется как снижение САД на ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. в течение 3 мин после принятия вертикального положения; она ассоциируется с увеличением риска смертности и развития ССС [46]. Частота сердечных сокращений также должна быть зарегистрирована во время измерения АД, поскольку частота сердечного ритма в покое является независимым предиктором СС смертности и фатальных событий [47], хотя это параметр не включен ни в один из алгоритмов оценки ССР. В таблице 8 суммированы рекомендуемые процедуры для рутинного измерения офисного АД. Следует подчеркнуть, что офисное АД часто измеряется некорректно, без адекватного внимания к созданию стандартных условий, рекомендованных для правильной оценки офисного АД. Неверное измерение офисного АД может привести к неточной классификации, переоценке имеющегося у пациента реального уровня АД или назначению излишнего лечения.

4.2. Измерение офисного артериального давления без присутствия медицинского персонала

Автоматические многократные измерения АД в кабинете врача улучшают воспроизводимость результатов, и если пациент находится в кабинете один, эффект “белого халата” (см. Раздел 4.7.1) может быть в существенной мере уменьшен [48] или устранен полностью [49]. Кроме того, значения АД оказываются при этом ниже, чем во время обычного изме-

Измерение АД в кабинете врача

Пациент должен находиться в положении сидя в спокойной комфортной обстановке в течение 5 мин до начала измерения АД.
Следует произвести три измерения АД с интервалами в 1-2 мин, дополнительное измерение необходимо только в том случае, если первые два результата отличаются друг от друга на >10 мм рт.ст. Регистрируется АД, являющееся средним из двух последних измерений.
Дополнительные измерения АД могут потребоваться у пациентов с нестабильными показателями АД вследствие нарушений ритма, например, при наличии ФП, в этих случаях следует использовать ручной аускультативный метод измерения АД, поскольку большинство автоматических устройств не валидированы для измерений АД у больных с ФП ^a .
Следует использовать стандартную манжету (12-13 см шириной и 35 см длиной) для большинства больных, однако необходимо иметь манжеты большего и меньшего размеров для более полных (окружность плеча >32 см) и худых пациентов, соответственно.
Манжета должна располагаться на уровне сердца, при этом необходимо обеспечить поддержку спины и руки пациента для избегания мышечного напряжения и изометрической физической нагрузки, приводящей к повышению АД.
При использовании аускультативного метода следует использовать фазы I и V (внезапное уменьшение/исчезновение) тонов Короткова для определения САД и ДАД, соответственно.
При первом посещении необходимо измерять АД на обеих руках для выявления разницы. В дальнейшем следует измерять АД на той руке, на которой определяются более высокие значения.
Необходимо измерять АД через 1 и 3 мин после вставания из положения сидя всем пациентам при первом посещении для исключения ортостатической гипотензии. Во время последующих посещений врача может быть целесообразным измерение АД в положениях лежа и стоя пожилым больным, пациентам с диабетом и пациентам, имеющим другие причины для развития ортостатической гипотензии.
Необходимо зарегистрировать частоту сердечных сокращений и оценить пульс с целью исключения нарушений ритма.

Примечание: ^a — большинство автоматических устройств не валидированы для измерения АД у больных с ФП, и будут регистрировать максимальную волну систолического давления вместо средней из нескольких сердечных циклов. Это приведет к переоценке уровня АД.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий.

рения АД в кабинете врача, и примерно схожи (или даже ниже) с результатами, полученными в дневное время при суточном амбулаторном мониторинге АД (СМАД) или при домашнем мониторинге АД (ДМАД) [50]. Использование метода измерения офисного АД без присутствия медицинского персонала в недавно проведенном клиническом исследовании SPRINT (the Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [51] вызвало споры относительно его соотношения с методом обычной оценки офисного АД (который всегда был основой эпидемиологических данных и результатов клинических исследований); поднимался также вопрос и о возможности его использования в рутинной клинической практике. В настоящее время проблема взаимоотношений между рутинным измерением АД в кабинете врача и измерением офисного

Таблица 9

Определение АГ в зависимости от метода измерения АД: офисное, амбулаторное или домашнее

Категория	САД (мм рт.ст.)		ДАД (мм рт.ст.)
Офисное АД ^a	≥140	и/или	≥90
Амбулаторное АД			
Дневное (или в период бодрствования), среднее	≥135	и/или	≥85
Ночное (или во время сна), среднее	≥120	и/или	≥70
Среднее за 24 ч	≥130	и/или	≥80
Среднее при домашних измерениях	≥135	и/или	≥85

Примечание: ^a — при обычном измерении АД в кабинете врача, не относится к измерению АД без присутствия медицинского персонала.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

АД без присутствия медицинского персонала остается нерешенной, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что значения САД, полученные при обычном измерении в кабинете врача, могут быть на 5–15 мм рт.ст. выше, чем показатели офисного самоизмерения АД [52]. Данных, свидетельствующих о прогностическом значении подобного метода измерения АД, крайне мало, поэтому не установлено, может ли он гарантировать по крайней мере такую же связь с прогнозом, как офисные значения АД [53].

4.3. Измерения артериального давления вне врачебного кабинета (внеофисные)

Измерения АД вне врачебного кабинета — это использование ДМАД или СМАД, последнее, как правило, в течение 24 ч. Эти методы позволяют оценить больше число измерений АД, чем обычное офисное обследование, в условиях, которые максимально приближены к повседневной жизни пациента. Недавно опубликованные рекомендации предоставляют детальное описание методов СМАД [54] и ДМАД [55] и коротко суммированы ниже [54, 56].

4.4. Домашнее мониторирование артериального давления

Домашнее АД — это среднее значение из всех измерений АД, выполненных с помощью полуавтоматического валидированного устройства в течение, как минимум, 3 дней (желательно — в течение 6–7 последовательных дней) перед каждым визитом к врачу, измерения следует проводить утром и вечером, в тихом помещении, после 5 мин отдыха, при этом пациент должен сидеть с поддержкой спины и руки. Необходимо каждый раз проводить два измерения с интервалом в 1–2 мин [57].

По сравнению с результатами офисных измерений АД, значения ДМАД обычно ниже, и диагностическим порогом для определения АГ являются значения ≥135/85 мм рт.ст. (что эквивалентно значениям ≥140/90 мм рт.ст., измеренным на приеме у врача) (табл. 9), если такие уровни АД представляют собой среднее значение из всех измерений,

выполненных в домашних условиях в течение 3–6 дней. По сравнению с офисным АД, значения ДМАД являются более воспроизводимыми и более тесно коррелируют с поражением органов, обусловленным АГ, особенно с ГЛЖ [58]. Недавно опубликованный метаанализ нескольких проспективных исследований снова подтвердил, что данные ДМАД являются лучшим предиктором СС заболеваемости и смертности, чем офисное АД [59]. Также имеются данные, свидетельствующие, что самоконтроль АД оказывает положительное действие на приверженность пациентов к приему препаратов и способствует лучшему контролю АД [60, 61], особенно при сочетании с обучением и консультированием [62]. Дополнительные преимущества могут иметь телемониторинг и приложения для смартфонов [63, 64], например, такие, которые осуществляют напоминание о необходимости измерить АД, и которые также являются удобными средствами для записи и оценки результатов измерений АД в электронном дневнике и позволяют легко передать эти данные врачу. Мы не рекомендуем использовать приложения в качестве альтернативных методов измерения АД.

4.5. Суточное амбулаторное мониторирование артериального давления

СМАД предоставляет информацию о среднем АД за определенный период времени, обычно за 24 ч. Устройства, как правило, запрограммированы для изменения АД с 15–30-минутными интервалами, и средние значения АД предоставляются за дневной, ночной и суточный периоды. Могут также записываться дневники, документирующие уровень активности пациента и время сна. Для адекватной оценки результатов мониторирования необходимо иметь хотя бы 70% валидных записей. Значения АД при СМАД обычно ниже, чем результаты офисных измерений АД, а диагностическим порогом для гипертензии являются значения ≥130/80 мм рт.ст. за 24 ч, ≥135/85 мм рт.ст. в дневной период и ≥120/70 мм рт.ст. во время ночного сна (все данные эквива-

Таблица 10

Сравнение методов амбулаторного и домашнего мониторинга АД

СМАД	ДМАД
<p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Позволяет идентифицировать гипертензию “белого халата” и маскированную гипертензию – Более существенная прогностическая значимость – Ночные измерения – Измерения проводятся в условиях реальной жизни – Дополнительное прогностическое значение характеристик АД – Большой объем информации на основании одного исследования, включая краткосрочную вариабельность АД 	<p>Преимущества:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Позволяет идентифицировать гипертензию “белого халата” и маскированную гипертензию – Дешевизна и широкая доступность – Измерения в домашних условиях, которые предоставляют больший комфорт, чем кабинет врача – Вовлечение пациента в процесс измерения АД – Легко выполнимо, может быть использовано в течение длительного периода времени для оценки межсуточной вариабельности АД
<p>Недостатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Дороговизна и иногда ограниченная доступность – Может доставлять дискомфорт 	<p>Недостатки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Возможно только статичное измерение АД – Возможны ошибки измерений – Отсутствие ночных измерений^а

Примечание: ^а — разработаны технологии, позволяющие оценивать ночное АД с помощью домашних устройств.

Сокращения: АД — артериальное давление, СМАД — суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления.

лентны результатам $\geq 140/90$ мм рт.ст. при офисных измерениях), см. таблицу 9.

Данные СМАД являются лучшим предиктором поражения органов, обусловленного АГ, чем результаты офисных измерений [65]. Более того, убедительно доказано, что среднесуточное АД, зарегистрированное амбулаторно, более тесно взаимосвязано с заболеваемостью и смертностью [66-68], а также является более чувствительным предиктором риска СС исходов, в частности, фатальных коронарных событий и инсультов, чем офисное АД [68-72].

В норме АД снижается во время сна. Хотя существует кривая нормального распределения степени ночного снижения в популяции, были предложены пороговые значения, которые позволяют выделить среди пациентов “дипперов”, если АД снижается у них ночью $>10\%$ по сравнению со средними значениями в дневное время; однако статус ночного снижения очень варьирует в различные дни и поэтому плохо воспроизводим [73]. Причинами отсутствия ночного снижения АД могут быть нарушения сна, синдром обструктивного апноэ, ожирение, повышенное употребление соли у соль-чувствительных пациентов, ортостатическая гипотензия, автономная дисфункция, ХБП, диабетическая нейропатия и пожилой возраст [54]. Результаты исследований, в которых оценивали дневное и ночное АД в одной статистической модели, свидетельствуют о том, что ночное АД является более надежным предиктором исходов, чем дневное [54]. Значимым предиктором является также отношение ночного к дневному АД, и у пациентов с недостаточным ночным снижением АД ($<10\%$ по сравнению со средним дневным уровнем или отношением ночное/дневное АД $>0,9$) отмечается повышенный ССР [54]. Более того, у тех больных, у которых отсутствует ночное снижение АД или

ночное АД превышает среднее дневное, отмечается еще большее повышение риска [74]. Парадоксально, но имеются также доказательства повышения риска и у пациентов с чрезмерным снижением АД в ночное время [75], однако низкие распространенность и воспроизводимость этого феномена делают сложной интерпретацию таких данных.

Ряд дополнительных параметров, оцениваемых при СМАД, также имеет некоторое влияние на прогноз, в том числе, суточная вариабельность АД [76], утренний подъем АД [77] и индекс сглаживания [78]. Однако их дополнительное прогностическое значение пока не установлено. Поэтому данные параметры следует рассматривать в качестве методов научных исследований, которые пока не имеют показаний к рутинному использованию в клинической практике.

4.6. Преимущества и недостатки методов амбулаторного и домашнего мониторинга артериального давления

Главным преимуществом ДМАД и СМАД является исключение гипертензии “белого халата” и маскированной гипертензии (см. Раздел 4.7). Относительные преимущества и недостатки СМАД и ДМАД приведены в таблице 10. Наиболее важным преимуществом ДМАД является его дешевизна и широкая доступность по сравнению с СМАД. Еще одно преимущество заключается в возможности получить данные многократных измерений в течение нескольких дней или даже еще более длительного периода, поскольку межсуточная вариабельность АД может иметь независимое прогностическое значение [79]. В отличие от СМАД, приборы, обычно используемые при ДМАД, не регистрируют АД во время физической активности пациента и во время сна,

однако последние технические достижения позволяют осуществлять регистрацию АД в период сна при ДМАД. Проблемы могут быть связаны с наличием когнитивных нарушений у пациентов, что может повлиять на достоверность результатов ДМАД, также редкие случаи обсессивного поведения могут потребовать использовать СМАД в качестве метода внеофисного измерения АД. В целом эти два метода следует рассматривать как взаимодополняющие, а не в качестве альтернативных.

Несмотря на достижения в области внеофисной регистрации АД, достигнутые за последние 50 лет, остается ряд серьезных нерешенных проблем, наиболее существенной из которых является вопрос, свидетельствуют ли результаты лечения, оцененные по данным СМАД и ДМАД, о последующем снижении заболеваемости и смертности с большей надежностью, чем данные офисного АД, которые всегда использовались для контроля терапии в клинических исследованиях.

4.7. Гипертензия “белого халата” и маскированная гипертензия

Диагноз “гипертензия “белого халата” устанавливается пациенту, не получающему лечение, у которого регистрируется повышенное АД во время визита к врачу, и нормальные значения АД по данным СМАД или ДМАД или обоих этих методов [80]. Наоборот, “маскированная гипертензия” диагностируется у пациента, не получающего лечение, у которого регистрируются нормальное офисное АД и повышенные значения по данным СМАД или ДМАД [81]. Термин “истинная нормотензия” употребляется, когда как офисные, так и внеофисные показатели АД нормальные, а “устойчивая гипертензия” — когда все показатели повышены. При гипертензии “белого халата” разницу между максимальным значением офисного АД и минимальным показателем, полученным при внеофисных измерениях, называют “эффектом белого халата”, который, по-видимому, обусловлен прессорным эффектом, связанным с присутствием врача или медсестры во время измерения офисного АД [82], хотя возможно также влияние и других факторов [83].

Хотя термины “гипертензия “белого халата” и “маскированная гипертензия” первоначально были предложены для пациентов, не получающих антигипертензивную терапию, в настоящее время они также используются для описания несоответствия между значениями офисного и внеофисного АД у больных, получающих лечение, при этом употребляются термины “неконтролируемая маскированная гипертензия” (офисное АД контролируется, но значения, полученные при домашнем или амбулаторном мониторинге, остаются повышенными) или неконтролируемая гипертензия “белого халата” (офисное АД повышено, однако результаты домашнего или

амбулаторного мониторинга находятся в нормальных пределах), также существует “неконтролируемая устойчивая гипертензия” [84] (сохраняются высокими как офисные, так и внеофисные показатели АД).

Эффект “белого халата” позволяет описать разницу между повышенным АД на приеме у врача (без лечения или на фоне терапии) и более низкими показателями АД при домашнем или амбулаторном мониторинге у пациентов, получающих и не получающих лечение.

4.7.1. Гипертензия “белого халата”

Гипертензия “белого халата” встречается у 30-40% пациентов (и у >50% пожилых) с высоким офисным АД, хотя ее частота варьирует по данным различных исследований. Ее частота нарастает с увеличением возраста, она чаще встречается среди женщин, а также среди некурящих пациентов. Ее распространенность невелика у лиц с поражением органов, обусловленным АГ, при повторных измерениях офисного АД, а также в ситуациях, когда врач не вовлечен в процесс определения АД. Значимый эффект “белого халата” может наблюдаться у пациентов с любой степенью АГ (включая резистентную гипертензию), однако распространенность гипертензии “белого халата” максимальна в группе пациентов с АГ 1-й степени.

Поражение органов, вызванное АГ, реже встречается у больных с гипертензией “белого халата”, чем при устойчивой гипертензии, а последние данные свидетельствуют о том, что риск ССС, ассоциированных с гипертензией “белого халата”, также ниже, чем при устойчивой АГ [68, 85, 86]. Наоборот, при сравнении с пациентами с истинной нормотензией у больных с АГ “белого халата” отмечаются повышенные адренергического тонуса [87], большая частота факторов метаболического риска, более частые признаки бессимптомного поражения сердца и сосудов, а также повышенный отдаленный риск развития СД, развития устойчивой гипертензии и ГЛЖ [82]. Кроме того, несмотря на то, что показатели офисного АД у больных гипертензией “белого халата” нормальные по определению, они все же выше, чем значения у лиц с истинной нормотензией, что, вероятно, объясняет наличие повышенного отдаленного риска развития ССС, который описан при АГ “белого халата” в недавно проведенных исследованиях после усреднения по демографическим и метаболическим ФР [85, 86, 88-90]. Также было продемонстрировано, что АГ “белого халата” ассоциируется с повышенным ССР у пациентов с изолированной систолической АГ (ИСАГ) и у пожилых больных [91], т.е. этот феномен не является клинически “невинным” [68]. Диагноз необходимо подтвердить с помощью повторных офисных и внеофисных измерений АД, обследование должно включать оценку ФР и исключение пора-

жения органов, обусловленного гипертензией. Как СМАД, так и ДМАД рекомендованы для подтверждения диагноза гипертензии “белого халата”, поскольку ССР, вероятно, низок (и близок к показателям при устойчивой нормотензии), если определяются нормальные показатели АД и при СМАД, и при ДМАД [82]; для информации о лечении см. Раздел 8.4.

4.7.2. Маскированная гипертензия

Маскированную гипертензию можно выявить приблизительно у 15% пациентов с нормальными показателями офисного АД [17]. Распространенность ее выше у молодых пациентов, у мужчин, у курильщиков и лиц с высокой физической активностью, а также у употребляющих алкоголь, при тревоге и стрессе на работе [54]. Ожирение, СД, ХБП, семейный анамнез гипертензии и высокое нормальное офисное АД также связаны с повышенной частотой маскированной гипертензии [17]. Маскированная гипертензия ассоциируется с дислипидемией и нарушением толерантности к углеводам, поражением органов, обусловленным АГ [92], высоким симпатическим тонусом, а также с увеличением риска развития СД и устойчивой гипертензии [81, 93]. Метаанализ и результаты недавно проведенных исследований [68] продемонстрировали, что риск ССС существенно выше при маскированной гипертензии, чем при нормотензии, и соответствует риску (или даже превышает его) при устойчивой гипертензии [68, 93-96]. Было также показано, что маскированная гипертензия способствует повышению риска ССС и почечных событий у больных диабетом, особенно если повышение АД регистрируется в ночное время [95, 97].

4.8. Скрининговое обследование для выявления артериальной гипертензии

АГ, как правило, представляет собой бессимптомное состояние, которое лучше всего выявляется с помощью структурированных популяционных скрининговых программ или периодических измерений АД. Когда начали внедряться популяционные скрининговые программы, оказалось, что огромное число людей (>50%) не знает о наличии у них гипертензии [12, 98]. Такой высокий уровень недиагностированной гипертензии не зависел от уровня дохода в различных странах мира.

У всего взрослого населения должен быть зарегистрирован уровень АД в медицинских документах, все должны знать свой уровень АД, и дальнейшее обследование должно проводиться регулярно с частотой, зависящей от показателей АД. Здоровым лицам с оптимальным офисным АД (<120/80 мм рт.ст.) АД необходимо оценивать не реже 1 раза в 5 лет, а при наличии возможности — более часто. Пациентам с нормальным АД (120-129/80-84 мм рт.ст.) АД сле-

дует измерять как минимум каждые 3 года. При высоком нормальном АД (130-139/85-89 мм рт.ст.) необходим ежегодный контроль, поскольку высокое нормальное давление часто повышается с развитием АГ. Такие же рекомендации действуют для людей с выявленной маскированной гипертензией.

4.9. Подтверждение диагноза артериальной гипертензии

Показатели АД могут сильно варьировать, поэтому диагноз АГ не должен быть основан на однократной серии измерений АД во время одного визита к врачу, если только не выявляются существенное повышение АД (например, 3-я степень гипертензии) или отчетливые признаки органических поражений (например, гипертоническая ретинопатия с экссудатами и геморрагиями, или ГЛЖ, или поражение сосудов или почек). Для всех остальных (т.е. практически для всех пациентов) повторные измерения АД во время следующих визитов к врачу всегда было привычной длительной стратегией в клинической практике и РКИ для подтверждения факта устойчиво повышенного АД, а также для классификации АГ. Число визитов и временные интервалы между ними зависят от тяжести гипертензии и находятся в обратной зависимости от нее. Так, более существенное повышение АД (например, степень 2 или выше) требует меньшего числа визитов и более коротких интервалов между ними (например, несколько дней или нед.), в зависимости от степени повышения АД и наличия ССЗ или поражения органов, обусловленного АГ. Наоборот, у пациентов с повышением АД, соответствующим 1-й степени АГ, период повторного измерения может удлиняться до нескольких мес., особенно если больной относится к категории низкого риска и у него нет поражения органов, связанного с АГ. Во время периода оценки АД обычно проводится также оценка ССР и выполняется рутинное скрининговое обследование (см. Раздел 3).

Данные рекомендации также поддерживают использование методов внеофисного измерения АД (т.е. СМАД и/или ДМАД) в качестве альтернативы повторным измерениям офисного АД для подтверждения диагноза АГ, когда эти методы экономически оправданы и несложны в выполнении (рис. 2) [99]. Такой подход может предоставить важную дополнительную клиническую информацию, например, позволяет выявить гипертензию “белого халата” (см. Раздел 4.7.1), которую необходимо заподозрить у пациентов с 1-й степенью АД по данным офисных измерений при отсутствии у них признаков поражения органов, обусловленного АД, и ССЗ [100] (табл. 11). Особую сложность представляет выявление маскированной гипертензии (см. Раздел 4.7.2). Маскированная гипертензия наиболее вероятна у пациентов с АД, находящимся в пределах высоких нор-

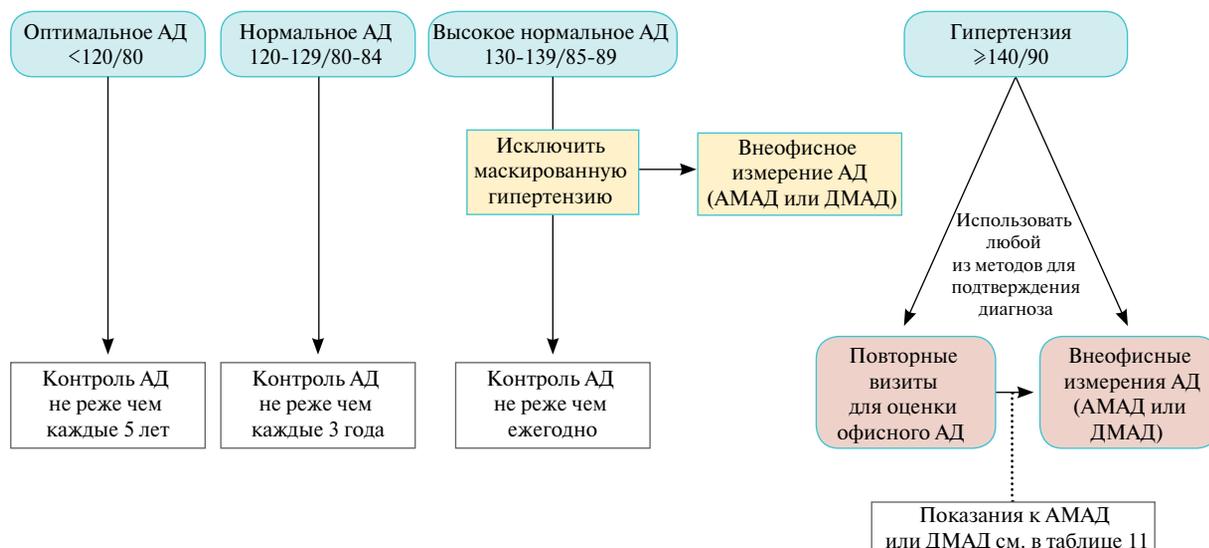


Рис. 2. Скрининг и диагностика АГ.

Примечание: после определения категории АД путём скрининга или подтверждение повышения АД офисными измерениями при повторных визитах или использование внеофисного измерения АД для подтверждения диагноза гипертензии.

Сокращения: АД — артериальное давление, АМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления.

Таблица 11

Клинические показания для домашнего и амбулаторного мониторирования АД

Состояния, при которых наиболее часто встречается гипертензия “белого халата”, в том числе:
– Артериальная гипертензия 1-й степени по данным офисных измерений АД
– Выраженное повышение офисного АД без признаков поражения органов, обусловленного АГ
Состояния, при которых наиболее часто встречается маскированная гипертензия, в том числе:
– Высокое нормальное офисное АД
– Нормальное офисное АД у пациентов с поражением органов, обусловленным АГ, и высоким общим сердечно-сосудистым риском
Постуральная и постприандиальная гипотензия у больных, получающих или не получающих лечение
Обследование по поводу резистентной АГ
Оценка контроля АД, особенно при лечении больных высокого риска
Чрезмерное повышение АД при физической нагрузке
При наличии значимой вариабельности офисного АД
Для оценки симптомов возможной гипотензии на фоне лечения
Специфические показания к СМАД, а не к ДМАД:
– Оценка ночного АД и суточного профиля АД (например, при подозрении на ночную гипертензию, в том числе, при синдроме ночного апноэ, при ХБП, гипертензии эндокринной этиологии или автономную дисфункцию)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СМАД — суточное амбулаторное мониторирование артериального давления, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ХБП — хроническая болезнь почек.

мальных значений, им целесообразно проводить оценку внеофисных показателей АД для исключения маскированной гипертензии (табл. 8). Внеофисные измерения также показаны в некоторых особых ситуациях (см. Разделы 4.10 и табл. 11).

4.10. Клинические показания к внеофисным измерениям артериального давления

Методы внеофисной оценки АД все чаще находят свое применение для подтверждения диагноза АГ, это касается главным образом ДМАД, но также и СМАД. Внеофисное измерение АД предоставляет важную дополнительную информацию, как уже обсуждалось выше. Клинические показания для назначения мето-

дов внеофисной оценки АД приведены в таблице 11. ДМАД все чаще используется пациентами для оценки контроля АД, что увеличивает вовлеченность пациентов в процесс лечения и может способствовать повышению их приверженности к лечению, а также улучшать контроль АГ [61, 101, 102]. Вероятно, при увеличении доступности и уменьшении стоимости этих устройств они будут использоваться очень широко.

4.11. Артериальное давление при физической нагрузке и на большой высоте

Необходимо помнить, что АД увеличивается во время динамической и статической нагрузки, при

этом степень повышения САД больше, чем ДАД [103], хотя только САД можно достоверно оценить с помощью неинвазивных методов. В настоящее время существуют рекомендации относительно нормальной реакции АД на физическую нагрузку. Степень повышения САД во время нагрузки связана с уровнем АД в покое, возрастом, артериальной жесткостью, наличием абдоминального ожирения, она несколько больше у женщин, чем у мужчин, а также у нетренированных лиц. Существуют доказательства, что степень повышения АД во время нагрузки является предиктором развития АГ независимо от показателей АД в покое [104]. Тем не менее, проба с физической нагрузкой не рекомендуется для рутинного обследования при АГ из-за ряда ограничений, включая отсутствие стандартизации методики и определений понятий. Важно, что за исключением пациентов с очень высоким АГ (3-я степень), ни пациенты, ни спортсмены, получающие или не получающие антигипертензивную терапию, не должны отказываться от регулярных физических нагрузок, особенно аэробных, которые оказывают положительное действие в качестве мероприятий по модификации ОЖ, направленных на снижение АД (см. Раздел 7.4.1).

Существуют данные, что АД повышается на большой высоте, особенно более 3000 м, и, возможно, 2000 м [105]. Это обусловлено несколькими механизмами, включая симпатическую активацию. Пациентам с АГ 2-й степени и повышенным ССР следует контролировать АД до и во время подъема на большую высоту (>2500 м). Пациенты с АГ 1-й степени могут подниматься на очень большие высоты (>4000 м) даже без медикаментозной терапии; больные тяжелой АГ (степень 3), не получающие лечения, должны избегать подъема на большие высоты [105].

4.12. Центральное давление

Различные методы позволяют рассчитать аортальное (центральное) АД по данным оценки периферического АД с использованием определенного алгоритма [106, 107]. В некоторых исследованиях и мета-анализах было показано, что у больных АГ значение центрального АД является предиктором развития ССС, а также что антигипертензивные препараты оказывают неодинаковое влияние на центральное и периферическое АД [108]. В настоящее время неизвестно, существует ли дополнительное прогностическое значение центрального АД по сравнению с обычным измерением АД, используемым в клинической практике [109]. Исключение, возможно, составляют случаи ИСАГ у молодых пациентов, у которых повышенное периферическое АД может быть непропорционально нормальному центральному. Этот феномен наблюдается у небольшого числа

молодых людей, в основном мужчин, с ИСАГ, при этом остается неясным, подвержены ли эти пациенты более низкому риску по сравнению с тем, который определяется по результатам оценки АД на плечевой артерии [110, 111].

Измерение АД

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется проводить скрининговое обследование для выявления АГ. Всем взрослым (лицам старше 18 лет) следует измерять офисное АД и регистрировать его в медицинской карте, а также знать свои показатели АД [12, 98].	I	B
• Показаны дальнейшие измерения АД, не реже чем каждые 5 лет, если АД остается оптимальным.	I	C
• Показано дальнейшее измерение АД, не реже чем каждые 3 года, если АД остается нормальным.	I	C
• Если показатели АД соответствуют высоко нормальным значениям, рекомендуется контролировать АД как минимум ежегодно.	I	C
• Для пациентов старшего возраста (>50 лет) рекомендуется проводить скрининговое обследование более часто для каждой категории давления, поскольку САД постепенно увеличивается с возрастом.	Ila	C
Рекомендуется измерять офисное АД на обеих руках хотя бы при первом посещении врача, поскольку разница показателей САД >15 мм рт.ст. предполагает наличие атеросклеротического поражения сосудов и ассоциируется с повышенным ССР [45].	I	A
При наличии разницы АД на руках рекомендуется в дальнейшем определять АД на руке с наиболее высокими значениями.	I	C
Рекомендуется устанавливать диагноз АГ на основании: — Повторных измерений офисного АД во время нескольких визитов к врачу за исключением ситуаций, когда выявляется тяжелая АГ (например, АГ 3-й степени, особенно у лиц высокой категории риска). Во время каждого визита следует выполнить три измерения АД с интервалами 1-2 мин, дополнительные измерения следует проводить, если первые два измерения отличаются на >10 мм рт.ст. За уровень АД пациента следует принимать среднее значение из двух последних измерений. Или — Определения внеофисных значений АД по результатам СМАД и/или ДМАД, в том случае, если использование этих методов оправдано экономически и удобно для выполнения.	I	C
Определение внеофисного АД (СМАД или ДМАД) особенно рекомендуется в ряде клинических ситуаций, например, для выявления гипертензии "белого халата" и маскированной гипертензии, оценки результатов проводимого лечения, а также выявления возможных причин нежелательных явлений [17, 54, 62, 68, 72] (например, симптомной гипотензии).	I	A
Рекомендуется оценивать пульс в покое всем пациентам с АГ для оценки сердечного ритма и выявления аритмий [20, 47].	I	C

Другие методы оценки АД и различных параметров (пульсового давления, вариабельности АД, АД при физических нагрузках, центрального АД) могут быть целесообразны, однако в рутинной клинической практике используются нечасто в настоящее время. Они могут предоставить важную дополнительную информацию в ряде клинических ситуаций, а также представляют собой ценный материал для научных исследований.	IIb	C
--	-----	---

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления, ССР — сердечно-сосудистый риск.

5. Клиническое обследование и оценка поражения органов, опосредованного гипертензией, у больных АГ

5.1. Клиническое обследование

Целью клинического обследования является установление диагноза и степени АГ, скрининг для исключения возможных причин развития вторичной АГ, выявление факторов, способствующих развитию АГ (ОЖ, лекарственные препараты, наследственность), определение наличия сопутствующих факторов ССР (в том числе ОЖ и семейный анамнез), выявление сопутствующих заболеваний, а также определение наличия ПООГ, ССЗ, цереброваскулярных или почечных заболеваний.

5.2. Анамнез

Необходимо собрать полный медицинский анамнез (табл. 12), при этом следует обратить особое внимание на следующие факторы:

- Время установления диагноза АГ, включая данные о любых предшествующих обследованиях, госпитализациях и т.п.
- Все имеющиеся записи об уровнях АД в настоящем и прошлом.
- Все сведения о приеме антигипертензивных препаратов.
- Сведения о приеме любых других лекарственных препаратов.
- Семейный анамнез, касающийся АГ, ССЗ, инсультов или заболеваний почек.
- Оценка ОЖ, включая степень физических нагрузок, динамику массы тела, диетические привычки, статус курения, употребление алкоголя, наркотических препаратов, состояние сна, а также влияние любых методов терапии на сексуальную функцию.
- Указание в анамнезе на наличие любых факторов ССР.
- Описание и признаки всех сопутствующих заболеваний, имевших место в прошлом и настоящем.
- Специфические признаки, свидетельствующие о возможном вторичном генезе АГ (см. Раздел 8.2).

Таблица 12

Основная информация, которая должна быть получена при сборе анамнеза

Факторы риска
Семейный и индивидуальный анамнез АГ, ССЗ, инсультов и заболеваний почек
Семейный и индивидуальный анамнез ассоциированных факторов риска (например, семейной гиперхолестеринемии)
Анамнез курения
Диетические привычки и употребление поваренной соли
Употребление алкоголя
Недостаток физической нагрузки/малоподвижный образ жизни
Указание в анамнезе на эректильную дисфункцию
Состояние сна, наличие храпа, эпизодов ночного апноэ (информация от членов семьи)
Наличие АГ во время беременности/преэклампсия
Наличие в анамнезе или признаки ПООГ, ССЗ, инсульта и заболеваний почек
Головной мозг и органы зрения: головные боли, вертиго, синкопе, нарушения зрения, ТИА, нарушения моторных или сенсорных функций, инсульт, ревазуляризация сонных артерий, когнитивные нарушения, деменция (у пожилых)
Сердце: боль в грудной клетке, одышка, отеки, инфаркт миокарда, ревазуляризация коронарных артерий, синкопе, сердечбиения, аритмии (особенно ФП), сердечная недостаточность
Почки: жажда, полиурия, никтурия, гематурия, инфекции мочевыводящего тракта
Периферические артерии: похолодание конечностей, перемежающаяся хромота, дистанция при ходьбе, боли в покое, ревазуляризация периферических артерий
Индивидуальный или семейный анамнез ХБП (например, поликистоз почек)
Признаки возможной вторичной АГ
Развитие АГ 2-й или 3-й степени в молодом возрасте (<40 лет), или внезапное развитие АГ, или быстрое ухудшение течения АГ у пожилых
Указания в анамнезе за заболевания почек/мочевыводящего тракта
Употребление наркотических препаратов/субстанций/сопутствующая терапия: кортикостероидами, назальными вазоконстрикторами, химиотерапия, йохимбин, лакрица
Повторяющиеся эпизоды потливости, головных болей, тревоги или сердечбиений, дающие возможность заподозрить феохромоцитому
Указание в анамнезе на эпизоды спонтанной или спровоцированной диуретиками гипокалиемии, приступы мышечной слабости или судорог (гиперальдостеронизм)
Признаки заболеваний щитовидной или паращитовидных желез
Беременность или употребление оральных контрацептивов в настоящее время
Указания в анамнезе на синдром ночного апноэ
Антигипертензивная терапия
Текущая/прошлая антигипертензивная терапия, включая эффективность и переносимость препаратов
Приверженность к терапии

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФП — фибрилляция предсердий, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

- История течения беременностей и приема оральных контрацептивов.

Таблица 13

Основные требования к физикальному обследованию

Внешний вид
Определение веса и роста с помощью калиброванных приборов, с определением ИМТ
Окружность талии
Признаки ПООГ
Неврологическое обследование и оценка когнитивного статуса
Фундоскопия для выявления гипертонической ретинопатии
Пальпация и аускультация сердца и сонных артерий
Пальпация периферических артерий
Определение АД на обеих руках (как минимум однократно)
Вторичные гипертензии
Осмотр кожных покровов: признаки нейрофиброматоза (феохромоцитомы)
Пальпация почек для исключения их увеличения при поликистозе
Аускультация сердца и почечных артерий для выявления шумов, являющихся признаком коарктации аорты или реноваскулярной гипертензии
Сравнение пульсации на радиальных и бедренных артериях для выявления задержки пульсовой волны при коарктации аорты
Признаки синдрома Кушинга или акромегалии
Признаки заболеваний щитовидной железы

Сокращения: АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ПООГ — поражение органов, опосредованное гипертензией.

- История течения менопаузы и приема гормональной заместительной терапии (ГЗТ).
- Прием лакрицы.
- Употребление препаратов, обладающих пресорным действием.

5.3. Физикальное обследование и клиническое исследование

Физикальное обследование предоставляет важную информацию о наличии возможных признаков вторичной АГ, сопутствующих заболеваний и поражении органов-мишеней, обусловленном АГ. Офисное АД и пульс следует оценивать, как описано в Разделе 4. В большинстве случаев для подтверждения диагноза требуется определять офисное АД во время нескольких визитов к врачу, если только для подтверждения диагноза не используются СМАД или ДМАД (см. Раздел 4).

Основные положения и требования к клиническому обследованию пациента суммированы в таблице 13, эти позиции следует адаптировать соответственно тяжести АГ и существующей клинической ситуации. Перечень рекомендованных рутинных исследований приведен в таблице 14.

5.4. Оценка поражения органов, опосредованного гипертензией

ПООГ определяется как структурные или функциональные изменения артерий или органов-мишеней (сердца, кровеносных сосудов, головного мозга,

Таблица 14

Рутинное обследование пациентов с АГ

Рутинные лабораторные тесты
Гемоглобин и/или гематокрит
Уровень глюкозы натощак и гликированный гемоглобин
Уровень липидов крови: общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП
Триглицериды крови
Уровень калия и натрия крови
Уровень мочевой кислоты крови
Уровень креатинина крови и СКФ
Показатели функции печени
Анализ мочи: микроскопия осадка, белок или отношение альбумин:креатинин (оптимально)
ЭКГ в 12 отведениях

Сокращения: ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ — электрокардиограмма.

глаз и почек), обусловленные повышенным АД, и представляет собой субклиническое или бессимптомное ССЗ [112]. ПООГ часто встречается при тяжелой или длительно существующей АГ, однако может выявляться и при менее тяжелом течении заболевания. С широким применением визуализирующих методов обследования ПООГ все чаще выявляется у пациентов в отсутствие клинических проявлений [43]. Наличие ПООГ увеличивает ССР, причем при поражении нескольких органов риск возрастает в большей степени [16, 113, 114]. Некоторые варианты ПООГ могут быть обратимы под воздействием антигипертензивной терапии, особенно при ее раннем назначении, однако при длительно существующей гипертензии ПООГ становится необратимым, даже при эффективном контроле АД [115, 116]. Тем не менее, антигипертензивная терапия имеет важное значение, поскольку позволяет замедлить дальнейшее прогрессирование ПООГ и снизить ССР у этих пациентов [116]. Хотя в некоторых странах недостаточное техническое оснащение и высокая стоимость обследования могут ограничивать возможности выявления ПООГ, рекомендуется проводить скрининг для обнаружения ПООГ у всех пациентов с АГ, а в тех случаях, когда присутствие ПООГ может оказать влияние на выбор лечения, необходимо проводить более тщательное обследование. Методы обследования, позволяющие выявить ПООГ, приведены в таблице 15.

5.4.1. Стратификация риска у пациентов с АГ на основании ПООГ

Как обсуждалось в Разделе 3, больные АГ с диагностированными ССЗ, СД, ХБП, АГ 3-й степени или выраженным повышением уровня холестерина (например, с семейной гиперхолестеринемией) уже относятся в группам высокого или очень высокого

Таблица 15

Оценка поражений органов, обусловленных гипертензией

Скрининговые тесты для выявления ПООГ	Показания и интерпретация
ЭКГ в 12 отведениях	Скрининг для выявления ГЛЖ и других возможных аномалий, а также для документирования сердечного ритма и выявления аритмий
Соотношение альбумин:креатинин в моче	Для выявления повышения экскреции альбумина, что указывает на возможное поражение почек
Креатинин крови и СКФ	Для выявления поражения почек
Фундоскопия	Для выявления гипертонической ретинопатии, особенно у больных АГ 2-й или 3-й степеней
Более подробное обследование по поводу ПООГ	
Эхокардиография	Для оценки структуры и функции сердца, если эта информация может повлиять на выбор тактики лечения
Ультразвуковое исследование сонных артерий	Для выявления наличия атеросклеротических бляшек или стенозов сонных артерий, особенно у пациентов с ЦВБ или признаками поражения сосудов других локализаций
Ультразвуковое и доплеровское исследование брюшной полости	– Для оценки размеров и структуры почек (например, рубцовые изменения) и исключения обструктивного поражения МВП как причины ХБП и АГ – Оценить состояние брюшной аорты, исключить аневризму и поражение сосудов – Обследовать надпочечники для исключения аденомы или феохромоцитомы (для тщательного обследования предпочтительно выполнить КТ или МРТ); см. Раздел 8.2 для информации о скрининговом обследовании с целью исключения вторичных АГ – Доплеровское исследование почечных артерий для исключения реноваскулярных заболеваний, особенно при выявлении асимметрии размеров почек
СПВ	Показатель аортальной жесткости и артериосклероза
ЛПИ	Скрининг для выявления атеросклероза нижних конечностей
Оценка когнитивных функций	Для оценки когнитивных функций у больных с признаками их нарушений
Визуализация головного мозга	Для оценки наличия ишемического или геморрагического повреждения головного мозга, особенно у пациентов с ЦВБ в анамнезе или признаками ухудшения когнитивных функций

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КТ — компьютерная томография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МВП — мочевыводящие пути, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость пульсовой волны, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь, ЭКГ — электрокардиограмма.

риска (риск развития фатальных событий составляет $\geq 10\%$). Таким образом, наличие ПООГ не повлияет на выбор тактики лечения, поскольку эти пациенты должны получить рекомендации по модификации ОЖ, антигипертензивные препараты, статины и, в ряде случаев, антиагреганты для уменьшения риска [35] (см. Раздел 9).

Необходимость выявления ПООГ обусловлена тем, что его наличие может позволить отнести пациента к группе более высокого риска по шкале SCORE (умеренного вместо низкого или высокого вместо умеренного) [117]. Влияние ПООГ [114] на изменение классификации риска по шкале SCORE пока не установлено. Шкала SCORE учитывает степень АГ, поскольку уровень САД включен в калькуляторы риска. Более того, наличие ХБП и заболеваний сосудов относят пациента сразу к группам высокого или очень высокого риска (табл. 5). Расчет риска в зависимости от присутствия ПООГ будет наиболее важным в группе пациентов с АГ среднего возраста, большинство которых будут отнесены к группам высокого или очень высокого риска в случае выявления ПООГ. Кроме того, влияние наличия ПООГ будет существенным у молодых больных, которые всегда относятся к группе низкого риска по шкале SCORE. Помимо этого, выявление ПООГ у молодых пациентов с АГ 1-й степени будет однозначно свиде-

тельствовать о наличии поражений, обусловленных повышенным АД и, соответственно, обуславливать необходимость назначения антигипертензивной терапии тем больным, которым в иной ситуации могли бы не назначить лекарственные препараты.

Еще один важный вопрос заключается в том, влияют ли специфические проявления ПООГ (например, ГЛЖ или ХБП) на выбор лекарственного препарата при АГ. В предыдущих рекомендациях это считалось существенным [17], однако сейчас представляется менее важным. Пациентам, у которых наиболее вероятно наличие ПООГ (т.е. при наличии АГ 2-3-й степеней), мы рекомендуем начинать терапию с комбинации двух препаратов, обычно ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) в сочетании с блокатором кальциевых каналов (БКК) или тиазидоподобного диуретика, что будет являться оптимальной терапией для всех проявлений ПООГ (см. Раздел 7).

5.5. Характеристика поражения органов, обусловленного артериальной гипертензией

5.5.1. Сердце при АГ

Хроническое увеличение нагрузки на левый желудочек (ЛЖ) у больных АГ может привести к ГЛЖ, нарушению расслабления ЛЖ, увеличению левого

Таблица 16

Наиболее часто используемые простые критерии и пороговые значения для выявления ГЛЖ с помощью ЭКГ

Вольтажные ЭКГ-критерии	Критерии ГЛЖ
$S_{V1} + R_{V5}$ (критерий Соколова-Лайона)	>35 мм
Амплитуда зубца R в отведении aVL	≥11 мм
$S_{V3} + R_{aVL}$ (корнельский вольтажный индекс) ^a Корнельское произведение ^b	>28 мм (мужчины)
	>20 мм (женщины)
	>2440 мм×мс

Примечание: ^a — суммарный вольтаж отведений от конечностей и грудных, ^b — Корнельское вольтажное произведение×продолжительность QRS (мм×мс).

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма.

предсердия и повышению риска аритмий, особенно ФП, а также повышению риска развития СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (СН-сФВ), а также к СН со сниженной ФВ (СН-нФВ).

5.5.1.1. Электрокардиография

Регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях должна быть частью рутинного обследования всех больных АГ. ЭКГ не является очень чувствительным методом для выявления ГЛЖ, чувствительность зависит от массы тела. Наличие ГЛЖ на ЭКГ является независимым прогностическим фактором, даже после устранения влияния других факторов ССР и результатов определения массы ЛЖ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) [118]. Помимо признаков ГЛЖ, с увеличением риска ассоциируется наличие признаков “перегрузки” ЛЖ на ЭКГ [119]. Частота выявления ГЛЖ с помощью ЭКГ возрастает с увеличением тяжести АГ [120]. Наиболее часто употребляемые критерии для определения ГЛЖ по ЭКГ приведены в таблице 16.

ЭКГ не позволяет исключить наличие ГЛЖ из-за недостаточной чувствительности этого метода. В тех случаях, когда для принятия решения о выборе терапии необходима более точная информация о функции и структуре сердца, рекомендуется выполнить ЭхоКГ. Если ГЛЖ определяется на ЭКГ, этот метод может использоваться для оценки динамики ГЛЖ в период наблюдения за пациентами, получающими и не получающими терапию [121, 122].

5.5.1.2. Трансторакальная ЭхоКГ у пациентов с АГ

ГЛЖ, выявляемая при ЭхоКГ, является мощным предиктором смертности как у больных АГ, так и в общей популяции [123, 124], а регресс ГЛЖ на фоне проводимой антигипертензивной терапии ассоциируется с улучшением прогноза [125]. Двухмерная трансторакальная ЭхоКГ также дает возможность оценить геометрию ЛЖ, объем левого предсердия, размеры корня аорты, систолическую и диасто-

Таблица 17

ЭхоКГ-критерии ГЛЖ, концентрического ремоделирования, размеров полости ЛЖ и дилатации левого предсердия

Параметр	Расчет	Пороговое значение
ГЛЖ	Масса ЛЖ/рост ^{2,7} (г/м ^{2,7})	>50 (мужчины) >47 (женщины)
ГЛЖ ^a	Масса ЛЖ/ППТ (г/м ²)	>115 (мужчины) >95 (женщины)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	ОТС	≥0,43
Размер полости ЛЖ	КДР ЛЖ/рост (см/м)	>3,4 (мужчины) >3,3 (женщины)
Размер левого предсердия	Объем ЛП/рост ² (мл/м ²)	>18,5 (мужчины) >16,5 (женщины)

Примечание: ^a — нормализация ППТ может быть использована у больных с нормальным весом.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОТС — относительная толщина стенок, ППТ — площадь поверхности тела, ЭхоКГ — эхокардиография.

лическую функции ЛЖ, сократимость и сердечный выброс [123, 126, 127]. В настоящее время неясно, следует ли использовать для стратификации ССР дополнительные параметры, помимо увеличения массы ЛЖ и признаков дилатации левого предсердия [123, 126, 128]. Показатели, используемые для определения ГЛЖ с помощью ЭхоКГ, приведены в таблице 17.

Трехмерная трансторакальная ЭхоКГ является более надежным методом для количественного анализа [129], особенно для определения массы ЛЖ [130], объемных показателей и ФВ, а также характеризуется более высокой воспроизводимостью, но меньшей прогностической значимостью, чем двухмерная ЭхоКГ [131]. Существует более подробная информация относительно использования метода ЭхоКГ для оценки сердца при АГ [43]. Для количественной оценки анатомии и функции сердца “золотым стандартом” является магнитно-резонансная томография (МРТ) [132-134].

Нарушение геометрии ЛЖ у больных АГ часто ассоциируется с диастолической дисфункцией [127, 135], которую можно более подробно изучить с помощью оценки трансмитрального кровотока и тканевого доплеровского исследования [136]. Размер левого предсердия также часто увеличен у пациентов с АГ, что ассоциируется с развитием нежелательных ССС [128, 137] и увеличением частоты ФП [138] и связано с диастолической дисфункцией [139, 140]. Во время диагностического обследования с целью исключения вторичного характера АГ необходимо использовать супрастернальную позицию для исключения коарктации аорты [141].

5.5.2. Сосуды при АГ

5.5.2.1. Сонные артерии

Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, рассчитанная с помощью ультразвукового исследования, а также наличие атеросклеротических бляшек являются предикторами ССР [42, 142]. Это справедливо для толщины КИМ как в зонах каротидных бифуркаций (что отражает, прежде всего, атеросклеротическое поражение), так и в области общих сонных артерий (что свидетельствует о гипертрофии, обусловленной АГ). Толщина КИМ $>0,9$ мм считается патологической [143], однако верхний предел этого показателя изменяется с возрастом. Наличие бляшки может быть диагностировано при толщине КИМ $\geq 1,5$ мм или при наличии локального увеличения толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению с окружающей толщиной КИМ [144]. Стенозирующие бляшки в сонных артериях являются мощными предикторами развития как инсульта, так и ИМ, независимо от присутствия традиционных факторов ССР [42, 142], а также обладают более отчетливым прогностическим эффектом в отношении развития ИМ в будущем, чем толщина КИМ [145]. Наличие бляшки в сонной артерии автоматически переведет пациента из группы промежуточного риска в категорию высокого риска [146, 147], однако исследование сонных артерий не рекомендовано в рутинной практике при отсутствии специальных показаний (например, наличия шума в проекции сонных артерий, транзиторной ишемической атаки (ТИА) или цереброваскулярной болезни (ЦВБ) в анамнезе, а также в качестве обследования пациента с признаками поражения сосудов).

5.5.2.2. Скорость распространения пульсовой волны

Жесткость крупных артерий является одним из наиболее важных патофизиологических параметров, определяющих наличие ИСАГ и возрастание пульсового давления с возрастом [148]. Скорость распространения пульсовой волны (СПВ) от сонной до бедренной артерии является золотым стандартом оценки жесткости крупных артерий [149]. В настоящее время существуют референсные значения для СПВ у здоровых лиц и пациентов с повышенным ССР [150]. Значение СПВ >10 м/с считается неинвазивным маркером значимого нарушения функции аорты у пациентов среднего возраста с АГ [149]. В ряде исследований было предложено использовать значение СПВ в качестве дополнительного ФР, помимо Фремингемской шкалы и шкалы SCORE [151]. Тем не менее, рутинное определение СПВ не отвечает практическим целям и не рекомендуется для повседневной практики.

5.5.2.3. Лодыжечно-плечевой индекс

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) может быть измерен как с помощью автоматических устройств,

так и с применением доплеровского метода и обычного сфигмоманометра. Низкий ЛПИ ($<0,9$) свидетельствует о наличии заболевания артерий нижних конечностей, обычно говорит о выраженном атеросклеротическом процессе [152] и является предиктором развития ССС [153], при этом ассоциируется с почти двукратным увеличением показателя 10-летней смертности и развития основных коронарных событий по сравнению с общей частотой в каждой категории Фремингемской шкалы [153]. Даже бессимптомное поражение артерий нижних конечностей, по данным значений ЛПИ, ассоциируется у мужчин с высокой частотой СС заболеваемости и смертности, этот показатель приближается к 20% в течение 10 лет [153, 154]. Рутинное определение ЛПИ не рекомендовано для пациентов с АГ, однако его следует проводить при наличии симптомов и признаков заболеваний артерий нижних конечностей, а также у пациентов из группы умеренного риска, у которых положительные результаты теста приведут к изменению стратификации в пользу более высокого риска.

5.5.3. Почки и артериальная гипертензия

АГ является второй по частоте причиной развития ХБП после СД. АГ также может быть клиническим проявлением бессимптомного первичного заболевания почек. Нарушение функции почек наиболее часто проявляется повышением уровня креатинина сыворотки крови. Однако уровень креатинина является малочувствительным маркером поражения почек, поскольку для его повышения требуется очень существенное нарушение функции. Более того, снижение АД на фоне приема антигипертензивных препаратов часто ведет к острому повышению уровня креатинина на 20-30%, особенно при назначении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), что объясняется механизмом действия и обычно не свидетельствует о повреждении почек, однако отдаленное клиническое значение этого факта неизвестно [155, 156]. Диагностика повреждения почек, обусловленного АГ, основано на обнаружении сниженной функции почек и/или выявлении альбуминурии. ХБП классифицируется в соответствии с расчетным показателем скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанным по формуле CKD-Epidemiology Collaboration 2009 [157].

Отношение альбумин-креатинин определяется в разовом анализе мочи (предпочтительно в утренней порции) и является предпочтительным методом количественной оценки экскреции альбумина с мочой. Прогрессирующее снижение СКФ и нарастание альбуминурии свидетельствуют о нарастающем ухудшении функции почек, и оба эти параметра являются независимыми и взаимодополняющими

предикторами повышенного ССР и прогрессии заболелания почек [158].

Креатинин, СКФ и отношение альбумин-креатинин следует определять у всех больных с АГ, и в случае постановки диагноза ХБП, повторяться как минимум ежегодно [159]. Один отрицательный анализ мочи не исключает альбуминурию, в отличие от определения отношения альбумин-креатинин [160].

5.5.4. Гипертоническая ретинопатия

Хорошо известно прогностическое значение гипертонической ретинопатии, выявляемой при фундоскопии [161]. Выявление ретинальных геморрагий, микроаневризм, экссудатов, “ватных пятен” и отека соска зрительного нерва является воспроизводимым маркером гипертонической ретинопатии и предиктором смертности [161, 162]. Напротив, наличие сужения артерий, локального или диффузного, и артериовенозных шунтов на ранних стадиях гипертонической ретинопатии имеет меньшее прогностическое значение [163] и при этом недостаточную воспроизводимость, даже в руках опытного исследователя [164]. Фундоскопию следует выполнять пациентам с АГ 2-й и 3-й степеней, больным с АГ и СД, у которых наиболее вероятно наличие выраженной ретинопатии. Исследование глазного дна может быть целесообразным и у других больных АГ. Появление новых технологий, позволяющих визуализировать глазное дно с помощью смартфонов, может привести к тому, что фундоскопия станет более доступным и рутинным исследованием [165].

5.5.5. Головной мозг и артериальная гипертензия

АГ увеличивает частоту поражений головного мозга, среди которых ТИА и инсульты являются наиболее серьезными клиническими формами. При бессимптомном течении поражение головного мозга может быть выявлено с помощью МРТ в виде гипер-

интенсивностей белого вещества, бессимптомных микроинфарктов (большинство из которых являются глубокими и имеют малые размеры, т.е. лакунарные инфаркты), микрокровоизлияний и участков атрофии мозга [166, 167]. Высокая интенсивность белого вещества и бессимптомные инфаркты ассоциируются с повышенным риском инсульта и нарушения когнитивной функции вследствие развития дегенеративной и сосудистой деменции [166-169]. Недостаточно широкая доступность и высокая стоимость не позволяют широко использовать МРТ для обследования больных АГ, однако исключение гиперинтенсивности белого вещества и бессимптомных инфарктов мозга должно выполняться всем пациентам с АГ при наличии у них неврологических расстройств, когнитивной дисфункции и особенно нарушений памяти [168, 169]. Указания в семейном анамнезе на кровоизлияние в мозг в среднем возрасте и на раннее развитие деменции также должны способствовать выполнению МРТ. У пожилых пациентов когнитивные нарушения, по крайней мере частично, обусловлены наличием АГ, поэтому больным с признаками ранней когнитивной дисфункции необходимо проводить тесты для оценки когнитивного состояния. В клинических исследованиях наиболее широко использовался опросник MMSE (Mini-Mental State Examination), однако в настоящее время он вытесняется более тонкими тестами для оценки когнитивных нарушений, которые больше подходят для рутинной практики [170].

5.6. Обратное развитие поражений органов, обусловленное гипертензией, и снижение сердечно-сосудистого риска на фоне антигипертензивной терапии

Как уже обсуждалось, оценка ПООГ имеет значение в процессе стратификации риска пациентов с АГ. При проведении *post hoc* анализа выявлено,

Таблица 18

Чувствительность методов, позволяющих выявить изменения на фоне антигипертензивной терапии, воспроизводимость, время до начала динамики и прогностическая ценность изменений, обусловленных признаками ПООГ

Маркер ПООГ	Чувствительность к выявлению динамики	Воспроизводимость	Время до появления динамики	Прогностическая ценность изменений
ГЛЖ на ЭКГ	Низкая	Высокая	Умеренное (>6 мес.)	Да
ГЛЖ при ЭхоКГ	Умеренная	Умеренная	Умеренное (>6 мес.)	Да
ГЛЖ при МРТ	Высокая	Высокая	Умеренное (>6 мес.)	Нет данных
СКФ	Умеренная	Высокая	Очень медленно (годы)	Да
Экскреция белка с мочой	Высокая	Умеренная	Быстро (недели или месяцы)	Умеренная
Толщина КИМ сонных артерий	Очень низкая	Низкая	Медленно (>12 мес.)	Нет
СПВ	Высокая	Низкая	Быстро (недели или месяцы)	Мало данных
Лодыжечно-плечевой индекс	Низкая	Умеренная	Медленно (>12 мес.)	Умеренная

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КИМ — комплекс интима-медиа, МРТ — магнитно-резонансная томография сердца, ПООГ — поражение органов, обусловленное гипертензией, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография.

что обратное развитие некоторых форм бессимптомного ПООГ (не всех) в результате проводимого лечения ассоциируется со снижением ССР, что дополнительно свидетельствует об эффективности терапии у некоторых больных [16, 101, 171]. Это наилучшим образом можно проиллюстрировать на примере регрессии ГЛЖ на фоне лечения по данным ЭКГ или ЭхоКГ [125, 172, 173]. Снижение частоты ССС и замедление прогрессирования поражения почек было продемонстрировано на фоне уменьшения экскреции белка с мочой в результате лечения как у больных СД, так и у пациентов без диабета, особенно при наличии у них микроальбуминурии [174], однако эти результаты не подтверждены другими исследователями [175-179]. Существуют также доказательства, что изменение СКФ на фоне лечения является предиктором ССС [180] и прогрессирования поражения почек до терминальной стадии [181, 182]. В двух метаанализах [183, 184] не удалось доказать прогностическую значимость уменьшения толщины КИМ в отношении ССС. Доказательства прогностической ценности обусловленной терапией динамики других ПООГ (СПВ и ЛПИ) недостаточны, либо вообще отсутствуют. Обратное развитие ПООГ может оказаться невозможным даже при адекватном контроле АД, особенно при выраженных изменениях органов, поскольку некоторые из процессов являются необратимыми.

Информация относительно чувствительности и времени появления изменений ПООГ на фоне антигипертензивного лечения суммирована в таблице 18. В настоящее время нет рекомендаций относительно того, нужно ли, в какие сроки и как часто оценивать ПООГ. ПООГ может развиваться и на фоне антигипертензивного лечения [185], что может приводить к возрастанию риска [186-188].

5.7. Показания к госпитализации пациентов с артериальной гипертензией

АГ является очень частым заболеванием, и большинство пациентов в большинстве стран будут получать лечение амбулаторно в условиях первичного звена медицинской помощи. Однако существуют обстоятельства, которые могут потребовать обследования и лечения в условиях стационара, хотя показания к госпитализации будут зависеть от системы организации здравоохранения в конкретной стране:

- При подозрении на вторичный характер АГ (см. Раздел 8.2).
- Молодые пациенты (<40 лет) со 2-й или более высокой степенью АГ для исключения вторичного генеза АГ.
- Пациенты с резистентной гипертензией (см. Раздел 8.1).

- Пациенты, у которых более тщательное обследование для исключения ПООГ необходимо для принятия решения о лечении.

- Пациенты с внезапно возникшей АГ, если ранее АД у них было нормальным.

- Другие клинические ситуации, в которых врач считает необходимым более тщательное обследование.

Существуют также более редкие обстоятельства, когда пациент с АГ должен быть госпитализирован для коррекции неотложных состояний (см. Раздел 8.3).

Клиническая оценка и выявление ПООГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Сердце		
ЭКГ в 12 отведениях у всех больных АГ [120].	I	B
Эхокардиография: — рекомендована больным АГ при выявлении изменений на ЭКГ или при наличии симптомов и признаков дисфункции ЛЖ [42, 134]. — может выполняться, если выявление ГЛЖ повлияет на выбор тактики лечения [42, 134].	I IIb	B B
Сосуды		
Ультразвуковое исследование сонных артерий: — может быть рекомендовано для выявления бессимптомных атеросклеротических бляшек или стенозов у больных с доказанным поражением сосудов любой локализации [42].	I IIb	B B
Определение СПВ может быть рекомендовано для оценки сосудистой жесткости [109, 189].	IIb	B
Определение ЛПИ может быть рекомендовано для выявления выраженного атеросклероза сосудов нижних конечностей [153, 190].	IIb	B
Почки		
Оценка уровня креатинина сыворотки крови и СКФ у всех больных АГ [180].	I	B
Определение соотношения альбумин-креатинин у всех больных АГ [43, 180].	I	B
Ультразвуковое и доплеровское исследование почек следует рекомендовать больным с нарушением функции почек, альбуминурией или при подозрении на вторичную АГ.	IIa	C
Фундоскопия		
Рекомендована больным АГ 2-3-й степеней и всем пациентам с СД.	I	C
Может быть целесообразна у других больных АГ.	IIb	C
Головной мозг		
Больным АГ с неврологическими симптомами и/или когнитивными нарушениями следует выполнять КТ или МРТ головного мозга для исключения инфарктов мозга, микрокровоизлияний и поврежденных белого вещества [168, 169].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЭКГ — электрокардиограмма.

6. Генетика и артериальная гипертензия

Отягощенный семейный анамнез нередко присутствует у пациентов с АГ, частота наследования колеблется от 35 до 50% по данным различных исследований [191, 192]. Однако АГ является гетерогенным заболеванием с многофакторной этиологией. Несколько исследований геномных ассоциаций и их метаанализы позволили выявить около 120 локусов, ассоциированных с регуляцией АД, но все вместе они позволяют объяснить лишь около 3,5% вариаций [193]. Описаны несколько редких моногенных форм АГ, в том числе, альдостеронизм, подавляемый глюкокортикоидами, синдром Лиддла и некоторые другие, когда мутация в одном гене полностью объясняет патогенез АГ и обуславливает возможность лечения [194-196]. Существуют также наследственные формы феохромоцитомы и параганглиомы, которые также являются редкими причинами АГ [197-200]. За исключением обследования пациентов с этими редкими причинами вторичных АГ, генетическое обследование не играет никакой роли в рутинном обследовании больных АГ.

Генетическое обследование и АГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Генетическое обследование может быть рекомендовано в специализированных учреждениях для пациентов с подозрением на редкие моногенные причины вторичных АГ, а также для больных с феохромоцитомой [198].	IIa	B
Рутинное генетическое обследование больных АГ не рекомендуется.	III	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия.

7. Лечение артериальной гипертензии

7.1. Благоприятные эффекты антигипертензивной терапии

Существуют две доказанные стратегии, направленные на снижение АД: модификация ОЖ и лекарственная терапия. Развиваются также методы лечения, основанные на применении устройств, однако в настоящее время они не подтвердили свою эффективность. Модификация ОЖ, несомненно, способствует снижению АД и в ряде случаев, — ССР (см. Раздел 7.4.1), однако в большинстве случаев больным АГ потребуются также назначение лекарственных препаратов. Принципы лекарственной терапии при АГ основаны на очень убедительных доказательствах, подкрепленных огромным количеством РКИ, в которых оценивались исходы. Метаанализы РКИ, включающие несколько сотен тысяч пациентов, продемонстрировали, что снижение САД на 10 мм рт.ст. и снижение ДАД на 5 мм рт.ст. ассоциируются с уменьшением риска ССС на ~20%, общей смертно-

сти на 10-15%, инсультов на ~35%, коронарных событий на ~20% и СН — на ~40% [2, 8]. Эти показатели относительного снижения риска являются постоянным и не зависят от исходного уровня АД в пределах значений гипертензии, уровня ССР, наличия сопутствующей патологии (например, диабета или ХБП), возраста, пола и расовой принадлежности [2, 201].

Показатель относительного снижения числа нежелательных исходов по данным двух недавно выполненных метаанализов аналогичен результатам, представленным в оригинальном метаанализе 1994г, в котором было проанализировано влияние снижения АД на нежелательные исходы [202]. Следовательно, благоприятные эффекты антигипертензивной терапии не зависят от широко назначаемой современной липидоснижающей и антиагрегантной терапии.

Еще одной важной целью проведения антигипертензивной терапии является предупреждение развития ХБП; однако очень медленное снижение функции почек, характерное для большинства больных АГ, не позволяет убедительно продемонстрировать протективный эффект снижения АД. Соответственно, протективный эффект снижения АД в отношении функции почек менее очевиден и ограничивается пациентами с диабетом и ХБП, у которых наблюдается более быстрая прогрессия заболевания [203]. В некоторых (хотя и не во всех) РКИ было продемонстрировано протективное действие снижения АД в отношении развития терминальной стадии ХБП у пациентов, как с диабетической, так и недиабетической нефропатией [2].

Данные рекомендации основаны на данных РКИ относительно исходов; однако необходимо учитывать, что результаты РКИ, в которых оценивали клинические исходы, имеют ряд ограничений, в частности, большая часть данных была получена у пожилых пациентов и больных высокого риска, которые имели преимущество при включении в исследования для увеличения статистической мощности, а также эти исследования имели относительно небольшой период наблюдения, редко превышавший 5 лет. Это означает, что рекомендации относительно пожизненной терапии молодых пациентов и больных, относящихся к группам более низкого риска, основаны на экстраполяции полученных результатов. Важным источником информации, касающейся отдаленных результатов длительно проводимой терапии, становятся большие данные, которые в настоящее время собирают национальные регистры, страховые компании и длительные обсервационные РКИ [204]. Эти сведения должны дополнить результаты обсервационных исследований, проводившихся в последние несколько десятков лет [205-207]. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что благоприятные эффекты длительного лечения сохраняются на протяжении десятилетий [206].

7.2. Когда нужно начинать антигипертензивную терапию?

7.2.1. Предыдущие Рекомендации

Все рекомендации согласны с тем, что пациенты со 2-й или 3-й степенями АГ должны получать антигипертензивные препараты параллельно с мероприятиями по изменению ОЖ [208]. Они также последовательно рекомендуют назначать лекарственные препараты больным АГ 1-й степени, имеющим высокий ССР или ПООГ. Меньшая согласованность существует в вопросе о необходимости назначения антигипертензивных средств пациентам с 1-й степенью АГ и низким/умеренным ССР, пожилым пациентам с АГ 1-й степени (>60 лет), а также о целесообразности назначения лекарственных препаратов при высоком нормальном АД [17, 209, 210]. Такая неуверенность обусловлена тем, что пациенты с низким риском, высоким нормальным АД и 1-й степенью АГ редко принимают участие в РКИ, как и пожилые пациенты. Во все РКИ включают пациентов, имеющих как минимум 2-ю степень АГ. В настоящее время появились новые данные, касающиеся этой важной сферы, что обсуждается ниже.

7.2.2. Лекарственная терапия пациентов с АГ 1-й степени и низким/умеренным ССР

Недавно опубликованные метаанализы продемонстрировали существенное уменьшение риска развития ССС и смертности у пациентов с АГ 1-й степени на фоне проводимого лечения [8, 201, 211]. Однако в первый из этих анализов было включено большое число пациентов, у которых имелась АГ 1-й степени на фоне лечения, соответственно, имеется вероятность, что исходно у них имелись более высокие показатели АД. Более того, у многих больных имелся СД и, следовательно, высокий ССР [211]. Второй метаанализ, ограниченный РКИ, выполненными у пациентов с АГ 1-й степени с низким/умеренным риском (5 РКИ, 8974 больных), продемонстрировал существенное уменьшение числа основных ССС на фоне антигипертензивного лечения (комбинированный риск инсультов и ИБС снизился на 34%, а общая смертность — на 19% при снижении САД на ~7 мм рт.ст.) [8]. Третий анализ выявил благоприятные эффекты снижения АД в отношении уменьшения риска смерти и ССС у пациентов с исходным АД 140/90 мм рт.ст. и выше, но не тогда, когда исходное АД было ниже этих значений [201]. Эти данные были подтверждены результатами анализа подгруппы исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation), выявившего значимое (27%) уменьшение основных ССС у больных с промежуточным ССР и исходным значением САД, соответствующим 1-й степени АГ (>143,5 мм рт.ст., в среднем 154 мм рт.ст.), при снижении САД в среднем на 6 мм рт.ст. [212].

Основываясь на этих новых данных, группа разработчиков рекомендует, чтобы советы по изменению ОЖ сопровождалась назначением антигипертензивных препаратов у больных с АГ 1-й степенью и низким/умеренным ССР.

7.2.3. Начало антигипертензивной лекарственной терапии у пожилых пациентов с АГ 1-й степени

Обсуждение проблем лечения “пожилых” и “очень пожилых” пациентов осложняется различиями в определениях “пожилого” и “очень пожилого” возраста, используемых в РКИ. Так, в ранних исследованиях пожилой возраст определялся как >60 лет, затем как 65, 70 и наконец, 75 [51] или 80 лет [213] в более поздних исследованиях. Хронологический возраст недостаточно коррелирует с биологическим, не учитывая общего состояния здоровья и потребности в постоянном уходе, которые оказывают влияние на переносимость лекарственной терапии. В настоящих рекомендациях “пожилой возраст” определяется как ≥65 лет, а “очень пожилой” — как ≥80 лет. В предыдущих Рекомендациях отмечается [17], что все имеющиеся доказательства снижения риска ССС у пожилых пациентов были получены у больных с исходным уровнем САД ≥160 мм рт.ст., и что этим больным необходимо назначать лекарственную антигипертензивную терапию [210, 214].

Несомненно, существуют РКИ, продемонстрировавшие благоприятный эффект снижения АД у пожилых больных с более низкими исходными значениями САД, однако эти пациенты обычно уже получали антигипертензивную терапию, поэтому их нельзя отнести к группе АГ 1-й степени. Это положение относится и к недавно опубликованным результатам исследования SPRINT, в котором принимала участие когорта пациентов старше 75 лет, в которой более интенсивное снижение АД ассоциировалось с уменьшением риска основных ССС и смертности [51, 215]. Однако в большинстве РКИ, продемонстрировавших протективный эффект антигипертензивной лекарственной терапии на СС исходы при АГ 1-й степени, были хорошо представлены пожилые пациенты. Эти данные подтверждаются и результатами недавно опубликованного исследования HOPE-3, которое продемонстрировало положительные эффекты снижения АД на СС исходы у больных, имевших средний возраст ~66 лет, у многих из которых выявлена 1-я степень АГ (САД >143 мм рт.ст., среднее — 154 мм рт.ст.), и из которых лишь 22% ранее получали лечение [212].

Существующие доказательства свидетельствуют о том, что пожилым пациентам (>65 лет, включая и больных старше 80 лет) следует рекомендовать антигипертензивную терапию, если их САД ≥160 мм рт.ст. В настоящее время имеются основания начинать антигипертензивное лечение пожилых больных (>65 лет, но не >80 лет) при более низких значениях

АД (т.е. при АГ 1-й степени, САД =140-159 мм рт.ст.) [201]. Антигипертензивные препараты не должны отменяться по причине возраста пациентов. Доказано, что отмена антигипертензивной терапии приводит к существенному повышению ССР. Это было подтверждено на примере недавно проведенного анализа в подгруппе пожилых больных, принимавших участие в исследовании HYVET (Hypertension in the Very Elderly) [213], свидетельствующего о том, что среди пациентов ≥ 80 лет наиболее значимое снижение ССР наблюдалось в группе продолжавших терапии по сравнению с теми, кто прекратил лечение [216]. Как уже отмечалось, эти рекомендации относятся к независимым пожилым пациентам, поскольку физически или умственно ослабленные больные, а также находящиеся в домах ухода больные исключались из большинства РКИ [214]. Дальнейшие детали лечения пожилых и очень пожилых больных АГ приведены в Разделе 8.8.

7.2.4. Начало антигипертензивной лекарственной терапии у пациентов с высоким нормальным АД

Согласно предыдущим Рекомендациям (2013) [17], считалось нецелесообразным начинать антигипертензивную терапию лицам с высоким нормальным АД, относящимся к группам низкого/умеренного риска. Данные рекомендации основаны на новых доказательствах:

(1) Во всех РКИ (включая SPRINT) [51] и метаанализах [2], в которых было продемонстрировано уменьшение частоты основных нежелательных событий на фоне снижения “исходного АД”, находящегося в пределах высоких нормальных значений, “исходное АД” обычно оценивали на фоне проводимого лечения. Следовательно, в этих исследованиях не удалось получить подтверждение необходимости начинать терапию пациентам без АГ [8].

(2) В исследовании HOPE-3 [212], в котором лишь 22% пациентов с умеренным ССР получали антигипертензивную терапию, было показано, что антигипертензивное лечение не способствовало уменьшению риска основных ССС в группе больных с показателями САД, соответствующими высоким нормальным значениям.

(3) Метаанализ 13 РКИ или подгрупп РКИ (включавших 21128 пациентов) не выявил влияния снижения АД, находящегося в пределах высоких нормальных значений, на частоту каких-либо ССС у пациентов низкого/умеренного риска [217].

(4) Другой недавно опубликованный анализ, включавший данные пациентов с высоким нормальным АД, продемонстрировал, что первичная превентивная антигипертензивная терапия ассоциировалась со снижением риска смерти и развития ССЗ только тогда, когда исходное САД составляло 140 мм рт.ст. или выше, а при более низких значениях АД

(т.е. при высоком нормальном АД $< 140/90$ мм рт.ст.) лечение не ассоциировалось с какой-либо эффективностью первичной профилактики [201].

(5) Ситуация может быть иной в группе пациентов очень высокого риска с высоким нормальным АД и диагностированным ССЗ. В метаанализе 10 РКИ или подгрупп РКИ, в которые включали пациентов с высоким или очень высоким ССР, преимущественно с установленными ССЗ и высоким нормальным АД, по поводу которого не назначалась терапия ($n=26863$), антигипертензивное лечение, приведшее к снижению АД на 4 мм рт.ст., способствовало уменьшению риска инсультов, но не других ССС [217]. В другом анализе исследований, включавших пациентов с ИБС и средним САД 138 мм рт.ст., антигипертензивная терапия ассоциировалась со снижением риска основных ССС (относительный риск 0,90; 95% доверительный интервал 0,84-0,97), но не способствовала улучшению выживаемости (относительный риск 0,98; 95% доверительный интервал 0,89-1,07) [201]. Таким образом, доказательства благоприятных эффектов терапии пациентов с высоким нормальным АД неубедительны, и в настоящее время ограничиваются, по-видимому, группами очень высокого ССР и больных ССЗ, особенно ИБС.

Мы рекомендуем пациентам с высоким нормальным АД, относящимся к группам низкого/умеренного риска, выполнять консультации по модификации ОЖ, поскольку эти мероприятия способствуют снижению риска прогрессирования АГ и могут приводить к снижению ССР. Этим пациентам не следует начинать антигипертензивную лекарственную терапию. Тем не менее, учитывая результаты исследования HOPE-3, лекарственная терапия может оказаться целесообразной в этой группе больных, если показатели их АД остаются близкими к пороговому уровню 140/90 мм рт.ст., несмотря на длительные попытки контролировать АД с помощью немедикаментозных методов.

Назначение антигипертензивных препаратов может быть целесообразно пациентам с высоким нормальным АД и установленным ССЗ, особенно ИБС. В этой группе больных может быть достаточно монотерапии.

7.2.5. Должен ли выбор антигипертензивной лекарственной терапии быть основан на показателях АД или на уровне общего ССР?

Два недавно опубликованных метаанализа РКИ [8, 218] продемонстрировали, что когда данные о снижении АД стратифицируются в соответствии с ССР, относительное снижение риска не отличается в разных странах; при этом очевидно, что снижение абсолютного риска возрастает по мере увеличения исходного уровня риска. На основании этих данных была сформулирована гипотеза, что антиги-

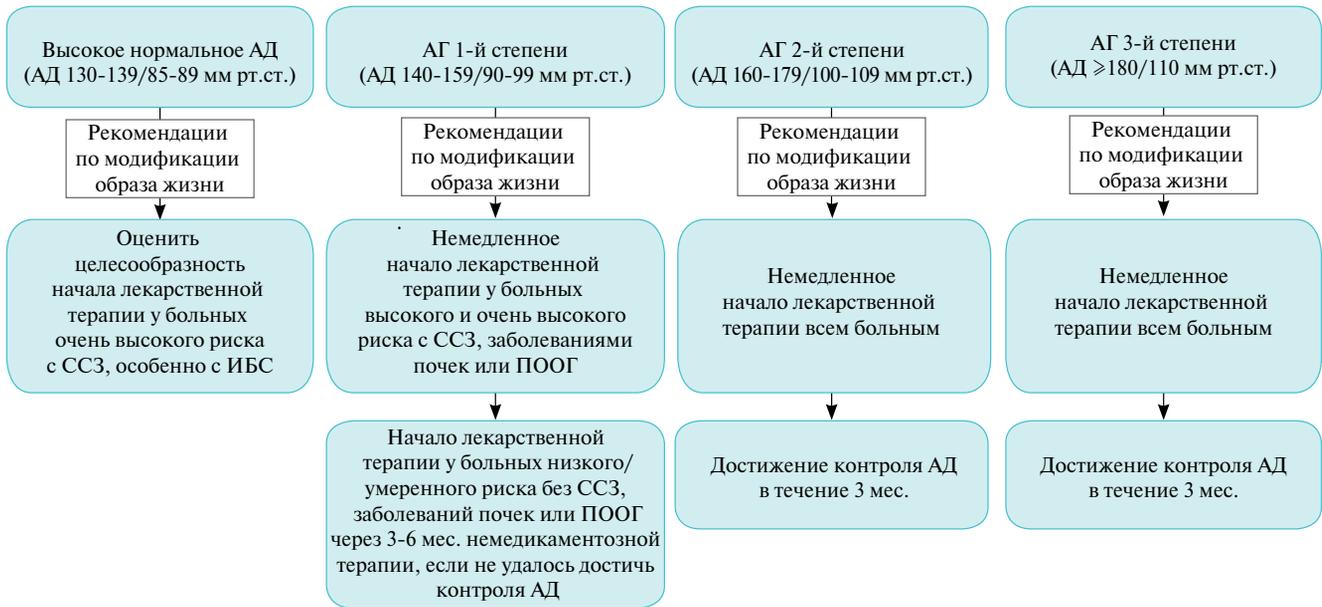


Рис. 3. Начало антигипертензивной терапии (модификация ОЖ и лекарственные препараты) при различных значениях офисного АД.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОЖ — образ жизни, ПООГ — поражение органов, обусловленное артериальной гипертензией, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Таблица 19

Показания к началу антигипертензивной терапии по данным офисного АД

Возраст	Пороговое значение САД (мм рт.ст.)					Пороговое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)
	АГ	+Диабет	+ХБП	+ИБС	+Инсульт/ТИА	
18-65 лет	≥140	≥140	≥140	≥140 ^а	≥140 ^а	≥90
65-79 лет	≥140	≥140	≥140	≥140 ^а	≥140 ^а	≥90
80 лет	≥160	≥160	≥160	≥160	≥160	≥90
Пороговое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)	≥90	≥90	≥90	≥90	≥90	

Примечание: ^а — лечение может быть рекомендовано больным высокого риска с высоким-нормальным САД (т. е. САД 130-140 мм рт.ст.).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

пертензивная терапия должна быть основана на степени ССР и быть направлена, в первую очередь, на группы пациентов с максимальным риском, вне зависимости от уровня их АД [218]. Однако недавно было показано, что, несмотря на то, что у пациентов с высоким и очень высоким ССР наблюдается максимальное снижение абсолютного риска неблагоприятных исходов на фоне антигипертензивной терапии, у них выявляется самый высокий резидуальный риск, т.е. проводимое лечение оказывает свое протективное действие не в полной мере [8]. По нашему мнению, эти данные свидетельствуют в пользу необходимости начинать более раннее лечение, когда уровень САД или ДАД составляет >140/90 мм рт.ст., а пациенты относятся к категории низкого или умеренного риска, для предупреждения развития ПООГ, а также в связи с тем, что поздно начатая терапия, основанная только на оценке ССР, нередко оказывается недостаточно эффективной (резидуальный риск). Наиболее эффективной стра-

тегией, направленной на уменьшение риска, является профилактика развития клинической ситуации, характеризующейся высоким ССР, с помощью максимально раннего вмешательства. Оценка ССР — ключевая позиция стратегии лечения, декларируемая данными рекомендациями, поскольку у больных АГ нередко выявляется несколько ФР одновременно, что требует назначения сопутствующей терапии (например, статинов, антиагрегантов и т.п., см. Раздел 9) для уменьшения ССР. Мы делаем вывод, что в целом решение о назначении антигипертензивной терапии не должно быть основано только на оценке ССР, поскольку даже у пациентов с самым высоким риском (с установленным ССЗ) при исходном уровне АД менее 140/90 мм рт.ст. эффективность антигипертензивного лечения является, в лучшем случае, пограничной, и наиболее отчетливо проявляется у пациентов с ИБС с АД, находящемся на верхней границе высоко-нормальных значений [201].

7.2.6. Начало антигипертензивной лекарственной терапии

Больным АГ 2-й или 3-й степеней рекомендуется начинать антигипертензивную лекарственную терапию параллельно с немедикаментозными методами лечения. У пациентов с АГ 1-й степени и высоким риском или ПООГ также следует одновременно начинать мероприятия по изменению ОЖ и лекарственную терапию. Больным АГ 1-й степени, не относящимся к категории высокого риска, антигипертензивную лекарственную терапию следует назначать через 3-6 мес., если не удастся достичь снижения АД немедикаментозными методами (рис. 3). Рекомендуемые пороговые уровни АД для начала антигипертензивной лекарственной терапии приведены в таблице 19.

Показания к антигипертензивной терапии на основании оценки офисного АД

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Быстрое начало антигипертензивной лекарственной терапии показано больным АГ 2-й или 3-й степеней при любом уровне ССР, одновременно с рекомендациями по модификации ОЖ [2, 8].	I	A
Больным АГ 1-й степени: – Рекомендуется проводить мероприятия по модификации ОЖ с целью нормализации АД ^с [219]. – Больным АГ 1-й степени, относящимся к категориям низкого/умеренного риска без признаков ПООГ, рекомендуется начинать антигипертензивную лекарственную терапию в том случае, если у них сохраняется повышенное АД, несмотря на мероприятия по модификации ОЖ [211, 212]. – Больным АГ 1-й степени, относящимся к категории высокого риска, или при наличии ПООГ, рекомендуется быстрое начало антигипертензивной лекарственной терапии параллельно с рекомендациями по модификации ОЖ [211, 212].	II	B
Пожилым пациентам с АГ (даже в возрасте >80 лет), находящимся в удовлетворительном общем состоянии, рекомендуется антигипертензивная лекарственная терапия и мероприятия по изменению ОЖ при уровне САД ≥160 мм рт.ст. [210, 220, 221].	I	A
Антигипертензивная лекарственная терапия и модификация ОЖ рекомендуются пожилым пациентам, находящимся в удовлетворительном общем состоянии (>65 лет, но не >80 лет), если их САД соответствует показателям АГ 1-й степени (140-159 мм рт.ст.) при хорошей переносимости такой терапии [212].	I	A
Антигипертензивная терапия может назначаться пожилым пациентам с ослабленным здоровьем при хорошей переносимости [215].	IIb	B
Не рекомендуется отменять антигипертензивную лекарственную терапию по причине пожилого возраста больного, даже по достижении им возраста ≥80 лет, при условии, что эта терапия хорошо переносится [213].	III	A

Больным с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт.ст.): – Рекомендуется модификация ОЖ [17, 35]. – Может быть рекомендована лекарственная терапия при очень высоком уровне ССР вследствие наличия ССЗ, особенно ИБС [217].	I	A
	IIb	A

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — больным АГ 1-й степени, относящимся к категориям низкого/умеренного риска, назначению лекарственной терапии может предшествовать длительный период модификации ОЖ с целью определения, может ли такой подход нормализовать АД. Длительность времени модификации ОЖ будет зависеть от уровня АД в пределах 1-й степени, т.е. удачное достижение контроля АД только за счет модификации ОЖ и возможности значительного изменения ОЖ у отдельных больных.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОЖ — образ жизни, ПООГ — поражение органов, обусловленное гипертензией, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск.

7.3. Целевые уровни артериального давления

7.3.1. Новая доказательная база, касающаяся целевых уровней САД и ДАД

В Рекомендациях ЕОК/ЕОАГ 2013г [17] был установлен целевой уровень АД при лечении АГ <140/90 мм рт.ст., вне зависимости от наличия сопутствующих заболеваний или уровня ССР. В Рекомендациях особо подчеркивалось, что данные, полученные в РКИ, метаанализах и анализе крупных РКИ, не подтвердили наличия дополнительного положительного эффекта на фоне снижения АД <130/80 мм рт.ст. С тех пор были получены новые данные *post hoc* анализа результатов крупных РКИ, оценивавших прогноз пациентов с высоким ССР [222-224], регистров, а также, что наиболее важно, недавно завершившихся РКИ и метаанализов всех доступных РКИ. По данным регистров и ретроспективного анализа РКИ, в сравнении с тагетным САД между 130 мм рт.ст. и 139 мм рт.ст., снижение САД до значений <130 мм рт.ст. в целом не ассоциировалось с дополнительным положительным влиянием на основные ССС, за исключением некоторого уменьшения числа инсультов. При этом дальнейшее снижение САД до <120 мм рт.ст. приводило к увеличению частоты ССС и смерти.

В исследовании SPRINT сравнивали два целевых уровня АД (<140 и <120 мм рт.ст.) более чем у 9000 больных с высоким ССР, однако из числа участников исследования были исключены пациенты с диабетом и инсультом в анамнезе. Более интенсивное снижение АД (достигнутый уровень САД составил 121 мм рт.ст. по сравнению с 136 мм рт.ст.) ассоциировалось со снижением частоты основных ССС на 25%, а смерти от всех причин — на 27% (не было выявлено различий в частоте инсультов или инфарктов) [51]. Эти данные однозначно свидетельствуют в пользу более интенсивной стратегии, направленной на снижение АД, у пациентов высокого риска. Однако нет

возможности использовать результаты данного РКИ в отношении оптимального уровня целевого АД, поскольку метод измерения АД, использованный в исследовании SPRINT (измерение офисного АД без присутствия медицинского персонала), никогда ранее не применялся в РКИ, результаты которых составили доказательную базу, касающуюся лечения АГ [225]. Это обусловлено тем, что автоматизированное измерение офисного АД без присутствия медицинского персонала приводит к более низким показателям, по сравнению с обычным методом измерения АД, вследствие устранения эффекта “белого халата” [52, 54]. В связи с этим, было сделано предположение, что показатели АД, выявленные в исследовании SPRINT, коррелируют с показателями, полученными при обычном измерении САД, соответствующими значениям 130-140 и 140-150 мм рт.ст. в группах с более и менее интенсивным контролем АД, соответственно.

Новая информация относительно целевых значений САД и ДАД при проведении лекарственной терапии была получена в двух недавних метаанализах РКИ. В первом из этих метаанализов достигнутый уровень САД был стратифицирован в соответствии с тремя целевыми пределами (149-140 мм рт.ст., 139-130 мм рт.ст. и <130 мм рт.ст.) [226]. Снижение САД до <140 мм рт.ст. способствовало снижению относительного риска всех ССС (включая смертность); аналогичный положительный эффект наблюдался при снижении САД до <130 мм рт.ст. (в среднем 126 мм рт.ст.). Важно, что последнее было справедливым и в том случае, если САД в группе сравнения находилось в пределах 130-139 мм рт.ст. Стратификация данных РКИ в зависимости от уровня, достигнутого ДАД до значений 89-80 мм рт.ст. или <80 мм рт.ст. также продемонстрировала снижение частоты всех типов ССС по сравнению с более высокими значениями ДАД [226].

Результаты второго метаанализа, который включал и исследование SPRINT [2], показали, что снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. способствовало уменьшению частоты основных ССС и смерти при исходном уровне САД от >160 мм рт.ст. до 130-139 мм рт.ст., подтверждая тем самым положительный эффект снижения САД до значений <130 мм рт.ст. Более того, положительный эффект снижения САД на 10 мм рт.ст. был выявлен и у пациентов с исходными показателями САД <130 мм рт.ст., т.е. при достижении уровней <120 мм рт.ст. Однако в этих подгруппах было значительно меньшее число пациентов, и на полученные результаты существенно повлияли необычно низкие значения АД, полученные в исследовании SPRINT благодаря используемому методу измерения АД (см. выше). Важно, что в данном метаанализе был продемонстрирован положительный эффект снижения АД во всех группах риска, включая больных с диагностированными ССЗ,

инсультами, диабетом и ХБП, а также в отсутствие этих заболеваний.

Наконец, в первом метаанализе [226] положительный эффект снижения АД прогрессивно уменьшался при понижении целевого значения АД. Более того, дополнительный метаанализ той же самой группы показал, что отмена терапии из-за развития побочных эффектов, связанных с лечением, требовалась значительно чаще в подгруппе с более низкими целевыми уровнями АД [227]. Таким образом, стремление к более интенсивному снижению АД у всех пациентов должно рассматриваться с учетом увеличения частоты случаев прекращения лечения из-за развития нежелательных явлений, которое нивелирует, частично или полностью, небольшое дополнительное снижение ССР.

Устанавливая целевые значения АД, следует учитывать, что в настоящее время менее 50% больных, получающих антигипертензивную терапию, достигают показателей офисного САД <140 мм рт.ст. [11, 12]. Это основная проблема при обсуждении вопроса о профилактике ССР среди миллионов людей во всем мире.

Мы рекомендуем при назначении антигипертензивных препаратов в качестве первого целевого уровня использовать значения АД <140/90 мм рт.ст. для всех пациентов. При условии, что лечение хорошо переносится, целевыми значениями АД у пациентов, получающих лечение, следует считать показатель 130/80 мм рт.ст. или ниже у большинства больных, хотя для некоторых групп доказательная база недостаточно убедительна. Для пожилых пациентов (>65 лет) целевой уровень САД должен находиться в пределах между 130 и 140 мм рт.ст., а ДАД — <80 мм рт.ст. У больных, получающих лечение, значение САД не должно быть ниже 120 мм рт.ст.

Важно указывать нижний предел целевого АД, поскольку нижняя граница безопасности имеет большее значение, когда целевой уровень АД находится в пределах низких значений. Более того, в целом, когда САД снижали до значений <120 мм рт.ст. у пациентов, участвовавших в РКИ (обычно пожилые больные и пациенты высокого риска, часто с сопутствующими заболеваниями и ССЗ), риск нежелательных явлений превышал положительные эффекты [222].

7.3.2. Целевые значения АД в отдельных группах больных АГ

7.3.2.1. Сахарный диабет

РКИ, выполненные у больных СД типа 1, показали, что терапия, направленная на снижение АД, оказывает ренопротективный эффект [228], однако поскольку это были больные молодого возраста, результаты ранее проведенных РКИ не могут быть использованы для изучения СС исходов и установления оптимальных целевых значений АД.

Наоборот, было проведено много РКИ антигипертензивной терапии, проводимой либо исключительно в группе пациентов с СД типа 2, либо клинические исследования, проводимые у больных АГ, включали большую когорту пациентов с СД 2-го типа [2]. Большинство из этих РКИ показали, что снижение АД до значений <140/85 мм рт.ст. оказывает положительное действие у пациентов с АГ и СД типа 2. Однако непонятно, ассоциируется ли дальнейшее снижение АД с увеличением эффективности. Имеющаяся доказательная база может быть суммирована следующим образом:

1. Большое РКИ, выполненное у пациентов с СД типа 2, показало, что снижение САД до значений <135 мм рт.ст. по сравнению с показателями ~140 мм рт.ст. ассоциировалось со значительным снижением СС и общей смертности [229].

2. Данные, полученные в другом крупном РКИ у больных СД типа 2, продемонстрировали, что по сравнению с показателем САД на фоне терапии ~135 мм рт.ст. дальнейшее снижение САД до 121 мм рт.ст. не способствовало снижению общей и СС смертности, но приводило к значительному уменьшению риска инсульта [230].

3. В недавно опубликованном метаанализе было выявлено, что наибольший благоприятный эффект снижения АД достигается при высоком целевом значении САД (<150 мм рт.ст., но не <140 мм рт.ст.) [231]. Однако в другом метаанализе показано, что у больных СД типа 2 именно снижение САД до значений <140 мм рт.ст. ассоциировалось с уменьшением числа основных ССС [1, 232–234].

4. На основании двух других метаанализов сделан вывод о том, что общее благоприятное действие снижения АД у пациентов с СД типа 2 (в отличие от больных без диабета) в существенной мере нивелируется, когда АД оказывается <130/80 мм рт.ст. [1, 235], за исключением дальнейшего уменьшения риска инсульта.

5. Аналогичное действие в отношении предупреждения инсультов было обнаружено при проведении ретроспективного анализа результатов исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). Кроме того, повторный анализ данных исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [230], выполненный после устранения влияния интенсивного снижения уровня глюкозы и ограничения анализа только эффектами антигипертензивной терапии, выявил, что общее снижение числа ССС было достигнуто на фоне интенсивного снижения САД до показателей <130 мм рт.ст. [236].

6. Дальнейший анализ результатов исследования ACCORD показал, что снижение САД до значений <120 мм рт.ст. ассоциировалось с увеличением риска основных ССС [236].

7. Что касается ДАД, ранее опубликованные данные свидетельствуют о положительном влиянии на основные ССС снижения ДАД до значений <85 мм рт.ст. [237, 238]. Позже в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation) [229] было выявлено положительное влияние на СС исходы при достижении уровня ДАД 75 мм рт.ст. Эти данные соответствуют результатам метаанализа, приведенным выше, что снижение ДАД до уровней <80 мм рт.ст. является безопасным и эффективным у больных СД типа 2.

Таким образом, у пациентов с СД, получающим антигипертензивную лекарственную терапию, целевые значения офисного САД должны быть 130 мм рт.ст. [229], а при хорошей переносимости — ниже. У пожилых пациентов (>65 лет) целевое САД составляет 130–140 мм рт.ст. [213] при условии хорошей переносимости. САД не должно быть ниже 120 мм рт.ст., а ДАД следует снижать менее 80 мм рт.ст. Следует обращать внимание на поддержание достигнутого контроля АД, поскольку межвизитная вариабельность АД ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ и почечных заболеваний. Также было показано, что протективное действие в отношении СС системы увеличивается, когда контроль АД сопровождается минимальной межвизитной вариабельностью [239–241].

7.3.2.2. Пожилые пациенты

Определение “пожилого возраста” является сложной задачей. Поскольку происходит старение населения, существует все большая разница между хронологическим возрастом больных и их функциональным статусом, который варьирует от хорошего общего состояния, активности и независимости до общего плохого состояния здоровья и зависимости от помощи окружающих. Ожидаемые положительные эффекты/потенциальные риски проводимой антигипертензивной терапии у пожилых больных будут зависеть от переносимости лечения, общего состояния их здоровья и функционального статуса. Для этих целей в данных рекомендациях “пожилой возраст” определен как ≥65 лет.

В Рекомендациях 2013г целевой уровень САД был установлен в пределах 140–150 мм рт.ст., поскольку именно такие показатели САД были достигнуты в большинстве исследований, оценивавших прогноз и продемонстрировавших благоприятное влияние антигипертензивной терапии в данной группе пациентов. Аналогичный целевой уровень был установлен и в исследовании HYVET, в котором снижение САД до значений <150 мм рт.ст. (в среднем до 144 мм рт.ст.) у очень пожилых пациентов (старше 80 лет) было ассоциировано со значительным уменьшением риска смертности, фатальных инсультов и СН, хотя в данном исследовании подчеркивалось, что “очень пожи-

лые больные” были активны и независимы от помощи окружающих [213]. Результаты более поздних исследований свидетельствуют о необходимости установить более низкие целевые значения САД для пожилых пациентов (65 лет и старше):

(1) По данным исследования SPRINT, в котором участвовало большое число пациентов старше 75 лет (n=2636), было показано, что более интенсивное снижение АД (среднее достигнутое АД =124/62 мм рт.ст.) сопровождалось существенным уменьшением риска основных ССС, СН и общей смертности (примерно на 30% для всех показателей), чем стандартная антигипертензивная терапия (среднее достигнутое АД =135/67 мм рт.ст.) [215]. Как было отмечено выше, метод измерения АД, использованный в исследовании SPRINT, показал значения ниже, чем те, которые были получены обычным способом измерения офисного АД [225, 242]. Уровень САД 124 мм рт.ст., достигнутый в исследовании SPRINT, вероятно, соответствует значениям офисного САД при стандартном измерении 130-139 мм рт.ст.

(2) Хотя в исследование HYVET и большинство других РКИ, проводимых у пожилых больных, включали самостоятельных пациентов с относительно хорошим общим состоянием здоровья, по данным исследования SPRINT положительное влияние более интенсивного антигипертензивного лечения может проявляться и у пациентов с менее хорошим функциональным статусом, которые соответствовали критериям включения [215].

Основываясь на новых данных, можно предположить, что целевые значения, предложенные предыдущими рекомендациями, слишком консервативны для большинства пожилых и очень пожилых пациентов, особенно для больных с хорошим общим состоянием здоровья. Соответственно, мы рекомендуем снижать АД у пожилых пациентов, получающих антигипертензивную терапию, до значений <140/80 мм рт.ст., но САД не должно быть ниже 130 мм рт.ст. Важно контролировать общее состояние пациентов на фоне снижения АД, поскольку риск нежелательных событий (например, падений, приводящих к травмам) выше у пожилых больных в реальной жизни, чем при участии РКИ, обеспечивающих тщательное наблюдение. Другие детали, касающиеся подходов к терапии пожилых пациентов, обсуждаются в Разделе 8.8.

7.3.2.3. Целевые значения офисного, амбулаторного и домашнего АД

Ни одно из РКИ, оценивавших прогноз, не использовало данные СМАД или ДМАД для контроля терапии АГ. Поэтому целевые значения СМАД и ДМАД основаны на результатах обсервационных данных, а не на данных РКИ. Хотя мы не приводим формальные целевые значения для СМАД и ДМАД, следует учитывать, что:

(1) В популяционных исследованиях разница между офисными и внеофисными показателями АД уменьшается по мере снижения офисного АД, при достижении значений около 115-120/70 мм рт.ст. показатели офисного и внеофисного АД примерно одинаковы [54].

(2) Аналогичная тенденция была продемонстрирована и в группе больных, получающих лечение [243], у которых разница между офисным и “амбулаторным” АД уменьшалась и практически исчезала при значениях САД 120 мм рт.ст.

(3) У пациентов, получающих терапию, целевое значение САД 130 мм рт.ст. может соответствовать несколько меньшему показателю среднего 24-часового АД, т.е. приблизительно 125 мм рт.ст.

(4) Хотя в настоящее время нет доступной доказательной базы, целевое значение “домашнего” АД, эквивалентное офисному значению САД 130 мм рт.ст., должно, вероятно, тоже соответствовать приблизительно 130 мм рт.ст.

Целевые значения офисного АД при проведении антигипертензивной терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов, а при условии хорошей переносимости терапии у большинства больных, получающих лечение, снижать АД до целевого уровня <130/80 мм рт.ст. или ниже [2, 8].	I	A
Большинству пациентов моложе 65 лет, получающих антигипертензивную терапию, рекомендуется снижать САД до значений 120-129 мм рт.ст. ^c [2, 215, 229].	I	A
Пожилым пациентам (>65 лет), получающим антигипертензивную терапию, рекомендуется: – Снижать САД до целевых значений 130-139 мм рт.ст. [2, 235, 244]. – Тщательно мониторировать развитие нежелательных явлений. – Такие целевые значения АД рекомендованы вне зависимости от уровня ССР и вне зависимости от наличия ССЗ [2, 8].	I	A
	I	C
	I	A
Целевыми значениями ДАД следует считать уровень <80 мм рт.ст. у всех пациентов с АГ вне зависимости от уровня риска и наличия сопутствующих заболеваний [226, 235].	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — мало доказательств получено для этого у пациентов с низким-умеренным риском.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

7.4. Лечение артериальной гипертензии

7.4.1. Изменение ОЖ

Выбор здорового ОЖ может предупредить или замедлить развитие АГ и уменьшить ССР [17, 35].

Эффективные мероприятия по модификации ОЖ могут быть достаточными для того, чтобы отсрочить или предупредить необходимость назначения лекарственной терапии у пациентов с 1-й степенью АГ. Они также способны усилить эффективность антигипертензивных препаратов, однако они не должны влиять на решение о назначении лекарственной терапии пациентам с ПООГ или с высоким ССР. Основным недостатком мероприятий по изменению ОЖ является низкая приверженность к нему с течением времени [245, 246]. Рекомендуемые меры по изменению ОЖ, которые достоверно снижают АД, включают ограничение употребления соли и алкоголя, высокое потребление овощей и фруктов, снижение массы тела и поддержание идеального веса, а также регулярные физические нагрузки [17]. Кроме того, курение табака обладает острым пролонгированным прессорным действием, которое может приводить к повышению АД в дневное время, однако прекращение курения и другие мероприятия по изменению ОЖ оказывают также и другие существенные эффекты, помимо снижения АД (например, в отношении профилактики онкологических заболеваний) [35].

7.4.2. Ограничение употребления соли

Существуют доказательства, свидетельствующие о существовании причинной связи между употреблением соли и уровнем АД, и чрезмерное употребление соли (>5 г натрия в день, т.е. одной чайной ложки соли) ассоциируется с развитием прессорного эффекта и увеличением распространенности АГ, и повышением АД с возрастом [247]. Напротив, ограничение употребления соли, по данным многочисленных исследований, оказывает антигипертензивное действие. Недавно опубликованный метаанализ этих исследований продемонстрировал, что уменьшение употребления натрия на 1,75 г/сут. (4,4 г соли в сут.) ассоциируется со снижением САД/ДАД на 4,2/2,1 мм рт.ст., при этом у больных АГ этот эффект выражен в еще большей степени (-5,4/2,8 мм рт.ст.) [248]. Положительный эффект ограничения употребления соли на уровень АД уменьшается с течением времени, главным образом, из-за низкой приверженности к диете. Антигипертензивный эффект ограничения употребления соли в большей степени выражен у представителей чернокожей расы, у пожилых пациентов и у больных с диабетом, метаболическим синдромом и ХБП [249]. У пациентов, получающих антигипертензивную терапию, эффективное ограничение употребления соли может способствовать уменьшению числа или дозы лекарственных препаратов, необходимых для контроля АД [250, 251].

Остается неясным, влияет ли ограничение употребления соли с пищей на развитие ССЗ [252-255]. В проспективных когортных исследованиях описано

увеличение риска смертности и ССЗ на фоне высокого употребления соли. Однако в них же было выявлено, что уменьшение употребления соли ниже определенного уровня (около 3 г соли в сут.) способствовало дальнейшему снижению АД, но парадоксально ассоциировалось с увеличением риска общей и СС смертности, как в общей популяции, так и среди больных АГ, что дает возможность предположить существование феномена J-кривой [256]. Механизм такого очевидного возрастания риска при недостаточном употреблении соли непонятен и, возможно, ассоциируется с обратной причинностью. Данные эпидемиологических исследований не подтвердили, что очень низкое употребление соли может быть опасным [257]. Однако результаты нескольких исследований и метаанализов свидетельствуют о том, что уменьшение употребления соли с высокого до умеренного сопровождается более низким ССР [254, 255, 258]. До настоящего времени ни одно из РКИ не предоставило данных относительно оптимального количества соли, способствующего уменьшению риска ССЗ и смертности. Увеличение употребления калия ассоциируется со снижением АД и может оказывать протективный эффект, что может влиять на взаимосвязь между употреблением соли, уровнем АД и ССЗ [259].

В целом употребление натрия составляет примерно 3,5-5,5 г в сут. (что соответствует 9-12 г соли в сут.), это количество существенно различается между странами и даже между регионами одной страны. Мы рекомендуем уменьшать употребление натрия приблизительно до 2 г в сут. (что соответствует примерно 5 г соли в сут.) в общей популяции и стремиться к этому показателю у всех больных АГ. Эффективно ограничить употребление соли сложно, поскольку обычно сложно оценить, какая пища имеет высокое содержание соли. Следует советовать не досаливать пищу и избегать употребления продуктов с большим содержанием соли. Ограничение употребления соли в популяции является одной из приоритетных задач здравоохранения, однако эта мера требует координированных действий со стороны пищевой промышленности, правительства и общества, поскольку до 80% потребляемого количества соли содержится в готовых продуктах.

7.4.3. Ограничение употребления алкоголя

Существует доказанная положительная линейная зависимость между употреблением алкоголя, уровнем АД, распространенностью АГ и риском ССЗ. Неумеренное употребление алкоголя может оказывать выраженный прессорный эффект [17]. В исследовании PATHS (The Prevention and Treatment of Hypertension Study) оценивали влияние ограничения употребления алкоголя на уровень АД; в исследуемой группе был выявлен

несколько более низкий уровень АД (на 1,2/0,7 мм рт.ст.) по сравнению с контролем в конце 6-месячного периода [260]. По данным метаанализа, проводившего менделевскую рандомизацию 56 эпидемиологических исследований, продемонстрировано, что уменьшение употребления алкоголя, даже у лиц, употреблявших небольшое или умеренное количество, может оказать положительное влияние на ССС [261]. Мужчинам с АГ следует рекомендовать ограничить употребление алкоголя до 14 ед./нед., женщинам — до 8 ед. (1 ед. соответствует 125 мл вина или 250 мл пива). Также рекомендуется соблюдать в течение недели безалкогольные дни и избегать запоев [35].

7.4.4. Другие диетические рекомендации

Пациентам с АГ необходимо рекомендовать здоровую сбалансированную диету, содержащую овощи, свежие фрукты, молочные продукты с низким содержанием жиров, цельнозерновые продукты, рыбу и ненасыщенные жирные кислоты (особенно оливковое масло), с ограничением употребления мяса и насыщенных жирных кислот [262-264]. Средиземноморская диета соответствует многим из этих требований, а также включает небольшое количество алкоголя (в основном вино вместе с приемами пищи). Ряд исследований и метаанализов [262-265] продемонстрировали, что соблюдение средиземноморской диеты ассоциируется со снижением риска ССС и общей смертности. РКИ с участием пациентов высокого риска, соблюдавших средиземноморскую диету в течение 5 лет, выявило снижение ССР на 29% по сравнению с контрольной группой, соблюдавшей диету с низким содержанием жира, и риска инсультов — на 39% [265]. Соблюдение средиземноморской диеты также способствует существенному снижению амбулаторного АД, уровней глюкозы и липидов крови [266]. Соблюдение диеты должно сопровождаться другими мероприятиями по изменению ОЖ — физическими упражнениями и снижением массы тела [35].

Также было продемонстрировано, что острым прессорным эффектом обладает кофеин [267]. Тем не менее употребление кофе ассоциируется с положительным влиянием на СС систему, как было недавно показано в систематизированном обзоре проспективных когортных исследований, включавших более 1 млн пациентов, и проанализировавшем 36352 ССС [267]. Кроме того, употребление зеленого и черного чая также может оказывать незначительное, но статистически значимое антигипертензивное действие [268, 269].

Регулярное употребление сладких напитков приводит к прибавке веса, метаболического синдрома, СД 2 типа и повышению ССР. Употребление таких напитков должно быть ограничено [35].

Таким образом, соблюдение здоровой сбалансированной диеты может способствовать снижению АД и уменьшению ССР.

7.4.5. Снижение массы тела

Чрезмерная прибавка массы тела ассоциируется с развитием АГ, а ее нормализация способствует снижению АД [270]. По данным метаанализа среднее снижение САД и ДАД на фоне уменьшения массы тела на 5,1 кг составило 4,4 и 3,6 мм рт.ст., соответственно [271]. Как избыточная масса тела, так и ожирение ассоциируются с увеличением риска СС и общей смертности. Уменьшение массы тела рекомендуется больным АГ с избыточным весом и ожирением для контроля метаболических ФР, однако стабилизация веса может быть и разумной целью для многих. По данным Prospective Study Collaboration [272], уровень смертности минимален при значениях индекса массы тела (ИМТ) в пределах 22,5-25 кг/м², хотя согласно результатам недавно опубликованного метаанализа, самый низкий показатель смертности отмечается у лиц с избыточной массой тела [273, 274]. Хотя значение оптимального ИМТ не установлено, здоровым лицам рекомендуется поддерживать вес в пределах показателей ИМТ 20-25 кг/м² (у лиц моложе 60 лет, у пожилых людей этот показатель выше), а окружность талии в пределах <94 см для мужчин и <80 см для женщин для предупреждения развития АГ, а для больных АГ — для снижения АД [35]. Снижение веса также может способствовать повышению эффективности антигипертензивных препаратов и улучшению профиля факторов ССР. Подход к снижению массы тела должен быть мультидисциплинарным и включать консультации диетолога, регулярные физические упражнения и мотивационные консультации [35, 275]. Краткосрочные позитивные результаты чаще всего утрачиваются в отдаленном периоде. Снижению массы тела может способствовать прием лекарственных препаратов и, в большей степени, бариатрическая хирургия, которая при выраженном ожирении, вероятно, приводит к уменьшению ССР. Более детальная информация доступна в недавно опубликованных рекомендациях ЕОАГ и Европейской ассоциации по изучению ожирения [276].

7.4.6. Регулярные физические нагрузки

Физические нагрузки вызывают подъем АД, особенно САД, за которым следует кратковременное снижение АД ниже исходного уровня. По данным эпидемиологических исследований, регулярные аэробные физические упражнения могут быть эффективны как для предупреждения, так и для терапии АГ, а также для уменьшения ССР и смертности. Метаанализ РКИ, основанных на самооценке уровня физической активности пациентами, которые по этой

причине не были слепыми, продемонстрировал, что регулярные физические упражнения на выносливость, силовые упражнения, а также изометрические нагрузки способствовали снижению САД и ДАД в покое на 3,5/2,5, 1,8/3,2 и 10,9/6,2 мм рт.ст., соответственно, в общей популяции [277]. Именно тренировка выносливости способствует снижению АД в большей степени у больных АГ (8,3/5,2 мм рт.ст.). Регулярные физические упражнения меньшей интенсивности и продолжительности приводили к меньшему снижению АД, чем тренировки средней и высокой интенсивности, но ассоциировались со снижением смертности на 15% в когортных исследованиях [278, 279]. Согласно имеющимся данным, пациентам с АГ следует рекомендовать как минимум 30 мин умеренных динамических аэробных физических нагрузок (ходьба, бег, езда на велосипеде или плавание) 5-7 дней/нед. Выполнение силовых упражнений 2-3 раза/нед. также может быть рекомендовано. Для дополнительного эффекта здоровым лицам рекомендуется постепенное увеличение аэробных физических нагрузок средней интенсивности до 300 мин/нед. или высокой интенсивности — до 150 мин, или эквивалентная комбинация различных вариантов нагрузок [35]. Влияние изометрических нагрузок на АД и ССР не установлено [280].

7.4.7. Прекращение курения

Курение является важнейшим ФР ССЗ и онкологических заболеваний. Хотя распространенность курения снижается в большинстве европейских стран, особенно среди мужчин, оно все же достаточно распространено во многих регионах и возрастных группах и составляет в целом около 20-35% в Европе [281]. Существуют также доказательства того, что пассивное курение негативно влияет на состояние здоровья [282]. По данным СМАД показано, что как у здоровых лиц, так и у больных АГ, не получающих терапию, курение сопровождается более высокими цифрами АД в дневное время по сравнению с некурящими [283]. В то же время нет данных, свидетельствующих о влиянии хронического курения на офисные показатели АД [284], АД не снижается на фоне прекращения курения. В отношении общего вклада в развитие заболеваний курение уступает по значимости только АД, и прекращение курения, вероятно, является самой эффективной мерой по предотвращению ССЗ, включая инсульт, ИМ и заболевания периферических артерий [285, 286]. Таким образом, анамнез курения необходимо оценивать у всех пациентов, а курильщиков следует консультировать по вопросам прекращения курения.

Краткая консультация врача оказывает небольшой, но значимый эффект в 1-3% случаев [287]. Этот показатель можно улучшить с использованием фармакологических методов, при этом варениклин

и комбинация с никотинзамещающей терапией имеют преимущество перед бупропионом и изолированным назначением никотинзамещающей терапии [288]. По сравнению с плацебо, никотинзамещающая терапия и бупропион вдвое увеличивают вероятность прекращения курения, а назначение варениклина или комбинации с никотинзамещающей терапией повышают этот шанс втрое. Сочетание психологической поддержки с фармакотерапией увеличивают вероятность успеха до 70-100% по сравнению с краткой консультацией [289].

Мероприятия по модификации ОЖ у пациентов с АГ или высоким нормальным АД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется ограничение употребления соли до <5 г/сут. [248, 250, 255, 258].	I	A
Рекомендуется ограничение употребления алкоголя: – Менее 14 ед./нед. для мужчин. – Менее 8 ед./нед. для женщин [35].	I	A
Рекомендуется избегать запоев.	III	C
Рекомендуется увеличить употребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов и ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло); уменьшить употребление мяса; употребление молочных продуктов низкой жирности [262, 265].	I	A
Рекомендуется контролировать массу тела для предупреждения развития ожирения (ИМТ >30 кг/м ² или окружность талии >102 см у мужчин и >88 см у женщин), стремление к идеальному ИМТ (около 20-25 кг/м ²) и окружности талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин с целью снижения АД и уменьшения ССР [262, 271, 273, 290].	I	A
Рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 мин динамических упражнений умеренной интенсивности 5-7 дней/нед.) [262, 278, 279].	I	A
Рекомендуются прекращение курения, психологическая поддержка и выполнение программ по прекращению курения [286, 288, 291].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОЖ — образ жизни, ССР — сердечно-сосудистый риск.

7.5. Фармакологическая терапия артериальной гипертензии

7.5.1. Лекарственные препараты для лечения АГ

Большинству пациентов для достижения контроля АД в дополнение к мерам по изменению ОЖ требуется назначение лекарственной терапии. Предыдущие рекомендации приводили пять основных классов препаратов для лечения АГ: иАПФ, БРА, бета-адреноблокаторы (ББ), БКК и диуретики (тиазидные и тиазидоподобные диуретики, такие как хлорталидон и индапамид) на основании: (1) доказанной способности снижать АД, (2) доказательств, полученных на основании плацебо-контролируемых

Таблица 20

Возможные противопоказания к назначению отдельных групп антигипертензивных препаратов

Препараты	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Диуретики (тиазидные/тиазидоподобные, например, хлорталидон и индапамид)	– Подагра	– Метаболический синдром – Нарушение толерантности к глюкозе – Беременность – Гиперкальциемия – Гипокалиемия
Бета-адреноблокаторы	– Бронхиальная астма – Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени – Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	– Метаболический синдром – Нарушение толерантности к глюкозе – Спортсмены и физически активные лица
Кальциевые антагонисты (дигидропиридины)		– Тахикардии – Сердечная недостаточность (СН-нФВ, класс III-IV) – Предшествующий тяжелый отек нижних конечностей
Кальциевые антагонисты (верапамил, дилтиазем)	– Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени – Выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%) – Брадикардия (ЧСС <60 в мин)	– Запоры
иАПФ	– Беременность – Ангионевротический отек в анамнезе – Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) – Двусторонний стеноз почечных артерий	– Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию
БРА	– Беременность – Гиперкалиемия (уровень калия >5,5 ммоль/л) – Двусторонний стеноз почечных артерий	– Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию

Сокращения: БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, СН-нФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений.

исследований, свидетельствующих об их способности снижать частоту ССС; (3) доказательств, свидетельствующих о влиянии на общую СС заболеваемость и смертность, при этом положительное действие их применения основано прежде всего на их способности снижать АД. Эти выводы были подтверждены и недавно проведенными метаанализами [1, 2, 17, 292]. По данным этих метаанализов, имеются особенности влияния на прогноз некоторых препаратов (например, на фоне применения ББ реже наблюдается отказ от курения, а применение БКК в меньшей степени способствует предотвращению развития СН); тем не менее, в целом, общее влияние на СС исходы и смертность были одинаковы на фоне лечения всеми пятью классами препаратов. Соответственно, в настоящем документе рекомендуется использовать те же пять классов препаратов в качестве основы для антигипертензивной терапии. Существуют противопоказания к назначению каждого класса (табл. 20), а также ситуации, в которых предпочтение следует отдавать тому или иному классу, как обсуждается ниже. Имеются также данные, свидетельствующие о различиях длительности применения и частоты отмены того или иного класса препаратов [293, 294].

Другие классы препаратов в меньшей степени были изучены в РКИ или ассоциированы с большей

частотой побочных явлений (например, альфа-адреноблокаторы, препараты центрального действия и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР)). Эти средства используются в дополнение к антигипертензивной терапии при недостаточном контроле АД на фоне применения основных классов.

7.5.1.1. Блокаторы РАС (иАПФ и БРА)

Как иАПФ, так и БРА относятся к наиболее часто назначаемым классам антигипертензивных средств. Они обладают сходной эффективностью [295, 296], равно как и остальные основные классы антигипертензивных препаратов, в отношении влияния на СС исходы и смертность [2, 292]. Терапия БРА ассоциирована со значительно меньшей частотой отмены лечения по причине развития побочных эффектов, чем другие классы [297], этот показатель сопоставим с плацебо [294]. иАПФ не следует комбинировать с БРА для лечения АГ, поскольку такая комбинация не оказывает дополнительного протективного действия в отношении ССС, но способствует развитию большего числа нежелательных явлений со стороны почек [298, 299]. Двойная комбинация блокаторов РАС привела к досрочному прекращению одного из клинических исследований из-за побочных эффектов [291] при совместном назначении ингиби-

тора ренина, алискирена, с иАПФ или БРА больным СД. Эти результаты привели к прекращению изучения возможностей алискирена в качестве препарата для контроля АД.

Назначение как иАПФ, так и БРА способствует уменьшению альбуминурии в большей степени, чем применение других классов антигипертензивных препаратов, они также эффективно предупреждают прогрессирование диабетической и недиабетической ХБП [217]. По данным метаанализа, блокаторы РАС являются единственными представителями антигипертензивных препаратов, для которых имеется доказательная база относительно уменьшения риска развития терминальной почечной недостаточности [217].

иАПФ и БРА также обладают доказанной эффективностью в отношении предупреждения и обратного развития ПООГ, в том числе ГЛЖ и ремоделирования мелких артерий, на фоне соответствующего снижения АД [292]. Оба класса способствуют уменьшению частоты ФП, что вероятно, обусловлено улучшением функции ЛЖ и обратным его ремоделированием [292]. иАПФ и БРА также показаны после перенесенного ИМ и пациентам с СН-нФВ, что является частыми осложнениями АГ.

Назначение иАПФ незначительно повышает риск ангионевротического отека, особенно у представителей африканской расы, поэтому при выборе блокатора РАС у таких пациентов следует отдавать предпочтение БРА.

7.5.1.2. Блокаторы кальциевых каналов

БКК широко используются для лечения АГ и обладают такой же эффективностью, как и другие классы антигипертензивных средств, в отношении снижения АД, предотвращения основных ССС и смерти [2, 292]. БКК обладают большим эффектом в отношении профилактики инсультов, чем этого можно было ожидать только от антигипертензивного эффекта, однако они менее эффективны в отношении профилактики СН-нФВ [2, 292]. Однако развитие этого крайне важного события (конечной точки) сложно корректно оценить в клинических исследованиях, как из-за относительной неспецифичности симптомов и признаков, так и вследствие того, что отеки, появившиеся на фоне приема БКК, могут быть ошибочно приняты за проявление СН. Также сложно проводить сопоставление с диуретиками, поскольку уменьшение объема жидкости может просто маскировать симптомы и признаки ранней стадии СН, а не предупреждать ее появление. БКК также сравнивали с другими антигипертензивными препаратами в отношении влияния на ПООГ, и было продемонстрировано, что они более эффективны, чем ББ для замедления прогрессирования коронарного атеросклероза, а также уменьшения выраженности ГЛЖ и протеинурии [17].

БКК представляют собой гетерогенный класс препаратов. В большинстве РКИ, продемонстрировавших эффективность БКК в отношении прогноза, использовались производные дигидропиридина (главным образом, амлодипин). Недигидропиридиновые препараты (верапамил и дилтиазем) изучались в меньшем числе исследований, и в метаанализах, оценивавших эти два подкласса (по сравнению с другими препаратами) не было продемонстрировано существенных различий в отношении эффективности [292].

7.5.1.3. Тиазидные/тиазидоподобные диуретики (хлорталидон и индапамид)

Диуретики остаются основой антигипертензивной терапии с момента своего появления в 1960-х годах. Их эффективность в отношении предупреждения всех видов ССЗ и причин смерти подтверждена многочисленными РКИ и метаанализами [300]. По-видимому, диуретики более эффективны, чем другие классы антигипертензивных средств, в отношении профилактики СН [292]. Обсуждается, имеют ли тиазидоподобные диуретики, такие как хлорталидон и индапамид, преимущество перед классическими тиазидными диуретиками (гидрохлоротиазидом и бендрофлуазидом), однако их влияние на прогноз никогда не подвергалось прямому сравнению в РКИ. Хлорталидон и индапамид широко тестировались в РКИ и продемонстрировали положительное влияние на СС исходы, эти препараты более эффективны в пересчете на миллиграмм действующего вещества, чем гидрохлоротиазид, при сопоставимой частоте побочных эффектов [301]. Малые дозы тиазидоподобных диуретиков (характерные для современных режимов антигипертензивной терапии) также обладают более мощной доказательной базой в отношении уменьшения частоты СС событий и смертности, чем малые дозы тиазидных диуретиков [302]. Гидрохлоротиазид, в виде монотерапии или в комбинации с калийсберегающими препаратами, также использовался в РКИ в качестве антигипертензивного средства и продемонстрировал хорошую эффективность [303]. По данным метаанализа плацебо-контролируемых исследований с использованием тиазидов, хлорталидона и индапамида, эффективность в отношении СС исходов всех трех типов диуретиков была одинаковой [300]. Таким образом, при отсутствии данных прямого сравнения и существовании большого числа одобренных фиксированных комбинаций, имеющих в своем составе гидрохлоротиазид, мы рекомендуем считать тиазиды, хлорталидон и индапамид адекватными антигипертензивными средствами. Как тиазиды, так и тиазидоподобные диуретики могут снижать уровень калия и обладают менее благоприятным профилем побочных эффек-

тов, чем блокаторы PАС, что чаще приводит к отмене этих препаратов [293, 300]. Они также могут ухудшать метаболические параметры и способствовать развитию инсулинорезистентности и СД. Калий способен нивелировать эти эффекты, и недавно было показано, что нежелательное действие тиазидов на метаболизм глюкозы может быть уменьшено добавлением к терапии калийсберегающих препаратов [304]. Как тиазиды, так и тиазидоподобные диуретики являются менее эффективными антигипертензивными средствами у пациентов со сниженной СКФ (<45 мл/мин) и становятся неэффективными, когда СКФ снижается до уровня <30 мл/мин. В этой ситуации тиазидные и тиазидоподобные диуретики следует заменить петлевыми диуретиками (фуросемидом или торасемидом) для достижения адекватного антигипертензивного эффекта.

7.5.1.4. Бета-адреноблокаторы

По данным РКИ и метаанализов у больных АГ ББ по сравнению с плацебо показали существенное уменьшение риска инсультов, СН и основных ССС [300]. При сравнении с другими антигипертензивными препаратами, ББ обычно оказывают аналогичное действие в отношении предупреждения основных ССС, за исключением меньшей эффективности относительно профилактики инсультов, что продемонстрировано в нескольких исследованиях [1, 2, 217]. Возможно, это обусловлено некоторой разницей в уровне САД (включая центральное САД [108]), достигнутом на фоне применения различных антигипертензивных препаратов, поскольку риски цереброваскулярных событий особенно чувствительны к этому параметру. РКИ, в которых оценивалось ПООГ, также показали, что ББ оказывают несколько меньший эффект на обратное развитие ГЛЖ, толщины КИМ сонных артерий, аортальную жесткость и ремоделирование мелких сосудов, чем блокаторы PАС и БКК [17]. Кроме того, их влияние на смертность после перенесенного ИМ в отсутствие дисфункции ЛЖ не установлено [306]. ББ, как и диуретики и особенно их комбинации, ассоциируются с увеличением риска впервые выявленного СД у предрасположенной категории больных (в основном, с метаболическим синдромом). Профиль их побочных эффектов также несколько менее благоприятный, чем у блокаторов PАС, что приводит к повышению риска отмены лечения в условиях реальной практики [293]. Продемонстрировано, что назначение ББ для лечения больных АГ имеет значение в особых клинических ситуациях, таких как стенокардия, контроль частоты сердечного ритма, у пациентов после ИМ, у больных СН-нФВ, а также в качестве альтернативы иАПФ и БРА у молодых женщин, планирующих беременность или находящихся в репродуктивном возрасте.

Наконец, следует учитывать, что ББ — это неоднородный класс препаратов. За последние годы увеличилось назначение вазодилатирующих ББ, таких как лабеталол, небиволол, целипролол и карведилол. Исследования, оценивавшие небиволол, продемонстрировали его большую эффективность в отношении центрального АД, аортальной жесткости, эндотелиальной дисфункции и т.п. Он не повышает риск развития СД и обладает более благоприятным метаболическим профилем, чем классические ББ [307, 308], а также не обладает негативным действием на сексуальную функцию. Было показано, что бисопролол, карведилол и небиволол способствуют улучшению прогноза по данным РКИ, проводившихся у больных СН [136]; однако не проводились РКИ, оценивавшие исходы на фоне применения этих препаратов у больных АГ.

7.5.1.5. Другие антигипертензивные препараты

Препараты центрального действия широко использовались в предыдущие десятилетия, когда другие антигипертензивные препараты не были доступны, однако сейчас они назначаются реже, главным образом, из-за своей относительно плохой переносимости по сравнению с новыми основными классами лекарственных средств. Альфа-блокатор доксазозин продемонстрировал свою эффективность в исследовании ASCOT (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) в качестве препарата третьей линии (без увеличения риска СН) [309], также он был эффективнее плацебо, но менее эффективен, чем спиронолактон в отношении снижения АД при резистентной АГ в исследовании PATHWAY-2 (Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm-based therapy-2) [310]. Назначение альфа-блокаторов может потребоваться в особых клинических ситуациях (например, при лечении аденомы предстательной железы). Антигипертензивные препараты, не относящиеся к основным классам, описанным выше, не рекомендуются для рутинного использования при лечении АГ и используются, в первую очередь, в качестве дополнительной терапии в редких случаях резистентной АГ, когда другие методы оказываются неэффективными.

7.5.2. Стратегии лекарственной терапии при АГ

Рекомендации предлагали различные стратегии для начала и усиления антигипертензивной терапии для улучшения контроля АГ. В предыдущих рекомендациях много внимания уделялось инициации лечения с монотерапии, повышению доз препаратов или замене на альтернативную монотерапию. Однако увеличение доз препаратов при монотерапии оказывает незначительный дополнительный антигипертензивный эффект и может увеличивать риск развития побочных эффектов, а переход с одного класса пре-

паратов на другой часто приводит к разочарованию пациента, отнимает время и нередко бывает неэффективным. По этим причинам более поздние документы делали акцент на этапном подходе, рекомендуя начинать лечение с различных вариантов монотерапии, а затем последовательно добавлять другие препараты до достижения эффективного контроля АД. Несмотря на это, во всем мире уровень контроля АД оставался неудовлетворительным. Как было показано в недавних исследованиях, вне зависимости от региона, уровня дохода или уровня развития системы здравоохранения лишь ~40% пациентов с АГ получают лечение, из которых лишь ~35% достигают контроля АД до уровня <140/90 мм рт.ст. [12]. Невозможность достижения контроля АД у большинства пациентов с АГ, несмотря на многократные публикации предшествующих Рекомендаций, свидетельствует о том, что имеющиеся терапевтические стратегии неэффективны и что требуется новый подход. Авторы данного документа надеются, что одним из наиболее важных положений этих рекомендаций заключается в обсуждении проблемы улучшения контроля АД у пациентов, получающих лечение. Это тем более важно, что мы рекомендуем более жесткие целевые значения АД (на фоне лечения $\leq 130/80$ мм рт.ст. в общей популяции и $\leq 140/90$ мм рт.ст. у пожилых больных с АГ), что сделает достижение контроля АД еще более сложным.

Для того чтобы понять, почему существующие терапевтические стратегии не позволили достичь лучшего контроля АД, следует принимать во внимание несколько причин.

(1) **Эффективность фармакотерапии.** Неужели наилучшие из существующих препаратов, в любых комбинациях, не способны привести к достижению контроля АД у большинства больных? Результаты РКИ, демонстрирующие, что контроль АД может быть достигнут у большинства больных, участвующих в исследованиях, и из этих пациентов лишь 5-10% демонстрируют резистентность к выбранному режиму терапии, свидетельствуют о том, что неэффективность лекарственной терапии не является источником проблемы.

(2) **Врачебная инертность** (т.е. невыполнение адекватного титрования доз препаратов). Существующие доказательства свидетельствуют о том, что инертность [311] вносит вклад в недостаточный контроль АД и ведет к тому, что большое число пациентов остается на монотерапии и/или получают неоптимальные дозы препаратов, несмотря на неадекватный контроль АД [12].

(3) **Приверженность пациентов к лечению.** Все больше доказательств говорят о том, что приверженность является намного более важным фактором, чем считалось раньше. Исследования, в которых брались пробы крови и мочи на присутствие лекарственных

препаратов, говорят о том, что приверженность к терапии очень низкая. Это подтверждается данными исследований, выполненных в общей популяции, в которых было обнаружено, что приверженность, оцениваемая по регулярности обновления рецептов, у половины больных составляла <50% [312]. Низкая приверженность ассоциировалась с увеличением ССР по данным различных исследований [313] (см. Раздел 10).

(4) **Недостаточность назначения комбинированной терапии.** Уровень АД регулируется различными системами и зависит от многочисленных компенсаторных механизмов. Соответственно, для снижения АД большинству пациентов требуется комбинация лекарственных препаратов, действующих на разные механизмы. Таким образом, монотерапия неэффективна у большинства больных. Действительно, в РКИ почти всем пациентам требовалась комбинация препаратов для достижения контроля АД [314].

(5) **Сложность существующих терапевтических стратегий.** Имеются данные о том, что степень приверженности к лечению находится в обратной зависимости от сложности назначенного режима лечения. Недавно было показано, что на приверженность оказывает существенное влияние количество таблеток, назначенных пациенту для лечения АГ [315]. Низкая приверженность составляла <10% при назначении одной таблетки, частота повышалась до ~20% при назначении двух таблеток, до ~40% — при приеме трех таблеток и составляло очень высокую частоту вплоть до полного отказа от лечения, если больному было назначено пять или более таблеток [315].

Приведенные выше положения свидетельствуют о том, что наиболее эффективная стратегия, основанная на доказательствах и направленная на улучшение контроля АД, должна удовлетворять следующим требованиям: (1) рекомендовать использование комбинированной терапии у большинства больных, особенно с учетом более низких целевых уровней АД; (2) рекомендовать использование стратегии “одной таблетки” у большинства пациентов с целью повышения приверженности; (3) использовать алгоритмы лечения, которые будут просты, подойдут всем пациентам и окажутся реализуемыми на практике, будут включать фиксированные комбинации в качестве начальной терапии для большинства больных, за исключением пациентов с высоким нормальным АД и пожилых пациентов с плохим общим состоянием здоровья.

7.5.2.1. Комбинации препаратов для лечения АГ

Среди большого числа РКИ, оценивавших антигипертензивную терапию, только в нескольких проводилось прямое сравнение двойных комбинаций с систематизированным применением этих комбинаций в обеих группах. В других исследованиях лечение

Таблица 21

Основные комбинации антигипертензивных лекарственных препаратов, оцениваемых в клинических исследованиях со ступенчатым подходом к лечению, или в рандомизированных исследованиях (комбинация по сравнению с плацебо или монотерапией)

Исследование	Сравнение	Тип пациентов	Динамика САД (мм рт.ст.)	Прогноз (изменение относительного риска, %)
Комбинации иАПФ и диуретика				
PROGRESS [27]	Плацебо	Инсульт или ТИА в анамнезе	-9	-28% риск инсульта (p<0,001)
ADVANCE [229]	Плацебо	Диабет	-5,6	-9% микро/макрососудистые события (p=0,04)
HYVET [220]	Плацебо	АГ; ≥80 лет	-15	-34% ССС (p<0,001)
Комбинация БРА и диуретика				
SCOPE [330]	Диуретик+плацебо	АГ; ≥70 лет	-3,2	-28% нефатальные инсульты (p=0,04)
Комбинация БКК и диуретика				
FEVER [331]	Диуретик+плацебо	АГ	-4	-27% ССС (p<0,001)
Комбинация иАПФ и БКК				
Syst-Eur [332]	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	-10	-31% ССС (p<0,001)
Syst-China [333]	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	-9	-37% ССС (p<0,004)
Комбинация бета-адреноблокатора и диуретика				
Coore and Warrender [322]	Плацебо	Пожилые с АГ	-18	-42% риск инсультов (p<0,03)
SHEP [323]	Плацебо	Пожилые с ИСАГ	-13	-36% риск инсультов (p<0,001)
STOP-H [324]	Плацебо	Пожилые с АГ	-23	-40% ССС (p=0,003)
STOP-H 2 [334]	иАПФ или обычная антигипертензивная терапия	АГ	0	ССС, недостоверно
Комбинация двух блокаторов РАС (иАПФ+БРА и блокатор РАС+ингибитор ренина)				
ONTARGET [299]	иАПФ или БРА	Высокий риск		Больше почечных событий
ALTITUDE [291]	иАПФ или БРА	Высокий риск, диабет		Больше почечных событий

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

ADVANCE — Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron — MR Controlled Evaluation, ALTITUDE — Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, FEVER — Felodipine Event Reduction, HYVET — Hypertension in the Very Elderly Trial, ONTARGET — Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint trial, PROGRESS — perindopril protection against recurrent stroke study, SCOPE — Study on Cognition and Prognosis in the Elderly, SHEP — Systolic Hypertension in the Elderly Program, STOP-H — Swedish Trial in Old Patients with Hypertension, Syst-China — Systolic Hypertension in China, Syst-Eur — Systolic Hypertension in Europe.

начинали с монотерапии, а второй препарат (а иногда более одного препарата) добавляли позже, обычно без рандомизации, в соответствии с предложенным алгоритмом. Дизайн ряда исследований не позволял использовать оптимальные комбинации, поскольку проводилась оценка нескольких различных вариантов монотерапии (например, в исследовании ALLHAT (the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack), в котором осуществлялось добавление ББ, клонидина или резерпина к диуретику, БКК, иАПФ или альфа-блокатору) [316].

С учетом этих замечаний, в таблице 21 представлены различные комбинации лекарственных препаратов, которые использовались хотя бы в одной группе с активным лечением в плацебо-контролируемых исследованиях и ассоциировались со значимым улучшением прогноза в отношении основных ССС. В исследованиях, сравнивавших различные режимы (табл. 22), все комбинации были назначены боль-

шему или меньшему числу пациентов без существенных отличий влияний на прогноз. Исключение составляют два исследования, в которых большая часть пациентов получала комбинации БРА/диуретик [317] или БКК/иАПФ [318], обе из которых оказались намного эффективнее, чем комбинация ББ/диуретик в отношении влияния на СС исходы. Однако в шести других клинических исследованиях (с семью группами сравнения) добавление ББ к диуретикам или диуретиков к ББ не ассоциировалось с какой-либо разницей в отношении влияния на риск ССС [233, 234, 316, 319-321], а сама комбинация ББ с диуретиком была в три раза эффективнее плацебо в трех исследованиях [322-324]. Следует отметить, что назначение комбинации ББ/диуретик способствует увеличению числа случаев впервые выявленного СД у предрасположенных пациентов по сравнению с другими комбинациями [325]. Было продемонстрировано, что редко используемая комбинация тиазида

Таблица 22

Основные комбинации антигипертензивных лекарственных препаратов, оцениваемых в клинических исследованиях со ступенчатым подходом к лечению, или в рандомизированных исследованиях (комбинация по сравнению с другими комбинациями)

Исследование	Сравнение	Тип пациентов	Динамика САД (мм рт.ст.)	Прогноз (изменение относительного риска, %)
Комбинация иАПФ и диуретика				
CAPP [335]	ББ+диуретик	АГ	+3	+5%, ССС (н.д.)
ACCOMPLISH [327]	иАПФ+диуретик	АГ+ФР	+1	+21%, ССС (p<0,001)
Комбинация БРА и диуретика				
LIFE [317]	ББ+диуретик	АГ+ГЛЖ	-1	-26%, инсульт (p<0,001)
Комбинация БКК и диуретика				
ELSA [336]	ББ+диуретик	АГ	0	ССС, н.д.
CONVINCE [233]	ББ+диуретик	АГ+ФР	0	ССС, н.д.
VALUE [337]	БРА+диуретик	АГ, высокий риск	-2,2	-3%, %, ССС (н.д.)
COPE [338]	БКК+ББ	АГ	+0,7	ССС, н.д.
Комбинация иАПФ и БКК				
NORDIL [339]	ББ+диуретик	АГ	+3	ССС, н.д.
INVEST [340]	ББ+диуретик	АГ+ИБС	0	ССС, н.д.
ASCOT [318]	ББ+диуретик	АГ+ФР	-3	-16%, ССС (p<0,001)
ACCOMPLISH [327]	иАПФ+диуретик	АГ+ФР	-1	-21%, ССС (p<0,001)
Комбинация ББ и диуретика				
CAPP [335]	иАПФ+диуретик	АГ	-3	-5%, ССС (н.д.)
LIFE [317]	БРА+диуретик	АГ+ГЛЖ	+1	+26%, инсульты (p<0,001)
ALLHAT [316]	иАПФ+ББ	АГ+ФР	-2	ССС, н.д.
ALLHAT [316]	БКК+ББ	АГ+ФР	-1	ССС, н.д.
CONVINCE [233]	БКК+диуретик	АГ+ФР	0	ССС, н.д.
NORDIL [339]	иАПФ+БКК	АГ	-3	ССС, н.д.
INVEST [340]	иАПФ+БКК	АГ+ИБС	0	ССС, н.д.
ASCOT [318]	иАПФ+БКК	АГ+ФР	+3	+16%, ССС (p<0,001)
Комбинация ББ и БКК				
COPE [329]	БРА+БКК	АГ	+0,8	ССС или инсульты, н.д.
Комбинация БРА и БКК				
COPE [329]	БКК+диуретик	АГ	-0,7	ССС или инсульты, н.д.
COPE [329]	БКК+ББ	АГ	-0,8	ССС или инсульты, н.д.
COLM [328]	БРА+диуретик	АГ, пожилые	0	ССС, н.д.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, н.д. — не достоверно, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистое событие, ФР — фактор риска.

ACCOMPLISH — Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension, ALLHAT — Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ASCOT — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, CAPP — Captopril Prevention Project, COLM — Combination of OLMesartan and a calcium channel blocker or diuretic in Japanese elderly hypertensive patients, CONVINCE — Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points, COPE — Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events, ELSA — European Lacidipine Study on Atherosclerosis, INVEST — International Verapamil-Trandolapril Study, LIFE — Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, NORDIL — Nordic Diltiazem, VALUE — Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation.

с калийсберегающим диуретиком (амилоридом) эквивалента терапии, основанной на применении БКК [310, 326], и в меньшей степени ассоциируется с развитием нежелательных метаболических эффектов, чем изолированное назначение тиазидов (реже выявляются гипокалиемия и нарушение толерантности к глюкозе) [305].

В трех исследованиях, оценивавших прогноз, проводилось прямое сравнение двух различных комбинаций антигипертензивных препаратов, каждая

из которых включала блокатор РАС (иАПФ или БРА) и БКК с другими комбинациями. По данным исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patient Living with Systolic Hypertension), комбинация иАПФ/БКК имела преимущество перед комбинацией того же иАПФ с тиазидным диуретиком в отношении предупреждения основных ССС, несмотря на отсутствие разницы показателей АД между группами [327]. Эти результаты не были подтверждены данными, полу-

ченными в исследованиях COLM (Combination of OLMesartan and a CCB or diuretic in Japanese older hypertensive patients) [328] и COPE (Combination Therapy of Hypertension to Prevent Cardiovascular Events [329], которые свидетельствовали об отсутствии различий в отношении частоты ССС при применении комбинации блокатор РАС/БКК по сравнению с комбинацией блокатор РАС/диуретик, однако оба этих исследования имели недостаточную статистическую мощьность.

На основании результатов РКИ и метаанализов, оценивавших прогноз, а также данных об антигипертензивной эффективности можно сделать вывод, что все пять основных классов препаратов могут быть комбинированы друг с другом, за исключением иАПФ и БРА, сочетанное применение которых не оказывает дополнительного благоприятного эффекта, но увеличивает частоту нежелательных явлений и не рекомендуется к применению. Мы рекомендуем при выборе терапии для пациентов с АГ отдавать предпочтение комбинациям иАПФ или БРА с БКК и/или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Эти комбинации доступны в одной таблетке в широком диапазоне доз, что облегчает и упрощает лечение, позволяет использовать гибкие режимы и титровать дозу от низкой к высокой. Комбинированная терапия, включающая иАПФ или БРА в сочетании с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, основана на взаимодополняющем действии препаратов, поскольку БКК и диуретики ведут к активации РАС, что компенсируется совместным использованием иАПФ или БРА. Эти комбинации также снижают вероятность развития нежелательных явлений, характерных для монотерапии БКК или диуретиками, поскольку способствуют уменьшению риска гипокалиемии, обусловленной диуретиками, и периферических отеков, связанных с приемом БКК. Указанные комбинации также обеспечивают блокаду РАС, что является терапевтической стратегией, важной для многих категорий пациентов (например, при наличии СД, ГЛЖ, протеинурии).

Другие комбинации, например, БКК+диуретик, также обладают доказательной базой, полученной в ходе РКИ [233, 329]. Такое сочетание реже доступно в виде фиксированных комбинаций и не включает блокаду РАС, которая требуется многим категориям больных.

Комбинации с ББ следует использовать при наличии специальных показаний к их назначению (например, у пациентов со стенокардией, требующих контроля частоты сердечных сокращений, перенесших ИМ, имеющих хроническую СН-нФВ, а также в качестве альтернативы иАПФ или БРА у молодых женщин с АГ, планирующих беременность). Доступны фиксированные комбинации ББ с иАПФ, БКК и диуретиками.

7.5.2.2. Обоснование начальной терапии с применением двойной комбинации антигипертензивных препаратов у большинства пациентов

Как обсуждалось выше, для достижения целевых значений АД <130/80 мм рт.ст. большинству пациентов потребуется назначение комбинированной терапии. Начальная комбинированная терапия всегда эффективнее, чем монотерапия, даже низкодозовые комбинации лучше снижают АД, чем один препарат в максимальной дозе [341]. Кроме того, комбинация лекарственных препаратов оказывает влияние на различные механизмы, в частности, блокирует РАС и стимулирует вазодилатацию и/или диурез, что уменьшает гетерогенность реакции АД на лечение и способствует более выраженному ответу, чем в случаях постепенного увеличения доз монотерапии [342]. И наконец, доказано, что комбинация двух препаратов в качестве начальной терапии безопасна и хорошо переносится, практически не приводя к развитию эпизодов гипотензии [341], даже в случае назначения пациентам с АГ 1-й степени [343, 294].

Хотя не проводились РКИ с целью сравнения частоты основных СС исходов при назначении монотерапии или комбинированной терапии в качестве начального лечения, результаты обсервационных исследований свидетельствуют о том, что время, потраченное на достижение контроля АД, является важным фактором, определяющим прогноз, особенно у пациентов высокого риска, т.е. чем это время меньше, тем ниже риск [344]. Также имеются доказательства, что по сравнению с пациентами, которым лечение было начато с монотерапии, у больных, начавших принимать комбинацию из двух препаратов, через 1 год чаще отмечался адекватный контроль АД [341, 345]. Это, по-видимому, обусловлено лучшей долгосрочной приверженностью к режиму комбинированной терапии [346], а также тем, что начало терапии с комбинации двух препаратов предупреждает терапевтическую инертность (т.е. нежелание или невозможность усилить терапию путем добавления второго препарата при отсутствии адекватного контроля АД) [347]. Исследования, выполненные на очень больших когортах пациентов с АГ, свидетельствуют о том, что начало лечения с назначения комбинированной терапии приводит к уменьшению случаев отмены препаратов и меньшему числу ССС, чем в случае режимов с назначением монотерапии и последовательным ее усилением [312, 346]. Было бы очень важно оценить влияние терапевтических стратегий на приверженность и терапевтическую инертность в реальной клинической практике, поскольку в условиях обычных РКИ, в которых присутствуют мотивация клинического персонала и пациентов, а также тщательный контроль проводимого лечения, сделать это крайне сложно. В связи с этим, результаты таких исследований, проводимых в условиях

реальной клинической практики, относительно влияния начальной комбинированной терапии на приверженность, контроль АД и СС исходы были бы очень значимы [348].

Существующий ступенчатый подход к лечению АГ интерпретируется как рекомендация начинать коррекцию АД с монотерапии у большинства пациентов, что очень характерно для повседневной практики. Предыдущие рекомендации признавали возможность начинать лечение с двойной комбинации препаратов у пациентов с АГ 2-й и 3-й степеней или у больных, относящихся к категориям высокого и очень высокого риска. Иными словами, монотерапия была рекомендована лишь для больных АГ 1-й степени с низким/умеренным ССР. Таким образом, на самом деле изменение акцентов в настоящих Рекомендациях минимально. Однако введение концепции о необходимости начинать лечение большинства больных АГ с двойной комбинации препаратов должно оказать существенное влияние на клиническую практику и улучшить качество лечения этих пациентов. Мы признаем, что у некоторых пациентов с АГ 1-й степени, относящихся к категориям низкого и умеренного ССР, возможно достижение целевого уровня АД на фоне монотерапии, однако это маловероятно для больных с исходным САД >150 мм рт.ст., которым потребуются снижение АД на ≥ 20 мм рт.ст. Более того, в исследование NOPE-3 было выявлено, что начало лечения с низкодозовых комбинаций двух антигипертензивных препаратов даже у больных АГ 1-й степени с низким/умеренным риском способствует уменьшению числа ССС [212]. Начало лечения с монотерапии может быть оправданно у пациентов с высоким нормальным АД и высоким ССР, а также у ослабленных пожилых пациентов. В первом случае для достижения целевого АД требуется, как правило, лишь небольшое его снижение, а во втором необходимо учитывать нарушение чувствительности барорефлекса, свойственное пожилым пациентам, что ведет к увеличению риска гипотензии.

7.5.2.3. Интенсификация терапии и назначение тройной комбинации лекарственных препаратов

Исходя из результатов клинических исследований, можно предположить, что двойная комбинация антигипертензивных препаратов позволит достичь контроля АД приблизительно у двух третей пациентов [341]. При отсутствии адекватного снижения АД на фоне двойной комбинации логичным будет усилить лечение с назначением трех антигипертензивных препаратов: как правило, блокатора РАС, БКК и диуретика. По данным исследований, тройная комбинация должна обеспечить контроль АД у $>80\%$ больных [349, 350]. Такая частота контроля АД существенно превышает нынешние показатели Европейских стран среди пациентов, получающих лечение.

Мы не рекомендуем начинать терапию с тройной комбинации.

7.5.2.4. Обоснование применения фиксированных комбинаций лекарственных препаратов для лечения больных АГ в качестве рутинной стратегии

Рекомендации ЕОК/ЕОАГ 2013г [17] подчеркивали целесообразность использования двух лекарственных препаратов в одной таблетке, поскольку уменьшение количества таблеток повышает приверженность и увеличивает частоту нормализации АД [346, 351]. Эта позиция поддерживается и настоящим документом. Она также подкреплена данными последних исследований, в которых использовались различные методы оценки приверженности, включая количественную оценку содержания антигипертензивных препаратов в крови и моче [352, 353], подсчет таблеток и учет пополнения рецептов; хотя все эти методы являются непрямые, они позволяют оценить приверженность к лечению в течение длительного времени [347, 354]. Все эти исследования однозначно продемонстрировали наличие обратной зависимости между количеством таблеток и степенью приверженности. В настоящее время доступно большое число фиксированных комбинаций препаратов в одной таблетке с разными дозами лекарственных средств, что позволяет преодолеть типичный недостаток стратегии “одной таблетки” (т.е., например, невозможность увеличения дозы одного препарата, не изменяя дозу другого). Также важно, что широкодоступные фиксированные комбинации содержат основные классы антигипертензивных препаратов, описанные в настоящих рекомендациях. Основным преимуществом фиксированных комбинация является возможность сохранить простой режим лечения с приемом одной таблетки при прогрессировании заболевания и необходимости приема 1, 2 или 3 лекарственных препаратов, увеличивая тем самым приверженность к терапии и вероятность контроля АД. Такой подход способен вдвое повысить частоту контроля АД на фоне лечения по сравнению с имеющимся показателем $\sim 40\%$. Хотя в настоящее время доступные фиксированные комбинации двух препаратов ограничены сочетанием блокаторов РАС с БКК или диуретиком, было бы важно увидеть появление более широкого ряда фиксированных комбинаций невысокой стоимости с различным составом, соответствующим разным клиническим ситуациям.

Комбинации препаратов из разных групп также стали доступны в виде “одной таблетки” (например, фиксированные комбинации одного или нескольких антигипертензивных средств со статином или аспирином в малых дозах), что также является обоснованным, поскольку уровень ССР пациентов с АГ нередко требует назначения статинов. Исследования биоэквивалентности подтвердили, что при комбинации

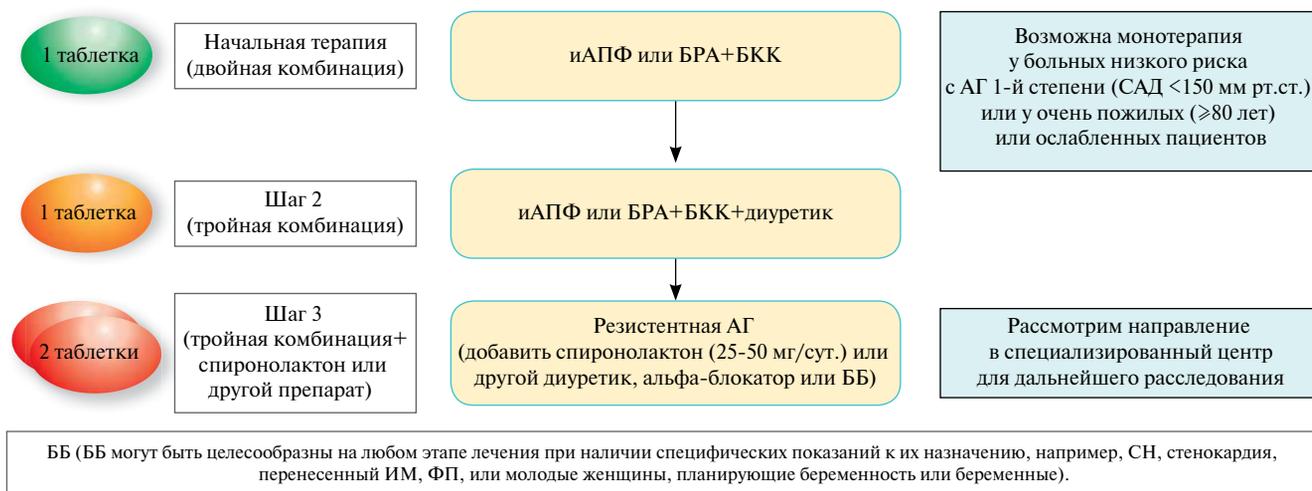


Рис. 4. Основная стратегия лекарственной терапии больных неосложненной АГ.

Примечание: этот алгоритм подходит для большинства пациентов с ПООГ, цереброваскулярной болезнью, диабетом или заболеваниями периферических артерий.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ПООГ — поражение органов, обусловленное артериальной гипертензией, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

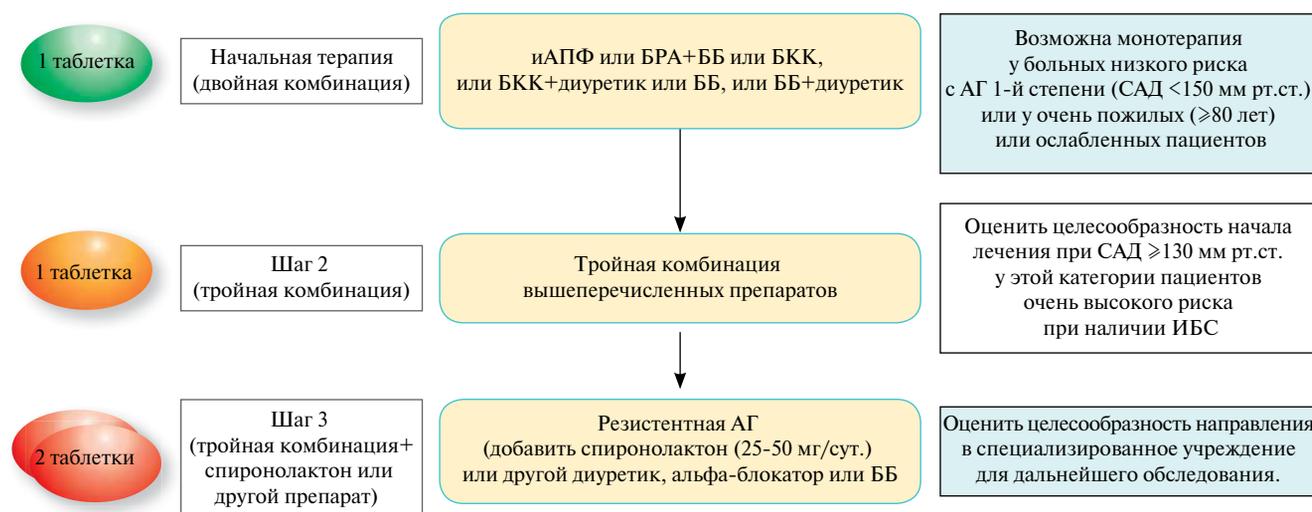


Рис. 5. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ИБС.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление.

в одной таблетке препараты сохраняют все или большинство своих эффектов [355]. Кроме того, исследования, направленные на оценку вторичной профилактики, главным образом у пациентов, перенесших ИМ, подтвердили, что использование фиксированных комбинаций сопровождалось лучшей приверженностью к лечению по сравнению с раздельным применением лекарств [356]. Рекомендации ЕОК по лечению ИМ поддерживают использование фиксированных комбинаций для улучшения долгосрочной приверженности к назначенному лечению (класс рекомендаций IIa, уровень B) [353]. В настоящее время нет данных, касающихся первичной профи-

лактики у больных АГ. Тем не менее, упрощение режимов лечения и повышение приверженности дают возможность предполагать, что фиксированными комбинациями можно заменять терапию у пациентов с АГ, когда необходимость и эффективность каждого из компонентов этой комбинации были ранее подтверждены при назначении в виде свободной комбинации [355].

7.5.2.5. Дальнейшее усиление антигипертензивной терапии

Если АД остается повышенным, несмотря на прием тройной комбинации антигипертензивных препаратов, у пациента диагностируется резистент-

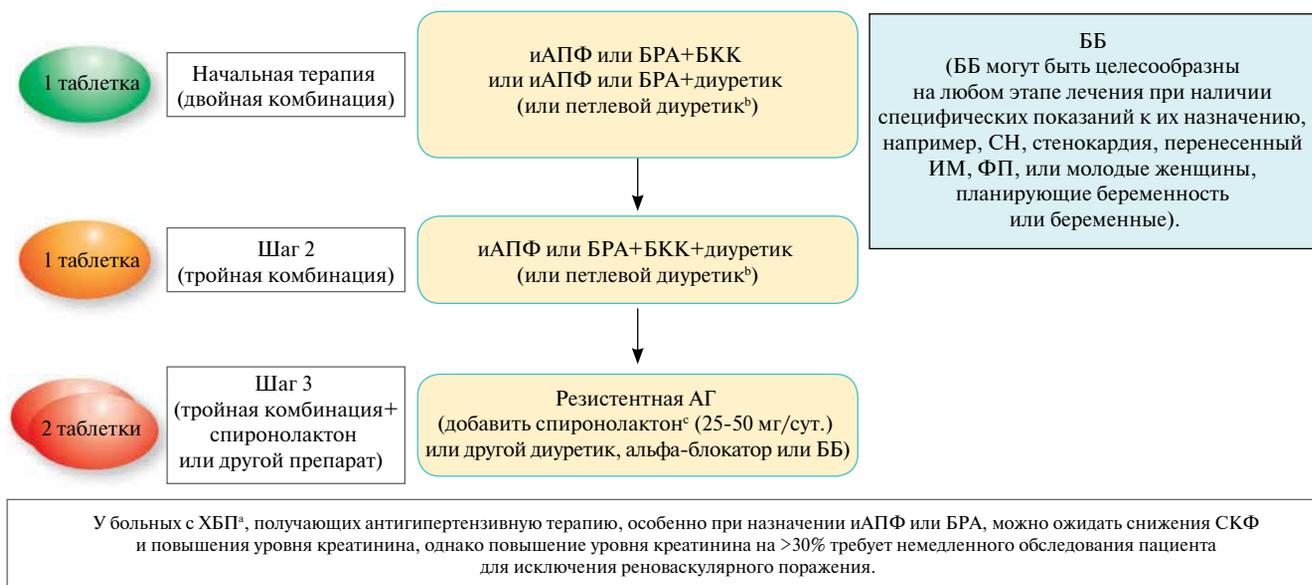


Рис. 6. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ХБП.

Примечание: ^a — ХБП диагностируется при СКФ <60 мл/мин/1,72 м² вне зависимости от наличия протеинурии, ^b — использовать петлевые диуретики при СКФ <30 мл/мин/1,72 м², поскольку тиазидные/тиазидоподобные диуретики значительно менее эффективны или неэффективны при снижении СКФ до этих значений, ^c — внимание: риск гиперкалиемии при назначении спиронолактона, особенно если СКФ <45 мл/мин/1,72 м² или уровень калия исходно ≥4,5 ммоль/л.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

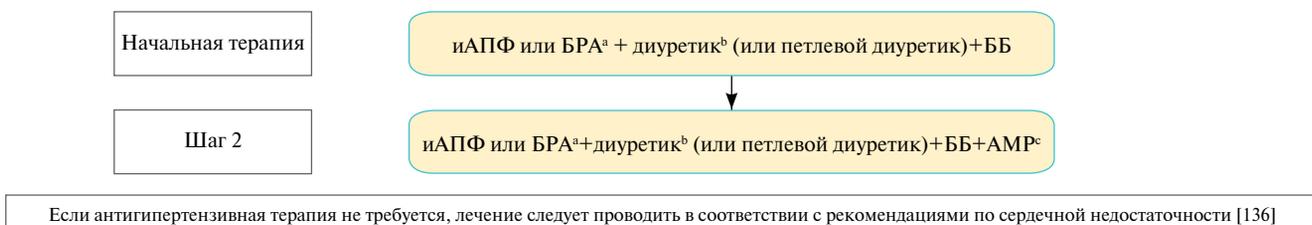


Рис. 7. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и СН-нФВ.

Примечание: ^a — оценить целесообразность назначения ингибитора неприлизина вместо иАПФ или БРА в соответствии с рекомендациями по сердечной недостаточности [136], ^b — диуретик: тиазидный или тиазидоподобный. Оценить целесообразность назначения петлевых диуретиков у больных с отеками, ^c — АМР (спиронолактон или эплеренон).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

ная гипертензия, при этом вторичный генез АГ и низкая приверженность к терапии должны быть исключены, а сохраняющийся высокий уровень АД подтвержден повторными измерениями АД, данными СМАД и ДМАД (см. Раздел 8.1). Такие пациенты должны быть направлены в специализированные центры. Дополнительные возможности терапии включают добавление малых доз спиронолактона (25-50 мг/сут.) [310] или других диуретиков (более высоких доз амилорида 10-20 мг/сут.) [357], более высоких доз тиазидных или тиазидоподобных диуретиков, петлевых диуретиков у пациентов со значительно нарушенной функцией почек — СКФ <45 мл/мин/м², ББ, препаратов центрального действия, например, клонидина, а также, реже, миноксидила (см. Раздел 8.1).

7.5.3. Алгоритм лекарственной терапии АГ

Учитывая приведенные выше данные и очевидную необходимость воздействовать на факторы, приводящие к недостаточному контролю АД у пациентов, получающих лечение (см. Раздел 7.5.1), был разработан алгоритм лекарственной терапии с целью предоставления простых и практичных рекомендаций по лечению больных АГ, основанный на следующих ключевых положениях:

(1) У большинства больных лечение следует начинать с назначения фиксированных комбинаций двух препаратов для улучшения скорости, эффективности и предсказуемости снижения АД.

(2) Предпочтительными двойными комбинациями являются сочетание блокаторов РАС с БКК или диуретиком. Комбинация ББ с диуретиком или

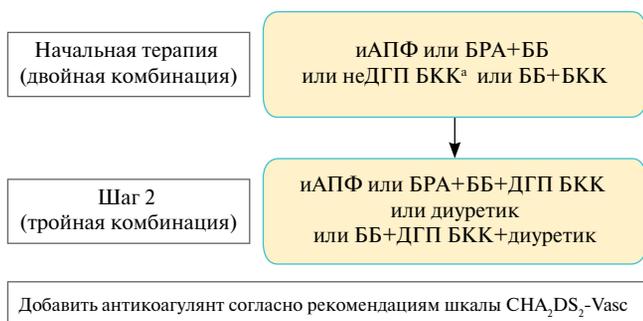


Рис. 8. Стратегия лекарственной терапии при сочетании АГ и ФП.

Примечание: ^a — в рутинной практике комбинация ББ и неДГП БКК (верапамила или дилтиазема) не рекомендуется из-за вероятности существенного уменьшения частоты сердечных сокращений.

Сокращения: ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ДГП — дигидропиридиновый. CHA₂DS₂-Vasc — сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥75 лет (×2), диабет, инсульт (×2) — заболевания сосудов, возраст 65-74 лет и женский пол.

любым другим препаратом из основных классов антигипертензивных средств представляет собой альтернативу при наличии специальных показаний к назначению ББ, например, стенокардия, перенесенный ИМ, СН или необходимость контроля частоты сердечного ритма.

(3) Монотерапия может использоваться у пациентов низкого риска с АГ 1-й степени, у которых САД <150 мм рт.ст., а также у пациентов очень высокого риска с высоким нормальным АД, или у ослабленных пожилых больных.

(4) Если АД не контролируется на фоне приема фиксированной комбинации двух препаратов, следует использовать комбинацию трех препаратов (блокатора РАС, БКК и диуретика) в одной таблетке.

(5) Добавить спиронолактон для лечения резистентной гипертензии при отсутствии противопоказаний (см. Раздел 8.1.4).

(6) Использовать другие классы антигипертензивных средств в редких клинических ситуациях, когда не удастся достичь контроля АД с помощью вышеперечисленных методов терапии.

(7) Информацию о доступности и дозах отдельных препаратов, а также о наличии фиксированных и свободных комбинаций лекарственных средств можно найти в национальных формулярах.

Этот алгоритм сфокусирован на пяти основных классах препаратов: иАПФ, БРА, БКК, тиазидовых и тиазидоподобных диуретиках и ББ. Алгоритм рекомендует начинать лечение большинства пациентов с двойной комбинации, желательно в форме одной таблетки. Отклонения от основного алгоритма лекарственной терапии больных неосложненной АГ приведены на рисунке 4 и конкретизированы на рисунках 5-8. Рекомендованные целевые уровни АД для

пациентов, получающих терапию, приведены в таблице 23.

При выборе лечения пациента с АГ необходимо следовать алгоритму, представленному на рисунках 4-8, если у больного нет противопоказаний к назначению указанных препаратов (табл. 20) или сопутствующих заболеваний или состояний, требующих модификации лечения, что обсуждается ниже.

Стратегия лекарственной терапии АГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
иАПФ, БРА, ББ, БКК и диуретики (тиазидные и тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид) доказали в РКИ свою эффективность в отношении снижения АД и уменьшения числа ССС и являются основной стратегией антигипертензивной терапии [2].	I	A
В качестве начальной терапии большинству пациентов рекомендована комбинация лекарственных препаратов. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор РАС (иАПФ или БРА) и БКК или диуретик. Могут быть использованы и другие комбинации пяти основных классов антигипертензивных средств [233, 318, 327, 329, 342-345].	I	A
Рекомендуется назначать ББ в комбинации с любым из основных классов антигипертензивных препаратов при наличии особых клинических ситуаций, например, стенокардии, перенесенного ИМ, СН или необходимости контроля частоты сердечных сокращений [300, 341].	I	A
Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с двойной комбинации препаратов, желательно в форме одной таблетки. Исключение составляют ослабленные пожилые пациенты и больные низкого риска с 1-й степенью АГ (особенно когда САД <150 мм рт.ст.) [342, 346, 351].	I	B
В случае если не удается достичь контроля АД ^c с помощью двойной комбинации, рекомендуется усиление терапии с назначением тройной комбинации препаратов, как правило, блокатора РАС с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации [349, 350].	I	A
В случае если не удается достичь контроля АД ^c с помощью тройной комбинации, рекомендуется усиление терапии — добавление спиронолактона или, при его непереносимости, других диуретиков, например, амилорида или более высоких доз других диуретиков, ББ или альфа-блокатора [310].	I	B
Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется [291, 298, 299].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — необходимо оценить приверженность.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, БКК — блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркта миокарда, РАС — ренин-ангиотензиновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое (клиническое) исследование, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистое событие.

Таблица 23

Целевые значения офисного АД

Возраст	Целевое значение САД (мм рт.ст.)					Целевое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)
	АГ	+Диабет	+ХБП	+ИБС	+Инсульт ^а /ТИА	
18-65 лет	≤130 или ниже при переносимости Не <120	≤130 или ниже при переносимости Не <120	<140 до 130 при переносимости	≤130 или ниже при переносимости Не <120	≤130 или ниже при переносимости Не <120	70-79
65-79 лет ^б	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
≥80 лет ^б	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	130-139 при переносимости	70-79
Целевое значение офисного ДАД (мм рт.ст.)	70-79	70-79	70-79	70-79	70-79	

Примечание: ^а — относится к пациентам с инсультом в анамнезе, а не к показателям АД в остром периоде инсульта, ^б — целевые значения могут меняться у “хрупких” пожилых пациентов.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек.

7.6. Лечение артериальной гипертензии с помощью устройств

7.6.1. Стимуляция каротидного барорефлекса (стимулятор и стент)

Стимуляция каротидного барорефлекса с помощью имплантируемого генератора пульсовых волн или имплантируемого устройства, повышающего активность каротидного синуса, может способствовать снижению АД у пациентов с резистентной АГ. РКИ, проводившиеся с первым поколением имплантируемых импульс-генераторов, продемонстрировали устойчивое снижение АД (и ингибирование симпатической стимуляции), однако существуют некоторые опасения относительно безопасности процедуры и отдаленного прогноза [358]. Для улучшения безопасности и эффективности было создано второе поколение односторонних устройств. При сравнении устройств первого и второго поколений было выявлено, что уровень АД через 12 мес. после имплантации был одинаковым, однако у устройств второго поколения был отмечен лучший профиль безопасности [359]. Однако до сих пор не проводились РКИ с устройством второго поколения. Еще одна проблема заключается в том, что имплантация является дорогостоящей и требует сложного хирургического вмешательства. Это привело к разработке эндоваскулярного устройства для стимуляции каротидного барорефлекса, в котором использован дизайн, аналогичный стенту, который позволяет вызвать растяжение каротидной луковицы и повысить чувствительность барорефлекса. Предварительные данные, полученные у человека, продемонстрировали антигипертензивную эффективность этого нового метода [360], однако необходимо получить результаты текущих РКИ для оценки длительной эффективности и безопасности.

7.6.2. Денервация почек

Обоснованием для проведения денервации почек являются эффекты симпатической нервной системы в отношении почечного сосудистого сопротивления, высвобождения ренина и реабсорбции натрия [361], повышение симпатических влияний на почки и другие органы при АГ [361], а также прессорное влияние почечных афферентных волокон, выявленное у экспериментальных животных [362]. Для лечения пациентов с резистентной АГ были предложены минимально инвазивные методы катетерной денервации почек с помощью радиочастотной стимуляции, ультразвука или периваскулярной инъекции нейротоксических веществ, например, этилового спирта [363]. Однако клинические данные относительно антигипертензивной эффективности ренальной денервации неоднозначны. Несколько обсервационных исследований и национальных регистров [364] подтверждают антигипертензивную эффективность этого метода, описанную в оригинальных исследованиях Symplicity HTN-1 и HTN-2 [365]. Отмечается также уменьшение симпатической активности на фоне почечной денервации [366]. Однако в двух РКИ с использованием контроля с ложным вмешательством (псевдооперация) [367, 368] не удалось обнаружить преимуществ почечной денервации по сравнению с ложной процедурой в отношении снижения АД, однако была документирована безопасность вмешательства. В другом РКИ, DENERHTN (Renal Denervation for Hypertension), было выявлено преимущество ренальной денервации в сочетании с оптимизированной фармакотерапией по сравнению с лекарственной терапией [369]. В исследовании PRAGUE-15 [370] документирован аналогичный эффект в ренальной денервации и оптимизированной фармакотерапии (прежде всего, за счет добавления спиронолактона)

в отношении снижения АД; однако лекарственная терапия ассоциировалась с большим числом побочных эффектов и высокой частотой отмены лечения. Данные, полученные при обследовании 80 пациентов, получивших лечение денервацией почек без антигипертензивной терапии, показали умеренный антигипертензивный эффект ренальной денервации по сравнению с ложной процедурой по данным 24-часового мониторинга АД через 3 мес. [366]. Это исследование в настоящее время продолжается.

Проблемы с оценкой эффективности ренальной денервации обусловлены тем, что данная процедура должна проводиться пациентам с высокой вероятностью ответа со стороны АД. Реализация этого принципа затруднена (1) сложной патофизиологией АГ, (2) несовершенством методов клинической оценки симпатической активности, (3) отсутствием предикторов долгосрочного ответа АД на ренальную денервацию и (4) отсутствием надежных маркеров, позволяющих убедиться в эффективности процедуры сразу после ее выполнения [371]. Существуют доказательства, что ИСАГ, характеризующаяся увеличением сосудистой жесткости, обладает ограниченной чувствительностью к ренальной денервации [372, 373] и стимуляции барорефлекса (см. выше). За исключением редких осложнений, связанных с процессом катетеризации (осложнения в месте пункции, диссекция сосуда), значимых осложнений или нарушения функции почек, обусловленных вмешательством, не зарегистрировано.

Существуют также сомнения относительно клинического значения ренальной денервации вне клинических исследований, которые должны проводиться у тщательно подобранных пациентов в специализированных центрах и опытным оператором.

7.6.3. Артериовенозная фистула

Центральный подвздошный артериовенозный анастомоз создает сообщение фиксированного диаметра (4 мм) между наружной подвздошной артерией и веной с помощью нитинолового устройства, напоминающего стент (ROX arteriovenous coupler) [374, 375]. Установка устройства контролируема и обратима, и приводит к отведению артериальной крови (0,8-1 л/мин) в венозное русло, что способствует незамедлительному значимому снижению АД [374, 375]. Антигипертензивный эффект артериовенозного анастомоза был впервые продемонстрирован у пациента с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у которого было выявлено умеренное улучшение показателей теста с 6-минутной ходьбой [376]. В исследовании ROX CONTROL HTN осуществлялась рандомизация пациентов с резистентной АГ для получения стандартной терапии или создания фистулы в сочетании с медикаментозной терапией [377]. Через 6 мес. показатели офисного и амбулатор-

ного АД были значительно ниже в группе с установленным устройством по сравнению с контролем. Следует учитывать некоторые аспекты безопасности вмешательства. Стеноз вены на стороне вмешательства, потребовавший пластики, был отмечен у 29% больных. При краткосрочном наблюдении не получено данных о развитии правожелудочковой СН или СН с высоким сердечным выбросом после имплантации устройства, однако требуются данные о долгосрочных результатах [377, 378].

7.6.4. Другие устройства

Каротидный гломус расположен в зоне бифуркации общей сонной артерии. Он иннервируется из системы блуждающего нерва через цервикальный ганглий и нерв каротидного синуса [379]. Стимуляция каротидного синуса повышает симпатический тонус, что ведет к повышению АД и объему минутной вентиляции легких. Хирургическая резекция *glomus carotis* ассоциируется со снижением АД [380] и повышенной симпатической активностью у пациентов с СН [381]. В настоящее время разработаны и исследуются приборы для эндоваскулярной модификации каротидного гломуса с помощью абляции под контролем ультразвука.

В заключение необходимо отметить, что лечение АГ с помощью устройств представляет собой быстро развивающееся направление. Необходимо проведение контролируемых исследований с ложными вмешательствами, прежде чем терапия АГ, основанная на применении устройств, будет рекомендована для рутинной практики.

Терапия АГ с применением устройств

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Методы терапии, основанные на применении устройств, не рекомендованы для АГ в рутинной практике, за исключением научных исследований и РКИ, пока не появятся данные относительно их эффективности и безопасности [367, 368].	III	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращение: АГ — артериальная гипертензия, РКИ — рандомизированное контролируемое (клиническое) исследование.

8. Артериальная гипертензия в особых клинических ситуациях

8.1. Резистентная артериальная гипертензия

8.1.1. Определение резистентной гипертензии

АГ считается резистентной, когда не удается достичь снижения офисных показателей САД или ДАД до <140 мм рт.ст. и/или <90 мм рт.ст., соответственно, на фоне применения рекомендованной тактики лечения, при этом неадекватный контроль АД подтвержден с помощью СМАД или ДМАД у пациентов с подтвержденной приверженностью к прово-

Таблица 24

Характеристики резистентной гипертензии, причины вторичных гипертензий и сопутствующие факторы (с изменениями [385])

Характеристика пациентов с резистентной АГ	Причины вторичной резистентной АГ	Лекарственные препараты и субстанции, которые могут приводить к повышению АД
Демографические параметры: – Пожилой возраст (особенно >75 лет) – Ожирение – Чаще у чернокожих – Избыточное употребление натрия – Высокое исходное АД и хронически неконтролируемая АГ	Наиболее частые причины: – Первичный гиперальдостеронизм – Атеросклеротическая реноваскулярная гипертензия – Синдром ночного апноэ – ХБП	Рецептурные препараты: – Оральные контрацептивы – Симпатомиметики (например, противоотечные средства при лечении простудных заболеваний) – Нестероидные противовоспалительные средства – Циклоспорин – Эритропозитин – Стероиды (например, преднизолон и гидрокортизон) – Некоторые методы лечения рака
Сопутствующие состояния: – ПООГ: ГЛЖ и/или ХБП – Диабет – Атеросклеротическое поражение сосудов – Аортальная жесткость и изолированная систолическая АГ	Редкие причины: – Феохромоцитома – Фиброзно-мышечная дисплазия – Коарктация аорты – Болезнь Кушинга – Гиперпаратиреоз	Нерецептурные препараты: – Наркотические препараты (например, кокаин, амфетамины, анаболические стероиды) – Чрезмерное употребление лакрицы – Растительные препараты (например, эфедра и ма хуанг)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, ХБП — хроническая болезнь почек.

димой терапии. Рекомендованная тактика лечения должна включать адекватные мероприятия по модификации ОЖ и применение оптимальных или максимально переносимых доз трех или более препаратов, которые включают диуретик, обычно иАПФ или БРА и БКК. Необходимо также исключить псевдорезистентность (см. ниже) и причины вторичной АГ (см. Раздел 8.2).

Исследования распространенности резистентной АГ ограничены используемыми определениями, в связи с этим распространенность колеблется в пределах 5–30% среди пациентов, получающих лечение. После применения четкого определения (см. выше) и исключения псевдорезистентной АГ (см. Раздел 8.1.2) выявлено, что истинная распространенность резистентной АГ составляет, по-видимому, <10% среди больных на фоне терапии. Пациенты с резистентной АГ имеют высокий риск ПООГ, ХБП и преждевременного развития ССС [382].

8.1.2. Псевдорезистентная АГ

Прежде чем диагностировать у пациента резистентную АГ, необходимо исключить несколько причин псевдорезистентности:

(1) **Низкая приверженность к назначенной терапии** является частой причиной псевдорезистентности, она выявляется у ≤50% пациентов, которых обследовали с помощью методов мониторинга приема препаратов, этот показатель прямо зависит от количества назначенных таблеток [315] (см. Раздел 10).

(2) **Феномен “белого халата”** (при котором офисное АД повышено, но по данным СМАД или ДМАД уровень АД находится в пределах целевого значения) встречается нередко, в связи с чем рекомендуется подтвердить наличие АГ с помощью методов

СМАД или ДМАД до установления диагноза резистентной АГ.

(3) **Нарушение правил измерения офисного АД**, включая использование манжеты меньшего размера, может привести к ложному выявлению повышенного АД.

(4) **Выраженный кальциноз плечевой артерии**, особенно у пожилых больных с выраженным кальцинозом сосудов.

(5) **Клиническая инертность**, приводящая к назначению препаратов в неадекватных дозах или нерациональных комбинаций антигипертензивных препаратов.

Другие причины резистентной гипертензии:

(1) ОЖ, включая ожирение или быструю прибавку веса, чрезмерное употребление алкоголя или высокое употребление соли.

(2) Применение вазопрессоров или веществ, способствующих задержке натрия, препаратов, назначенных по поводу сопутствующих заболеваний, растительных препаратов или наркотиков (кокаин, анаболические стероиды и т.п.) (табл. 24).

(3) Синдром обструктивного ночного апноэ (обычно, но не всегда, ассоциирующегося с ожирением).

(4) Выраженное поражение органов, обусловленное гипертензией, особенно ХБП или жесткость крупных артерий.

Резистентная АГ ассоциируется с пожилым возрастом (особенно >75 лет), мужским полом, черной расой, более высокими исходными значениями АД, очень высокими показателями максимального АД, частыми амбулаторными визитами к врачу, ожирением, СД, атеросклерозом и ПООГ, ХБП и 10-летним коронарным риском по Фремингемской шкале >20% [383, 384].

8.1.3. Диагностический подход к резистентной АГ

Диагноз резистентной гипертензии требует следующей подробной информации:

(1) Анамнез пациента, включая особенности ОЖ, количества употребляемого алкоголя и натрия, приема лекарственных препаратов или иных субстанций, состояние сна.

(2) Характер антигипертензивной терапии и дозы препаратов.

(3) Физикальный осмотр, особое внимание должно быть уделено выявлению ПООГ и признакам вторичной АГ.

(4) Подтверждение резистентности к лечению с помощью оценки внеофисного АД (СМАД или ДМАД).

(5) Лабораторное обследование для выявления электролитных нарушений (гипокалиемии), ассоциированных ФР (диабет), поражения органов (выраженная дисфункция почек) и признаков вторичной АГ.

(6) Подтверждение приверженности к антигипертензивной терапии.

Необходимо провести скрининговое обследование для исключения причин вторичных АГ, особенно первичного альдостеронизма [386] или атеросклеротического стеноза почечных артерий, особенно у пожилых больных и пациентов с ХБП. Необходимо исключить низкую приверженность к проводимому лечению, однако ее выявление может быть сложно в условиях рутинной клинической практики [387]. Некоторые методы могут быть легко применимы, однако их ценность невелика (например, стандартизированные опросники), тогда как другие, такие как определение содержания препаратов в крови и моче, очень информативны, но не могут быть широко использованы [388]. Другие методы включают оценку АД после приема препарата под наблюдением врача [389], что используется в клинических исследованиях [390], но может быть сложно для повседневной практики.

8.1.4. Лечение резистентной гипертензии

Эффективное лечение включает в себя мероприятия по модификации ОЖ (особенно ограничение употребления соли), отмену субстанций, способствующих повышению АД, и последовательное добавление антигипертензивных препаратов к исходной тройной терапии. Оптимальная лекарственная терапия резистентной АГ изучена недостаточно. Повидимому, наиболее эффективной стратегией является добавление диуретических препаратов для уменьшения перегрузки объемом параллельно с уменьшением количества натрия в пище, особенно у пациентов с ХБП. Контроль АД может быть улучшен с помощью увеличения дозы диуретика, который уже назначен пациенту или замены его на более мощ-

ный тиазидоподобный препарат (хлорталидон или индапамид). Петлевой диуретик должен быть назначен вместо тиазидного/тиазидоподобного препарата, если СКФ <30 мл/мин. Хотя обычно АД снижается у больных резистентной АГ при увеличении дозы диуретиков, большинству пациентов требуется назначение дополнительных препаратов. Все больше данных свидетельствует о том, что терапия четвертой линии должна осуществлять блокаду биологических эффектов альдостерона с помощью назначения АМР [391] (спиронолактона в дозе до 50 мг/сут.), как было продемонстрировано в исследовании PATHWAY 2 [357] и подтверждено рядом других исследований и метаанализов [392-394]. Не все пациенты хорошо переносят терапию спиронолактоном вследствие побочных эффектов, обусловленных антиандрогеновым действием, приводящих к уплотнению молочных желез или гинекомастии (~6%), импотенции у мужчин и нарушениям менструального цикла у женщин. Кроме того, эффективность и безопасность спиронолактона для лечения резистентной АГ не подтверждены для пациентов со значимым нарушением функции почек. Соответственно, назначение спиронолактона по поводу резистентной АГ должно быть ограничено больных с СКФ \geq 45 мл/мин и концентрацией калия в плазме \leq 4,5 ммоль/л. Более того, уровень электролитов и СКФ необходимо мониторировать вскоре после начала лечения и не реже 1 раза/год в дальнейшем. Теоретически, альтернативой спиронолактону при его плохой переносимости вследствие антиандрогеновых побочных эффектов может быть АМР эплеренон (50-100 мг/сут.). В исследовании PATHWAY 2 [357] недавно было показано, что амилорид (10-20 мг/сут.) может быть столь же эффективен, как спиронолактон в дозе 25-50 мг/сут. для снижения АД. Подчеркивается, что при назначении этих препаратов следует соблюдать те же предосторожности в отношении показателя СКФ и уровня калия $>$ 4,5 ммоль/л. В исследовании PATHWAY 2 также оценивали бисопролол (5-10 мг/сут.) и доксазозин модифицированного высвобождения (4-8 мг/сут.) в качестве альтернативы спиронолактону. Ни один из этих препаратов не был так же эффективен, как спиронолактон, однако они способствовали существенному снижению АД по сравнению с плацебо при добавлении к исходной терапии при резистентной АГ [310]. Таким образом, бисопролол и доксазозин обладают доказательной базой, позволяющей назначать их для лечения больных резистентной АГ в случае непереносимости спиронолактона или при наличии противопоказаний к нему. Прямые вазодилататоры, такие как гидралазин или миноксидил, используются редко, поскольку они могут вызвать выраженную задержку жидкости и тахикардию.

Новые антигипертензивные препараты (доноры оксида азота, антагонисты вазопрессина, ингиби-

торы альдостеронсинтазы, ингибиторы нейтральной эндопептидазы и антагонисты эндотелина) в настоящее время только изучаются [388].

Резистентная АГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
<p>Рекомендуется диагностировать АГ, резистентную к терапии (т.е. резистентную АГ) в случаях, когда:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лечение с использованием оптимальных (или максимальных переносимых) доз лекарственных препаратов, включающих диуретик (обычно иАПФ или БРА в сочетании с БКК и тиазидным/ тиазидоподобным диуретиком), в рамках соответствующей терапевтической стратегии не приводит к снижению САД и ДАД до значений <140 мм рт.ст. и/или <90 мм рт.ст., соответственно; и – Неадекватность контроля АД подтверждена с помощью СМАД или ДМАД; и – Исключены причины псевдорезистентности (особенно низкая приверженность к терапии) и причины вторичной АГ. 	I	C
<p>Рекомендованная терапия резистентной АГ включает:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Усиление мероприятий по модификации ОЖ, особенно ограничение употребления соли [395]. – Добавление спиронолактона в низких дозах^с к проводимой терапии [310, 392, 394]. – Или добавление других диуретиков при непереносимости спиронолактона, включающих эплеренон^с, амилорид^с, более высокие дозы тиазидовых/тиазидоподобных диуретиков или петлевые диуретики^д [357]; – Или добавление бисопролола или доксазозина [310]. 	I	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — при непереносимости спиронолактона его следует заменить на амилорид или эплеренон. Применение этих препаратов ограничено пациентами с СКФ ≥45 мл/мин и концентрацией калия в плазме ~4,5 ммоль/л из-за риска гиперкалиемии, ^д — петлевые диуретики следует использовать вместо тиазидовых/ тиазидоподобных при СКФ <30 мл/мин.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, иАПФ — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, ОЖ — образ жизни, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления.

8.2. Вторичные артериальные гипертензии

Вторичная АГ — это АГ, обусловленная известной причиной, которую можно устранить с помощью соответствующего вмешательства. Необходимо обнаружить причину АГ на раннем этапе, поскольку правильно назначенное лечение может способствовать ее устранению, особенно у молодых пациентов (в том числе хирургическая коррекция коарктации аорты, ангиопластика почечной артерии у молодых больных с фибромускулярной дисплазией, обратимые причины эндокринных заболеваний — например, удале-

ние аденомы надпочечника — или лекарственная терапия моногенных заболеваний, ассоциированных со специфическим ионным каналом, — например, назначение амилорида при синдроме Лиддла). Вмешательства, направленные на устранение причины вторичной АГ, на более позднем этапе могут оказаться неэффективными (например, не приведут к устранению потребности в приеме лекарственных препаратов), поскольку длительно существующая АГ ведет к поражению сосудов и других органов, участвующих в поддержании высокого АД, однако важно проводить специфическое лечение, поскольку оно, как правило, способствует значительно лучшему контролю АД с помощью меньшего числа лекарств.

Распространенность вторичных гипертензий составляет 5-15% [396] среди пациентов с АГ. Проведение скринингового обследования всех больных для исключения вторичной АГ невозможно и экономически неоправданно; однако существует ряд признаков, свидетельствующих о вероятности вторичной АГ у пациентов, которых необходимо обследовать после подтверждения наличия высокого АД с помощью СМАД (табл. 25).

В задачи данных Рекомендаций не входит подробное описание методов лечения специфических причин вторичных АГ. Однако наиболее частые причины, данные анамнеза и скрининговые тесты приведены в таблице 26, а характерное распределение по возрасту различных форм вторичных гипертензий представлено в таблице 27. Обзор этих таблиц свидетельствует о том, что большинство скрининговых тестов требуют выполнения анализов крови и мочи, ультразвукового исследования брюшной полости и ЭхоКГ. Для дополнительного обследования с целью подтверждения диагноза и соответствующего лечения рекомендуется направлять пациентов в специализированные учреждения. Другие причины вторичных АГ, обусловленные применением лекарственных препаратов и различных субстанций, а также редкие моногенные формы описаны ниже и суммированы в таблицах 28 и 29.

8.2.1. Лекарственные препараты и иные субстанции, являющиеся причиной вторичной АГ

Некоторые лекарственные препараты и другие субстанции способны вызвать существенное повышение АД, достаточное, чтобы вызвать подозрение на вторичный характер АГ [397] (табл. 28). Следовательно, тщательный сбор анамнеза очень важен для исключения диагноза вторичной АГ. Кроме того, некоторые часто назначаемые препараты, в том числе нестероидные противовоспалительные средства и глюкокортикоиды, могут оказывать антагонистический эффект в отношении действия антигипертензивных препаратов у больных, получающих терапию, что может приводить к утрате контроля АД.

Таблица 25
Клинические признаки, свидетельствующие о возможном наличии вторичной АГ

Признаки
Пациенты молодого возраста (<40 лет) с АГ 2-й степени или развитием АГ любой степени в детском возрасте
Внезапное ухудшение течения АГ у пациентов с документированной стабильной нормотензией в прошлом
Резистентная АГ (см. Раздел 8.1)
Тяжелая (степень 3) АГ или неотложные состояния, обусловленные АГ (см. Раздел 8.3)
Наличие выраженного ПООГ
Клинические или биохимические признаки, свидетельствующие о наличии эндокринной причины АГ или ХБП
Признаки синдрома обструктивного ночного апноэ
Признаки феохромоцитомы или семейный анамнез феохромоцитомы

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ПООГ — поражение органов, обусловленное артериальной гипертензией, ХБП — хроническая болезнь почек.

8.2.2. Генетические причины вторичной АГ

Генетические причины вторичной АГ, как правило, обусловлены моногенным нарушением (см. Раздел 6) [194, 195]. Они являются редкими, но важными причинами вторичной АГ, поскольку идентификация проблемы может позволить провести специфическое лечение (табл. 29) [194, 195]. Общими признаками таких генетических нарушений является их манифестация в детском, подростковом или молодом возрасте, при этом большинство моногенных нарушений приводит к развитию АГ вследствие увеличения реабсорбции натрия в почечных канальцах. Таким образом, они обычно сочетаются с низкой концентрацией ренина плазмы (КРП) или низкой активностью ренина плазмы (АРП), что редко встречается у молодых пациентов, особенно на фоне применения антигипертензивных препаратов (блокаторов РАС, БКК или диуретиков), что обычно приводит к повышению КРП и АРП. Таким образом, выявление низких значений КРП или АРП, особенно на фоне приема этих лекарственных препаратов, должно вызвать подозрение на наличие вторичной АГ вследствие задержки натрия. Важно помнить, что ББ (главным образом), а также нестероидные противовоспалительные средства, альфа-метилдопа и клонидин подавляют КРП и АРП. Эти препараты необходимо отменить (если это возможно) минимум за 2 нед. до измерения КРП и АРП.

8.3. Экстренные и неотложные состояния, обусловленные АГ (гипертонические кризы)

Экстренные состояния представляют собой ситуации, при которых тяжелая АГ (3-й степени) ассоциируется с острым поражением органов, что нередко является жизнеугрожающим и требует немедленных квалифицированных действий, направленных

на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии [398]. При определении тяжести поражения органов скорость и степень повышения АД могут быть так же важны, как и абсолютный уровень АД [399]. Типичные проявления гипертонических кризов приведены ниже:

- **Пациенты со злокачественной АГ**, у которых выявляется тяжелая АГ (обычно 3-й степени), ассоциированная с изменениями на глазном дне (кровоизлияния и/или отек соска зрительного нерва), микроангиопатиями и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), а также может проявляться энцефалопатией (примерно в 15% случаев) [400], а также острой СН и внезапным ухудшением функции почек. В основе этого состояния лежит фибриноидный некроз мелких артерий почек, сетчатки глаза и головного мозга. Термин “злокачественная” отражает крайне неблагоприятный прогноз этого состояния при отсутствии лечения [401-404].

- **Пациенты с тяжелой АГ, ассоциированной с другими клиническими состояниями**, которым потребуются проведение неотложных мероприятий, направленных на снижение АД, например, при диссекции аорты, острой ишемии миокарда или острой СН.

- **Пациенты с внезапным повышением АД на фоне феохромоцитомы**, ассоциирующимся с поражением органов.

- **Беременные женщины с тяжелой АГ или преэклампсией** (см. Раздел 8.9.1).

Клинические проявления гипертонических кризов будут зависеть от поражения конкретных органов, могут включать головные боли, нарушения зрения, боль в грудной клетке, одышку, головокружения и другие неврологические симптомы. У больных с гипертонической энцефалопатией сомноленция, летаргия, тонико-клонические судороги и кортикальная слепота могут предшествовать потере сознания, однако фокальные неврологические симптомы возникают редко, и при их появлении необходимо исключить инсульт.

Острый инсульт, особенно кровоизлияние в мозг, ассоциированный с выраженным повышением АД, нередко относили к неотложным состояниям, обусловленным АГ, однако в настоящее время рекомендуется более внимательный подход к снижению АД в условиях острой фазы инсульта (см. Раздел 8.15).

К неотложным состояниям также относят случаи тяжелой АГ у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, не имеющих признаков острого ПООГ [405]. Хотя этим больным требуется снижение АД, они обычно не нуждаются в госпитализации, а снижение АД возможно с помощью пероральных препаратов в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке 4. Однако эти пациенты нуждаются в тщательном амбулаторном наблюдении, чтобы убедиться, что удалось достичь контроля АД.

Частые причины вторичных гипертензий

Причина	Распространенность среди больных АГ	Возможные симптомы и признаки	Обследование
Обструктивное ночное апноэ	5-10%	Храп; ожирение (но может встречаться при отсутствии ожирения); сонливость днем	Шкала Эпфорта и полисомнография
Ренопаренхиматозные заболевания	2-10%	Бессимптомное течение; сахарный диабет; гематурия, протеинурия, никтурия; анемия, образование почек при поликистозе у взрослых	Креатинин и электролиты плазмы, СКФ; анализ мочи на кровь и белок, отношение альбумин:креатинин мочи; ультразвуковое исследование почек
Реноваскулярные заболевания			
Атеросклероз почечных артерий	1-10%	Пожилые; диффузный атеросклероз (особенно периферических артерий); диабет; курение; рецидивирующий отек легких; шум в проекции почечных артерий.	Дуплексное сканирование почечных артерий или КТ-ангиография или МР-ангиография
Фибромускулярная дисплазия		Молодые; чаще у женщин; шум в проекции почечных артерия	
Эндокринные причины			
Первичный альдостеронизм	5-15%	Бессимптомно; мышечная слабость (редко)	Альдостерон и ренин плазмы, отношение альдостерон:ренин; гипокалиемия (редко); важно: гипокалиемия может снижать отношение альдостерон:ренин
Феохромоцитома	<1%	Периодические симптомы: эпизоды повышения АД, головная боль, потливость, сердцебиения и бледность; лабильное АД; подъемы АД могут быть спровоцированы приемом препаратов (бета-блокаторов, метоклопрамида, симпатомиметиков, опиоидов, трициклических антидепрессантов)	Метанефрин в плазме или суточной моче
Синдром Кушинга	<1%	Лунообразное лицо, центральное ожирение, атрофия кожи, стрии, диабет, длительный прием стероидов	Кортизол в суточной моче
Заболевания щитовидной железы (гипер- или гипотиреоз)	1-2%	Признаки и симптомы гипер- или гипотиреоза	Оценка функции щитовидной железы
Гиперпаратиреоз	<1%	Гиперкальциемия, гипофосфатемия	Паратгормон, уровень кальция
Другие причины			
Коарктация аорты	<1%	Обычно выявляется у детей или подростков; разница АД ($\geq 20/10$ мм рт.ст.) между верхними и нижними конечностями и/или между правой и левой рукой и задержка радиально-фemorальной пульсации; низкий ЛПИ; шум выброса в межлопаточном пространстве; узурация ребер при рентгенографии	Эхокардиография

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, КТ — компьютерная томография, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, МР — магнитный резонанс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Острое выраженное повышение АД иногда может быть обусловлено введением симпатомиметических средств, в том числе метамfetamina или кокаина. Такие ситуации могут привести к развитию экстренных состояний с признаками острого ПООГ.

Следует отметить, что у многих пациентов, находящихся в отделениях неотложной терапии с болевым синдромом или другими состояниями, может отмечаться острое повышение АД, которое самостоятельно вернется к нормальным значениям при уменьшении боли и не будет требовать специальных мер для его снижения.

Обследование пациентов с неотложными состояниями, обусловленными АГ, приведено в таблице 30.

8.3.1. Терапия экстренных состояний, обусловленных повышением АД, в остром периоде

За исключением неотложного снижения АД у пациентов с инсультами, не проводилось РКИ с целью оценки различных терапевтических стратегий при экстренных состояниях, обусловленных АГ. Основные положения, определяющие тактику, приведены ниже:

- Выявить наличие поражения органов-мишеней и определить необходимость проведения мероприятий помимо антигипертензивной терапии, выявить причины, вызвавшие внезапное повышение АД, которые могут повлиять на выбор тактики лечения (например, беременность).

Таблица 27

Распространенность и типичные причины вторичных гипертензий в различных возрастных группах

Возрастная группа	Процент	Типичные причины
Дети (<12 лет)	70-85	— Ренопаренхиматозные заболевания — Коарктация аорты — Моногенные заболевания
Подростки (12-18 лет)	10-15	— Ренопаренхиматозные заболевания — Коарктация аорты — Моногенные заболевания
Молодые (19-40 лет)	5-10	— Ренопаренхиматозные заболевания — Фибромускулярная дисплазия — Недиagnosticированные моногенные заболевания
Средний возраст (40-65 лет)	5-15	— Первичный альдостеронизм — Обструктивное ночное апноэ — Синдром Кушинга — Феохромоцитома — Ренопаренхиматозные заболевания — Атеросклероз почечных артерий
Пожилые (>65 лет)	5-10	— Атеросклероз почечных артерий — Ренопаренхиматозные заболевания — Заболевания щитовидной железы

• Для безопасного снижения АД необходимо соблюдать рекомендованные временные рамки.

• Необходимо определить тип антигипертензивной терапии в каждом случае. При экстренных состояниях наилучшим выбором является использование внутривенных препаратов с коротким периодом полувыведения, что позволяет тщательно контролировать реакцию АД на проводимое лечение, в условиях, обеспечивающих возможность постоянного контроля гемодинамики.

Лекарственные препараты, рекомендуемые для различных экстренных ситуаций [398, 406], приведены в таблице 31, а более широкий спектр препаратов [398] — в таблице 32. Быстрое неконтролируемое снижение АД не рекомендуется, поскольку может привести к развитию осложнений [397].

Хотя большинству пациентов рекомендуется назначать внутривенную терапию, пероральный прием иАПФ, БРА или ББ иногда оказывается очень эффективным при злокачественной гипертензии, поскольку РАС активируется ишемией почек. Однако следует использовать очень низкие начальные дозы, а лечение должно проводиться в стационаре, поскольку такие пациенты могут быть очень чувствительными к этим препаратам. Доступно более подробное описание тактики ведения экстренных ситуаций, обусловленных АГ [398].

Таблица 28

Лекарственные препараты и другие субстанции, приводящие к повышению АД [397]

Препарат/субстанция	
Оральные контрацептивы	Особенно с содержанием эстрогенов; вызывают АГ ~5% женщин, обычно легкую, но возможна и тяжелая
Препараты для снижения веса	Например, фенилпропаноламин и сибутрамин
Назальные противоотечные препараты	Например, фенилэфрина гидрохлорид и нафазолина гидрохлорид
Стимуляторы	Амфетамины, кокаин, экстази; обычно вызывают острый подъем АД, а не хроническую АГ
Лакрица	Хроническое избыточное употребление лакрицы приводит к проявлениям, похожим на гиперальдостеронизм за счет стимуляции минералокортикоидных рецепторов и угнетения метаболизма кортизола
Иммуносупрессанты	Например, циклоспорин А (такролимус оказывает меньшее действие на АД, а рапамидин практически его не имеет) и стероиды (например, кортикостероиды и гидрокортизон)
Антиангиогенные противоопухолевые препараты	Например, ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста (бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (сунитиниб) и сорафениб
Другие препараты и субстанции, способные повышать АД	Анаболические стероиды, эритропоэтин, нестероидные противовоспалительные препараты, растительные препараты (эфедра и ма хуанг)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

8.3.2. Прогноз и наблюдение

За последние десятилетия выживаемость пациентов с экстренными состояниями, обусловленными АГ, значительно улучшилась [407], однако эти больные относятся к категории высокого риска [408, 409], и их необходимо обследовать для исключения вторичной АГ (см. Раздел 8.2). После выписки из стационара, после того, как АД достигает безопасного стабильного уровня на фоне пероральной терапии, мы рекомендуем частые (как минимум, ежемесячные) посещения специализированного учреждения до достижения оптимального целевого уровня АД, а также длительное наблюдение специалистов после этого.

8.4. Артериальная гипертензия “белого халата”

Как обсуждалось в Разделе 4, АГ “белого халата” диагностируется при выявлении повышенного офисного АД и нормальных показателей внеофисного АД. АГ “белого халата” может иметь место у большого числа людей с повышенным офисным АД, особенно с АГ 1-й степени, а также у очень пожилых пациентов (>50%). По сравнению со здоровыми лицами, АГ

Таблица 29

Редкие генетические причины вторичных АГ

Заболевание	Фенотип	Механизм
Синдром Лиддла	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП или КРП, низкая КАП	Повышение активности эпителиальных натриевых каналов почек; эффект от применения амилорида
Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП или КРП, низкая КАП	Снижение активности 11β-дегидрогеназы-2
Синдром Гордона	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП или КРП, низкая КАП	Повышение активности эпителиальных натриевых каналов
Синдром Геллера	Ухудшение АГ на фоне беременности, низкие АРП или КРП, низкая КАП	Агонистическое действие прогестерона на минералокортикоидные рецепторы
Излечимый глюкокортикоидами альдостеронизм	Гипокалиемия, метаболический алкалоз, низкие АРП или КРП, повышенная КАП	Химеризация гена CYP11β1 — CYP11β2; эффект от применения глюкокортикоидов

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АРП — активность ренина плазмы, КАП — концентрация альдостерона плазмы, КРП — концентрация ренина плазмы.

“белого халата” ассоциируется с более высокой распространенностью метаболических ФР и бессимптомного поражения внутренних органов. Она также ассоциирована с более высоким риском развития СД 2 типа и стойкой АГ, а также с повышенным ССР [68, 410–412]. Рекомендуется проводить тщательное обследование пациентов с АГ “белого халата” с целью определения их ССР и выявления ПООГ. Следует также оценивать офисные и внеофисные показатели АД (необходимо проводить как ДМАД, так и СМАД) достаточно часто — не реже, чем каждые 2 года. В плане лечения необходимо рекомендовать изменение ОЖ для снижения повышенного ССР [85, 86, 89].

Не установлено, должны ли пациенты с АГ “белого халата” получать антигипертензивные препараты. Было показано, что антигипертензивные препараты при АГ “белого халата” оказывают устойчивый эффект на показатели офисного АД, не оказывая при этом влияния на показатели амбулаторного АД [413, 414]. Оказывают ли эти изменения АД влияние на ССР, неизвестно, поскольку соответствующих клинических исследований не проводилось. Однако необходимо учитывать, что пациенты с АГ “белого халата” неизбежно должны быть хорошо представлены в исследованиях, оценивавших протективный эффект антигипертензивных средств [415], особенно в тех, в которые включались пациенты с АГ 1-й степени или пожилые больные, поскольку в этих группах АГ “белого халата” распространена более всего. В недавно проведенном повторном анализе данных исследования HUYET, в котором участвовали очень пожилые пациенты, было обнаружено, что АГ “белого халата” имела место почти у 55% больных, принимавших участие в этом исследовании [416]. Таким образом, невозможно полностью исключить необходимость антигипертензивной терапии для пациентов с АГ “белого халата”, и ее следует рассматривать, по крайней мере, для лиц с высоким ССР, в частности, с ПООГ, а также при неубедительном профиле

Таблица 30

Обследование пациентов с неотложными состояниями, обусловленными АГ

Стандартное обследование для всех причин
Фундоскопия является обязательной процедурой
ЭКГ в 12 отведениях
Гемоглобин, тромбоциты, фибриноген
Креатинин, СКФ, электролиты, ЛДГ, гаптоглобин
Отношение альбумин:креатинин в моче, микроскопия мочевого осадка (эритроциты, лейкоциты, цилиндры)
Тест на беременность у пациенток репродуктивного возраста
Специальные тесты, выполняемые по показаниям
Тропонин, МВ-КФК (при подозрении на поражение миокарда, например, при боли в грудной клетке или острой сердечной недостаточности), и NT-proBNP
Рентгенография грудной клетки (при перегрузке объемом)
Эхокардиография (диссекция аорты, сердечная недостаточность, ишемия)
КТ-ангиография грудной и/или брюшной полости при подозрении на острую патологию аорты (диссекция)
КТ или МРТ головного мозга при подозрении на его поражение
Ультразвуковое исследование почек (подозрение на поражение почек или стеноз почечной артерии)
Анализ мочи на содержание наркотических веществ (при подозрении на употребление амфетаминов или кокаина)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, КТ — компьютерная томография, МВ-КФК — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрий-диуретический пептид.

внеофисного АД (например, при нормальных показателях СМАД, но не ДМАД или наоборот), или при постоянно повышенных значениях офисного АД при повторных визитах [417–420]. Не отмечено повышения ССР в случаях, когда феномен “белого халата” является результатом лечения АГ, приведшего к нормализации только амбулаторных показателей АД [418, 421]. Таким образом, предстоит еще установить, приведет ли дальнейшее усиление терапии (с целью

Таблица 31

Экстренные состояния, обусловленные АГ, требующие немедленного снижения АД с помощью внутривенной лекарственной терапии

Клиническая картина	Скорость снижения и целевые значения АД	Терапия первой линии	Альтернативные препараты
Злокачественная АГ, сопровождающаяся острой почечной недостаточностью или без нее	Несколько часов. Снижать АДср на 20-25%	Лабеталол Никардипин	Нитропруссид Урапидил
Гипертоническая энцефалопатия	Немедленное снижение АДср на 20-25%	Лабеталол, никардипин	Нитропруссид
Острый коронарный синдром	Немедленное снижение САД до <140 мм рт.ст.	Нитроглицерин, лабеталол	Урапидил
Острый кардиогенный отек легких	Немедленное снижение САД до <140 мм рт.ст.	Нитропруссид или нитроглицерин (с петлевыми диуретиками)	Урапидил (с петлевыми диуретиками)
Острая диссекция аорты	Немедленное снижение САД до <120 мм рт.ст. И частоты сердечных сокращений до <60 в 1 мин	Эсмолол и нитропруссид или нитроглицерин или никардипин	Лабеталол ИЛИ метопролол
Эклампсия и тяжелая преэклампсия/HELLP	Немедленное снижение САД до <160 мм рт.ст. и ДАД до <105 мм рт.ст.	Лабеталол или никардипин и сульфат магния	Принять решение о родоразрешении

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, HELLP — название пошло от первых букв трёх основных характеристик синдрома: гемолиза (Hemolysis), повышения активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопении (Low Platelet count).

Таблица 32

Лекарственные препараты, их дозы и особенности назначения при экстренных состояниях, обусловленных АГ

Препарат	Начало действия	Длительность действия	Доза	Противопоказания	Побочные эффекты
Эсмолол	1-2 мин	10-30 мин	0,5-1 мг/кг болюсно; 50-300 мг/кг/мин — длительная инфузия	АВ блокада 2-й или 3-й степеней, систолическая СН, астма, брадикардия	Брадикардия
Метопролол	1-2 мин	5-8 ч	15 мг в/в, обычно 5 мг в/в, повторно через 5-минутные интервалы	АВ блокада 2-й или 3-й степеней, систолическая СН, астма, брадикардия	Брадикардия
Лабеталол	5-10 мин	3-6 ч	0,25-0,5 мг/кг; 2-4 мг/мин до достижения целевого АД, затем 5-20 мг/ч	АВ блокада 2-й или 3-й степеней, систолическая СН, астма, брадикардия	Бронхоконстрикция, брадикардия плода
Фенолдопам	5-15 мин	30-60 мин	0,1 мкг/кг/мин, увеличивать каждые 15 мин до достижения целевого АД	С осторожностью при глаукоме	
Клевидипин	2-3 мин	5-15 мин	2 мг/ч, увеличивать каждые 2 мин на 2 мг/ч до достижения целевого АД		Головные боли, рефлекторная тахикардия
Никардипин	5-15 мин	30-40 мин	5-15 мг/час в виде длительной инфузии, начальная доза 5 мг/ч, увеличивать каждые 15-30 мин на 2,5 мг до достижения целевого АД, затем уменьшить до 3 мг/ч	Печеночная недостаточность	Головные боли, рефлекторная тахикардия
Нитроглицерин	1-5 мин	3-5 мин	5-200 мг/мин, 5 мг/мин увеличивать каждые 5 мин		Головные боли, рефлекторная тахикардия
Нитропруссид	Немедленно	1-2 мин	0,3-10 мг/кг/мин, увеличивать на 0,5 мг/кг/мин каждые 5 мин до достижения целевого АД	Почечная/печеночная недостаточность (относительное)	Цианидная интоксикация
Элалаприлат	5-15 мин	4-6 ч	0,62-1,25 мг в/в	Ангионевротический отек в анамнезе	
Урапидил	3-5 мин	4-6 ч	12,5-25 мг болюсно, 5-40 мг/ч в виде длительной инфузии		
Клонидин	30 мин	4-6 ч	150-300 мкг в/в в течение 5-10 мин		Седативный эффект, АГ при отмене
Фентоламин	1-2 мин	10-30 мин	0,5-1 мг/кг болюсно ИЛИ 50-300 мкг/кг/мин в виде длительной инфузии		Тахикардии, боль в грудной клетке

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АВ — атриовентрикулярный, АД — артериальное давление, в/в — внутривенный, СН — сердечная недостаточность.

достижения целевых значений и офисного АД) к нормализации данного показателя.

8.5. Маскированная артериальная гипертензия

Как описано в Разделе 4.7.2, маскированная АГ диагностируется у пациентов с нормальными показателями офисного АД, но с повышенными значениями амбулаторного. У таких больных нередко выявляются метаболические ФР и бессимптомное поражение органов-мишеней, что встречается намного чаще, чем у пациентов с истинной нормотензией [93, 410-412, 422]. Проблему представляет диагностика маскированной АГ, поскольку большинство скрининговых программ основаны на использовании показателей офисного АД, которое у данной категории пациентов является нормальным. Маскированная АГ чаще встречается у молодых пациентов, чем у пожилых, а также у тех, у кого показатели офисного АД находятся в пределах “пограничных” значений (т.е. 130-139/80-89 мм рт.ст.). Она редко встречается у лиц с показателями офисного АД <130/80 мм рт.ст. Маскированная АГ ассоциируется с прогрессированием заболевания до устойчивой АГ с высокими показателями офисного АД, повышенной частотой развития СД 2-го типа и наличием ПООГ. Уровень отдаленного риска развития фатальных и нефатальных ССС приближается к значению этого показателя у пациентов со стойкой АГ [68, 81, 93, 95, 423]. Пациентам с маскированной АГ необходимо оценивать уровень ССР. В дальнейшем следует периодически повторно оценивать ССР (включая поражение органов-мишеней и, желательное, выполнение ДМАД и СМАД). Следует рекомендовать коррекцию ФР, способствующих повышению амбулаторного АД (например, курения), а также модификацию ОЖ для улучшения показателей АД. Влияние антигипертензивных препаратов на СС исходно у пациентов с маскированной АГ не изучалось. Тем не менее, этой категории больных следует назначать антигипертензивную медикаментозную терапию, поскольку они характеризуются высоким ССР, часто имеют ПООГ, а негативное прогностическое значение повышенного амбулаторного АД хорошо известно [68, 74].

8.6. Неконтролируемая маскированная артериальная гипертензия

Неконтролируемая маскированная АГ выявляется у некоторых пациентов, получающих лечение, когда офисное АД соответствует рекомендованным целевым значениям, но АД остается неконтролируемым, по данным внеофисных измерений (СМАД или ДМАД) [84]. По данным регистров Испании, неконтролируемая маскированная АГ выявляется в 30% случаев у пациентов, получающих антигипертензивную терапию [84], и чаще встречается при наличии сопутствующих заболеваний, таких как СД и ХБП,

а также у пациентов высокого риска. Кроме того, неконтролируемая маскированная АГ чаще характеризуется отсутствием контроля ночных, а не дневных значений АД, по данным амбулаторного мониторинга. В настоящее время отсутствуют данные клинических исследований по оценке исходов у пациентов с неконтролируемой маскированной АГ; тем не менее, принимая во внимание их высокий ССР, следует рекомендовать усиление антигипертензивной терапии для достижения контроля как офисного, так и амбулаторного АД [84].

Лечение гипертензии “белого халата” и маскированной АГ

Лечение АГ “белого халата”		
Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Пациентам с АГ “белого халата” рекомендуется проводить мероприятия по изменению ОЖ, направленные на уменьшение ССР, а также регулярные обследования с периодическим мониторингом внеофисных показателей АД.	I	C
Для больных АГ “белого халата”: – Лекарственная антигипертензивная терапия может быть целесообразной при наличии признаков ПООГ или высокого/очень высокого ССР.	IIb	C
– Рутинная лекарственная терапия не рекомендована.	III	C
Лечение маскированной АГ		
Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
При маскированной АГ показаны мероприятия по модификации ОЖ с целью уменьшения ССР, а также регулярное наблюдение, включающее периодическое мониторинг внеофисных показателей АД.	I	C
Проведение антигипертензивной лекарственной терапии следует считать целесообразной у пациентов с маскированной АГ, учитывая прогностическое значение высоких значений внеофисного АД.	IIa	C
Следует считать целесообразным усиление антигипертензивной лекарственной терапии у пациентов, получающих лечение, если не достигнут контроль амбулаторного АД (т.е. имеется неконтролируемая маскированная АГ), вследствие высокого ССР у таких пациентов.	IIa	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ОЖ — образ жизни, ПООГ — поражение органов-мишеней, опосредованное гипертензией, ССР — сердечно-сосудистый риск.

8.7. Артериальная гипертензия у молодых пациентов (<50 лет)

Распространенность АГ увеличивается с возрастом. При этом чаще встречается повышение САД; тем не менее, повышение ДАД и изолированная диастолическая АГ чаще встречаются в более молодом возрасте [211]. У более молодых пациентов (<50 лет) выше вероятность выявления вторичных АГ, их

частота может достигать 10%, поэтому необходимо оценить вероятность наличия симптоматической АГ у данной категории больных, особенно при тяжелой гипертензии (см. Раздел 3).

Всем молодым пациентам с АГ 2-й степени и выше следует рекомендовать мероприятия по изменению ОЖ и лекарственную терапию, как и молодым больным АГ 1-й степени, относящимся к категории высокого риска (с ПООГ, ССЗ, диабетом, ХБП, хотя степень риска нередко недооценивается у молодых пациентов, особенно в отношении короткого периода — 10 лет) [35].

Существуют разногласия в отношении необходимости назначения лечения молодым пациентам с неосложненной АГ 1-й степени, поскольку у таких пациентов крайне сложно проводить клинические исследования с оценкой прогноза, так как наступление конечных точек происходит у них через много лет [424]. Практически нет сомнений, что лечение пациентов старшего возраста с АГ 1-й степени, даже относящихся к категориям низкого/умеренного риска, способствует уменьшению СС заболеваемости и смертности [425]. Кроме того, длительные эпидемиологические исследования продемонстрировали отчетливую взаимосвязь между уровнем АД и отдаленным риском ССС и смертности и молодых пациентов с АД >130/80 мм рт.ст. [424, 426]. Помимо этого, раннее начало терапии [23] может предупредить развитие более тяжелой АГ [427] и ПООГ, которое обычно не подвергается полному обратному развитию при поздно начатом лечении. Таким образом, несмотря на отсутствие данных РКИ, свидетельствующих о положительных эффектах антигипертензивной терапии у молодых пациентов с неосложненной АГ 1-й степени, назначение лекарственных препаратов может быть целесообразно. Если принято решение не назначать лечение, или пациент от лечения отказался, следует дать рекомендации по изменению ОЖ, а также обязательно рекомендовать динамическое наблюдение, поскольку АД в дальнейшем, несомненно, будет повышаться. Целевой уровень АД у молодых пациентов, получающих антигипертензивную терапию, составляет $\leq 130/80$ мм рт.ст. при хорошей переносимости препаратов. У пациентов высокого риска следует также оценить целесообразность назначения другой терапии, например, статинов и антиагрегантов (см. Раздел 7.2.5).

8.7.1. Изолированная систолическая гипертензия у молодых пациентов

У некоторых молодых здоровых пациентов, чаще у мужчин, может выявляться ИСАГ 1-й степени (САД ≥ 140 -159 мм рт.ст. при нормальных значениях ДАД <90 мм рт.ст.), сопровождающаяся нормальными показателями центрального аортального САД за счет чрезмерной амплификации периферического САД [428].

Неизвестно, является ли ИСАГ при нормальном центральном давлении доброкачественной. По данным исследования Chicago Heart Association Detection Project, у молодых мужчин с ИСАГ ССР такой же, как и у лиц с высоким нормальным АД, при этом наличие ИСАГ у молодых пациентов ассоциируется с курением [429]. На основании имеющихся данных этим молодым пациентам следует рекомендовать мероприятия по изменению ОЖ (особенно прекращение курения); неясно, должны ли они получать лекарственную терапию, однако им показано длительное наблюдение, поскольку у многих из них в дальнейшем возможно развитие устойчивой АГ [430].

8.8. Артериальная гипертензия у пожилых пациентов (≥ 65 лет)

Распространенность АГ увеличивается с возрастом, и у лиц старше 60 лет она составляет ~60%, а после 75 лет ~75%. В настоящих Рекомендациях к пожилым пациентам относятся лица ≥ 65 лет, а к очень пожилым ≥ 80 лет.

В течение многих лет пожилой возраст считался препятствием для адекватной терапии АГ из-за опасений плохой переносимости и даже опасных эффектов лекарственных препаратов у лиц, у которых можно ожидать нарушения механизмов поддержания гомеостаза АД и перфузии жизненно важных органов. Такой подход оказался неверным, поскольку доказательства, полученные в РКИ, свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия у пожилых и очень пожилых пациентов способствует уменьшению ССЗ, а также СС и общей смертности [220, 431] (см. Раздел 7). Более того, оказалось, что терапия, как правило, хорошо переносится. Тем не менее, у пожилых больных чаще выявляются сопутствующие состояния, в том числе нарушение функции почек, периферический атеросклероз сосудов и постуральная гипотензия, которые могут ухудшиться на фоне приема антигипертензивных препаратов. Пожилые пациенты также нередко принимают другие лекарственные препараты, которые могут взаимодействовать с антигипертензивными средствами. Еще одна проблема заключается в том, что в РКИ не принимали участия пожилые пациенты с плохим общим состоянием здоровья, нуждающиеся в постоянном уходе, и больных с постуральной гипотензией. Поэтому неясно, окажет ли антигипертензивная терапия (и в какой степени) благоприятное действие на таких больных с точки зрения наличия у них сопутствующей патологии и уменьшения ожидаемой продолжительности жизни. В связи с этим лечение пожилых пациентов представляет сложность по сравнению с группой более молодых лиц, поскольку решение о проведении антигипертензивной терапии должно учитывать клиническую картину, сопутствующую патологию

и общее состояние здоровья. Иными словами, сам по себе возраст не является препятствием для назначения лечения, поскольку АГ представляет собой значимый ФР даже для очень пожилых людей. Более того, по данным когортного исследования, недавно проведенного у пожилых лиц в общей популяции (и соответственно, включавшего пациентов с плохим общим состоянием здоровья), высокая приверженность к антигипертензивной терапии ассоциировалась со снижением риска ССС и смертности, даже в возрасте >85 лет (средний возраст составил 90 лет) [432].

Рекомендуется проводить лечение пожилых больных в соответствии с алгоритмом, приведенном в Разделе 7. Возможно, лечение очень пожилых пациентов следует начинать с монотерапии. Во всех случаях, когда показано назначение комбинированной терапии, она должна начинаться с минимальных доз. Всех пожилых пациентов, особенно очень пожилых и имеющих плохое общее состояние здоровья, необходимо тщательно наблюдать, а признаки возможной гипотензии выявлять с помощью СМАД. Не следует назначать таким пациентам петлевые диуретики и альфа-блокаторы (если они не требуются по другим показаниям), поскольку их назначение ассоциировано с внезапными падениями и травмами [433, 434]. Необходимо также часто оценивать функцию почек для исключения нарастания уровня креатинина и снижения СКФ на фоне нарушения перфузии почек в результате снижения АД. При проведении терапии САД следует снижать до значений 130-139 мм рт.ст., а ДАД — до <80 мм рт.ст. при хорошей переносимости. Следует избегать снижения САД <130 мм рт.ст. При лечении пожилых, а особенно очень пожилых пациентов важно тщательно мониторировать развитие любых нежелательных эффектов или проблем с переносимостью на фоне приема антигипертензивных средств, важно помнить, что частота побочных явлений может быть выше, чем в РКИ, в которых проводится тщательное наблюдение за больными, что может свести к минимуму развитие побочных эффектов.

Особую проблему представляет терапия больных с плохим общим состоянием здоровья, а также пациентов, нуждающихся в уходе и лиц с ортостатической гипотензией. Эти категории, как правило, исключены из РКИ. В исследовании SPRINT принимали участия больные с пограничным состоянием здоровья, включая лиц с нарушениями походки, при этом было продемонстрировано благоприятные эффекты антигипертензивной терапии [215]. В связи с этим можно предположить, что позитивные эффекты лечения характерны не только для пожилых лиц с хорошим общим состоянием здоровья, однако неизвестно, до какой степени терапия проявляет свои положительные действия у очень ослабленных боль-

ных [214], а также у лиц, находящихся в учреждениях с постоянным уходом.

8.9. Женщины, беременность, оральная контрацепция и гормональная заместительная терапия

8.9.1. АГ и беременность

АГ встречается в 5-10% случаев беременностей во всем мире и остается важнейшей причиной заболеваемости и смертности женщин, плода и новорожденных. Риски для женщин включают отслойку плаценты, инсульт, полиорганную недостаточность и синдром ДВС. Для плода создается риск задержки внутриутробного развития (25% всех случаев преэклампсии), преждевременных родов (27% случаев преэклампсии) и антенатальной гибели (4% случаев преэклампсии) [435].

8.9.1.1. Определение и классификация АГ при беременности

АГ при беременности диагностируется на основании выявления повышенных значений офисного САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. [436, 437] и классифицируется как мягкая (140-159/90-109 мм рт.ст.) и тяжелая ($\geq 160/110$ мм рт.ст.), чем отличается от обычной классификации АД.

АГ при беременности включает в себя:

— **Предсуществующую АГ:** АГ предшествовала беременности или возникла до 20-й нед. беременности и обычно сохраняется дольше 6 нед. после родов, может ассоциироваться с протеинурией.

— **Гестационную АГ:** возникает после 20 нед. беременности и обычно разрешается в течение 6 нед. после родов.

— **Предсуществующую АГ с гестационной АГ и протеинурией.**

— **Преэклампсию:** гестационная АГ с выраженной протеинурией ($>0,3$ г/сут. или ≥ 30 мг/ммоль отношение альбумин: креатинин). Возникает чаще во время первой беременности, при многократных беременностях, при пузырном заносе, при антифосфолипидном синдроме, а также на фоне предсуществующей АГ, при заболеваниях почек или СД. Часто ассоциируется с задержкой внутриутробного роста плода вследствие плацентарной недостаточности и является частой причиной преждевременных родов [438]. Единственным методом лечения преэклампсии является родоразрешение. Протеинурия может быть поздним проявлением преэклампсии, последнюю следует заподозрить, если впервые возникшая АГ сопровождается головными болями, нарушениями зрения, болью в животе или изменениями лабораторных показателей, особенно тромбоцитопенией и/или признаками нарушения функции печени.

— **Неклассифицируемую АГ антенатального периода:** этот термин используется, когда АД впервые было измерено после 20 нед. гестации, и неизвестно,

имелась ли АГ раньше. Обследование через 6 нед. после родов может помочь отличить предсуществующую АГ от гестационной.

8.9.1.2. Изменения АД при беременности

АД беременной женщине следует измерять в положении сидя (или на левой руке в положении лежа во время родов) с помощью манжеты соответствующего размера на уровне сердца с использованием 5-й фазы тонов Короткова для определения ДАД. Ручной аускультативный метод является золотым стандартом для измерения АД при беременности, поскольку автоматические устройства нередко занижают показатели и ненадежны при тяжелой преэклампсии. При изменении АД беременной женщине следует использовать только валидированные устройства [439]. СМАД имеет преимущество перед офисным АД для прогнозирования исходов беременности [440]. Устройства для СМАД являются более точными, чем те, которые применяются для ДМАД и оценки офисного АД. СМАД позволяет избежать ненужного лечения при АГ “белого халата”, а также способствует проведению терапии беременных с высоким риском и пациенток с диабетом и гипертонической нефропатией.

8.9.1.3. Обследование беременных с АГ

Основные лабораторные тесты, рекомендуемые для обследования беременных женщин с АГ, включают общий анализ мочи, клинический анализ крови, гематокрит, печеночные ферменты, креатинин и мочевую кислоту сыворотки (повышаются при клинически выраженной преэклампсии). Наличие гиперурикемии у беременных с АГ свидетельствует о высоком риске нежелательных исходов со стороны матери и плода [441].

На раннем сроке беременности всем женщинам необходимо провести исследование на наличие протеинурии для выявления имеющихся заболеваний почек, а во второй половине беременности — с целью исключения преэклампсии. Выявление протеинурии $\geq 1+$ является показанием для быстрого определения соотношения альбумин-креатинин, при этом значение < 30 мг/ммоль является надежным критерием, позволяющим исключить наличие протеинурии у беременной женщины [442].

Помимо основных лабораторных тестов, может быть целесообразным проведение следующих исследований:

- Ультразвуковое исследование почек и надпочечников и исследование крови или мочи на наличие метанефринов при наличии в анамнезе признаков, позволяющих заподозрить феохромоцитому.

- Допплеровское исследование маточных артерий (после 20-й нед. беременности) для выявления женщин с высоким риском гестационной АГ,

преэклампсии и задержки внутриутробного роста плода [443].

- Отношение fms-подобной тирозинкиназы-1 к плацентарному фактору роста: значение этого показателя ≤ 38 может быть использовано для исключения развития преэклампсии в течение следующей недели после того, как она была заподозрена клинически [444].

8.9.1.4. Предупреждение АГ и преэклампсии

Женщинам с высоким или умеренным риском преэклампсии рекомендуется прием аспирина в дозе 100-150 мг ежедневно, начиная со срока беременности 12-36 нед. [445]. Высокий риск преэклампсии предполагает наличие любого из следующих факторов:

- Наличие АГ во время предыдущих беременностей;
- ХБП;
- Наличие аутоиммунных заболеваний, в том числе, системной красной волчанки или антифосфолипидного синдрома;
- СД, тип 1 или 2;
- Хроническая АГ.

Умеренный риск преэклампсии предполагает наличие одного или нескольких следующих ФР:

- Первая беременность;
- Возраст ≥ 40 лет;
- Интервал между беременностями > 10 лет;
- ИМТ ≥ 35 кг/м² на первом визите;
- Семейный анамнез преэклампсии;
- Многочисленные беременности.

8.9.1.5. Лечение АГ во время беременности

Мягкая АГ во время беременности (АД 140-159/90-109 мм рт.ст.). Целью антигипертензивной терапии во время беременности является уменьшение материнского риска; однако лекарственные препараты должны быть безопасны для плода. Положительные эффекты лекарственной терапии для матери и плода изучены недостаточно, за исключением одного исследования, в котором использовался альфа-метилдопа, и которое было проведено 40 лет назад [446-448]. Более поздние исследования свидетельствуют о том, что более жесткий контроль АД при беременности не приводит к изменению риска нежелательных событий во время беременности и родов и общего числа осложнений по сравнению с менее жестким контролем. Однако более поздний анализ данных свидетельствует о том, что интенсивное снижение АД может уменьшить риск развития более тяжелой АГ и преэклампсии [446].

У большинства женщин с предсуществующей АГ и нормальной функцией почек не развивается тяжелая АГ и у них отмечается низкий риск преэклампсии. Некоторым из этих женщин даже удается отме-

нить антигипертензивные препараты вследствие физиологического снижения АД во время беременности. Несмотря на недостаточную доказательную базу, рекомендуется начинать лекарственную терапию [17, 449, 450]:

(1) Всем женщинам с устойчивым повышением АД выше 150/95 мм рт.ст.

(2) Женщинам с гестационной АГ (вне зависимости от наличия протеинурии), с предшествующей АГ с гестационной АГ, а также при наличии АГ с субклиническим ПООГ, если АД >140/90 мм рт.ст.

Женщины с предшествующей АГ могут продолжать прием своей антигипертензивной терапии, однако иАПФ, БРА и прямые ингибиторы ренина противопоказаны из-за развития нежелательных явления со стороны плода и новорожденного. Препаратами выбора являются метилдопа, лабеталол и БКК. ББ могут привести к развитию брадикардии плода; соответственно, при их назначении необходимо тщательно подбирать препарат и дозу, желательно избегать использования атенолола. Как правило, не рекомендуется назначать диуретики вследствие возможного уменьшения объема плазмы у женщин с преэклампсией.

Нет данных, позволяющих установить оптимальные целевые значения АД у беременных. Однако при назначении терапии следует их определять. Поэтому предполагается, что целевыми значениями АД у беременных, получающих антигипертензивную терапию, являются показатели <140/90 мм рт.ст.

Тяжелая АГ у беременных (АД ≥160/110 мм рт.ст.). Не существует общепринятого определения тяжелой АГ, показатели варьируют в пределах 160–180 мм рт.ст./>100 мм рт.ст. Рабочая группа по ССЗ во время беременности (2018) [435] предложила считать показатели САД ≥170 мм рт.ст. и ДАД ≥110 мм рт.ст. неотложным состоянием у беременной женщины, являющимся показанием для немедленной госпитализации и лечения. Выбор антигипертензивных препаратов и пути их введения определяется ожидаемым временем родоразрешения. Следует проводить лекарственную терапию с внутривенным введением лабеталола, пероральным назначением метилдопа или БКК. Внутривенное введение гидралазина более не считается методом выбора, поскольку назначение гидралазина ассоциируется с большим числом осложнений, чем применение других лекарственных средств [451]. Однако гидралазин используется в тех случаях, когда не удастся достичь адекватного контроля АД с помощью других препаратов. Возможно внутривенное введение урапидила.

В случае гипертонического криза, т.е. эклампсии или тяжелой преэклампсии (вне зависимости от наличия гемолиза, повышения уровня печеночных ферментов или тромбоцитопении), пациенток необходимо госпитализировать и проводить им антигипертензивную терапию, а после стабилизации состояния следует принять решение о родоразрешении [435]. Для профилактики эклампсии и терапии судорожного синдрома рекомендуется сульфат магния. Целью является снижение АД <160/105 мм рт.ст. для предупреждения острых осложнений у матери. Лабеталол и нитроглицерин подтвердили свою эффективность и безопасность при внутривенном введении для лечения тяжелой преэклампсии [452]. При использовании обоих препаратов необходимо мониторировать сердцебиение плода. Для предупреждения брадикардии плода общая доза лабеталола не должна превышать 800 мг за 24 часа. Внутривенное введение нитропрусида натрия противопоказано при беременности из-за риска отравления плода цианидами. При развитии отека легких на фоне преэклампсии препаратов выбора является нитроглицерин (глицерил тринитрат), назначаемый в виде внутривенной инфузии со скоростью 5 мкг/мин с постепенным ее повышением каждые 3–5 мин до достижения максимальной дозы 100 мкг/мин.

Родоразрешение показано: (1) срочно при преэклампсии, сопровождающейся расстройством зрения или нарушениями гемостаза и (2) на 37-й нед. при бессимптомном течении [453].

АД в послеродовом периоде. АГ часто присутствует в течение первых недель после родов. Можно использовать любые лекарственные препараты в соответствии с алгоритмом, представленным на рисунке 4 за исключением: (1) следует избегать назначения метилдопа из-за риска послеродовой депрессии и (2) следует соблюдать осторожность при выборе препаратов в случаях грудного вскармливания.

8.9.1.6. АГ и грудное вскармливание

Все антигипертензивные препараты, которые принимает кормящая женщина, проникают в грудное молоко. Большинство из них присутствуют в очень низких концентрациях, за исключением пропранолола и нифедипина, концентрация которых в грудном молоке достигает того же уровня, что и в плазме женщины. При грудном вскармливании необходимо обратить внимание на эту информацию.

8.9.1.7. Риск развития АГ при следующих беременностях

Женщины, у которых имелась АГ во время беременности, имеют повышенный риск развития АГ во время следующих беременностей. Чем раньше возникла АГ, тем выше риск ее возникновения в последующем.

8.9.1.8. Отдаленные последствия гестационной АГ

У женщин, имевших гестационную гипертензию или преэклампсию, отмечается повышенный риск развития АГ, инсульта и ИБС в отдаленном периоде [454, 455]. Для уменьшения риска осложнений

во время следующих беременностей, а также для снижения ССР в дальнейшем рекомендуются мероприятия по изменению ОЖ. Этим женщинам показано ежегодное обследование с целью контроля АД и оценки метаболических ФР.

Доступна более подробная информация о лечении АГ и других ССЗ при беременности [435].

Лечение беременных с АГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Женщинам с гестационной АГ, предсуществующей АГ с гестационной или с АГ, сопровождающейся субклиническим поражением органов, рекомендуется начинать лекарственную терапию при САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.	I	C
Во всех других случаях начало лекарственной терапии рекомендуется при САД ≥ 150 мм рт.ст. или ДАД ≥ 95 мм рт.ст.	I	C
Препаратами выбора для лечения беременных с АГ являются метилдопа, лабеталол и БКК [447, 448].	I	B (метилдопа)
	I	C (лабеталол и БКК)
иАПФ, БРА и прямые ингибиторы ренина не рекомендованы при беременности.	III	C
Уровень САД ≥ 170 мм рт.ст. или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. представляют собой неотложное состояние, являющееся показанием к госпитализации.	I	C
При тяжелой АГ рекомендуется в/в назначение лабеталола, пероральный прием метилдопа или нифедипина.	I	C
При гипертоническом кризе рекомендуется в/в назначение лабеталола или нифедипина и магнезии.	I	C
При преэклампсии, ассоциированной с отеком легких, рекомендуется в/в инфузия нитроглицерина.	I	C
Женщинам с гестационной гипертензией и нетяжелой преэклампсией рекомендуется родоразрешение на сроке 37 нед. [453].	I	B
Рекомендуется ускорить родоразрешение при преэклампсии с сопутствующими нарушениями, такими как расстройства зрения или нарушения гемостаза.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление.

8.9.2. Препараты для оральной контрацепции

Пероральные контрацептивы и АГ

Комбинированные пероральные контрацептивные препараты, содержащие эстрогены и прогестины, могут приводить к небольшому, но значимому повышению АД и развитию АГ приблизительно у 5% пациенток [456, 457]. АД обычно быстро снижается после прекращения приема этих препаратов; соот-

ветственно, необходимо следить за уровнем АД до и во время приема средств для оральной контрацепции. Повышение АД, по-видимому, связано с содержанием в препаратах эстрогенов, оно реже повышается при приеме средств, содержащих только прогестин. Ранее проводившиеся исследования демонстрировали взаимосвязь приема оральных контрацептивов с развитием венозных тромбозов и тромбоэмболий, а также, в меньшей степени, с возникновением ИМ (особенно у курящих женщин) и инсульта [458]. Результаты более поздних исследований, изучавших новые препараты для контрацепции, противоречивы. Таким образом, при назначении оральных контрацептивов следует оценивать риски и преимущества у конкретного пациента. Необходимо тщательно контролировать уровень АД [459]. Необходимо оценить наличие сопутствующих факторов ССР (особенно курения), и контрацептивные препараты не рекомендуются при наличии повышенного АД. Таким пациентам следует назначать альтернативные методы контрацепции. Отмена комбинированных контрацептивных средств может улучшить контроль АД у женщин с АГ [460].

8.9.3. Гормональная заместительная терапия и АГ

Перекрестные исследования уже давно установили, что наступление менопаузы удваивает риск развития АГ, даже после устранения влияния таких факторов, как возраст и ИМТ [461]. Хотя ГЗТ содержит эстрогены, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что на фоне их приема возникнет существенное повышение АД у здоровых пациенток или что ГЗТ приведет к ухудшению течения АГ при ее наличии [462]. ГЗТ и селективные модуляторы рецепторов к эстрогенам не должны назначаться с целью первичной или вторичной профилактики ССЗ. Таким образом, существующие данные свидетельствуют о том, что применение ГЗТ не ассоциируется с повышением АД. Более того, она не противопоказана женщинам с АГ, и этим пациенткам можно назначать ГЗТ при условии контроля АД с помощью антигипертензивных препаратов.

8.10. Артериальная гипертензия в различных этнических группах

АГ имеет большее распространение среди чернокожего населения Европы [463], аналогичные данные опубликованы и в США [464]. Чернокожее население Европы очень гетерогенно [463], однако в большинстве Европейских стран самые большие этнические группы происходят из регионов Южной Африки [463]. Эпидемиология, диагностика и лечение АГ были тщательно изучены у афроамериканцев [464] в отличие от очень скудной базы данных в отношении европейских жителей, на которых, соответственно, экстраполируются данные, полученные

в США. Однако такая экстраполяция должна быть очень осторожной, поскольку между афроамериканцами и чернокожим населением Европейских стран существуют различия, особенно с точки зрения социально-экономического статуса, ССР [465, 466] и реакции на антигипертензивную терапию [467]. ПООГ, СС и почечные осложнения АГ встречаются чаще и выражены в большей степени у чернокожих пациентов по сравнению представителями белой расы аналогичного возраста при любом уровне АД [464]. У чернокожих пациентов с АГ наблюдается такое же снижение риска развития ССС и почечных событий в ответ на лечение, как и у представителей белой расы, хотя имеются различия в алгоритмах лечения. При этом для достижения эффективного снижения АД и его контроля у чернокожих очень важно ограничить употребление соли, что может привести к более существенному антигипертензивному эффекту и оказать более выраженное положительное влияние на проводимую лекарственную терапию [468]. Для чернокожих пациентов также характерна низкая эффективность монотерапии блокаторами РАС, при этом им свойственен более отчетливый ответ на назначение БКК и тиазидоподобных диуретиков [316, 469, 470], которые в этой группе больных можно комбинировать как друг с другом, так и с блокаторами РАС, что увеличивает эффективность последних. Развитие ангионевротического отека также более характерно для чернокожих пациентов, что делает оправданным назначение им БРА. Несмотря на некоторые успехи, достигнутые в последние годы, информация о распространенности, лечении и контроле АГ среди чернокожего населения Европы очень скудна (как и данные, касающиеся иммигрантов из Южной Азии) [463, 471], что делает необходимым проведение исследований в этой группе. Нет свидетельств того, что реакция АД на лечение в других этнических группах отличается от данных, полученных в европейской популяции.

АГ в этнических группах

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию большинства чернокожих пациентов с двойной комбинации препаратов, предпочтительно в форме одной таблетки ^с .	I	C
Начальная терапия чернокожих пациентов должна включать диуретик или БКК в комбинации друг с другом или с блокатором РАС [316, 469] ^д .	I	B
В других этнических группах антигипертензивная терапия может проводиться в соответствии с основным алгоритмом (рис. 4).	IIb	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — за исключением пациентов с АГ 1-й степени или пожилых пациентов с плохим общим состоянием здоровья, которым следует начинать лечение с монотерапии, ^д — ангионевротический отек развивается чаще на фоне приема иАПФ, поэтому следует отдавать предпочтение БРА.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БКК — блокатор кальциевых каналов, РАС — ренин-ангиотензиновая система.

8.1. Артериальная гипертензия при сахарном диабете

Высокое АД нередко наблюдается при СД 1 типа и особенно часто при СД 2 типа. Более того, для пациентов с диабетом характерны маскированная гипертензия и недостаточное ночное снижение АД [472]. Проведение СМАД в течение 24 ч больным диабетом, не имеющим указаний на АГ, может оказаться важной диагностической процедурой, особенно при наличии ПООГ. Имеются данные, подтверждающие благоприятное влияние снижения АД у пациентов с СД, в отношении основных макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также смертности. Доказано также, что на фоне антигипертензивной терапии больных СД существенно уменьшается частота развития терминальной почечной недостаточности [231, 235], ретинопатии [1] и альбуминурии [1]. РКИ с целью оценки диабетической нейропатии на фоне антигипертензивного лечения не проводились.

При выборе антигипертензивной терапии необходимо помнить о возможности развития выраженной постуральной гипотензии, характерной для пациентов с СД вследствие автономной нейропатии [235]. Начинать лечение рекомендуется при значении офисного АД >140/90 мм рт.ст. Одновременно с мероприятиями по изменению ОЖ следует начинать с комбинации двух препаратов, обычно иАПФ или БРА с БКК или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками в соответствии с рекомендованным алгоритмом (см. Раздел 7). Такой подход гарантирует включение в терапевтическую стратегию иАПФ или БРА, которые продемонстрировали свою способность уменьшать альбуминурию, а также прогрессию диабетической нефропатии более эффективно, чем другие классы препаратов [235]. Комбинация иАПФ с БРА противопоказана из-за увеличения числа нежелательных явлений со стороны почек [298, 473, 474].

В недавно проведенных РКИ был продемонстрировано, что некоторые противодиабетические препараты (селективные ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2) способны снижать офисное и амбулаторное АД на несколько мм рт.ст. [475, 476], и этот эффект сохраняется даже на фоне применения антигипертензивных средств. Данный феномен может помочь улучшить контроль АД (см. ниже), добиться которого очень сложно у больных диабетом [477], а также способствовать предупреждению прогрессирования ХБП [478-481] (см. также Раздел 8.12).

Неоднократно велись споры относительно целевых значения АД, которых следует достигать у пациентов с СД (см. Раздел 7). Мы рекомендуем использовать в качестве первого целевого уровня показателя АД <140/80 мм рт.ст., а в дальнейшем стремиться

к значениям САД 130 мм рт.ст. При условии хорошей переносимости лечения, возможно снижение САД <130 мм рт.ст. с учетом данных об уменьшении риска инсульта. Однако следует избегать снижения САД <120 мм рт.ст. Целевые значения АД с целью ренопротекции у пациентов с диабетической нефропатией обсуждаются в Разделе 8.12.

Терапевтическая стратегия у пациентов с СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию пациентов с СД при значениях офисного АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. [1, 226, 235, 482]	I	A
Для пациентов с СД, получающих антигипертензивные препараты: – Целевой уровень САД составляет <130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не <120 мм рт.ст. [1, 231, 235]. – У пожилых пациентов (≥ 65 лет) целевой уровень САД составляет 130-139 мм рт.ст. [1, 205, 235]. – Целевой уровень ДАД составляет <80 мм рт.ст., но не <70 мм рт.ст.	I	A
	I	A
	I	C
Рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РАС с БКК или тиазидным/ тиазидоподобным диуретиком ^c [1, 175, 205].	I	A
Одновременное назначение двух блокаторов РАС, например, иАПФ и БРА, не показано [291, 298, 299].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² следует избегать тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, при необходимости назначения диуретика отдается предпочтение петлевым.

Сокращения: АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ДАД — диастолическое артериальное давление, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

8.12. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек

АГ является важнейшим ФР развития и прогрессирования ХБП, вне зависимости от ее этиологии. У пациентов с ХБП часто наблюдаются резистентная АГ, маскированная АГ и ночная гипертензия, они ассоциируются со степенью снижения СКФ, выраженностью альбуминурии и ПООГ [483, 484].

Значение снижения АД у пациентов с ХБП изучалось многими метаанализами. По данным недавно опубликованного метаанализа, снижение АД существенно уменьшало частоту развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с ХБП, но только при наличии альбуминурии и не оказывало влияния на ССС [203]. Однако более крупный метаанализ продемонстрировал уменьшение общей смертности на фоне снижения АД у пациентов с ХБП [485].

Уменьшение альбуминурии является еще одной терапевтической целью. Анализ данных РКИ свиде-

тельствует о том, что изменение уровня экскреции альбумина с мочой является предиктором возникновения почечных и ССС [186, 486]. Однако существуют исследования, в которых терапия, оказавшая меньшее влияние на альбуминурию, была более эффективна в отношении предупреждения ССС [175] и наоборот [176, 291]. Соответственно, остается неясным, оказывает ли само по себе уменьшение протеинурии влияние на предупреждение ССС.

Пациенты с ХБП должны получить рекомендации по изменению ОЖ, особенно в отношении ограничения употребления соли, и антигипертензивную лекарственную терапию при уровне АД >140/90 мм рт.ст. Достижение рекомендованных целевых значений АД при ХБП обычно требует назначения комбинированной терапии, которую следует начинать с сочетания ингибитора РАС с БКК или диуретиком. Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется [291]. При СКФ <30 мл/мин 1,73 м² следует заменить тиазидный диуретик петлевым.

Доказательная база, касающаяся целевых значений АД при ХБП, представляет собой сложную проблему. Один метаанализ продемонстрировал, что у пациентов с ХБП без СД минимальная скорость прогрессирования ХБП была достигнута при значениях САД 110-119 мм рт.ст. при наличии альбуминурии >1 г/сут. [487]. Напротив, у больных с альбуминурией <1 г/сут. наименьший риск развития ХБП (но не ССС) наблюдался при уровне САД <140 мм рт.ст. [487]. Еще в одном систематизированном обзоре не удалось доказать, что достижение целевых значений АД <130/80 мм рт.ст. способствует улучшению клинических исходов в большей степени, чем целевой уровень <140/90 мм рт.ст. у пациентов с ХБП без диабета [488]. В большом ретроспективном когортном исследовании, включавшем 398419 больных АГ, получавших терапию (30% с СД), самый низкий уровень САД и ДАД, ассоциировавшийся с наименьшим риском терминальной почечной недостаточности и смертности, составил 137 и 71 мм рт.ст., соответственно, при этом при значении САД <120 мм рт.ст. наблюдалось достоверное увеличение риска смертности [489].

Существующие доказательства свидетельствуют о том, что АД у пациентов с ХБП следует снижать до <140/90 мм рт.ст. и далее до значений 130/80 мм рт.ст. Советы по изменению ОЖ, особенно по ограничению употребления соли, могут оказать дополнительный эффект в этой категории больных. Поскольку снижение АД ведет к уменьшению перфузионного давления в почках, возможно снижение СКФ на 10-20% при назначении антигипертензивной терапии. В связи с этим необходимо тщательно контролировать уровень электролитов и СКФ, однако врач не должен быть слишком обеспокоен ожидаемым снижением СКФ при начале лечения. Если снижение

СКФ продолжается или выражено, лечение необходимо прекратить, а пациента обследовать для исключения реноваскулярного заболевания.

Терапевтические стратегии у пациентов с АГ и ХБП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется начинать лечение пациентов с ХБП вне зависимости от наличия СД при уровне офисного АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. Им назначаются мероприятия по изменению ОЖ и лекарственная терапия [9, 203, 485].	I	A
Пациентам с диабетической и недиабетической ХБП: – Рекомендуется снижать САД до значений 130-139 мм рт.ст. [9, 487, 489]. – Следует назначать индивидуализированную терапию в зависимости от ее переносимости и влияния на функцию почек и уровень электролитов.	I	A
	Ila	C
Блокаторы РАС более эффективны для уменьшения выраженности альбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты, они рекомендуются в качестве компонента терапевтической стратегии у пациентов с АГ при наличии у них микроальбуминурии или протеинурии [487, 489].	I	A
В качестве начальной терапии рекомендуется комбинация блокатора РАС с БКК или диуретиком ^c [175].	I	A
Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется [298].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — при СКФ <30 мл/мин/1,73 м² следует избегать тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, при необходимости назначения диуретика отдается предпочтение петлевым.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, ОЖ — образ жизни, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ХБП — хроническая болезнь почек.

8.13. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких

АГ является самой частой сопутствующей патологией у пациентов с ХОБЛ, наличие обоих этих заболеваний имеет место примерно у 2,5% взрослого населения [490]. Пациенты с АГ и ХОБЛ имеют особенно высокий ССР [490, 491]. Эти заболевания имеют много общих ФР и, кроме того, риск возрастает вследствие гипоксии [490, 491]. Назначение антихолинергических препаратов и агонистов бета2-адренорецепторов длительного действия для лечения ХОБЛ может оказывать негативное влияние на СС систему (способствовать увеличению частоты сердечных сокращений и АД). Наличие ХОБЛ влияет и на выбор антигипертензивных препаратов, поскольку необходимо учитывать их влияние на функцию легких. Основные ограничения касаются применения ББ, хотя существуют данные, что и при ХОБЛ эти препараты сохраняют свое протективное действие в отношении СС системы [492, 493]. ББ могут приводить к нарушению функции легких при ХОБЛ, уменьшать

эффективность бета-агонистов, назначаемых как в экстренных ситуациях, так и для постоянного приема, а также затруднять дифференциальную диагностику астмы и ХОБЛ. Иными словами, при хорошей переносимости бета1-селективные адrenoблокаторы у пациентов с ХОБЛ продемонстрировали свою безопасность в разных клинических ситуациях, включая АГ [494]. Следует также отметить, что диуретики могут уменьшать уровень калия в плазме (в дополнение к гипокалиемическому эффекту глюкокортикоидов и бета2-агонистов), способствовать задержке диоксида углерода (включая гипоксию, обусловленную метаболическим алкалозом у больных с гиповентиляцией), способствовать повышению гематокрита и ухудшать секрецию слизи в бронхах. Таким образом, в целом диуретики не рекомендуются для широкого назначения больным АГ и ХОБЛ [490, 495].

В заключение: лечение АГ у пациентов с ХОБЛ должно включать рекомендации по изменению ОЖ, в том числе прекращение курения. В качестве начальной терапии рекомендуются БКК, БРА или иАПФ или комбинации БКК/блокатор РАС. При недостаточном ответе или в зависимости от наличия сопутствующей патологии возможно назначение тиазидных или тиазидоподобных диуретиков и бета1-селективных адrenoблокаторов.

8.14. Артериальная гипертензия и заболевания сердца

8.14.1. ИБС

Эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между ИБС и АГ. В исследовании INTERHEART было продемонстрировано, что ~50% популяционного риска развития ИМ обусловлено липидами, а ~25% — АГ [10]. Еще в одном исследовании, основанном на регистрах с участием более 1 миллиона пациентов, было выявлено, что ИБС (стенокардия и ИМ) является причиной потери лет, свободных от ССЗ, в 43% случаев из-за наличия АГ, начиная с 30-летнего возраста [7].

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о благоприятном действии антигипертензивной терапии в отношении риска ИМ. Недавно проведенный метаанализ РКИ, оценивавших антигипертензивную терапию, показал, что снижение САД на каждые 10 мм рт.ст. способствует уменьшению риска ИБС на 17% [2]. Аналогичные результаты, касающиеся снижения риска на фоне более жесткого контроля АД, были получены и другими авторами [496]. Уменьшение числа ССС также выявлено в группах высокого риска, в частности, у больных с СД [231, 425].

Существуют вопросы относительно оптимальных целевых уровней АД у пациентов с АГ и значимой ИБС, особенно касающиеся существования фено-

мена J-кривой между уровнем АД и конечными точками у больных ИБС [497-500]. Недавно опубликованные данные [501] наблюдения за 22672 больными стабильной ИБС и АГ показали, что через 5 лет наблюдения уровень САД ≥ 140 мм рт.ст. и уровень ДАД ≥ 80 мм рт.ст. ассоциированы с повышенным риском развития ССС. При этом САД < 120 мм рт.ст. и ДАД < 70 мм рт.ст. также приводили к увеличению риска. Аналогичные результаты были получены и в другом анализе данных РКИ, оценивавшего взаимосвязь между достигнутым уровнем АД и конечными точками [222]. Неясно, существует ли феномен J-кривой у больных ИБС после реваскуляризации. В ряде других работ не было подтверждено существование J-кривой даже в группе пациентов с высоким ССР [239]. Так, у пациентов с ИБС без проявлений СН, принимавших участие в исследовании ONTARGET, снижение АД по сравнению с исходным уровне практически не оказывало влияния на риск ИМ, но ассоциировалось с меньшим риском инсульта [502]. Таким образом, целевой уровень АД $< 130/80$ мм рт.ст., по-видимому, является безопасным и может быть рекомендован для больных ИБС, однако не следует снижать АД $< 120/80$ мм рт.ст.

У пациентов с ИБС и АГ назначение ББ и блокаторов PAC может способствовать улучшению прогноза после перенесенного ИМ [503]. У больных стенокардией предпочтение следует отдавать ББ и БКК.

Терапевтические стратегии у пациентов АГ и ИБС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ИБС, получающим антигипертензивную терапию, рекомендуется: – Снижать САД до целевого уровня ≤ 130 мм рт.ст. при хорошей переносимости, но не < 120 мм рт.ст. [2, 496].	I	A
– У пожилых больных (≥ 65 лет) следует снижать САД до целевых значений 130-140 мм рт.ст. [2, 496].	I	A
– Снижать ДАД до целевых значений < 80 мм рт.ст., но не < 70 мм рт.ст.	I	C
Больным АГ с перенесенным ИМ рекомендуется назначение ББ и блокаторов PAC в качестве составной части терапии [503].	I	A
Больным стенокардией рекомендуется назначение ББ и/или БКК [503].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокатор, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, PAC — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление.

8.14.2. ГЛЖ и СН

АГ является основным ФР развития СН [7], и большинство пациентов с СН имеют в анамнезе АГ. Это может являться следствием ИБС, которая привела к СН-нФВ. АГ также приводит к развитию ГЛЖ, что ведет к нарушению расслабления ЛЖ (так назы-

ваемой диастолической дисфункции) и является мощным предиктором СН, даже при сохранении нормальной систолической функции ЛЖ и в отсутствии ИМ в анамнезе (СН-сФВ). Имеют значение также фиброз, развивающийся на фоне АГ, и структурные изменения крупных и мелких сосудов (микрососудистые нарушения).

Лечение АГ оказывает существенное влияние на риск СН и частоту госпитализаций, особенно у пожилых и очень пожилых больных [51, 213, 316]. Это было подтверждено в сравнительных исследованиях, в которых применялись диуретики, ББ, иАПФ и БРА, при этом БКК были менее эффективны [504].

Снижение АД также может оказать влияние на регрессию ГЛЖ, что было показано и сопровождалось снижением СС событий и смертности [125]. Величина регрессии ГЛЖ зависит от исходной массы ЛЖ, продолжительности лечения, снижения САД [505, 506] и использованные лекарственные препараты, БРА, иАПФ и БКК более действенно влияют на регрессию ГЛЖ, чем ББ [173] или диуретики.

Лечение пациентов с СН-нФВ следует начинать (если антигипертензивная терапия не была начата ранее) при АД $> 140/90$ мм рт.ст. Неясно, до каких значений следует снижать АД при наличии СН. Неоднократно был подтвержден неблагоприятный прогноз пациентов с СН при наличии низкого уровня АД, поэтому можно предполагать (хотя интерпретация данных сложна из-за возможности обратной причины связи), что следует избегать активных попыток снизить АД $< 120/70$ мм рт.ст. Однако у ряда больных возможно достижение и более низких значений АД, вследствие назначения рекомендованной терапии по поводу СН, которая, при хорошей переносимости, должна быть продолжена, поскольку имеет доказанное протективное действие [136].

Существуют также рекомендации по лечению АГ у пациентов с СН-нФВ [136]. иАПФ, БРА, ББ и АМР (спиронолактон и эплеренон) способствуют улучшению прогноза при подтвержденном диагнозе СН-нФВ, при этом данные относительно диуретиков неубедительны, имеются доказательства только клинического улучшения на фоне их применения. Если требуется еще большее снижение АД, возможно назначение БКК. Комбинация сакубутрил/валсартан способствует снижению АД, показана при терапии СН-нФВ и является альтернативной иАПФ и БРА [507]. Не следует назначать недигидропиридиновые БКК (верапамил и дилтиазем), альфа-блокаторы и препараты центрального действия.

Антигипертензивная терапия нередко требуется пациентам с СН-сФВ; при этом следует использовать те же целевые пороговые значения АД. В настоящее время неизвестно, какая стратегия при лечении АГ у больных СН-сФВ является оптимальной, однако тактика, описанная выше для пациентов с СН-нФВ,

может быть применена и у больных при СН-сФВ. У пациентов с СН-сФВ частот присутствуют сопутствующие заболевания, которые негативно влияют на прогноз и усложняют лечение.

Терапевтические стратегии у пациентов с АГ и СН или ГЛЖ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется начинать лечение пациентов с СН-нФВ или СН-сФВ при уровне АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. ^c [136].	Ila	B
У пациентов с СН-нФВ рекомендуется использовать в качестве антигипертензивной терапии иАПФ или БРА, а также требуется назначение ББ и диуретиков и/или АМР [136].	I	A
При недостаточном контроле АД возможно добавление к терапии дигидропиридиновых ББК ^d .	Ilb	C
У пациентов с СН-сФВ следует руководствоваться теми же пороговыми и целевыми значениями АД, что и при СН-нФВ [136].	Ila	B
Поскольку ни один из препаратов не продемонстрировал свое превосходство над другими, возможно использование всех основных лекарственных средств.	I	C
Всем пациентам с ГЛЖ: – Рекомендовано назначение блокаторов РАС в комбинации с ББК или диуретиком [504]. – САД следует снижать до значений 120-130 мм рт.ст. [504, 506].	I	A
	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — не приводится нижний предел безопасного уровня АД, поскольку у многих пациентов, получающих интенсивное лечение по поводу СН, выявляется значительное более низкое АД, чем рекомендованные пороговые уровни, ^d — недигидропиридиновые ББК не рекомендуются при СН-нФВ, но могут быть назначены при СН-сФВ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-адреноблокатор, ББК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СН-нФВ — сердечная недостаточность с низкой (сниженной) фракцией выброса, СН-сФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

8.15. Цереброваскулярная болезнь и когнитивная функция

АГ является ведущим ФР геморрагического и ишемического инсульта и ФР повторных инсультов. Коррекция АД на фоне острой фазы геморрагического или ишемического инсульта представляет собой сложную проблему. АД обычно повышено в начале острой фазы инсульта, но затем часто снижается без какого-либо вмешательства [508].

8.15.1. Острое кровоизлияние в мозг

При остром кровоизлиянии в мозг АД часто повышено, что ассоциируется с повышенным риском увеличения размеров гематомы, высоким риском смерти

и плохим прогнозом в отношении восстановления неврологических функций [509, 510]. По данным РКИ немедленное снижение АД (в течение 6 ч) до значений $<140/90$ мм рт.ст. не приводило к уменьшению частоты инвалидности или смерти в течение 3 мес., однако могло способствовать уменьшению размеров гематомы и улучшению восстановлений функционального статуса, а также было безопасным [511]. В другом исследовании проводили быстрое ($<4,5$ ч) снижение среднего САД с 200 мм рт.ст. до достижения двух целевых интервалов (140-170 мм рт.ст. и 110-139 мм рт.ст.). При этом более интенсивное снижение АД не оказало благоприятного влияния на прогноз, но ассоциировалось с большим числом нежелательных явлений со стороны почек [512]. В связи с этим мы не рекомендуем быстро снижать АД у пациентов с острым кровоизлиянием в мозг. Единственным исключением, возможно, являются пациенты с очень выраженной АГ (САД ≥ 220 мм рт.ст.), в отношении которых нет достаточного количества данных. Один метаанализ [513] и результаты одного РКИ [511] свидетельствуют о возможном благоприятном влиянии быстрого снижения САД <180 мм рт.ст. на функциональный статус пациентов через 3 мес. у данной категории больных. Учитывая эти данные, у пациентов с чрезмерно повышенным АД (САД ≥ 220 мм рт.ст.) снижение его с помощью внутривенных инфузий может быть целесообразным.

8.15.2. Острый ишемический инсульт

Влияние снижения АД в остром периоде ишемического инсульта на прогноз изучено в еще меньшей степени. Важно знать, получил ли больной тромболитическую терапию, поскольку по данным обсервационных исследований на фоне тромболитического инсульта возрастает риск кровоизлияния в мозг [514, 515]. Если пациенту проводится тромболитическая терапия, АД необходимо снизить и поддерживать на уровне $<180/105$ мм рт.ст. как минимум в течение 24 ч после тромболитического инсульта. Не установлено, нужно ли быстро снижать АД пациентам с острым ишемическим инсультом, которым не проводится тромболитическая терапия. По данным метаанализа, снижение АД сразу после развития острого ишемического инсульта не влияет на риск смерти и инвалидизации [516, 517]. У больных с чрезмерно повышенным САД или ДАД (т.е. ≥ 220 или ≥ 120 мм рт.ст. соответственно) решение о назначении лекарственной терапии должно приниматься на основании оценки клинической ситуации, при этом целесообразным может считаться снижение на АД на 15% при тщательном наблюдении в течение 24 ч после развития инсульта [516, 518-520]. При более низких значениях АД в течение первых 72 ч после инсульта не было выявлено какого-либо положительного эффекта в результате назначения антигипертензивных препаратов [516, 521]. Следует оценить целе-

сообразность назначения или возобновления антигипертензивной терапии больным в стабильном состоянии, у которых сохраняется АГ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) в течение >3 дней после острого ишемического инсульта [522].

8.15.3. Инсульт или ТИА в анамнезе

По данным РКИ (плацебо-контролируемых) с участием пациентов, перенесших инсульт или ТИА, находившихся в стабильном состоянии и имевших АД $>140/90$ мм рт.ст., снижение АД на фоне антигипертензивной терапии способствовало уменьшению риска повторного инсульта [338, 523]. Не доказано, уменьшается ли риск инсульта при начале лечения у пациентов с высоким нормальным АД. Мы рекомендуем возобновить антигипертензивную терапию через несколько дней после инсульта или сразу после ТИА вне зависимости от ранее проводимого лечения с целью предупреждения повторного инсульта или других ССС.

Не установлены целевые значения АД, способствующие предупреждению повторного инсульта, однако этот показатель следует определять на основании данных многочисленных метаанализов, свидетельствующих о том, что снижение риска инсультов происходит при достижении самых низких показателей АД. Это было подтверждено недавно проведенным исследованием Secondary Prevention of Small Subcortical Stroke 3 (SPSS3) [244, 524] с участием больных с лакунарным инсультом, установившим целевой уровень САД <130 мм рт.ст. [525], а также и другими исследованиями [526].

Предупреждение инсульта представляет собой следствие проводимого антигипертензивного лечения, что было продемонстрировано в крупных РКИ с использованием различных режимов лекарственной терапии. Однако в РКИ, сравнивавших современных стратегии [317, 527], и в метаанализах выявлено, что ББ менее эффективны в отношении профилактики инсульта, чем другие классы антигипертензивных средств [2, 528]. Хотя в этих исследованиях ББ были представлены атенололом, не существует исследований с более современными препаратами, оценивавших возможность предупреждения инсульта на фоне антигипертензивной терапии. В связи с этим режимы оптимальной терапии, направленной на профилактику инсульта, не должны включать ББ при отсутствии других показаний к их назначению, поскольку следует помнить, что после инсультов чаще возникают повторные инсульты, а не ИМ [529].

8.15.4. Когнитивная дисфункция и деменция

Ряд эпидемиологических и клинических исследований свидетельствуют о том, что АГ, возникшая в середине жизни, является предиктором когнитивных нарушений и деменции (как болезни Альцгеймера, так и сосудистой деменции) у пожилых [530-533].

Тем не менее, данных о влиянии антигипертензивной терапии на нарушения когнитивных функций недостаточно, и они противоречивы. Метаанализ [534] 12 исследований, оценивавших влияние различных антигипертензивных препаратов на деменцию и когнитивную функцию, продемонстрировал, что снижение АД способствует уменьшению частоты и риска когнитивных нарушений и деменции на 9%. В другом исследовании было показано, что достижение контроля АД в течение 4 лет ведет к замедлению прогрессирования повреждения белого вещества мозга и уменьшению когнитивных нарушений [535].

Необходимы исследования для получения более убедительных данных о потенциальном влиянии снижения АД в отношении нарушения когнитивных функций и сроков развития деменции при уже существующих когнитивных нарушениях.

Терапевтические стратегии у пациентов АГ, имеющих ЦВБ или перенесших острый инсульт

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Пациентам с острым геморрагическим инсультом: – Не рекомендуется быстрое снижение АД, если САД <200 мм рт.ст. [509-513]. – При уровне САД ≥ 220 мм рт.ст. может быть целесообразным острое снижение АД с помощью внутривенной терапии до показателя <180 мм рт.ст. [509-513]	III	A
При остром ишемическом инсульте не рекомендуется рутинное снижение АД [516, 517] за исключением следующих ситуаций: – Пациентам с острым ишемическим инсультом, которым планируется проведение внутривенной тромболитической терапии, АД следует снизить и поддерживать на уровне $<180/105$ мм рт.ст. в течение как минимум 24 ч после тромболитика [514, 515]. – При значительно повышенном АД у больных, которым не проводился фибринолиз, решение о целесообразности лекарственной терапии с целью снижения АД на 15% в течение первых суток после инсульта принимается на основании оценки клинической ситуации.	IIa IIb	B C
Больным АГ, перенесшим острое цереброваскулярное событие, рекомендуется начинать антигипертензивную терапию: – Сразу после ТИА [526]. – Через несколько дней после ишемического инсульта [526].	I I	A A
Целесообразно снижать САД всем пациентам с АГ после ишемического инсульта или ТИА до целевых значений 120-130 мм рт.ст. [244, 524, 526].	IIa	B
Рекомендованная антигипертензивная терапия, направленная на предупреждения инсульта, включает блокатор РАС в сочетании с БКК или тиазидоподобным диуретиком [338].	I	A

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, РАС — ренин-ангиотензиновая система,

САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЦВБ — цереброваскулярная болезнь.

8.16. Артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий и другие аритмии

АГ способствует возникновению нарушений ритма, включая желудочковые аритмии, но наиболее часто — ФП [536-538], которая представляет собой проявление гипертонической кардиопатии [539]. Даже высокое нормальное АД ассоциируется с увеличением риска ФП [540, 541], а АГ представляет собой самый распространенный сопутствующий диагноз у пациентов с ФП. ФП является дополнительным ФР развития СН и инсульта. Наличие ФП делает необходимым проведение профилактики инсульта с помощью оральных антикоагулянтов, оценку сопутствующих ФР и предупреждение кровотечений [542].

У многих пациентов наблюдается тахисистолия желудочков, ассоциированная с ФП [542], и таким больным рекомендуется назначение ББ или недигидропиридиновых БКК (верапамила или дилтиазема) в качестве антигипертензивных препаратов. Следует избегать назначения недигидропиридиновых БКК у пациентов с нарушением систолической функции ЛЖ, также эти препараты могут привести к развитию СН у ряда больных. Таким пациентам часто показаны ББ, и для достижения контроля частоты может потребоваться их комбинация с дигоксинем [542].

В РКИ, проведенных у пациентов с ГЛЖ и/или высоким ССР [543, 544], была продемонстрирована способность блокаторов PАС предупреждать развитие ФП, в отличие от ББ и БКК, что соответствует аналогичному эффекту блокаторов PАС у больных СН [545-547]. Блокаторы PАС не оказывают влияния на возникновение повторных эпизодов пароксизмальной или персистирующей ФП [548-550]. У больных СН предупреждать возникновение ФП могут также ББ [551] и АМР [552]. Косвенным подтверждением превентивного действия блокаторов PАС в отношении ФП являются данные рутинной практики, полученные почти у 5 млн пациентов в Великобритании, свидетельствующие о том, что применение иАПФ, БРА и ББ ассоциируется с меньшим риском развития ФП по сравнению с БКК [553]. Таким образом, целесообразно назначение блокаторов PАС в качестве компонента антигипертензивной терапии больным АГ с высоким риском ФП (например, при наличии ГЛЖ) для предупреждения ее развития.

Терапевтические стратегии у больных АГ и ФП

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Всех пациентов с ФП рекомендуется обследовать для исключения АГ [536].	I	C
При необходимости контроля частоты следует назначать ББ или недигидропиридиновые БКК в качестве компонента антигипертензивной терапии [536].	Ila	B

Рекомендуется проводить профилактику инсульта с помощью оральных антикоагулянтов больным АГ и ФП при числе баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -Vasc ≥ 2 для мужчин и ≥ 3 для женщин [536, 556].	I	A
Следует считать целесообразным проведение профилактики инсульта с помощью оральных антикоагулянтов у больных АГ и ФП даже в случаях, когда АГ является единственным дополнительным ФР (число баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -Vasc составляет 1) [536, 556].	Ila	B
Оральные антикоагулянты следует применять с осторожностью у пациентов со значительно повышенным АД (САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт.ст.); целью является снижение САД как минимум <140 мм рт.ст., целесообразно оценить возможность снижения САД до <130 мм рт.ст. Если это невозможно, пациенты должны быть проинформированы и принять взвешенное решение, основанное на том, что профилактика инсульта ассоциирована с повышением риска кровотечений [536].	Ila	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокатор, БКК — блокатор кальциевых каналов, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска.

8.16.1. Терапия оральными антикоагулянтами и АГ

Большое число пациентов, нуждающихся в проведении терапии оральными антикоагулянтами (например, в связи с наличием ФП), имеют АГ. АГ не является противопоказанием к назначению антикоагулянтов. Однако, несмотря на то, что это факт был недооценен в РКИ, изучавших антикоагулянтную терапию [537], АГ увеличивает риск церебрального кровоизлияния при назначении оральных антикоагулянтов, в связи с чем следует предпринять все усилия для снижения АД до целевых значений $<130/80$ мм рт.ст. у больных, получающих антикоагулянтную терапию. Недавно была опубликована подробная информация о применении оральных антикоагулянтов при АГ [526, 536]. Антикоагулянты следует назначать для уменьшения риска инсульта большинству пациентов с ФП и АГ, в том числе, в случаях, когда АГ является единственным дополнительным ФР инсульта при ФП [545, 555]. Важно контролировать АД для сведения к минимуму риска инсульта, ассоциированного с ФП, и риска кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов. Пока не получены новые данные, следует снижать АД у пациентов с ФП, принимающих антикоагулянты, как минимум, до уровня САД <140 мм рт.ст. и ДАД <90 мм рт.ст. Оральные антикоагулянты следует назначать с осторожностью больным с неконтролируемой АГ (САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт.ст.), при этом следует предпринимать неотложные меры для достижения контроля АД.

8.17. Артериальная гипертензия и заболевания сосудов

8.17.1. Атеросклероз сонных артерий

Небольшое число исследований оценивали влияние различных фармакологических классов антигипертензивных препаратов на толщину КИМ сонных артерий, и еще меньшее количество — на атеросклеротические бляшки. Снижение АД уменьшает толщину КИМ и может замедлить развитие атеросклеротического процесса. По-видимому, существуют различия влияния на эти параметры антигипертензивных препаратов, и БКК оказывают более выраженный эффект, чем диуретики и ББ [146], а иАПФ эффективнее, чем диуретики [557]. Однако значение этих данных неясно, поскольку большинство пациентов получали комбинированную терапию, а прогрессирование или изменение толщины КИМ на фоне лечения являются слабыми предикторами ССС [184, 558]. Наличие атеросклеротических бляшек в сонных артериях создают высокий риск атероэмболических инсультов и других ССС, поэтому антигипертензивная терапия у таких больных должна быть дополнена рекомендациями по изменению ОЖ и назначением статинов и антиагрегантных препаратов. Серьезную проблему для клиницистов представляет сочетание АГ с выраженным стенозом сонных артерий, особенно двусторонним. Не было проведено клинических исследований у таких больных, поэтому рекомендации могут быть основаны лишь на прагматичном подходе, и мы рекомендуем снижать АД таким пациентам осторожно, начиная лечение с монотерапии и тщательно контролируя нежелательные явления.

8.17.2. Артериосклероз и повышение сосудистой жесткости

Повышение жесткости крупных артерий является основным фактором, приводящим к повышению САД и снижению ДАД с возрастом. Артериальная жесткость обычно оценивается в исследованиях с помощью СПВ. Увеличение жесткости является следствием артериосклеротических структурных изменений сосудов, приводящих к потере эластичности и растяжимости артерий из-за давления, испытываемого стенкой сосуда. Следовательно, антигипертензивные средства, уменьшая АД, снижают и жесткость сосудов, поскольку уменьшение АД “нагружает” жесткий компонент сосудистой стенки, приводя к пассивному уменьшению СПВ. Результаты РКИ, оценивавшие фармакодинамику [559], и данные метаанализов [560, 561], свидетельствуют о том, что иАПФ и БРА способны уменьшать СПВ вне зависимости от гипотензивного эффекта при длительном применении. Неясно, имеют ли блокаторы РАС преимущество перед другими антигипертензивными средствами в этом отношении. Кроме того, не уста-

новлено, оказывает ли уменьшение аортальной жесткости [562] влияние на развитие ССС независимо от наличия антигипертензивного эффекта [563].

8.17.3. Заболевания артерий нижних конечностей

Заболевание артерий нижних конечностей нередко является проявлением распространенного атеросклероза, в том числе атеросклеротического поражения почечных артерий [564], и для этих пациентов характерен очень высокий уровень ССР [190]. Нормализация АД является важнейшей частью терапевтической стратегии, направленной на снижение риска, в данной группе больных. По данным двух метаанализов [565, 566] ББ не ухудшают клиническое течение синдрома перемежающейся хромоты. Соответственно, ББ могут назначаться таким пациентам в качестве антигипертензивной терапии при наличии дополнительных показаний к их применению. При наличии критической ишемии конечностей процесс снижения АД должен быть медленным и может привести к усугублению ишемии. Антигипертензивная терапия больных с заболеванием артерий нижних конечностей должна сопровождаться мероприятиями, направленными на изменение ОЖ, особенно это касается прекращения курения, а также назначением статинов и антиагрегантов [190].

Терапевтические стратегии у больных АГ при наличии заболеваний артерий нижних конечностей

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Антигипертензивная терапия рекомендована с целью уменьшения ССР [2, 190, 503].	I	A
В качестве начальной терапии следует назначать комбинацию блокатора РАС, БКК или диуретика [2].	IIa	B
Терапия ББ также может быть целесообразной [566].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ББ — бета-адреноблокатор, БКК — блокатор кальциевых каналов, РАС — ренин-ангиотензиновая система, ССР — сердечно-сосудистый риск.

8.18. Артериальная гипертензия при клапанных пороках сердца и заболеваниях аорты

8.18.1. Коарктация аорты

При наличии возможности лечение коарктации аорты обычно хирургическое и проводится в детстве. Даже после хирургической коррекции у таких пациентов может развиваться систолическая АГ в молодом возрасте, что требует длительного наблюдения. У небольшого числа больных диагноз коарктации аорты устанавливается позже, и сопровождается выраженной гипертензией, ПООГ (особенно ГЛЖ и дисфункцией ЛЖ), а также развитием коллатерального кровообращения ниже места коарктации. Таких пациентов необходимо обследовать в специализиро-

ванных учреждениях. Медикаментозная терапия по поводу АГ должна соответствовать рекомендациям, приведенным в Разделе 7, поскольку РКИ для оценки оптимальной терапевтической стратегии у таких больных не проводились [567].

8.18.2. Предупреждение дилатации и диссекции аорты у пациентов высокого риска

Хроническое повышение АД может сопровождаться умеренным расширением корня аорты. При наличии более выраженной дилатации корня или при распространении расширения за пределы корня аорты необходимо обследовать пациента для исключения дополнительных причин для поражения аорты. Целевой уровень АД для всех пациентов с дилатацией аорты, вне зависимости от наличия у них синдрома Марфана или бicuspidального аортального клапана, составляет $\leq 130/80$ мм рт.ст. [568]. У пациентов с синдромом Марфана превентивное назначение иАПФ, БРА или ББ, по-видимому, способствует уменьшению скорости прогрессирования дилатации аорты и развития осложнения [568-570]. Однако доказательств эффективности этих препаратов при заболеваниях аорты другой этиологии нет.

8.18.3. Поражение аорты, ассоциированное с наличием бicuspidального клапана

Патология бicuspidального аортального клапана развивается у ~1 на 100 человек, чаще у мужчин, и ассоциируется с сопутствующей коарктацией аорты, которую необходимо исключать у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном. Порок бicuspidального аортального клапана ассоциируется с аортальной патологией, при этом риск возникновения дилатации аорты выше у пациентов с бicuspidальным клапаном [571] и, вероятно, еще возрастает на фоне АГ. Помимо дилатации и формирования аневризмы, бicuspidальный аортальный клапан является ФР диссекции и разрыва [572]. В связи с этим необходимо жестко контролировать АД у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном, целевой уровень у них должен составлять $\leq 130/80$ мм рт.ст. при условии хорошей переносимости. Существует распространенное мнение, что антигипертензивная терапия оказывает негативное воздействие на пациентов с аортальным стенозом и АГ, когда в действительности оно обычно хорошо переносится даже больными с тяжелым стенозом. Более того, даже вазодилататоры (включая блокаторы РАС) хорошо переносятся этой категорией пациентов. Таким образом, следует проводить коррекцию АД у этих больных [573].

8.19. Артериальная гипертензия и сексуальная дисфункция

Сексуальные нарушения оказывают существенное негативное влияние на качество жизни как мужчин,

так и женщин. По сравнению с лицами с нормальным АД, сексуальная дисфункция чаще встречается при АГ и представляет собой существенную причину низкой приверженности к проводимой терапии или даже полной отмены лечения [574]. Большой мета-анализ, включавший данные проспективных когортных исследований, свидетельствует о том, что эректильная дисфункция у мужчин является значимым независимым ФР развития ССС и смертности [575], т.е. ее можно рассматривать в качестве раннего маркера поражения сосудов [576]. Сексуальная дисфункция может быть спровоцирована или усугублена на фоне применения тиазидных или тиазидоподобных диуретиков, обычных ББ и препаратов центрального действия (например, клонидина), при этом иАПФ, БРА, БКК и ББ с вазодилатирующими свойствами оказывают либо нейтральное, либо положительное действие [574, 577]. Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 эффективны в отношении эректильной дисфункции у больных АГ. Их следует назначать в отсутствие терапии нитратами, и их применение безопасно даже у больных, получающих несколько антигипертензивных препаратов [578], хотя следует соблюдать осторожность при совместном использовании с альфа-блокаторами [577]. Однако у пациентов с высоким ССР и тяжелой неконтролируемой АГ представляется разумным отсрочить сексуальную активность до стабилизации состояния, после чего может быть начато лечение по поводу эректильной дисфункции [575]. Исследований влияния АГ и антигипертензивной терапии на сексуальные нарушения у женщин мало, и ситуация менее очевидна, чем у мужчин [577, 579], однако, по данным недавнего анализа, проведенного в рамках исследования SPRINT у женщин среднего и старшего возраста, получающих лечение, не было выявлено ассоциации ни уровней АД, ни антигипертензивных препаратов с сексуальной дисфункцией [579].

Рекомендуется собирать информацию о сексуальных нарушениях у всех больных АГ в начале лечения и в ходе наблюдения, обращая особое внимание на их возможную связь с нежеланием принимать назначенную терапию или с низкой приверженностью к лечению. При наличии сексуальной дисфункции у мужчин следует избегать препаратов, назначение которых может быть ассоциировано с этим нежелательным эффектом (например, ББ и тиазидовых диуретиков), если только их использование не является необходимым по другим показаниям.

8.20. Артериальная гипертензия и противоопухолевая терапия

АГ является наиболее частым сопутствующим ССЗ по данным онкологических регистров, при этом повышение АД выявляется более чем у трети пациентов [580]. Это может быть связано с высокой распро-

страненностью АГ в той возрастной категории, в которой наиболее часто встречаются и онкологические заболевания. Однако это также обусловлено прессорным эффектом двух групп широко используемых противоопухолевых препаратов, ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и пазопаниб) и ингибиторов протеасом (карфизомиб). Первая группа препаратов ингибирует образование оксида азота в стенке сосудов, а вторая способствует уменьшению вазодилатации в ответ на действие ацетилхолина, что ведет к вазоконстрикции и вазоспазму [581].

Повышение АД выявлялось у большого числа пациентов ($\leq 30\%$), получающих терапию вышеописанными противоопухолевыми препаратами. Этот эффект часто наблюдается в течение первого месяца после начала лечения, такая взаимосвязь дает возможность предположить наличие патофизиологической роли препарата. Соответственно, следует контролировать офисное АД еженедельно в течение первого цикла терапии и каждые 2-3 нед. в дальнейшем [582]. После завершения первого цикла лечения, при условии стабильных значений АД, его следует измерять во время рутинных посещений врача или с помощью ДМАД. В случае развития АГ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) или повышения ДАД на ≥ 20 мм рт.ст. по сравнению с исходным уровнем, необходимо начать или оптимизировать антигипертензивную терапию, предпочтение следует отдавать блокаторам РАС и БКК, при этом нередко потребуется их комбинация. Среди БКК следует выбирать дигидропиридины, поскольку дилтиазем и верапамил блокируют изофермент СYP3A4, принимающий участие в метаболизме сорафениба, что ведет к повышению уровня препарата в крови и развитию токсического эффекта [583]. Хотя противоопухолевая терапия имеет очевидный приоритет, следует рассмотреть возможность ее прерывания в случаях чрезмерно высоких показателей АД, несмотря на многокомпонентную терапию, при наличии симптомов, обусловленных АГ, или при развитии ССС, требующего немедленного снижения АД [584].

8.21. Артериальная гипертензия в периоперационном периоде

При растущем числе пациентов, которым проводится оперативное лечение, коррекция АГ в периоперационном периоде (включающем и интраоперационную фазу) стала важной проблемой в клинической практике [585]. Были изданы рекомендации ЕОК, в которых оценивались СС составляющие, риск и ведение заболевания у пациентов, которым выполняется некардиохирургическое вмешательство [586]. Само по себе повышение АД не является фактором развития осложнений при некардиохирургическом вмешательстве, поэтому при выявлении повышенного АД необходимо провести оценку общего ССР,

включая наличие ПООГ, вне зависимости от проводимого лечения [537, 586]. Отсрочка необходимого хирургического вмешательства обычно не требуется у пациентов с АГ 1-й или 2-й степеней, однако при уровне САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст. желательно отложить операцию, если она не является экстренной, до достижения контроля АД. Важно также избегать выраженных колебаний АД в периоперационном периоде [537, 586]. Это положение подтверждают результаты РКИ, продемонстрировавшие, что у пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство на брюшной полости, индивидуализированная терапия, которая препятствовала колебаниям САД более 10% от исходного уровня, приводила к меньшему числу случаев дисфункции органов в послеоперационном периоде [587]. Нет данных относительно преимуществ или недостатков назначения каких-либо антигипертензивных средств пациентам при некардиохирургическом вмешательстве, поэтому следует руководствоваться общим алгоритмом [588, 589]. В течение многих лет вызвала сомнения возможность назначения ББ в периоперационном периоде, и недавно были опубликованы данные метаанализа, продемонстрировавшего некоторое увеличение риска гипотензии, инсульта и смертности у пациентов, получавших в периоперационном периоде ББ, по сравнению с плацебо [586, 588, 589]. Тем не менее, больным, находящимся на длительной терапии ББ, следует продолжать лечение, поскольку их резкая отмена может привести к феномену “рикошета” со стороны АД или частоты сердечных сокращений [537]. Аналогичный эффект может возникнуть при внезапной отмене препаратов центрального действия, в частности, клонидина. Недавно возник вопрос о необходимости отмены блокаторов РАС перед операцией для предупреждения интраоперационной гипотензии [586, 590]. Отмена этих препаратов перед операцией поддерживается результатами международного проспективного когортного исследования, проведенного в гетерогенной группе больных, у которых отмена иАПФ или БРА за 24 ч до некардиохирургического вмешательства ассоциировалась со значительным уменьшением ССС и смертности в течение 30 дней после операции [591].

Ведение больных АГ в периоперационном периоде

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При впервые выявленной АГ перед плановым хирургическим вмешательством рекомендуется провести обследование с целью оценки ССР и выявления ПООГ.	I	C
Рекомендуется избегать существенных колебаний АД в периоперационном периоде [587].	I	C
Можно не откладывать некардиохирургическое вмешательство у пациентов с АГ 1-й или 2-й степеней (САД <180 мм рт.ст. и ДАД <110 мм рт.ст.).	IIb	C

Больным, длительно получающим ББ, следует продолжить эту терапию в периоперационном периоде [592, 593].	I	B
Внезапная отмена ББ и препаратов центрального действия (например, клонидина) потенциально опасна и не рекомендуется.	III	B
Временная отмена блокаторов РАС перед некардиохирургическим вмешательством может быть целесообразна у больных АГ.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокатор, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПООГ — поражение органов, обусловленное гипертензией, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, ССР — сердечно-сосудистый риск.

9. Коррекция сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска

9.1. Статины и липидснижающие препараты

У больных АГ, особенно при наличии СД типа 2 или метаболического синдрома, нередко выявляется атерогенная дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [595]. Благоприятный эффект добавления статинов к антигипертензивной терапии был убедительно доказан в исследовании ASCOT-Lipid Lowering Arm [596] и в более поздних исследованиях, что было суммировано в предыдущих рекомендациях ЕОК [16, 35]. Положительное действие назначения статинов пациентам без предшествующих ССС (с достижением целевого уровня ЛПНП <3 ммоль/л (115 мг/дл)) подтверждено результатами исследований JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [597] и HOPE-3 [343, 598], продемонстрировавших, что снижение ЛПНП у пациентов с исходными значениями <3,4 ммоль/л (130 мг/дл) способствовало уменьшению частоты ССС на 24-44%. Эти данные свидетельствуют о целесообразности назначения статинов пациентам с АГ, относящимся к категориям умеренного/высокого ССР [599].

Как было описано в последних рекомендациях ЕОК/ЕОА [599], при наличии ССЗ и очень высокого ССР, статины следует назначать для достижения уровня ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшения на ≥50% по сравнению с исходным значением, если этот показатель составлял 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) [600-602]. У пациентов высокого риска целевой уровень ЛПНП составляет <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или уменьшение на ≥50% по сравнению с исходным значением, если этот показатель составлял 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл) [602]. Благоприятные эффекты терапии статинами были также продемонстрированы у пациентов, перенесших инсульт, целевой уровень ЛПНП составил <2,6 ммоль/л

(100 мг/дл) [525]. Существует ли преимущество при снижении ЛПНП до <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) предстоит установить. Таким образом, имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что многим пациентам с АГ может потребоваться терапия статинами.

9.2. Терапия дезагрегантами и антикоагулянтами

Наиболее частые осложнения АГ обусловлены развитием тромбозов [603]. АГ предрасполагает к повышению свертываемости [603], а также к заболеванию артерий нижних конечностей, СН и ФП, которые ассоциируются с развитием тромбоэмболических осложнений, как системных, так и венозных.

Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия у пациентов с АГ изучалась в систематизированном обзоре Кокрановского общества [604], включавшего данные четырех РКИ с участием 44012 больных. Авторы сделали вывод, что ацетилсалициловая кислота (аспирин) не способствовала предупреждению инсультов или ССС по сравнению с плацебо в качестве первичной профилактики при повышенном АД и отсутствии ССЗ [604]. В качестве вторичной профилактики антиагреганты у пациентов с АГ приводили к абсолютному уменьшению числа ССС на 4,1% по сравнению с плацебо [604].

Не было продемонстрировано положительного эффекта антикоагулянтной терапии, назначаемой изолированно или в сочетании с аспирином, у больных АГ при отсутствии других показаний к назначению антикоагулянтов, таких как ФП или венозные тромбозы [604]. У пациентов, получающих антикоагулянты, неконтролируемая АГ является одним из независимых ФР церебральных кровоизлияний и массивных кровотечений [605]. У таких больных необходимо проводить оценку модифицируемых ФР кровотечений во время всех контактов. Оценка риска кровотечений с использованием шкал, например, HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile INR, Older, Drug/alcohol concomitantly — гипертензия, нарушения функции почек/печени, лабильное МНО, пожилой возраст (>65 лет), употребление наркотиков/алкоголя — 1 балл за каждый фактор), включает неконтролируемую АГ (САД >160 мм рт.ст.) в качестве одного из ФР кровотечений [606]. Этот фактор необходимо учитывать, и планировать более тщательное наблюдение за пациентами с потенциально высоким риском кровотечений (HAS-BLED ≥3) [607].

Таким образом, аспирин не рекомендован в качестве первичной профилактики у больных АГ без ССЗ [35]. При вторичной профилактике, возможно, преимущества аспирина превышают потенциальный риск у больных АГ [35, 604]. Тиклопидин, клопидогрел, а также новые антиагреганты, такие как прасутрел

и тикагрелор, не были изучены у пациентов с высоким АД.

Коррекция факторов ССР, ассоциированного с АГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Рекомендовано осуществлять оценку ССР по шкале SCORE пациентам с АГ, не относящимся к категориям высокого или очень высокого риска вследствие наличия у них СС, почечных заболеваний или СД [33].	I	B
Пациентам очень высокого риска рекомендуется терапия статинами с целью снижения уровня ЛПНП <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшения его на >50% от исходного уровня 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) [596, 599, 602].	I	B
Пациентам высокого риска рекомендуется терапия статинами с целью снижения уровня ЛПНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или уменьшения его на >50% от исходного уровня 2,6-5,2 ммоль/л (100-200 мг/дл) [599, 602].	I	B
Пациентам с низким/умеренным риском целесообразно назначить терапию статинами с целью снижения уровня ЛПНП <3,0 ммоль/л (115 мг/дл) [598].	Ila	C
Терапия дезагрегантами, особенно аспирином в низких дозах, рекомендована больным АГ с целью вторичной профилактики [35, 604].	I	A
Аспирин не рекомендован больным АГ для первичной профилактики при отсутствии ССЗ [35, 604.]	III	A

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, СД — сахарный диабет, СС — сердечно-сосудистые, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск.

9.3. Препараты для уменьшения уровня глюкозы и артериальное давление

Опубликование Управлением по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами США рекомендаций оценивать ССР у пациентов, получающих терапию новыми сахароснижающими препаратами по поводу СД типа 2, вызвало особый интерес к влиянию этих лекарственных средств на уровень АД и риск развития ССС и почечных событий вне зависимости от действия на уровень гликемии. Новые поколения противодиабетических средств, а именно ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), способствуют некоторому снижению АД, а также массы тела (агонисты ГПП-1). Два агониста ГПП-1 (лираглутид и семаглутид) приводили к уменьшению СС и общей смертности, но не СН, у больных СД 2 типа [608, 609]. Необходимы исследования с целью оценки способности агонистов ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4 предупреждать развитие СН.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа представляют собой единственную группу сахароснижающих препаратов, способствующих

снижению АД вне зависимости от влияния массы тела на этот показатель. Эмпаглифозин [475] и канаглифозин [476] способствуют уменьшению случаев развития СН, а также общей и СС смертности, а также оказывают нефропротективное действие. К этому могут приводить несколько механизмов, основным из которых считается увеличение экскреции натрия и улучшение тубуло-гломерулярного баланса за счет уменьшения гиперфльтрации.

10. Наблюдение за пациентами
10.1. Наблюдение за пациентами с артериальной гипертензией

После начала антигипертензивной терапии важно наблюдать за пациентами хотя бы в течение первых двух месяцев с целью оценки влияния лечения на АД и выявления возможных побочных эффектов до тех пор, пока не будет достигнут контроль АД. Частота визитов будет зависеть от тяжести АГ, скорости достижения контроля АД и наличия сопутствующих заболеваний. Терапия фиксированными комбинациями должна привести к снижению АД в течение 1-2 нед., и снижение может продолжаться еще в последующие 2 мес. После достижения целевого уровня АД, интервалы между посещениями врача могут составлять несколько месяцев, при этом доказано, что нет разницы между 3 и 6 мес. в отношении сохранения контроля АД [610]. В зависимости от характера организации медицинской помощи, дальнейшие визиты не обязательно должны проводиться врачом, возможно участие медицинских сестер [611]. При стабильном течении заболевания приемлемой альтернативой визитам в медицинское учреждение могут быть ДМАД и коммуникация с помощью электронных устройств [60, 612, 613]. Тем не менее, рекомендуется проводить оценку ФР и бессимптомного поражения органов не реже чем каждые 2 года.

10.2. Наблюдение за пациентами с высоким нормальным артериальным давлением и артериальной гипертензией “белого халата”

У пациентов с высоким нормальным АД или АГ “белого халата” нередко выявляются дополнительные ФР, ПООГ, а также высокий риск развития устойчивой АГ [427, 614-618] (См. Раздел 4). Поэтому даже при отсутствии лечения таких пациентов необходимо регулярно наблюдать (по крайней мере, ежегодно) для оценки офисного и внеофисного АД, а также профиля риска. При ежегодных визитах следует обращать внимание на рекомендации по изменению ОЖ, которые являются методом адекватной терапии таких пациентов.

10.3. Повышенное артериальное давление во время контрольных визитов

Выявление повышенного АД всегда должно заставлять врача искать причины и исключать наибо-

лее частые из них: недостаточную приверженность к проводимому лечению, феномен “белого халата”, увеличение употребления соли, препаратов или субстанций, приводящих к повышению АД или нивелирующих эффекты антигипертензивных средств (например, алкоголь или нестероидные противовоспалительные препараты). Эта задача может потребовать тактичного, но настойчивого расспроса пациента (и его/ее родственников) с целью выявления таких факторов, а также повторной оценки АД в течение следующих недель, чтобы удостовериться, что оно вернулось к контролируемым значениям. Если причиной недостаточного контроля АД является неэффективная терапия, следует ее усилить (см. Раздел 7); это позволяет избежать феномена клинической инертности, который является важнейшим фактором неадекватного контроля АД во всем мире [311].

10.4. Улучшение контроля артериального давления: приверженность к лекарственной терапии

Все больше данных свидетельствует о том, что низкая приверженность к лечению — помимо врачебной инертности (отсутствие изменений в терапии при отсутствии контроля АД) — является важнейшей причиной неадекватного контроля АД [293, 619–621]. Низкая приверженность к антигипертензивной терапии коррелирует с более высоким риском ССС [312, 622].

Преждевременная отмена терапии и неадекватное следование рекомендациям являются наиболее частыми проявлениями низкой приверженности. Более трети больных отменяют назначенную терапию через 6 мес., а через 1 год — более половины [623]. Исследования, оценивавшие содержание антигипертензивных препаратов в крови и моче, продемонстрировали, что низкая приверженность к назначенной терапии встречается у 50% больных с признаками резистентной АГ [352, 624], при этом низкая приверженность находится в сильной обратной корреляционной связи с количеством назначенных таблеток. Раннее распознавание феномена низкой приверженности позволяет избежать большого числа дорогостоящих обследований и процедур (включая интервенционное лечение), а также назначения ненужных лекарственных препаратов [625].

Важнейшей задачей этих рекомендаций являлось упрощение терапевтических стратегий с целью улучшения приверженности к лечению и контроля АД за счет назначения фиксированных комбинаций препаратов большинству больных АГ. Несмотря на то, что результаты клинических исследований свидетельствуют о четком преимуществе терапии, направленной на снижение АД, у большинства пациентов в реальной жизни не удается достичь рекомендованных целевых уровней АД; возможно, предложенная стратегия будет способствовать преодолению этой

проблемы. Поскольку в настоящем документе рекомендованы более низкие целевые показатели АД, контроль АД может быть еще хуже, если не предпринять действий к повышению приверженности больных к оправданному лечению.

Существуют несколько методов, позволяющих выявить низкую приверженность, однако большинство из них являются непрямыми и ненадежными, и они не дают ответа на самый важный вопрос: история дозирования препаратов. В настоящее время наиболее точным методом, который можно рекомендовать, несмотря на все сложности, является определение назначенного препарата в крови или моче. Метод прямого наблюдения с последующим измерением АД с помощью СМАД или ДМАД также может быть полезен у больных с подозрением на резистентную АГ для ответа на вопрос: действительно ли АД плохо контролируется даже на фоне приема препаратов при свидетелях. Наоборот, результаты применения опросников нередко переоценивают приверженность. Оценка приверженности должна стать лучше при появлении более дешевых и надежных методов выявления препаратов, которые можно применять в условиях повседневной практики [354, 626].

Препятствиями к оптимальной приверженности могут быть отношение врача, ожидания и поведение пациента, сложность и переносимость лекарственной терапии, особенности системы здравоохранения и ряд других факторов. Следовательно, при оценке приверженности никогда нельзя обвинять пациента, необходимо обеспечить возможность обсуждения проблемы для выявления проблем, мешающих больному следовать полученным рекомендациям. Важно найти решение для каждого пациента. Следует поощрять пациентов брать ответственность за свое здоровье.

Повысить приверженность можно с помощью некоторых мер. Наиболее существенными являются привязка приема препаратов к привычкам пациента [347], предоставление пациенту возможности обратной связи, самоконтроль АД [64], использование таблеток и других специальных упаковок, а также беседы с целью повышения мотивации. Повышению приверженности также способствует интеграция среди работников системы здравоохранения с вовлечением в процесс фармацевтов и медицинских сестер. Использование нескольких способов оказывает большее влияние, поскольку эффективность одного мероприятия обычно очень умеренное. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что повышению приверженности способствует использование телеметрии для передачи данных, полученных пациентом дома, что позволяет поддерживать контакт между больным и врачом, такие исследования продолжаются [627].

Крайне важно применять адекватные терапевтические режимы [389]. Этого можно достичь с помощью:

Таблица 33

Мероприятия, которые могут повысить приверженность пациентов с АГ к лекарственной терапии

На уровне врача
Предоставьте информацию о рисках АГ и преимуществах терапии, а также согласуйте стратегию лечения, направленную на поддержание нормального АД, с использованием рекомендаций по модификации образа жизни и стратегии приема препаратов в одной таблетке, при возможности (информационные материалы, программы обучения, консультирование с помощью компьютерных технологий)
Расширение прав и возможностей пациента
Получение обратной связи в отношении соблюдения рекомендаций и наличия улучшения
Оценка и разрешение индивидуальных проблем, препятствующих приверженности к лечению
Сотрудничество с другими представителями системы здравоохранения, особенно с медицинскими сестрами и фармацевтами
На уровне пациента
Самоконтроль АД (в т. ч., телемониторирование)
Групповые занятия и тренинги
Рекомендации в сочетании с мотивационными стратегиями
Самостоятельная коррекция терапии с помощью простых систем
Использование систем напоминания
Получение поддержки семьи и общества
Обеспечение лекарственными препаратами на рабочем месте
На уровне лекарственной терапии
Упрощение схем приема препарата, предпочтение фиксированным комбинациям и стратегии "одной таблетки"
Упаковки с системой напоминаний
На уровне системы здравоохранения
Поддержка развития систем мониторингования (телефонные контакты, посещения на дому, телемониторинг результатов домашнего контроля АД)
Финансовая поддержка системы взаимодействия между различными представителями системы здравоохранения (например, фармацевты и медицинские сестры)
Система компенсации стратегии "одной таблетки"
Развитие национальных баз данных, включая данные о назначении лекарственных препаратов, доступных для врачей и фармацевтов
Доступность препаратов

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

(1) оценки возможных нежелательных явлений; (2) использования препаратов длительного действия, требующих однократного приема в течение суток [628, 629]; (3) избегания сложных схем дозирования; (4) использования стратегии "одной таблетки", когда это возможно и (5) принятия во внимание соответствия назначенного лечения финансовым возможностям пациента.

По сравнению с большим числом исследований различных препаратов и режимов терапии, проведено очень небольшое количество исследований, по оценке приверженности. В связи с этим, доказательства, свидетельствующих о том, что устойчивое повышение приверженности к лекарственной терапии может быть достигнуто с помощью современных ресурсов, мало. Это связано, прежде всего, с небольшой продолжительностью большинства исследований, их гетерогенностью и небезупречным дизайном. Смогут ли доступные технологии улучшить результаты терапии, нужно продемонстрировать в адекватно спланированных исследованиях.

Перечень мероприятий, ассоциированных с улучшением приверженности к лечению, приведен в таблице 33.

10.5. Выявление бессимптомного поражения органов, обусловленного артериальной гипертензией

Важность и необходимость выявления ПООГ при первичном обследовании пациентов с целью стратификации риска, а также обсуждение прогрессирования и обратного развития ПООГ в ходе наблюдения были описаны в Разделе 4. Наличие ПООГ свидетельствует о повышении АД и необходимости проведения терапии. Регресс бессимптомного поражения органов, наблюдаемый в ходе лечения, может указывать на улучшение прогноза (см. Раздел 5).

10.6. Можно ли уменьшить или отменить антигипертензивную терапию?

У некоторых пациентов при эффективном контроле АД на фоне терапии в течение длительного периода возможно уменьшить количество и/или дозы лекарственных препаратов. Это может произойти в случаях, когда контроль АД сопровождается изменением ОЖ, например, снижением массы тела, регулярными физическими нагрузками, соблюдением диеты с низким содержанием жиров и соли, что способствует устранению прессорных воздействий фак-

торов окружающей среды. Уменьшение количества препаратов следует производить постепенно, при этом пациента необходимо часто обследовать, поскольку повышение АД может возникнуть быстро, в течение нескольких недель, а может произойти и через несколько месяцев. При наличии ПООГ или нарастающей АГ в анамнезе отменять терапию не рекомендуется.

11. Недостатки доказательной базе

Недостатки доказательной базы и потребность в дальнейших исследованиях
Какова оптимальная программа скрининга населения для выявления АГ?
Каков оптимальный метод измерения АД у пациентов с ФП?
Каково дополнительное предиктивное значение методов внеофисного измерения АД (СМАД и ДМАД) в отношении ССР?
Каково дополнительное значение (помимо шкалы SCORE) выявления ПООГ для изменения классификации риска у больных АГ?
Каковы пороговые и целевые значения АД при проведении лекарственной терапии у молодых пациентов?
Каковы оптимальные целевые уровни АД по данным СМАД и ДМАД?
Каково положительное влияние на прогноз антигипертензивной терапии резистентной АГ?
Каковы преимущества антигипертензивной терапии лиц с высоким нормальным АД?
Какой исходный уровень ССР имеет предиктивное значение в отношении благоприятных эффектов лечения?
Больше данных, касающихся эффектов коррекции АД у очень пожилых пациентов, и влияние на них общего ослабленного состояния здоровья
Сравнение твердых конечных точек при проведении терапии, направленной на снижение офисного или внеофисного АД
Сравнение твердых конечных точек при проведении терапии, направленной на снижение АД или на уменьшение выраженности ПООГ, особенно у молодых пациентов
Больше исследований, направленных на оценку прогноза, касающихся оптимальных целевых значений САД, у пациентов с различным исходным уровнем ССР и с разными сопутствующими заболеваниями, включая СД и ХБП
Больше исследований, направленных на оценку прогноза, касающихся оптимальных целевых значений ДАД
Влияние стратегии “одной таблетки” по сравнению назначением нескольких препаратов на приверженность к терапии, контроль АД и прогноз
Влияние на прогноз стратегии с начальной монотерапией по сравнению с комбинированной
Каков оптимальный уровень потребления соли, способствующий уменьшению ССР и уровня смертности?
Каково влияние изменений ОЖ на прогноз?
Влияние на прогноз терапии тиазидовыми диуретиками по сравнению с тиазидоподобными диуретиками
Значение определения центрального АД по сравнению с периферическим АД для оценки риска и его коррекции в ходе лечения
Сравнение терапии классическими ББ и ББ с вазодилатирующими свойствами в отношении влияния на прогноз
Оптимальные целевые значения АД в особых клинических ситуациях (например, при СД, ХБП, после перенесенного инсульта)
Протективное действие антигипертензивной терапии у пациентов с когнитивной дисфункцией или деменцией
Значение антигипертензивной терапии при АГ “белого халата”
Значение антигипертензивной терапии при маскированной АГ

Оптимальная терапия АГ в различных этнических группах

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокатор, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ОЖ — образ жизни, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления, ПООГ — поражение органов, обусловленное гипертензией, ФП — фибрилляция предсердий, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХБП — хроническая болезнь почек.

12. Ключевые положения

(1) **АД, эпидемиология и риск.** Около 1 млрд людей во всем мире имеют АГ. Поскольку население стареет и начинает вести малоактивный ОЖ, распространенность АГ будет расти и достигнет к 2025г 1,5 млрд. Повышенное АД является ведущей причиной преждевременной смерти, с ним были связаны почти 10 млн смертей в 2015г, из них 4,9 млн были обусловлены ИБС и 3,5 млн — инсультами. АГ является также основным ФР развития СН, ФП, ХБП, заболеваний периферических артерий и когнитивных нарушений.

(2) **Определение АГ.** Классификация АД и определение АГ не изменились по сравнению с предыдущими рекомендациями ЕОК, АГ по-прежнему диагностируется при значениях офисного САД ≥ 140 и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст., что соответствует средним значениям суточного АД по данным СМАД $\geq 130/80$ мм рт.ст. или, по данным ДМАД $\geq 135/85$ мм рт.ст.

(3) **Скрининговое обследование и диагностика АГ.** АГ обычно протекает бессимптомно (“молчаливый убийца”). Учитывая ее высокую распространенность, необходимы скрининговые программы, обеспечивающие измерение АД всему взрослому населению не реже чем каждые 5 лет, а лицам с высоким нормальным АД — еще чаще. При подозрении на наличие АГ по результатам скринингового обследования диагноз необходимо подтвердить либо с помощью нескольких повторных измерений офисного АД, либо путем назначения СМАД или суточного ДМАД.

(4) **Необходимость оценки ССР и выявления ПООГ.** Другие ФР, такие как дислипидемия и метаболический синдром, нередко сочетаются с АГ. В связи с этим, если пациент не относится уже к категории высокого или очень высокого риска вследствие наличия у него ССЗ, рекомендуется проведение оценки ССР с помощью шкалы SCORE. Однако следует помнить, что наличие ПООГ, особенно ГЛЖ, ХБП или тяжелой ретинопатии, увеличивают риск СС заболевания и смертности в еще большей степени, поэтому их выявление должно быть частью стратегии оценки риска у больных АГ, поскольку шкала SCORE у таких пациентов может привести к недооценке риска.

(5) **Подумайте: нет ли у этого пациента вторичной АГ?** У большинства пациентов не удастся выявить причину АГ. Вторичные (потенциально излечимые) формы АГ чаще выявляются у более молодых паци-

ентов (<40 лет), больных с тяжелой или резистентной АГ, а также при внезапном развитии выраженной АГ в среднем возрасте при исходно нормальном АД. Таких пациентов следует направлять к специалистам для обследования.

(6) Лечение АГ: важность модификации ОЖ. Лечение АГ включает модификацию ОЖ и лекарственную терапию. Большому количеству пациентов потребуется назначение лекарственных препаратов, однако мероприятия по изменению ОЖ очень важны, поскольку они могут способствовать более позднему началу лекарственной терапии, а также оказывать влияние на уровень АД, усиливая антигипертензивное действие препаратов. Кроме того, ограничение употребления соли и алкоголя, здоровое питание, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела и прекращение курения оказывают благоприятное воздействие, не зависящее от влияния на уровень АД.

(7) Когда начинать лекарственную терапию АГ. Пороговые значения при АГ менее жесткие, чем в предыдущих рекомендациях. Мы рекомендуем начинать лекарственную терапию пациентам, относящимся к группам низкого/умеренного риска с АГ 1-й степени (офисное АД 140-159/90-99 мм рт.ст.), если не удастся достигнуть контроля АД на фоне модификации ОЖ. Пациентам более высокого риска с АГ 1-й степени, включая больных с ПООГ и лиц с более высокими степенями АГ (например, с АГ 2-й степени, $\geq 160/100$ мм рт.ст.), рекомендуется начинать лекарственную терапию одновременно с мероприятиями по изменению ОЖ. Эти рекомендации касаются всех взрослых пациентов в возрасте <80 лет.

(8) Особые ситуации: пожилые и ослабленные пациенты. Известно, что на переносимость и эффективность антигипертензивной лекарственной терапии существенное влияние оказывают биологический, а не хронологический, возраст, а также общее состояние здоровья и потребность в постоянном уходе. Необходимо отметить, что даже у очень пожилых пациентов (>80 лет) антигипертензивная терапия способствует уменьшению смертности, частоты инсультов и СН. В связи с этим, не следует отказываться от лечения или прекращать его просто по причине возраста пациента. Рекомендуется начинать лечение больных >80 лет при уровне офисного САД ≥ 160 мм рт.ст. при условии, что терапия хорошо переносится.

(9) До какого уровня следует снижать САД? Эта проблема очень активно обсуждается. Основным поводом для дискуссии является вопрос о равновесии между потенциальными преимуществами и рисками или нежелательными явлениями. Это приобретает особую важность при снижении целевых значений АД, поскольку существует вероятность, что риски будут превалировать над преимуществами.

В связи с этим мы рекомендуем использовать целевые пределы АД. Существующая доказательная база свидетельствует о том, что снижение САД <140 мм рт.ст. оказывает благоприятный эффект во всех группах пациентов, включая пожилых людей, не нуждающихся в постоянном уходе. Имеющиеся данные также подтверждают целесообразность снижения САД до 130 мм рт.ст. у большинства больных, при условии хорошей переносимости лечения. Даже более низкие значения САД (<130 мм рт.ст.) могут хорошо переноситься и оказывать благоприятное действие у ряда больных, особенно в отношении дальнейшего уменьшения риска инсультов. Не следует стремиться к снижению САД <120 мм рт.ст., поскольку именно при этих значениях возникают опасения о преобладании рисков над преимуществами на фоне антигипертензивной терапии.

(10) Целевые значения АД у пожилых и очень пожилых пациентов. Как уже обсуждалось, потребность в уходе, общее плохое состояние здоровья и наличие сопутствующих заболеваний оказывают влияние на принятие решения о характере терапии, особенно у пожилых (≥ 65 лет) и очень пожилых (>80 лет) пациентов. Желательно снижать САД до целевых значений в пределах 130-139 мм рт.ст. у всех пациентов старше 65 лет. Эти показатели ниже, чем в предыдущих рекомендациях, и возможно, их не удастся достичь у ряда пожилых больных, однако снижение АД до этих значений является благоприятным при условии хорошей переносимости терапии.

(11) Целевые значения АД у пациентов с СД и ХБП. В предыдущих рекомендациях целевые значения АД у пациентов с СД и заболеваниями почек не были четко определены, поскольку крупные исследования с оценкой прогноза и метаанализы приводили неоднозначные данные. При СД снижение САД <140 мм рт.ст. и даже до 130 мм рт.ст. рекомендуется всем группам пациентов, поскольку это оказывает благоприятное влияние на прогноз. Более того, снижение САД <130 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости может способствовать дополнительному уменьшению риска инсультов (но не других событий). Не следует снижать САД <120 мм рт.ст. Что касается пациентов с ХБП, имеющиеся данные свидетельствуют о необходимости снижать САД до целевых значений в пределах 130-139 мм рт.ст.

(12) До какого уровня следует снижать ДАД? Оптимальные целевые значения ДАД определены хуже, однако рекомендуется снижать ДАД <80 мм рт.ст. У некоторых больных с высокой жесткостью артерий и ИСАГ показатели ДАД исходно будут ниже этого уровня. Эти пациенты относятся к категории высокого риска, и низкие значения ДАД не должны влиять на решение о снижении повышенного САД до рекомендованных значений, при условии хорошей переносимости терапии.

(13) **Необходимость улучшать контроль АД.** Ключевым положением настоящих рекомендаций является акцент на необходимости улучшения степени контроля АД. Несмотря на очевидные преимущества терапии, в среднем <50% пациентов достигают значимой САД <140 мм рт.ст. на фоне лечения. Врачебная инертность (недостаточное усиление терапии, особенно монотерапии) и низкая приверженность пациентов к лечению (особенно при назначении нескольких препаратов в отдельных таблетках) считаются в настоящее время основными факторами, приводящими к неадекватному контролю АД.

(14) **Начало лечения с двух препаратов, а не с одного у большинства больных.** Для большинства больных АД монотерапия является неадекватным лечением; это особенно актуально сейчас, когда целевые значения АД стали ниже для многих групп пациентов по сравнению с предыдущими рекомендациями. В данных рекомендациях устанавливается, что начальная терапия большинства больных АД должна представлять собой комбинацию двух препаратов. Единственным исключением является небольшое число пациентов с низким исходным уровнем АД, близким к рекомендованным целевым показателям, у которых возможно достижение этих показателей на фоне монотерапии, а также ослабленные пожилые и очень пожилые больные, которым требуется постепенное снижение АД. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что такой подход будет способствовать скорости, эффективности и адекватности первоначального снижения АД, а также хорошо переноситься пациентами.

(15) **Стратегия “одной таблетки” при лечении АД.** Низкая приверженность к длительному приему антигипертензивных препаратов является важнейшим фактором, приводящим к неадекватному контролю АД. Исследования продемонстрировали прямую корреляционную связь между числом таблеток и низкой приверженностью к антигипертензивной терапии. Кроме того, было показано, что стратегия “одной таблетки” повышает приверженность к лечению. В настоящее время назначение фиксированных комбинаций является предпочтительным при выборе двух- и трехкомпонентной терапии для лечения больных АД. Это будет способствовать контролю АД у большинства пациентов.

(16) **Упрощенный алгоритм лекарственной терапии.** Мы упростили терапевтическую стратегию, поскольку пациентам с неосложненной АД, а также большинству больных с различными сопутствующими состояниями (ПООГ, СД, заболевания периферических артерий, ЦВБ) показаны одни и те же препараты. В качестве начальной терапии мы рекомендуем большинству пациентов комбинацию иАПФ или БРА с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. При необходимости назначения трех препаратов, мы рекомендуем комбинацию иАПФ или БРА с БКК и тиазидным/тиазидоподобным диуретиком. Мы рекомендуем

применение ББ при наличии специальных показаний к их назначению (например, стенокардия, перенесенный ИМ, СН-нФВ или необходимость контроля частоты сердечных сокращений).

(17) **АГ у беременных.** При планировании беременности пациентке с АД необходимо избегать назначения иАПФ, БРА и диуретиков, при необходимости снижения АД предпочтение следует отдавать альфа-метилдопа, лабеталолу или БКК. Те же препараты назначаются в качестве антигипертензивной терапии во время беременности. иАПФ и БРА не следует назначать беременным.

(18) **В чем заключается значение терапии АД с применением устройств?** Разработано большое число устройств для коррекции АД. В настоящее время результаты проведенных исследований не обеспечили достаточную доказательную базу для того, чтобы их применение было рекомендовано в рутинной практике. Таким образом, лечение АД с применением устройств не проводится в условиях повседневной практики, за исключением клинических исследований, пока не будет получено больше данных, касающихся их эффективности и безопасности.

(19) **Коррекция ССР у больных АД помимо снижения АД: статины.** У больных АД, относящихся к категориям умеренного (или более высокого) ССР, а также при наличии сопутствующих ССЗ, снижение АД не приведет к оптимальному уменьшению риска. Таким пациентам целесообразно назначать терапию статинами, которая будет способствовать дополнительному снижению риска ИМ (примерно на треть) и инсульта (примерно на одну четверть), даже при условии адекватного контроля АД. Аналогичный эффект наблюдался и у пациентов, имеющих пограничный риск между низким и умеренным. Таким образом, у большого числа пациентов с АД можно ожидать благоприятного действия статинов.

(20) **Коррекция ССР у больных АД помимо снижения АД: антиагреганты.** Антиагрегантная терапия, в первую очередь, аспирин в низких дозах, рекомендована в качестве вторичной профилактики больным АД, но не рекомендована для первичной профилактики (т.е. в отсутствие ССЗ).

13. “Что делать” и “чего делать не следует”

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Классификация уровней АД		
Рекомендовано классифицировать уровни АД на оптимальное, нормальное, высокое нормальное и АД 1-3-й степеней в зависимости от показателей офисного АД.	I	C
Скрининг для выявления АД		
Рекомендуется использовать программы скрининга для выявления АД. Всем взрослым (≥18 лет) необходимо измерять АД и регистрировать его в медицинских документах; люди должны знать свои показатели.	I	B

Диагностика АГ

Рекомендуется основывать диагностику АГ на следующих критериях: – Повторные измерения офисного АД во время нескольких визитов, за исключением случаев тяжелой АГ (например, АГ 3-й степени, особенно у пациентов высокого риска). На каждом визите необходимо документировать показатели АД трижды с интервалами 1-2 мин, если первые два измерения отличаются >10 мм рт.ст., следует провести дополнительное измерение. АД пациента — среднее значение из двух последних измерений. ИЛИ – Измерения АД вне медицинского учреждения с помощью СМАД и/или ДМАД, если применение этих методов удобно и экономически оправданно.	I	C
--	---	---

Пороговые значения офисного АД для начала лекарственной терапии

Немедленное начало медикаментозной терапии рекомендуется пациентам с АГ 2-й или 3-й степени вне зависимости от уровня риска.	I	A
Пациентам с АГ 1-й степени: – Рекомендованы мероприятия по изменению ОЖ. – Пациентам с АГ 1-й степени, относящимся к категориям низкого/умеренного риска в отсутствие ПООГ, рекомендуется начинать лекарственную терапию, если АД остается повышенным, несмотря на проведение мероприятий по модификации ОЖ ^c . – Пациентам с АГ 1-й степени, относящимся к категории высокого риска, или при наличии у них ПООГ рекомендуется немедленно начинать лекарственную терапию одновременно с мероприятиями по модификации ОЖ.	I	B
Пациентам с АГ 1-й степени, относящимся к категории высокого риска в отсутствие ПООГ, рекомендуется начинать лекарственную терапию, если АД остается повышенным, несмотря на проведение мероприятий по модификации ОЖ ^c .	I	A
Пациентам с АГ 1-й степени, относящимся к категории высокого риска, или при наличии у них ПООГ рекомендуется немедленно начинать лекарственную терапию одновременно с мероприятиями по модификации ОЖ.	I	A
Пожилым больным АГ (даже >80 лет) рекомендуется назначение лекарственной антигипертензивной терапии одновременно с мероприятиями по изменению ОЖ при уровне САД ≥160 мм рт.ст.	I	A
Рекомендуется проводить антигипертензивную лекарственную терапию пожилым больным (>65 лет, но не >80 лет) с удовлетворительным общим состоянием здоровья при наличии у них АГ 1-й степени (САД 140-159 мм рт.ст.) при условии хорошей переносимости этого лечения.	I	A
Пациентам с высоким нормальным АД (130-139/80-89 мм рт.ст.) рекомендованы мероприятия по модификации ОЖ.	I	A
Не рекомендуется отменять антигипертензивную лекарственную терапию по причине пожилого возраста, даже при достижении пациентами 80 лет, при условии, что лечение хорошо переносится.	III	A

Целевые показатели офисного АД

Рекомендуется первоначально снижать АД до <140/90 мм рт.ст. всем пациентам, а при условии хорошей переносимости терапии целевые значения АД на фоне терапии должны составлять 130/80 мм рт.ст. или ниже у большинства больных.	I	A
Большинству пациентов <65 лет, получающих лекарственную антигипертензивную терапию, САД следует снижать до значений в пределах 120-129 мм рт.ст. ^d	I	A

У пожилых пациентов (≥65 лет), получающих лекарственную антигипертензивную терапию, целевые значения САД должны находиться в пределах 130-139 мм рт.ст.	I	A
---	---	---

Лечение АГ: модификация ОЖ

Рекомендуется ограничение употребления соли <5 г/сут.	I	A
Рекомендуется ограничение употребления алкоголя <14 ед./нед. для мужчин и <8 ед./нед. для женщин.	I	A
Рекомендуется увеличить употребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло); уменьшить употребление мяса, а также употреблять нежирные молочные продукты.	I	A
Следует контролировать массу тела для предупреждения развития ожирения (ИМТ >30 кг/м ² или окружность талии >102 см для мужчин и >88 см для женщин) и стремиться к поддержанию нормальных ИМТ (около 20-25 кг/м ²) и окружности талии (<94 см для мужчин и <80 см для женщин) с целью уменьшения АД и ССР.	I	A
Рекомендуются регулярные аэробные физические нагрузки (≥30 мин/день умеренных динамических нагрузок 5-7 дней/нед.).	I	A
Рекомендуется прекращение курения с применением специальных программ и поддержки.	I	B
Рекомендуется избегать одномоментного употребления большого количества алкоголя.	III	A

Лечение АГ: лекарственная терапия

Комбинированная терапия рекомендуется в качестве начального этапа лечения большинству больных. Предпочтение следует отдавать комбинациям блокаторов РАС (иАПФ или БРА) с БКК или диуретиком. Другие комбинации пяти основных классов препаратов также могут быть использованы. При наличии особых показаний (стенокардия, перенесенный ИМ, СН, необходимость контроля частоты сердечного ритма) рекомендуется назначать ББ в комбинации с любыми другими основными антигипертензивными препаратами.	I	A
Рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с комбинации двух препаратов, предпочтительно в форме одной таблетки. Исключение составляют пожилые пациенты, а также больные, относящиеся к категории низкого ССР, и с АГ 1-й степени (особенно если САД <150 мм рт.ст.) [342, 346, 351].	I	A
При отсутствии адекватного контроля ^e АД на фоне двойной комбинации следует усилить терапию за счет назначения тройной комбинации, обычно блокатора РАС с БКК и тиазидным/ тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме одной таблетки.	I	B
При отсутствии адекватного контроля ^e АД на фоне тройной комбинации следует усилить терапию за счет добавления спиронолактона или, при его непереносимости, других диуретиков, например, амилорида и более высоких доз других диуретиков, ББ или альфа-блокатора.	I	B
Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется.	III	A

Лечение АГ: применение устройств		
Терапия АГ с использованием устройств не рекомендована для рутинной практики, за исключением клинических исследований, пока не будут получены новые данные относительно их безопасности и эффективности.	III	B
Коррекция ССР у больных АГ		
Больным, не относящимся к категориям высокого или очень высокого риска вследствие наличия у них ССЗ, патологии почек или СД, рекомендуется проводить оценку риска по шкале SCORE.	I	B
Больным с высоким и очень высоким ССР рекомендованы статины.	I	B
Антиагрегантная терапия, особенно аспирин в низких дозах, показана больным АГ в качестве вторичной профилактики.	I	A
Аспирин не рекомендован в качестве первичной профилактики больным АГ без ССЗ.	III	A
Рутинное генетическое обследование не показано больным АГ.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — у пациентов с АГ 1-й степени и низким/умеренным риском начала лекарственной терапии может предшествовать длительный период мероприятий, направленных на модификацию ОЖ с целью установить, будет ли этого достаточно для нормализации АД. Длительность такого периода будет зависеть от уровня АД в пределах АГ 1-й степени (т.е. от вероятности достижения контроля АД с помощью одних только мероприятий по изменению ОЖ), а также от способности конкретного пациента следовать рекомендациям, ^d — меньше данных относительно целевых значений у пациентов низкого/умеренного риска, ^e — необходимо оценить приверженность к терапии.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-адреноблокатор, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОЖ — образ жизни, ПООГ — поражение органов, обусловленное гипертензией, РАС — ренин-ангиотензиновая система, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — амбулаторное мониторирование артериального давления, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск.

14. Приложение

Комитет по практическим рекомендациям ЕОК: Stephan Windecker (Председатель) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румыния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Jung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa A. McDonagh (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Совет ЕОАГ: Costas Tsioufis (Президент) (Греция), Empar Lurbe (Испания), Reinhold Kreutz (Германия), Murielle Bochud (Швейцария), Enrico Agabiti Rosei (Италия), Bojan Jelakovic (Хорватия), Michel Azizi (Франция), Andrzej Januszewics (Польша), Thomas Kahan (Швеция), Jorge Polonia (Португалия), Philippe van de Borne (Бельгия), BryanWilliams (Великобритания), Claudio Borghi (Италия), Giuseppe Mancina (Италия), Gianfranco Parati (Италия), Denis L. Clement (Бельгия), Antonio Coca (Испания), Athanasios Manolis (Греция), Dragan Lovic (Сербия).

Национальные кардиологические сообщества ЕОК, которые были активно вовлечены в подготовку рекомендаций “2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией”: **Алжир:** Algerian Society of Cardiology, Salim Benkhedda; **Армения:** Armenian Cardiologists Association, Parounak Zelveian; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Peter Siostrzonek; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov; **Беларусь:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Olga Pavlova; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Босния и Герцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Larisa Dizdarevic-Hudic; **Болгария:** Bulgarian Society of Cardiology, Dimitar Raev; **Кипр:** Cyprus Society of Cardiology, Nikos Karpettas; **Республика Чехия:** Czech Society of Cardiology, Aleš Linhart; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Michael Hecht Olsen; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Amin Fouad Shaker; **Эстония:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Финляндия:** Finnish Cardiac Society, Kaj Metsärinne; **Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis; **Франция:** French Society of Cardiology, Jean-Michel Halimi; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Германия:** German Cardiac Society, Heribert Schunkert; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Costas Thomopoulos; **Венгрия:** Hungarian Society of Cardiology, Dénes Páll; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen; **Израиль:** Israel Heart Society, Michael Shechter; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Giuseppe Mercurio; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Tatiana Romanova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Kārlis Trušinskis; **Ливан:** Lebanese Society of Cardiology, Georges A. Saade; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Gintare Sakalyte; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Stéphanie Noppe; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar DeMarco; **Молдова:** Moldavian Society of Cardiology, Alexandru Caraus; **Нидерланды:** Netherlands Society of Cardiology, Janneke Wittekoek; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Tonje Amb Aksnes; **Польша:** Polish Cardiac Society, Piotr Jankowski; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Jorge Polonia; **Румыния:** Romanian Society of Cardiology,

Dragos Vinereanu; **Россия:** Russian Society of Cardiology, Elena I. Baranova; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Сербия:** Cardiology Society of Serbia, Ana Djordjevic Dikic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Slavomira Filipova; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Vicente Bertomeu-Martínez; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Bo Carlberg; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Thilo Burkard; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Wissem Sdiri; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Украина:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **Великобритания:** British Cardiovascular Society, Adrian Brady.

Национальные кардиологические сообщества ЕОАГ, которые были активно вовлечены в подготовку рекомендаций “2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией”: **Австрия:** Austrian Society of Hypertension, Thomas Weber; **Беларусь:** Belarussian Hypertension League, Irina Lazareva; **Бельгия:** Belgian Hypertension Committee, Tine De Backer; **Босния и Герцеговина:** Bosnia and Herzegovina Society of Hypertension, Sekib Sokolovic; **Хорватия:** Croatian Society of Hypertension, Bojan Jelakovic; **Республика Чехия:** Czech Society of Hypertension, Jiri Widimsky; **Эстония:** Estonian Society of Hypertension, Margus Viigimaa; **Финляндия:** Finnish Hypertension Society, Ilkka

Pörsti; **Франция:** French Society of Hypertension, Thierry Denolle; **Германия:** German Hypertension Society, Bernhard K. Krämer; **Греция:** Hellenic Society of Hypertension, George S. Stergiou; **Италия:** Italian Society of Hypertension, Gianfranco Parati; **Латвия:** Latvian Society of Hypertension and Atherosclerosis, Kārlis Trušinskis; **Литва:** Lithuanian Hypertension Society, Marius Miglinas; **Норвегия:** Norwegian Society of Hypertension, Eva Gerdt; **Польша:** Polish Society of Hypertension, Andrzej Tykarski; **Португалия:** Portuguese Society of Hypertension, Manuel de Carvalho Rodrigues; **Румыния:** Romanian Society of Hypertension, Maria Dorobantu; **Россия:** Russian Society of Hypertension, Irina Chazova; **Сербия:** Serbian Society of Hypertension, Dragan Lovic; **Словакия:** Slovak Society of Hypertension, Slavomira Filipova; **Словения:** Slovenian Hypertension Society, Jana Brguljan; **Испания:** Spanish Society of Hypertension, Julian Segura; **Швеция:** Swedish Society of Hypertension, Stroke and Vascular Medicine, Anders Gottsäter; **Швейцария:** Swiss Society of Hypertension, Antoinette Pechère-Bertschi; **Турция:** Turkish Society of Hypertension and Atherosclerosis, Serap Erdine; **Украина:** Ukrainian Antihypertensive Society, Yuriy Sirenko; **Великобритания:** British and Irish Hypertension Society, Adrian Brady.

15. Список литературы

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>

ПЕРЕЧЕНЬ МАТЕРИАЛОВ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В РОССИЙСКОМ КАРДИОЛОГИЧЕСКОМ ЖУРНАЛЕ В 2018 ГОДУ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ..... 2018 2018; 23 (3): 91-134
- Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (ЕОК)
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST 20172018; 23 (5): 103-158
- Российское кардиологическое общество, Национальное общество профилактической кардиологии, Российское общество профилактики
неинфекционных заболеваний
КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА 2017. РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ2018; 23 (6): 7-122
- Рабочая группа по ведению пациентов с клапанной болезнью сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC)
и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)
РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EACTS 2017 ПО ЛЕЧЕНИЮ КЛАПАННОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА2018; 23 (7): 103-155
- Комитет экспертов Российского кардиологического общества (РКО). Секция заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 2018 НОВАЯ РЕДАКЦИЯ:
ИЮЛЬ 2018 ГОДА 2018; 23 (7): 156-200
- Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC)
и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)
ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ОБНОВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ 2017 ГОДА2018; 23 (8): 113-163
- Рабочая группа по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий Европейского общества кардиологов (ЕОК)
и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ).
РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК/ЕОСХ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ 20172018; 23 (8): 164-221
- Рабочая группа: Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В.
МЕМОРАНДУМ ЭКСПЕРТОВ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА ПО РЕКОМЕНДАЦИЯМ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА
КАРДИОЛОГОВ/ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2018Г ...2018; 23 (12): 131-142
- Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества
по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH)
2018 ЕОК/ЕОАГ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....2018; 23 (12): 143-228

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

- Карпов Ю. А., Козловская И. Л., Булкина О. С., Лопухова В. В.
ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПРИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ: КАКИЕ ВОПРОСЫ РЕШАЕМ? 2018; 23 (3): 7-10
- Чумакова Г. А., Кузнецова Т. Ю., Дружиллов М. А., Веселовская Н. Г.
ВИСЦЕРАЛЬНОЕ ОЖИРЕНИЕ КАК ГЛОБАЛЬНЫЙ ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА..... 2018; 23 (5): 7-14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Авдеев С. Н., Гайнитдинова В. В., Царева Н. А., Мерзоева З. М.
ВЛИЯНИЕ ЛЕГочНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ.....2018; 23 (6): 173-179
- Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А.
АССОЦИИРОВАННОСТЬ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ПО ДАННЫМ ОДНОМОМЕНТНОГО ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)..... 2018; 23 (9): 7-11
- Акрамова Э. Г., Фейсханова Л. И.
ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ2018; 23 (12): 18-24
- Аргунова Ю. А., Короткевич А. А., Помешкина С. А., Коков А. Н., Иноземцева А. А., Барбараш О. Л.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФИЗИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК КАК МЕТОДА КАРДИОПРОТЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ПЕРЕД КОРОНАРНЫМ
ШУНТИРОВАНИЕМ2018; 23 (6): 159-165
- Атабеков Т. А., Баталов Р. Е., Криволапов С. Н., Хлынин М. С., Сазонова С. И., Шварцман А. Д., Суранова Г. Ж., Попов С. В.
УМЕНЬШЕНИЕ ВРЕМЕНИ РЕНТГЕНОСКОПИИ ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ КАРДИОВЕРТЕРА-ДЕФИБРИЛЛЯТОРА, ПРОВОДИМОЙ С УЧЕТОМ ДАННЫХ
ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА, У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА2018; 23 (11): 65-69
- Афанасьева О. И., Тмоян Н. А., Клесарева Е. А., Разова О. А., Афанасьева М. И., Бурдейная А. Л., Саидова М. А., Ежов М. В., Покровский С. Н.
МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТЕНОЗОМ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА.....2018; 23 (9): 17-22
- Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М.
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ
ОЖИРЕНИЕ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ — РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И АССОЦИИРОВАННОСТЬ С ФАКТОРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ
НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ2018; 23 (6): 123-130
- Бахарева Ю. С., Максимов В. Н., Акиншина Е. И., Чапаева Н. Н.
АССОЦИИРОВАННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ С РАЗВИТИЕМ ЭНДОКАРДИТОВ НЕИНФЕКЦИОННОЙ
И ИНФЕКЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ2018; 23 (10): 83-87
- Баяндин Н. Л., Кротовский А. Г., Васильев К. Н., Моисеев А. А., Сетьнь Т. В.
СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ТРАНСКАТЕТЕРНОГО (TAVI) ЛЕЧЕНИЯ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА У БОЛЬНЫХ
СТАРШЕ 75 ЛЕТ.....2018; 23 (11): 21-26

Благова О. В., Павленко Е. В., Вариончик Н. В., Недоступ А. В., Седов В. П., Коган Е. А., Зайденов В. А., Куприянова А. Г., Донников А. Е., Кадочникова В. В., Гагарина Н. В., Мершина Е. А., Синецын В. Е., Поляк М. Е., Зяклязьминская Е. В.
МИОКАРДИТ КАК ЗАКОНОМЕРНЫЙ ФЕНОМЕН У БОЛЬНЫХ С ПЕРВИЧНЫМ НЕКОМПАКТНЫМ МИОКАРДОМ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ2018; 23 (2): 44-52

Богачев-Прокофьев А. В., Шарифулин Р. М., Зубарев Д. Д., Караськов А. М.
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИИ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА "МЕДЛАБ-КТ"2018; 23 (11): 50-57

Бочкарев М. В., Коростовцева Л. С., Фильченко И. А., Ротарь О. П., Свиричев Ю. В., Жернакова Ю. В., Шальнова С. А., Конради А. О., Чазова И. Е., Бойцов С. А., Шляхто Е. В.
ЖАЛОБЫ НА НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ И ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕГИОНАХ РОССИИ: ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ2018; 23 (6): 152-158

Бражник В. А., Мишушкина Л. О., Аверкова А. О., Зубова Е. А., Рогожина А. А., Евдокимова М. А., Галявич А. С., Терещенко С. Н., Козиолова Н. А., Глезер М. Г., Ягода А. В., Боева О. И., Хоролец Е. В., Карманчикова Е. А., Константинов В. О., Спешников Г. И., Данковцева Е. Н., Затейщиков Д. А.
ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА TNF У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ: ДАННЫЕ РЕГИСТРОВ ОРАКУЛ I И ОРАКУЛ II2018; 23 (10): 22-27

Брусенцов Д. А., Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Чернова А. А.
АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ RS1800470 ГЕНА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА V1 (TGF- β 1) С ТЯЖЕЛЮ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА2018; 23 (10): 43-47

Васюк Ю. А., Садулаева И. А., Ющук Е. Н., Трофименко О. С., Иванова С. В.
РЕТИНОЛ-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК КАК МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ОЖИРЕНИЕМ2018; 23 (4): 14-18

Вершинина Е. О., Репин А. Н.
ПРЕДИКТОРЫ ОТДАЛЕННЫХ ФАТАЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВЫХ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ2018; 23 (11): 34-43

Власов А. А., Саликова С. П., Гриневич В. Б., Быстрова О. В., Осипов Г. А., Заплатина А. А.
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЛИНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ2018; 23 (1): 27-31

Габбасов З. А., Мельников И. С., Бязрова С. В., Козлов С. Г.
ШКАЛА ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РЕСТЕНОЗА В СТЕНТАХ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ2018; 23 (9): 23-27

Давтян К. В., Калемберг А. А., Симонян Г. Ю., Топчян А. Г., Корецкий С. Н.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ОККЛЮЗИРУЮЩИМ УСТРОЙСТВОМ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ2018; 23 (7): 16-20

Дружилова О. Ю., Дружилов М. А., Кузнецова Т. Ю.
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ЖЕСТКОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ2018; 23 (4): 15-20

Дюжева Е. В., Пономарев С. Б.
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В УСЛОВИЯХ ПЕНИТЕНЦИАРНОГО СТРЕССА2018; 23 (4): 25-31

Ефанов А. Ю., Петров И. М., Петрова Ю. А., Вялкина Ю. А., Починок Е. М., Шоломов И. Ф., Медведева И. В., Шалаев С. В.
ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ2018; 23 (4): 43-48

Заславская Е. Л., Морозов А. Н., Ионин В. А., Ма И., Нифонтов С. Е., Баранова Е. И., Яшин С. М., Шляхто Е. В.
РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-БЕТА1 И ГАЛЕКТИНА-3 В ФОРМИРОВАНИИ ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ2018; 23 (2): 60-66

Иванова А. А., Максимов В. Н., Моисеева Д. И., Малютина С. К., Новоселов В. П., Воевода М. И.
ОДНОНУКЛЕОТИДНЫЕ ВАРИАНТЫ RS6582147, RS10010305, RS2136810, RS17797829 КАК НОВЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ2018; 23 (10): 64-69

Имаева А. Э., Капустина А. В., Баланова Ю. А., Муромцева Г. А., Деев А. Д., Шальнова С. А., Школьников В. М.
ВЛИЯЮТ ЛИ УСЛОВИЯ ЖИЗНИ В ДЕТСТВЕ НА КОГНИТИВНУЮ ФУНКЦИЮ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ?2018; 23 (6): 147-151

Иртога О. Б., Жидулева Е. В., Муртазалиева П. М., Сибатуллин Ю. С., Крук Л. П., Солнцев В. Н., Шишкова А. А., Малашичева А. Б., Моисеева О. М.
РОЛЬ СИСТЕМЫ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА /RANKL/RANK В ПАТОГЕНЕЗЕ АОРТАЛЬНОГО СТЕНОЗА2018; 23 (2): 39-43

Калинская А. И., Саввинова П. П., Васильева Е. Ю., Шпектор А. В.
ОСОБЕННОСТИ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И ЭНДОГЕННОГО ФИБРИНОЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ2018; 23 (9): 12-16

Каменская О. В., Клинкава А. С., Логинова И. Ю., Чернявский А. М., Ломиворотов В. В., Караськов А. М.
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИНАМИКУ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАССЛОЕНИЯ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА И ДУГИ АОРТЫ2018; 23 (11): 14-20

Карамнова Н. С., Шальнова С. А., Деев А. Д., Тарасов В. И., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В., Муромцева Г. А., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Драпкина О. М. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ
СТАТУС КУРЕНИЯ И ХАРАКТЕР ПИТАНИЯ ВЗРОСЛОЙ ПОПУЛЯЦИИ: ОТЛИЧИЯ РАЦИОНОВ. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ2018; 23 (6): 131-140

Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Кононова Е. В., Уткина Е. А., Ежов М. В., Балахонова Т. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н.
ПОВЫШЕННЫЙ ТИТР IGM АУТОАНТИТЕЛ К ЛИПОПРОТЕИДУ(A) КАК АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ФАКТОР У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ2018; 23 (8): 13-20

Козлова Е. В., Старостин И. В., Булкина О. С., Лопухова В. В., Карпов Ю. А.
ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ И СМЕРТНОСТИ У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ КОРОНАРНОГО КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО КРОВОТОКА (5-ЛЕТНЕЕ НАБЛЮДЕНИЕ)2018; 23 (3): 11-16

Кокорин В. А., Кочмарева Е. А., Арефьев М. Н., Гордеев И. Г. РЕЗУЛЬТАТЫ КАЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, У БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК	2018; 23 (9): 28-32
Колегова И. И., Чернявина А. И., Козиолова Н. А. ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У БОЛЬНЫХ КАРДИОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ	2018; 23 (1): 21-26
Кологривова И. В., Кошельская О. А., Сулова Т. Е., Винницкая И. В., Кравченко Е. С., Трубачева О. А. ВЗАИМОСВЯЗЬ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО РИСКА	2018; 23 (5): 27-33
Комиссарова С. М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Красько О. В. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ПРОДОЛЬНОЙ ДЕФОРМАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ..	2018; 23 (2): 7-12
Кох Н. В., Воронина Е. Н., Ефремова Т. В., Солдатова Г. С., Лифшиц Г. И. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА СИНДРОМА ЦИТОЛИЗА ПРИ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	2018; 23 (10): 76-82
Кошельская О. А., Журавлева О. А. МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК И НАРУШЕНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ ВЫСОКОГО РИСКА	2018; 23 (10): 112-118
Куликова В. А., Недоступ А. В., Благова О. В., Зайденов В. А., Куприянова А. Г., Нечаев И. А., Рагимов А. А. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ АРИТМИЙ И СИНДРОМА ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ИММУНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ГЕНЕЗА С ПОМОЩЬЮ ПЛАЗМАФЕРЕЗА	2018; 23 (12): 32-43
Кушнаренко Н. Н., Медведева Т. А., Говорин А. В., Мишко М. Ю. РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ КАРДИОГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ПОДАГРАЙ С СИНДРОМОМ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ.....	2018; 23 (5): 49-55
Логинова И. Ю., Каменская О. В., Прохорихин А. А., Таркова А. Р., Кретов Е. И., Ломиворотов В. В., Караськов А. М. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ АОРТАЛЬНОГО ПОРОКА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПРОМЕЖУТОЧНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО РИСКА	2018; 23 (11): 44-49
Логинова И. Ю., Каменская О. В., Чернявский А. М., Шилова А. Н., Ломиворотов В. В. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ОЦЕНКЕ РИСКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	2018; 23 (10): 106-111
Ложкина Н. Г., Хасанова М. Х., Толмачева А. А., Найдена Е. А., Стафеева Е. А., Козик В. А., Барбарич В. Б., Куимов А. Д., Максимов В. Н., Воевода М. И. ФАКТОРЫ ПЯТИЛЕТНЕГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ	2018; 23 (10): 18-21
Лутохина Ю. А., Благова О. В., Недоступ А. В., Шестаков А. Г., Захлязьминская Е. В. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (КЛАССИФИКАЦИЯ) АРИТМОГЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ	2018; 23 (2): 19-31
Лямина Н. П., Косарева А. В., Царева О. Е., Сенчихин В. Н., Липчанская Т. П., Шкробова Н. В. ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ МАСКИРОВАННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У МУЖЧИН МОЛОДОГО ВОЗРАСТА.....	2018; 23 (4): 37-42
Максимов В. Н., Иванова А. А., Орлов П. С., Иванощук Д. Е., Малютина С. К., Новосёлов В. П., Воевода М. И. ПРОВЕРКА АССОЦИАЦИИ НОВЫХ ПОЛИМОРФИЗМОВ С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ У МУЖЧИН.....	2018; 23 (10): 70-75
Маллен А., Бутрос Г., Абзалиев К. РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТРОГО ВАЗОРЕАКТИВНОГО ТЕСТА КАК КРИТЕРИЯ ОПЕРАбельНОСТИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ЛЕВО-ПРАВЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ КРОВИ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2018; 23 (7): 41-46
Малютина С. К., Максимов В. Н., Орлов П. С., Маздорова Е. В., Рябиков А. Н., Никитин Ю. П., Воевода М. И. АССОЦИАЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ С ГЕНЕТИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ, ОТОБРАННЫМИ ПО ДАННЫМ ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	2018; 23 (10): 8-13
Миронова Н. А., Егизарян Л. Г., Апарина О. П., Малкина Т. А., Стукалова О. В., Бакалов С. А., Голицын С. П. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕИНВАЗИВНОГО АКТИВАЦИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С "ИДИОПАТИЧЕСКИМИ" ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ АРИТМИЯМИ В СОПОСТАВЛЕНИИ СО СТРУКТУРНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МИОКАРДА ПО ДАННЫМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА.....	2018; 23 (7): 32-40
Миронова С. В., Полянская Е. А., Суровцева М. В. ПЕРЕСТРОЙКА СЕРДЦА И СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИСТАТИН-С ОБУСЛОВЛЕННОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ	2018; 23 (1): 14-20
Михайлов Е. Н., Гасымова Н. З., Байрамова С. А., Харац В. Е., Качалкова О. Н., Дмитриев А. Ю., Баталов Р. Е., Моргун Д. П., Силин И. А., Александровский А. А., Крыжановский Д. В., Романов А. Б., Покушалов Е. А., Лебедев Д. С., Кузнецов В. А., Колунин Г. В., Заманов Д. А., Четвериков С. Ю., Яшин С. М., Попов С. В., Иваницкий Э. А., Горьков А. И., Мамчур С. Е., Базаев В. А., Шляхто Е. В. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ: СУБАНАЛИЗ ЕВРОПЕЙСКОГО РЕГИСТРА 2012-2016ГГ	2018; 23 (7): 7-15
Михайлов Е. Н., Любимцева Т. А., Давтян К. В., Топчян А. Г., Тарасюк Е. С., Крыжановский Д. В., Косоногов А. Я., Сагитов И. Ш., Хомутинин Д. Н., Грачев Н. И., Ревшвили А. Ш., Артюхина Е. А., Королев С. В., Нечепуренко А. А., Четвериков С. Ю., Рзаев Ф. Г., Лебедев Д. С. КРИОАБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ДИЗАЙН РОССИЙСКОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РЕГИСТРА И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.....	2018; 23 (7): 21-25
Михалина Е. В., Мулерова Т. А., Максимов В. Н., Воевода М. И., Огарков М. Ю. АССОЦИАЦИИ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ПРИМЕРЕ МАЛОЧИСЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ШОРЦЕВ.....	2018; 23 (10): 98-105

Москаленко М. И., Пономаренко И. В., Полоников А. В., Чурносое М. И.
 ПОЛИМОРФНЫЙ ЛОКУС RS11568818 ГЕНА MMR7 АССОЦИИРОВАН С РАЗВИТИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ У ЖЕНЩИН2018; 23 (10): 14-17

Муллава И. С., Черепанова Н. А., Павлова Т. В., Хохлунов С. М., Гниломедова Д. А., Лексина А. А., Дупляков Д. В.
 ШКАЛА GRACE В ОЦЕНКЕ РИСКА ГОСПИТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ2018; 23 (12): 25-31

Муромцева Г. А., Вилков В. Г., Константинов В. В., Деев А. Д., Ощепкова Е. В., Ротарь О. П., Шальнова С. А., от имени исследователей проекта ЭССЕ-РФ
 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ В НАЧАЛЕ ХХІ ВЕКА
 (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)2018; 23 (12): 7-17

Муртазалиева П. М., Карелкина Е. В., Шишкова А. А., Зайцев В. В., Звартау Н. Э., Моисеева О. М.
 ПИЛОТНЫЙ ПРОЕКТ "СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ":
 РЕЗУЛЬТАТЫ I ЭТАПА.....2018; 23 (12): 44-50

Николаев К. Ю., Урванцева И. А., Батуева К. Ю., Апарцин К. А., Горохова А. В., Ганюков В. И., Кочергин Н. А., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.
 РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2C19 С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ ОСТРОМ
 КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ2018; 23 (10): 28-32

Никулина С. Ю., Чернова А. А., Третьякова С. С., Никулин Д. А.
 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНОЙ ПРОВОДИМОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА2018; 23 (10): 53-58

Олейников В. Э., Хромова А. А., Бурко Н. В., Салямова Л. И., Борисова Н. А., Матросова И. Б.
 КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИГИДНОСТИ АРТЕРИЙ И ТРАДИЦИОННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА КАК ПРЕДИКТОРОВ
 СИНДРОМА РАННЕГО СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ2018; 23 (3): 31-36

Орлов П. С., Иваношук Д. Е., Иванова А. А., Малютин С. К., Новосёлов В. П., Воевода М. И., Максимов В. Н.
 ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ KCNN2 И NOS1AP С ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТЬЮ2018; 23 (10): 59-63

Осипова Е. С., Веселовская Н. Г., Чумакова Г. А., Елькомов В. А.
 ФАКТОРЫ РИСКА РЕСТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ2018; 23 (5): 34-38

Осипова И. В., Стародубова Ю. Н., Антропова О. Н.
 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ.....2018; 23 (5): 61-67

Панфилов Д. С., Козлов Б. Н., Затолокин В. В., Пономаренко И. В., Ходашинский И. А., Шипулин В. М.
 ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ГРУДНОЙ АОРТЕ.....2018; 23 (11): 70-76

Подзолков В. И., Брагина А. Е., Дружинина Н. А.
 ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ..... 2018; 23 (4): 7-13

Полякова А. А., Баранова Е. И., Семернин Е. Н., Крутиков А. Н., Мельник О. В., Пыко С. А., Давыдова В. Г., Костарева А. А., Гудкова А. Я.
 ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ
 КАРДИОМИОПАТИИ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.....2018; 23 (2): 13-18

Полянская Е. А., Миронова С. В., Козиолова Н. А.
 ВЛИЯНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ФУНКЦИИ ПОЧЕК
 У БОЛЬНЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ..... 2018; 23 (1): 7-13

Помешкина С. А., Солодухин А. В., Беззубова А. А., Яницкий М. С., Барбараш О. Л.
 СВЯЗЬ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИХ ОЦЕНКОЙ СТИЛЯ
 КОММУНИКАТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА2018; 23 (11): 58-64

Понасенко А. В., Целокина А. В., Кутихин А. Г., Кудрявцева Ю. А.
 ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ БЕЛКОВ, СВЯЗАННЫХ С ФУНКЦИЕЙ ЭНДОТЕЛИЯ, У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ2018; 23 (10): 88-97

Прохорихин А. А., Таркова А. А., Зубарев Д. Д., Фартаков Е. И., Малаев Д. У., Бойков А. А., Каменская О. В., Кретов Е. И.
 ХИРУРГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО РЕГИСТРА ТРАНСКАТЕТЕРНОЙ
 ИМПЛАНТАЦИИ ПРОТЕЗА АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА2018; 23 (11): 77-82

Рагино Ю. И., Стрюкова Е. В., Мурашов И. С., Полонская Я. В., Волков А. М., Каштанова Е. В., Кургузов А. В., Чернявский А. М.
 АССОЦИАЦИЯ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ С НАЛИЧИЕМ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В КОРОНАРНЫХ
 АРТЕРИЯХ2018; 23 (8): 21-24

Ратова Л. Г., Парижская Е. Н., Ковалева К. А., Недошивин А. О., Немятых О. Д., Пулит В. В., Конради А. О.
 ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ИСХОДОВ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА У ПАЦИЕНТОВ
 СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ: ИСХОДНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ2018; 23 (12): 52-56

Рубаненко А. О., Рубаненко О. А., Лимарева Л. В., Щукин Ю. В.
 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9, ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1
 И РАЗВИТИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА2018; 23 (10): 48-52

Рублёва Ю. В., Сердюк С. Е., Терян Р. А., Давтян К. В., Бурд С. Г., Драпкина О. М.
 НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ В ИКТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ,
 ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ2018; 23 (7): 26-31

Рутковская Н. В., Стасев А. Н., Кондюкова Н. В., Кузьмина О. К., Фанасков В. Б., Барбараш Л. С.
 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ РЕЦИПИЕНТОВ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ И КАЛЬЦИЕВОЙ
 ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА.....2018; 23 (11): 83-88

Рябов В. В., Гомбоева С. Б., Лугачева Ю. Г., Кулагина И. В., Карпов Р. С.
 НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ МЕТАБОЛИЗМА ФОЛАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ
 ПРИ НЕОБСТРУКТИВНОМ КОРОНАРНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ2018; 23 (10): 33-42

Сергиенко В. А., Сегин В. Б., Сергиенко А. А.
 ВЛИЯНИЕ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ЦИРКАДНЫЕ РИТМЫ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА
 ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ2018; 23 (5): 56-60

Стаценко М. Е., Деревянченко М. В. РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В СНИЖЕНИИ ЭЛАСТИЧНОСТИ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2018; 23 (4): 32-36
Сумин А. Н., Безденежных Н. А., Безденежных А. В., Осокина А. В., Кузьмина А. А., Груздева О. В., Барбараш О. Л. ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЙ СТАТУС И ГОСПИТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДИАБЕТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА	2018; 23 (5): 40-48
Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Шабаев И. Ф., Данилович А. И., Зинец М. Г., Барбараш Л. С. РЕЗУЛЬТАТЫ ЦЕЛЕСОБРАЗНОЙ НЕПОЛНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МИНИИНВАЗИВНОЙ И СТАНДАРТНОЙ ТЕХНИКИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ	2018; 23 (7): 47-52
Тарасов Р. С., Шушпанников П. А., Ганюков В. И., Сизова И. Н. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КОРРЕКЦИИ ДЕФЕКТА МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ И РАННЕЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА	2018; 23 (11): 27-33
Татарский Б. А. ВОЗМОЖНЫЙ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ПОЗДНИХ РЕЦИДИВОВ ПОСЛЕ КАТЕТЕРНОЙ АБЛАЦИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	2018; 23 (1): 37-42
Типтева Т. А., Чумакова О. С., Бровкин А. Н., Никитин А. Г., Резниченко Н. Е., Затеищиков Д. А. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА: ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ АОРТАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ	2018; 23 (2): 32-38
Титов В. А., Игнатъева Е. С., Митрофанова Л. Б., Рыжкова Д. В., Зверев Д. А., Лебедев Д. С., Моисеева О. М. СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МИОКАРДА	2018; 23 (2): 53-59
Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Зотиков А. Е., Клесарева Е. А., Абдулгамидов М. М., Ежов М. В., Покровский А. В., Покровский С. Н. ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А) КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	2018; 23 (8): 7-12
Тутер Д. С., Комаров Р. Н., Глазачев О. С., Сыркин А. Л., Северова Л. П., Иванова Е. В., Копылов Ф. Ю. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРВАЛЬНЫХ ГИПОКСИЧЕСКИ-ГИПЕРОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ И РАННИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ШУНТИРОВАНИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ	2018; 23 (6): 166-172
Угурчиева П. О., Дидигова Р. Т., Угурчиева З. О., Мамедов М. Н. ПЯТИЛЕТНИЙ ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ДРУГИМИ СОМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВОГО ИНГУШСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	2018; 23 (3): 17-22
Цыганкова Д. П., Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Артамонова Г. В. РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В ПРОСПЕКТИВНОМ ИССЛЕДОВАНИИ (ЭССЕ-РФ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ)	2018; 23 (6): 141-146
Чернявина А. И., Суровцева М. В. ВКЛАД ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА В РАЗВИТИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ	2018; 23 (1): 43-50
Чернявский А. М., Ляшенко М. М., Сирота Д. А., Хван Д. С., Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Лукинов В. Л. ГИБРИДНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПРОКСИМАЛЬНЫХ РАССЛОЕНИЙ АОРТЫ	2018; 23 (11): 8-13
Чумакова Г. А., Покутнев А. П., Веселовская Н. Г. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА С РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСХОДНОГО СТАТУСА ОЖИРЕНИЯ	2018; 23 (5): 21-26
Шабазова Н. А. ГРУППЫ ВЫСОКОГО И НИЗКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ	2018; 23 (4): 19-24
Шиляева Н. В., Щукин Ю. В., Лимарева Л. В., Данильченко О. П. БИОМАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА И ФИБРОЗА В ОПРЕДЕЛЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА	2018; 23 (1): 32-36
Эрлих А. Д. от имени всех участников регистра РЕКОРД-3 12-МЕСЯЧНЫЕ ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР РЕКОРД-3	2018; 23 (3): 23-30
МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ	
Бадтиева В. А., Павлов В. И., Шарыкин А. С., Хохлова М. Н., Пачина А. В., Выборнов В. Д. СИНДРОМ ПЕРЕТРЕНИРОВАННОСТИ КАК ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ОБУСЛОВЕННОЕ ФИЗИЧЕСКИМИ НАГРУЗКАМИ	2018; 23 (6): 180-189
Благова О. В., Недоступ А. В., Заклязьминская Е. В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОВЕРТЕРОВ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ И СНИЖЕНИИ ОБЩЕЙ ЛЕТАЛЬНОСТИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ: ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД	2018; 23 (2): 67-79
Бубнова М. Г. ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ГИПОЛИПЕДИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ И НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ: ОПРАВДАН ЛИ ТАКОЙ ПОДХОД В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ? ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	2018; 23 (6): 191-201
Конради А. О., Ратова Л. Г., Емельянов И. В., Недошивин А. О. РОЛЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ ESC/ESH 2018	2018; 23 (11): 96-99
Недогода С. В. СНИЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИРАГЛУТИДОМ И ЕГО ПЛЕЙОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ — МАНДАТ ДЛЯ КАРДИОЛОГА И ТЕРАПЕВТА	2018; 23 (4): 89-92

<i>Нечаева Г. И., Семенова Е. В., Семенкин А. А., Друк И. В., Конев В. П., Чиндарева О. И., Живилова Л. А., Логинова Е. Н., Ткаченко Т. В.</i> ПАТОЛОГИЯ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ	2018; 23 (2): 80-90
<i>Подзолков В. И., Писарев М. В., Затеищикова Д. А.</i> БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ: РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ НА КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ.....	2018; 23 (11): 89-95
<i>Подзолков В. И., Тарзиманова А. И.</i> ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ	2018; 23 (5): 68-73
<i>Слепухина А. А., Лебедев И. Н., Лифшиц Г. И.</i> ВАРИАЦИИ ЧИСЛА КОПИЙ ДНК В ЭТИОЛОГИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА	2018; 23 (10): 119-126
ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ	
<i>Балацкий А. В., Самоходская Л. М., Бойцов С. А., Ткачук В. А.</i> АССОЦИАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПРИЗНАКАМИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ.....	2018; 23 (8): 32-38
<i>Иртюга О. Б., Фрейлихман О. А., Кривonosов Д. С., Малашичева А. Б., Тарновская С. И., Успенский В. Е., Гордеев М. Л., Ротарь О. П., Костарева А. А., Моисеева О. М.</i> РОЛЬ ГЕНА NOTCH1 В ФОРМИРОВАНИИ АНЕВРИЗМЫ АОРТЫ.....	2018; 23 (7): 53-59
<i>Сметнев С. А., Мешков А. Н., Климушина М. В., Гаврилова Н. Е., Ершова А. И., Киселева А. В., Метельская В. А., Драпкина О. М.</i> АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА ADIPOQ С ПЛАЗМЕННЫМ УРОВНЕМ АДИПОНЕКТИНА, СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЧАСТОТОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.....	2018; 23 (8): 25-31
<i>Шляхто Е. В., Сергеева Е. Г., Беркович О. А., Пчелина С. Н., Зарайский М. И., Ионова Ж. И., Полякова Е. А., Баранова Е. И.</i> ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: РЕЗУЛЬТАТЫ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ.....	2018; 23 (7): 60-67
КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ	
<i>Rahmatini R., Aliska G., Syafril M., Achyar A.</i> CLOPIDOGREL RESPONSE IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS WITH CYP2Y12*2 AND CYP2Y12*3 POLYMORPHISMS.....	2018; 23 (3): 49-53
<i>Баев В. М., Агафонова Т. Ю.</i> ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ М-ХОЛИНОЛИТИКА ПРИ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ	2018; 23 (2): 101-106
<i>Баранова Е. И.</i> НОВЫЕ СТАНДАРТЫ БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ.....	2018; 23 (10): 136-144
<i>Барбараш О. Л., Кашталап В. В.</i> ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	2018; 23 (10): 127-135
<i>Васильева И. С., Резван В. В.</i> ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ТАУРИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ.....	2018; 23 (4): 82-88
<i>Галева Э. М., Галявич А. С., Балева Л. В., Сафина Э. Г., Сорокина О. В.</i> ПОДБОР ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ, КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ: ТИАЗИДОПОДОБНЫЕ ДИУРЕТИКИ И БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ.....	2018; 23 (11): 117-122
<i>Добрынина Н. В., Якушин С. С.</i> ЭФФЕКТИВНОЕ СНИЖЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИОНАЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ "ДОВЕРИЕ"	2018; 23 (12): 57-63
<i>Ибрагимова И. Б., Исламова У. А., Гафурова Р. М., Абдуллаев А. А.</i> ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИЕЙ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ	2018; 23 (3): 43-48
<i>Кобалава Ж. Д., Виллвальде С. В., Багманова Н. Х., Батюшин М. М., Орлова Г. М.</i> РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ МАРКЕРОВ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА: РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ХРОНОГРАФ.....	2018; 23 (2): 91-101
<i>Кобалава Ж. Д., Толкачева В. В., Багманова Н. Х., Хасанова Э. Р.</i> ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ АРИФАМА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ СТАРШЕ 55 ЛЕТ: ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ АРБАЛЕТ	2018; 23 (12): 64-74
<i>Козилова Н. А., Колегова И. И., Суровцева М. В.</i> ВЛИЯНИЕ ТРИМЕТАЗИДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИЛЬТРАЦИОННОЙ И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В СОЧЕТАНИИ С РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ	2018; 23 (1): 57-62
<i>Кочеткова И. В., Черных Т. М., Панюшкина Г. М.</i> ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....	2018; 23 (3): 37-42
<i>Ланкин В. Э., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г.</i> ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ.....	2018; 23 (8): 39-44
<i>Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л., Клейн Г. В., Аксентьев С. Б., Платонов Д. Ю., Вышлов Е. В., Пономарев Э. А., Рабинович Р. М., Макаров Е. Л., Кулибаба Е. В., Юневич Д. С., Крицкая О. В., Баранов Е. А., Талибов О. Б., Герасимец Е. А.</i> ФОРТЕЛИЗИН® В СРАВНЕНИИ С МЕТАЛИЗЕ® ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: ОДНОЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ФРИДОМ1	2018; 23 (11): 110-116

Недогода С. В., Ледяева А. А., Чумачек Е. В., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А. ВОЗМОЖНОСТИ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ АНГИОПРОТЕКЦИИ И КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИЕЙ ПЕРИНДОПРИЛ+ИНДАПАМИД ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ДОСТИГШИХ ЦЕЛЕВОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ	2018; 23 (4): 67-74
Недогода С. В., Сабанов А. В. ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ	2018; 23 (11): 100-109
Недогода С. В., Чумачек Е. В., Ледяева А. А., Цома В. В., Саласюк А. С., Смирнова В. О., Хрипаева В. Ю., Палашкин Р. В., Попова Е. А. ОПТИМИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ОРГАНОПРОТЕКЦИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ ФИКСИРОВАННОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛ+АМЛОДИПИН+РОЗУВАСТАТИН У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ.....	2018; 23 (4): 49-55
Рыбакова Т. А., Столярова В. В., Назаркина М. Г., Лещанкина Н. Ю. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЯТИЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА БОЛЬНЫМИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ, ПОЛУЧАЮЩИМИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКУЮ АНТИАРИТМИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ	2018; 23 (7): 67-72
Скибицкий В. В., Фендрикова А. В., Опольская С. В. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ХРОНОФАРМАКОТЕРАПИИ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, ЦЕНТРАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В АОРТЕ И РИГИДНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ.....	2018; 23 (4): 56-66
Скотников А. С., Сизова Ж. М., Багликов А. Н., Рожнова О. Г., Новицкий Н. И. СРАВНЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА (ПЛАВИКС) И ЕГО ДЖЕНЕРИКА (КЛАПИТАКС): РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	2018; 23 (4): 75-81
Трегубов В. Г., Шубитидзе И. З., Канорский С. Г., Покровский В. М. РЕГУЛЯТОРНО-АДАПТИВНЫЙ СТАТУС В СРАВНЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ БИСОПРОЛОЛА И СОТАЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛУДОЧКОВЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА	2018; 23 (1): 51-56
Шукиль Л. В., Кореннова О. Ю., Подольная С. П., Приходько Е. П. КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММНО-ЦЕЛЕВОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ПРОВЕДЕННЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ. "ПРОДОЛЖАТЬ, НЕЛЬЗЯ ПРЕКРАЩАТЬ"	2018; 23 (8): 45-51
В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ	
Бердников С. В., Бердникова О. А. ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ СКРИНИНГА НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА: ФОКУС НА МОБИЛЬНЫЕ ЭКГ-УСТРОЙСТВА.....	2018; 23 (12): 92-97
Горохова С. Г., Морозова Т. Е., Аракелянц А. А., Барабанова Е. А., Дьяконова Е. Г. АЛГОРИТМ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ.....	2018; 23 (12): 75-82
Стамбольский Д. В., Брызгалова Е. В., Ефименко А. Ю., Аласания К. Ю., Шкомова Е. М., Гавриленко С. М., Вархотов Т. А., Мацкеплишвили С. Т. ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ НА ПОЛУЧЕНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА ЧЕЛОВЕКА: НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЕ И ЭТИЧЕСКОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ	2018; 23 (12): 84-90
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Васильцева О. Я., Бощенко А. А., Горлова А. А., Гладких Н. Н., Завадовский К. В., Винтизенко С. И., Козлов Б. Н. СИНДРОМ АLCAPA У ВЗРОСЛЫХ	2018; 23 (2): 107-114
Горшков-Кантакузен В. А. ТРАЕКТОРИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ I СТЕПЕНИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ИНТРАКРАНИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: КАРДИОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	2018; 23 (9): 54-57
Гудкова А. Я., Полякова А. А., Амелин А. В., Моисеева О. М., Крутиков А. Н., Тишкова В. М., Грозов Р. В., Рыжкова Д. В., Макурова Т. В., Костарева А. А., Семернин Е. Н., Шляхто Е. В. НЕ VAL30МЕТ-ТРАНСИРЕТИНОВАЯ АМИЛОИДНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ. ОБЗОР СВЕДЕНИЙ ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ.....	2018; 23 (2): 121-128
Енисеева Е. С., Протасов К. В., Чернышева Н. Л., Багадаева Е. Ю., Стефаненкова А. А. РАДИАЦИОННОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНОЙ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА	2018; 23 (9): 45-47
Ковалевская Е. А., Крылова Н. С., Потешкина Н. Г., Фетцер Д. В., Ванюков А. Е. ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: 6-ЛЕТНЯЯ ИСТОРИЯ НАБЛЮДЕНИЯ	2018; 23 (9): 48-53
Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Пряжин А. С., Шипулин В. М. ГИБРИДНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ РАССЛОЕНИЯ АОРТЫ, РАЗВИВШЕГОСЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ	2018; 23 (4): 106-110
Кудинова М. А., Клыков Л. Л., Сайкин А. А., Ромашенко О. В., Шайдюк О. Ю. РИСК КАРДИОЭМБОЛИЙ И ПРОБЛЕМА ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПОДХОДА: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР	2018; 23 (1): 63-65
Лапочкина Н. Д., Мамедгусейнова С. С., Корсакова Л. В., Вечорко В. И., Отарова С. М., Гордеев И. Г. ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК.....	2018; 23 (4): 102-105
Мельник О. В., Лоевец Т. С., Вершинина Т. Л., Гудкова А. Я., Фомичева Ю. В., Костарева А. А., Первунина Т. М., Васичкина Е. С. СИНДРОМ БАРТА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА	2018; 23 (3): 54-59
Никулина С. Ю., Шестерня П. А., Кириченко А. К., Чернова А. А., Брусенцов Д. А., Шульман В. А. ГИГАНТОКЛЕТОЧНЫЙ МИОКАРДИТ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ФАТАЛЬНЫЙ ТАНДЕМ.....	2018; 23 (2): 129-133
Омельченко М. Ю., Малев Э. Г., Митрофанова Л. Б., Васина Л. В., Земцовский Э. В., Недошивин А. О. СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ ПРОЛАПСА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА — ВКЛАД ПОВЫШЕНИЯ УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-В: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.....	2018; 23 (4): 99-101

Харлап М. С., Мясников Р. П., Павлунина Т. О., Береговская С. А., Соничева Н. А., Мершина Е. А., Давтян К. В. КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП БОЛЕЗНИ ФАБРИ	2018; 23 (7): 80-83
Цыганкова О. В., Калинина Е. М., Латынцева Л. Д., Воевода М. И. УСПЕШНЫЙ ОПЫТ КОРРЕКЦИИ РЕФРАКТЕРНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И МОРБИДНОГО ОЖИРЕНИЯ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ	2018; 23 (5): 74-80
Чернявский М. А., Жердев Н. Н., Чернова Д. В., Чернов А. В., Кудаев Ю. А., Гусев А. А. СЛУЧАЙ ГИБРИДНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕШОТЧАТОЙ АНЕВРИЗМЫ ДУГИ АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ КОАРКТАЦИЕЙ АОРТЫ	2018; 23 (11): 130-132
Шляхто Е. В., Полякова А. А., Семернин Е. Н., Крутиков А. Н., Оксас А. Е., Цой У. А., Далматова А. Б., Белоусова Л. В., Костарева А. А., Гриднева Е. Н., Гудкова А. Я. АКРОМЕГАЛИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ С ДИНАМИЧЕСКОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ ВЫНОСЯЩЕГО ТРАКТА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА	2018; 23 (2): 115-120
Щукин Ю. В., Сухоруков В. В., Рябов А. Е., Буклешева И. М., Германов В. А., Кругомов А. В., Айдумова О. Ю. ЭМБОЛИЗАЦИЯ КОРОНАРНО-ЛЕГОЧНОЙ ФИСТУЛЫ ОГИБАЮЩЕЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА С ПЕРЕНЕСЕННЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ИМПЛАНТИРОВАННЫМ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРОМ	2018; 23 (11): 133-136
ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ	
Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R. АФЕРЕЗ ЛИПОПРОТЕИДОВ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА	2018; 23 (8): 74-78
Абдрахманова А. И., Сайфуллина Г. Б., Амиров Н. Б. МЕСТО ПЕРФУЗИОННОЙ СЦИНТИГРАФИИ МИОКАРДА В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ТАКОЦУБО	2018; 23 (12): 125-130
Абдуллаев А. А., Ибрагимов И. Б., Исламова У. А., Гафурова Р. М., Байтемирова Н. Н. ТОРАСЕМИД В ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОЙ РЕГУРГИТАЦИИ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПОСТИНФАРКТНОМ ПЕРИОДЕ	2018; 23 (5): 97-102
Аверков О. В., Вечорко В. И. ТИКАГРЕЛОР И ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА. ЧТО ИЗМЕНИТСЯ ПОСЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TREAT?	2018; 23 (9): 65-71
Аронов Д. М., Бубнова М. Г. РОЛЬ ПУЛЬС-УРЕЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ДОПОЛНИТЕЛЬНОМ УЛУЧШЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ	2018; 23 (5): 87-96
Арутюнян Г. Г., Агальцов М. В., Давтян К. В., Драпкина О. М. СОЧЕТАНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА — ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?	2018; 23 (12): 119-124
Афанасьева О. И., Ежов М. В., Покровский С. Н. АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА — КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПОКОЛЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛИПИДСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ	2018; 23 (8): 99-109
Вайханская Т. Г., Сивицкая Л. Н., Курушко Т. В., Ермакович Д. П., Засим Е. В., Даниленко Н. Г. СИНДРОМ КАРВАХАЛЬ: КРАТКИЙ ОБЗОР И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ КАРДИОМИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С КОМПАУНД ГЕТЕРОЗИГОТНЫМИ МУТАЦИЯМИ ГЕНА ДЕСМОПЛАКИНА	2018; 23 (10): 151-159
Гоголашвили Н. Г. АТОРВАСТАТИН — 20 ЛЕТ В БОРЬБЕ ЗА ЖИЗНЬ	2018; 23 (2): 134-149
Григорян С. В., Азарпетян Л. Г., Адамян К. Г. МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ	2018; 23 (9): 71-76
Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В., Трубина Е. В. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОЖИРЕНИИ	2018; 23 (5): 81-86
Губарева Е. Ю., Крюков Н. Н., Губарева И. В. КАТЕСТАТИН КАК НОВЫЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	2018; 23 (4): 111-116
Демкина А. Е., Бойцов С. А. ЖИРЫ ИЛИ УГЛЕВОДЫ УКРАЧИВАЮТ НАШИ ЖИЗНИ? ЧТО ГОВОРИТ ИССЛЕДОВАНИЕ PURE?	2018; 23 (6): 202-206
Ершова А. И., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Балахонина Т. В. УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА	2018; 23 (8): 92-98
Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ: МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ НАЗНАЧЕНИЕМ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ?	2018; 23 (8): 79-91
Кобалава Ж. Д., Лазарев П. В., Виллвальде С. В. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С ТЕРАПИЕЙ СТАТИНАМИ: СТАТУС ПРОБЛЕМЫ 2018 ГОД	2018; 23 (9): 89-99
Костюнин А. Е., Овчаренко Е. А., Клышников К. Ю. СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ МЕХАНИЗМОВ СТРУКТУРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ БИОПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА	2018; 23 (11): 145-152
Крикунов П. В., Васюк Ю. А., Крикунова О. В. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА. ЧАСТЬ 2	2018; 23 (1): 89-100
Кручинкина Е. В., Рябов В. В. ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ДЕКОМПЕНСАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	2018; 23 (1): 72-77
Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Сазонова Ю. В., Бочкарёв М. В., Свиричев Ю. В., Конради А. О. СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ ВО СНЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ВЗГЛЯД КАРДИОЛОГА	2018; 23 (1): 78-82

Остроумова О. Д., Кочетков А. И., Лопухина М. В., Павлеева Е. Е. ГИПЕРСИМПАТИКОТОНИЯ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ВОЗМОЖНОСТИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ ДЛЯ РЕГРЕССА.....	2018; 23 (9): 77-88
Подзолков В. И., Брагина А. Е., Ишина Т. И., Брагина Г. И., Васильева Л. В. НЕФРОПРОТЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КАК СОВРЕМЕННАЯ ОБЩЕМЕДИЦИНСКАЯ ЗАДАЧА.....	2018; 23 (12): 107-118
Синицкий М. Ю., Понасенко А. В. РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА И ОСОБЕННОСТЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУННОГО ОТВЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА.....	2018; 23 (10): 145-150
Таратухин Е. О., Гордеев И. Г., Лебедева А. Ю. ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ ПОРОЧНЫЙ КРУГ ИНФАРКТА МИОКАРДА.....	2018; 23 (1): 83-88
Тарловская Е. И. ИВАБРАДИН ВНЕ РАМОК КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ: ЧТО МОЖЕТ БЫТЬ ИНТЕРЕСНО ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ?.....	2018; 23 (3): 60-64
Терян Р. А., Давтян К. В., Сердюк С. Е., Драпкина О. М. ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ИКТАЛЬНЫЙ И ПОСТИКТАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИСТУПА.....	2018; 23 (7): 92-102
Хирманов В. Н. ВЛИЯНИЕ ИНГИБИРОВАНИЯ ХА ФАКТОРА С ПОМОЩЬЮ РИВАРОКСАБАНА НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ, РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ И СМЕРТНОСТЬ ПРИ ИБС.....	2018; 23 (3): 65-70
Цыганкова Д. П., Кривошопова К. Е., Барбараш О. Л. СРЕДИЗЕМНОМОРСКАЯ ДИЕТА: КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ.....	2018; 23 (6): 207-211
Шарифулин Р. М., Богачев-Прокофьев А. В., Журавлева И. Ю., Тимченко Т. П., Железнев С. И., Караськов А. М. РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСКАТЕТЕРНОГО ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА.....	2018; 23 (11): 137-144
Яблонский П. К., Суховская О. А. ВЛИЯНИЕ ТАБАКОКУРЕНИЯ НА ИСХОДЫ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....	2018; 23 (1): 66-71
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	
Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С., Лебедева А. И., Муслимов С. А., Попов С. В. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА ПОСЛЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЛОГЕННОГО БЕСКЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ЕГО РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ.....	2018; 23 (3): 71-75
Гусева Е. С., Давыдов С. О., Кузник Б. И., Смоляков Ю. Н., Степанов А. В., Файн И. В., Маген Е. РОЛЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ФАКТОРА РОСТА 11 (GDF11) В РЕГУЛЯЦИИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ УМЕРЕННОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ.....	2018; 23 (4): 93-98
Иванощук Д. Е., Рагино Ю. И., Шахтшнейдер Е. В., Михайлова С. В., Фишман В. С., Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Чернявский А. М., Мурашов И. С., Воевода М. И. АНАЛИЗ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СТАБИЛЬНОЙ И НЕСТАБИЛЬНОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ РНК: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.....	2018; 23 (8): 52-58
Лебедева А. И., Муслимов С. А., Гареев Е. М., Попов С. В., Афанасьев С. А. СТИМУЛЯЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ПРОГЕНИТОРНЫХ И КОММИТИРОВАННЫХ КЛЕТОК В ИШЕМИЧЕСКИ ПОВРЕЖДЕННОМ МИОКАРДЕ.....	2018; 23 (11): 123-129
Лебедева А. И., Муслимов С. А., Гареев Е. М., Попов С. В., Афанасьев С. А., Кондратьева Д. С. ЭКСПРЕССИЯ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ИШЕМИЗИРОВАННОМ МИОКАРДЕ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АЛЛОГЕННОГО БИОМАТЕРИАЛА.....	2018; 23 (7): 73-79
Филатова А. Ю., Потехина А. В., Рулева Н. Ю., Радюхина Н. В., Арефьева Т. И. ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И НА АКТИВАЦИЮ ЛЕЙКОЦИТОВ <i>IN VITRO</i>	2018; 23 (8): 59-64
Шишкова Д. К., Великанова Е. А., Кривкина Е. О., Миронов А. В., Кудрявцева Ю. А., Кутихин А. Г. КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ БИОНЫ СПЕЦИФИЧНО ИНДУЦИРУЮТ ГИПЕРТРОФИЮ ПОВРЕЖДЕННОЙ ИНТИМЫ У КРЫС.....	2018; 23 (9): 33-38
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
Богданов М. А., Картак В. М., Думчиков А. А., Фабарисова А. И. СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММ.....	2018; 23 (7): 84-91
Генкель В. В., Колядич М. И., Лебедев Е. В., Кузнецова А. С., Портнова Р. Г., Шапошник И. И. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АХИЛЛОВЫХ СУХОЖИЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СЕМЕЙНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ.....	2018; 23 (9): 39-44
Метельская В. А. АТЕРОСКЛЕРОЗ: МУЛЬТИМАРКЕРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАНЕЛИ.....	2018; 23 (8): 65-73
Соколов А. А., Солдатенко М. В., Сморгон А. В. ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНАЯ ЦЕННОСТЬ МОДЕЛИ РАСЧЕТА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЗДОРОВЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	2018; 23 (12): 98-102
СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ	
Галстян Г. Р., Галявич А. С., Гринева Е. Н., Гуревич В. С., Ежов М. В., Калашников В. Ю., Карпов Ю. А., Мкртумян А. М., Недогода С. В., Смоленская О. Г., Шляхто Е. В., Яковлев А. Н. ВОЗМОЖНОСТИ ЛИПИДСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В УЛУЧШЕНИИ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: РОЛЬ ИНГИБИТОРОВ PCSK9.....	2018; 23 (12): 103-106
Конради А. О., Жданова О. Н., Ротарь О. П., Карпов Ю. А., Подзолков В. И., Лебедев П. А., Чесникова А. И., Небиеридзе Д. В., Миллер О. Н., Соловьева Е. В., Куликов А. Н. ЗАКЛЮЧЕНИЕ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ. МЕСТО САРТАНОВ В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В XXI ВЕКЕ.....	2018; 23 (3): 76-81

Шляхто Е. В., Шестакова М. В. от имени рабочей группы.

СНИЖЕНИЕ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ПОДТВЕРЖДЕННЫМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ2018; 23 (9): 58-64

ЮБИЛЕИ

ОГАНОВ РАФАЭЛЬ ГЕГАМОВИЧ2018; 23 (1): 101-102

ИНФОРМАЦИЯ

5 ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЭЛЕКТРОННОЙ КАРДИОЛОГИИ И ЭЛЕКТРОННОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ2018; 23 (10): 160-184

ESC CARDIOMED — НОВОЕ ЭЛЕКТРОННОЕ РУКОВОДСТВО ПО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ МЕДИЦИНЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ (ЕОК)..... 2018; 23 (11): 153-155

ВРЕМЯ ПРАЛУЭНТА

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ХС-ЛНП



ПРАЛУЭНТ (алирокумаб) – единственный¹ ингибитор PCSK9 с двумя доступными дозировками, позволяющими индивидуально подходить к коррекции дислипидемии²

для лечения взрослых с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией с неконтролируемым уровнем ХС-ЛНП в комбинации с максимально допустимыми дозами статинов или как монотерапия у пациентов с непереносимостью статинов²

ХС-ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

1. McDonagh M. et al. A systematic review of PCSK9 inhibitors alirocumab and evolocumab // Journal of managed care & specialty pharmacy. – 2016. – Т. 22. – №. 6. – С. 641-653q.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Пралуэнт. Регистрационное удостоверение ЛП-004078 от 16.01.2017.

Краткая инструкция по применению препарата Пралуэнт. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: алирокумаб. СОСТАВ: алирокумаб 75 мг/мл или 150 мг/мл. ФОРМА ВЫПУСКА: раствор для подкожного введения. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительное лечение взрослых пациентов с первичной гиперхолестеринемией (несемейной и гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии) или смешанной дислипидемией, включая пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в дополнение к диете, для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), общего холестерина (общего ХС), холестерина липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВП), аполипопротеина В (Апо В), триглицеридов (ТГ) и липопротеина а (ЛП а) и повышения концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А-1 (Апо А-1). Препарат Пралуэнт показан: в комбинации со статинами (ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) в сочетании или без сочетания с другой липид-модифицирующей терапией при невозможности достижения у пациентов целевой концентрации ХС-ЛПНП при приеме максимально допустимой дозы статинов; в монотерапии или как дополнение к другой, не содержащей статинов липид-модифицирующей терапии, у пациентов с непереносимостью статинов или при наличии противопоказаний к их применению. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Препарат вводят подкожно. Начальная доза препарата составляет 75 мг 1 раз каждые 2 недели или 300 мг 1 раз каждые 4 недели (ежемесячно). У пациентов, которым требуется большее снижение концентрации ХС-ЛПНП (>60%), начальная доза препарата Пралуэнт может составлять 150 мг, которую также вводят 1 раз в 2 недели. Дозу препарата Пралуэнт следует подбирать индивидуально на основании таких параметров как исходные значения ХС ЛПНП, цели терапии и ответ пациента на лечение. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к алирокумабу или какому-либо вспомогательному веществу препарата; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. Почечная недостаточность тяжелой степени; печеночная недостаточность тяжелой степени. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. В клинических исследованиях сообщалось о развитии генерализованных аллергических реакций. При появлении симптомов и признаков серьезных аллергических реакций лечение препаратом Пралуэнт должно быть прекращено и следует начать проведение соответствующей симптоматической терапии. Данные о применении алирокумаба у пациентов старше 75 лет ограничены. Пралуэнт следует применять с осторожностью у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. Не ожидается каких-либо фармакокинетических эффектов алирокумаба на другие лекарственные препараты. В клинических исследованиях не наблюдалось каких-либо значимых изменений концентраций статинов в крови при повторных введениях алирокумаба. Повышение концентрации PCSK9 может привести к уменьшению системной экспозиции алирокумаба. Однако это не влияет на продолжительность действия препарата при применении алирокумаба 1 раз в 2 нед. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Субъективные симптомы и объективные признаки со стороны верхних дыхательных путей, включая боль в ротоглотке, ринорею, чихание; кожный зуд; реакции в месте введения препарата. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ПЕРЕДОЗИРОВКА. В контролируемых клинических исследованиях не было выявлено никаких изменений безопасности при более частом введении доз, чем рекомендованный режим дозирования 1 раз в 2 недели. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. Полностью человеческое моноклональное антитело (IgG1). Ингибитор пропротеиновой конвертазы субтилизин-кескин типа 9 (PCSK9). Код АТХ: S10AX14. Ингибируя связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, алирокумаб увеличивает количество рецепторов ЛПНП для выведения ЛПНП, снижая концентрацию ХС-ЛПНП в крови. Лечение алирокумабом может снижать концентрацию липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов промежуточной плотности (ЛПП), липопротеинов, не являющихся липопротеинами высокой плотности (ХС-ЛПнВП) и ТГ. Алирокумаб также снижает концентрацию липопротеинов (а). РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ В РФ: ЛП-004078. Дата регистрации: 16.01.2017. SARU.ALL17.12.2247b.

Материал для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2019

24–27 СЕНТЯБРЯ 2019 ГОДА | ЕКАТЕРИНБУРГ

ЭКСПО-БУЛЬВАР, Д. 2
(МЕЖДУНАРОДНЫЙ ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР «ЕКАТЕРИНБУРГ-ЭКСПО»)

www.scardio.ru

