

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра госпитальной терапии
с курсом медико-социальной экспертизы*

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В КАРДИОЛОГИИ

Учебное пособие
для обучающихся по специальности
Лечебное дело

Рязань, 2023

УДК 616.12 (075.8)

ББК 54.10

Д 63

Под редакцией профессора С.С. Якушина

- Рецензенты: **Е.А. Смирнова**, д-р мед. наук, доц, зав. кафедрой внутренних болезней;
Е.В. Филиппов, гл. внештатный кардиолог Рязанской области, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики
- Авторы: **С.С. Якушин**, д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы;;
Н.Н. Никулина, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы.
В.С. Петров, д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы.
К.Г. Переверзева, д.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы;
И.В. Буданова, к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы;
С.В. Селезнев, к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы;
Н.В. Добрынина, к.м.н., доц. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы;
Е.А. Правкина, к.м.н., асс. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы;
Н.Н. Перегудова, к.м.н., асс. кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы

Д 63 **Доказательная медицина в кардиологии:** учебное пособие для обучающихся по специальности Лечебное дело / С.С. Якушин, Н.Н. Никулина, К.Г. Переверзева [и др.]; под ред. проф. С.С. Якушина; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: ОТСиОП, 2023. – 260 с.
ISBN 978-5-8423-0255-0

Данное учебное пособие предназначено для изучения вопросов проведения научных исследований, в том числе эпидемиологических, которые составляют основу доказательной медицины и на этой основе - более углубленного изучения отдельных, наиболее сложных тем клинической кардиологии с разбором материалов по некоторым нозологическим формам и синдромам, с акцентом на вопросы диагностики, дифференциальной диагностики и лечения.

Пособие предназначено для студентов, обучающихся по специальности 31.05.01. Лечебное дело.

УДК 616.12 (075.8)

ББК 54.10

ISBN 978-5-8423-0255-0

© Авторы, 2023

© ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	5
Список сокращений.....	6
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В КАРДИОЛОГИИ	
История доказательной и персонифицированной медицины (прошлое, настоящее, будущее). Этапы клинического исследования глазами главного исследователя. Участие кафедры госпитальной терапии в клинических и регистровых кардиологических исследованиях, получивших международное признание и их научное и практическое значение	
<i>Якушин С.С.</i>	10
Доказательная медицина в клинической кардиологии. Целесообразность и принцип создания клинической рекомендации, их виды. Уровень и классы доказательности. Источники информации для практического врача. Вклад кафедры госпитальной терапии в создание клинических рекомендаций	
<i>Никулина Н.Н.</i>	30
Научная работа в ВУЗе. Возможности студенческих научных работ. Основные принципы проведения научных работ (студенческих, диссертационных), печатного и устного изложения результатов исследований. Часто допускаемые ошибки в методологии работ, статьях, тезисах, докладах. Понятие о медицинской статистике, примеры ее важности и интерпретации. Регистровые, эпидемиологические исследования. Опыт научной работы кафедры госпитальной терапии	
<i>Переверзева К.Г.</i>	54
Доказательная медицина в антигипертензиологии. Важнейшие клинические исследования и их вклад в современную тактику ведения пациентов с артериальной гипертензией. Основы лечения артериальной гипертензии согласно клиническим рекомендациям. Понятие о целях лечения (улучшение прогноза, качества жизни)	
<i>Буданова И.В.</i>	75
Доказательная медицина в лечении острого коронарного синдрома. Важнейшие клинические исследования и их вклад в современную тактику ведения пациентов с острым коронарным синдромом. Основы ведения пациентов с острым коронарным синдромом согласно клиническим рекомендациям	
<i>Селезнев С.В.</i>	108
Доказательная медицина в лечении (медикаментозным, чрескожным коронарным вмешательством, аортокоронарным шунтированием) стабильной ишемической болезнью сердца. Важнейшие клинические исследования и их вклад в современную тактику ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью	

сердца. Основы ведения пациента со стабильной ишемической болезнью сердца согласно клиническим рекомендациям	
<i>Добрынина Н.В.</i>	114
Доказательная медицина в лечении хронической сердечной недостаточности. Важнейшие клинические исследования и их вклад в современную тактику ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью	
<i>Правкина Е.А.</i>	125
Тромбоэмболия легочной артерии: доказательная медицина в формулировке диагноза, тактике ведения больных согласно клиническим рекомендациям	
<i>Правкина Е.А.</i>	143
Доказательная медицина в лечении аритмий. Профилактика внезапной сердечной смерти. Важнейшие клинические исследования и их вклад в решение проблемы	
<i>Петров В.С.</i>	169
Фибрилляция предсердий: основы диагностики и тактики ведения пациентов согласно клиническим рекомендациям	
<i>Петров В.С.</i>	218
Оптимальная медикаментозная терапия в кардиологии	
<i>Перегудова Н.Н.</i>	240
Литература.....	252

ПРЕДИСЛОВИЕ

Около 30 последних лет одним из стратегических научных направлений становятся исследования в области клинической эпидемиологии. Они являются основой для разработки и проведения международных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, непреходящая новизна которых позволяет с позиций научной и статистической доказательности впервые предъявить научной и практической медицине обоснованные концепции диагностики и лечения различных заболеваний. На смену лекарственным препаратам, полученным в прошлом на основании метода «исторического контроля» пришли новые направления лечения пациентов. Важнейшим практическим результатом таких клинических исследований становятся разработка и внедрение в практическое здравоохранение клинических рекомендаций. Важность данных рекомендаций для практического их использования подтверждается тем, что с 25.12.2018 года клинические рекомендации становятся государственным законом РФ. В связи с актуальностью вышесказанного представляется абсолютно необходимым преподавание вопросов доказательной медицины в кардиологии в рамках дисциплины по выбору.

Данное учебное пособие «Доказательная медицина в кардиологии» включает в себя материалы 11 тем практических занятий по новой рабочей программы кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы РязГМУ. Пособие предназначено для обучения студентов лечебного факультета, обучающихся по специальности «Лечебное дело» и составлено с учетом последних требований ФГОС ВО по специальности 31.05.01 Лечебное дело, зарегистрированный в Минюсте России 26.08.2020 г. (Приказ № 59493) и в соответствии с профессиональным стандартом 02.009 «Врач-лечебник (врач-терапевт участковый)» (приказ №293н от 21.03.2017 г.).

Необходимо отметить, что в темах представлены наиболее необходимые для обучения студентами материалы последних клинических рекомендаций по кардиологии, утвержденные МЗ РФ (2020 г.). Также темы учебного пособия составлены с учетом новых данных литературы, а также на основе более чем 20-летнего опыта работы нашей кафедры в международных клинических и регистровых исследованиях с акцентом на их практическую значимость.

Таким образом, учебное пособие «Доказательная медицина в кардиологии» будет способствовать углубленному изучению вопросов доказательной кардиологии, формированию профессиональных компетенций и клинического мышления при подготовке студентов по специальности «Лечебное дело».

*Заведующий кафедрой госпитальной терапии
с курсом медико-социальной экспертизы
доктор медицинских наук, профессор
С.С. Якушин*

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
ESC/ESH — European society of cardiology/European society of hypertension (это две разные аббревиатуры)
GCP – Good Clinical Practice
PESI — индекс тяжести лёгочной эмболии
SCORE — Systematic COronary Risk Evaluation
sPESI — упрощенный индекс тяжести лёгочной эмболии
WPW – Вольфа-Паркинсона-Уайта
ААП – антиаритмические препараты
ААТ – антиаритмической терапии
АВ – атриовентрикулярный
АВК – антагонисты витамина К
АВРТ – АВ ре-ентри тахикардия
АВУРТ – АВ-узловая ре-ентри тахикардия
АГ — артериальная гипертензия/гипертония
АГП – антигипертензивные препараты
АГТ — антигипертензивная лекарственная терапия
АД — артериальное давление
АК — антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов)
АКС — ассоциированное клиническое состояние
АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II
АСК – ацетилсалициловая кислота
БА – брадиаритмия
БАБ – бета-адреноблокаторы
БРА – блокатор рецепторов ангиотензина
ВЖБ – внутрижелудочковая блокада
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ВСС – внезапная сердечная смерть
ВТЭО — венозные тромбоемболические осложнения
ГБ — гипертоническая болезнь
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ДАВС – дополнительное атриовентрикулярное соединение
ДАД — диастолическое артериальное давление

ДАТ – двойная антиагрегантная терапия
ДИ – доверительный интервал
ДМ – доказательная медицина
ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления
ДСУ – дисфункция синусового узла
ЕОК – Европейское общество кардиологов
ЕОК/ЕОАГ — Европейское общество кардиологов/Европейское общество артериальной гипертензии
ЖТ – желудочковая тахикардия
ЖТА – желудочковая тахиаритмия
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия
ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ИМ – инфаркт миокарда
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ — индекс массы тела
ИСАГ — изолированная систолическая артериальная гипертензия
КА – катетерная абляция
КАГ – коронароангиография
КВУЗИ – компрессионное ультразвуковое исследование вен
КИ – контролируемое исследование
КР – клинические рекомендации
КТ-АПГ – компьютерная томография-ангиопульмонография
КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛП — левое предсердие
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛС – лекарственное средство, лекарственный препарат
МЗ — министерство здравоохранения
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
(это две разные аббревиатуры)
МИ – мозговой инсульт
МКБ – международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем
МРТ – магнитно-резонансная томография

НЖТ – наджелудочковая тахикардия
НИЗ – неинфекционное заболевание
НЛР – нежелательная лекарственная реакция
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НОАК – новые оральные антикоагулянты
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НПР – неблагоприятные побочные реакции
НФГ – нефракционированный гепарин
O₂ — кислород (это не аббревиатура, это международная хим. формула, убрать)
ОЖ — образ жизни
ОКС – острый коронарный синдром
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОР – отношение рисков
ОХС — общий холестерин
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
ПЖБ – предсердно-желудочковая блокада
ПМ – прецезионная медицина
ПОАК – пероральные антикоагулянты
ПОМ — поражение органов-мишеней
ПТ – предсердная тахикардия
РААС – ренин – ангиотензин – альдостероновая система
рЕОК – рекомендация Европейского общества кардиологов
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
РКО – Российское кардиологическое общество
РО – Рязанская область
РФ — Российская Федерация
САД — систолическое артериальное давление
СБ – синусовая брадикардия
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СМАД — суточное мониторирование артериального давления
СН — сердечная недостаточность
СПВ — скорость пульсовой волны
СПУ – синусно-предсердный узел
СР – синусовый ритм

СС — сердечно-сосудистый
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ССР — сердечно-сосудистый риск
СССУ — синдром слабости синусового узла
СТ — синусовая тахикардия
СУ — синусового узла
ТГ — триглицериды
ТГВ — тромбоз глубоких вен
ТИА — транзиторная ишемическая атака
ТП — трепетание предсердий
ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УДД — уровень достоверности доказательств
УЗИ — ультразвуковое исследование
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФВ — фракция выброса
ФЖ — фибрилляция желудочков
ФК — фиксированные комбинации
ФП — фибрилляция предсердий
ФР — фактор риска
ХБП — хроническая болезнь почек
ХМЭКГ — мониторингирование ЭКГ по Холтеру
ХНИЗ — хронической неинфекционное заболевание
ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЦВБ — цереброваскулярная болезнь
ЧКВ — чрезкожная коронарная реваскуляризация
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭИТ — электро-импульсная терапия
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭКС — электрокардиостимулятор
ЭФИ — электрофизиологическое исследование
ЭхоКГ — эхокардиография

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В КАРДИОЛОГИИ

ИСТОРИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ И ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ (ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ). ЭТАПЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛАЗАМИ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ. УЧАСТИЕ КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКИХ И РЕГИСТРОВЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ, ПОЛУЧИВШИХ МЕЖДУНАРОДНОЕ ПРИЗНАНИЕ И ИХ НАУЧНОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

(проф. Якушин С.С.)

**«МОЯ ВЕРА-ЭТО ВЕРА В ТО, ЧТО СЧАСТЬЕ
ЧЕЛОВЕЧЕСТВУ ДАСТ ПРОГРЕСС НАУКИ»**

И.П.Павлов

Введение

Начиная повествование про доказательную медицину, нельзя не привести цитату первого нобелевского лауреата России, нашего земляка, имя которого носит Рязанский государственный медицинский университет - академика Ивана Петровича Павлова. Именно его предвидение о роли науки в развитии человечества можно в первую очередь отнести к медицине, которая на рубеже XX/XXI веков стала не только искусством, но и в большей степени наукой. Именно, начиная со второй половины прошлого века мы являемся свидетелями разработки, создания и внедрения принципов медицинской науки, и, в частности, доказательной медицины в клиническую практику.

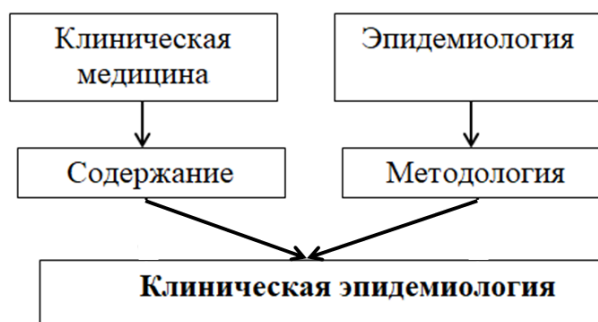
Однако, наш длительный опыт работы (более 20 лет) в международных клинических исследованиях, экспертных советах по написанию клинических рекомендаций, диссертационных советах, редакционных коллегиях отечественных медицинских изданий, систематическое участие в международных съездах и конференциях позволяют утверждать, что на сегодняшний день у отечественных коллег существуют значительные резервы для понимания и использования принципов и положений,

составляющих понятие доказательная медицина. На наш взгляд, главная причина в том, что отстает, в первую очередь, подготовка профессионального сообщества всех уровней к изучению, освоению и, в конечном итоге, применению принципов доказательной медицины в качестве необходимой и эффективной стратегии эффективного оказания медицинской помощи в широкой повседневной практике.

Термин “evidence based medicine” (“доказательная медицина”, или “медицина, основанная на доказательствах”) предложил д-р Гордон Гайат (Gordon Guyatt) из университета Мак-Мастера (Канада) в 1992 г., а David L.Sackett (Дэвид Саккет) (1934—2015), считающийся «отцом доказательной медицины» создал первую кафедру клинической эпидемиологии и биостатистики в университете МакМастера (Канада) в 1967 г.

Интересно, что если в 1992 г. существовала только 1 цитирование по ДМ в MEDLINE, то в 2004 г. количество цитирований составляло более чем 13 000, что подтверждает высокую актуальность развивающегося данного направления. Одно из первых определений авторов ДМ: “The practice of EBM includes the judicious integration of current best scientific literature, clinical experience and patient understanding and values” («Практика ДМ включает рациональную интеграцию лучшей существующей научной литературы, клинического опыта и ценностей пациента»). Однако, несколько позже Дэвид Саккет дает более точное на наш взгляд определение, где появляется термин «клиническое исследование»: «ДОБРОСОВЕСТНОЕ, ТОЧНОЕ И ОСМЫСЛЕННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛУЧШИХ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДЛЯ ВЫБОРА ЛЕЧЕНИЯ КОНКРЕТНОГО БОЛЬНОГО».

Именно на рубеже 80-90 гг. XX века рост числа клинических исследований и привели к формированию новой дисциплины – клинической эпидемиологии, разрабатывающей методологические основы, принципы и методы проведения клинических исследований.



На вышеприведенной, достаточно простой, схеме представлено создание и понимание новой дисциплины - клинической эпидемиологии.

ДМ требует строгих доказательств эффективности тех или иных методов лечения, профилактики или диагностики путём методологически корректно выполненных рандомизированных контролируемых исследований — двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний. Любые другие методы, не получившие подтверждения эффективности в РКИ, отвергаются как нерелевантные и неэффективные, вне зависимости от их кажущейся эффективности в открытых исследованиях, когда некоторые участники исследования знают, какое именно воздействие получает пациент.

Таким образом, РКИ имеют самый высокий уровень доказательства и, в последующем являются основой для создания и внедрения в практику клинических рекомендаций и в результате определяют основные правила лечения заболеваний. РКИ проводятся во многих странах мира и их количество прогрессивно увеличивается (рис.1.1., 1.2.).

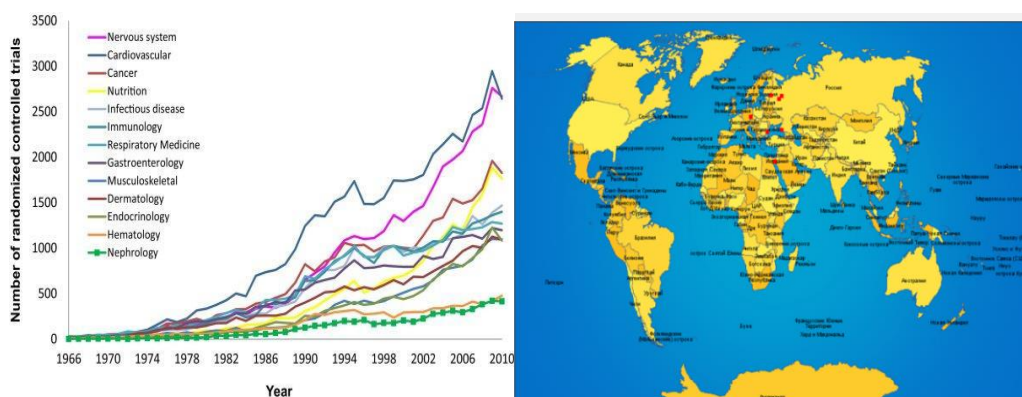


Рис. 1.1. и 1.2. Количество и география международных клинических исследований

D. Sackett, et al. (2000) так описывают основные причины широкого распространения доказательной медицины:

1. Повседневная необходимость в достоверной информации о методах диагностики, терапии, профилактики, оценки прогноза;

2. Неадекватность традиционных источников такой информации, потому что они устаревают к моменту их появления (учебники), нередко неправильные, так как основываются на мнении экспертов, не эффективные (дидактическое непрерывное медицинское образование), слишком большого объема и переменные по своей достоверности, чтобы быть использованными в клинической практике (медицинские журналы);

3. Расхождение между диагностическими возможностями и клиническим мышлением;

4. Наша неспособность позволить более нескольких секунд на пациента для нахождения необходимого доказательства или выделения более 0,5 часа в неделю для чтения и обучения...

...А также и ее ограничения:

– необходимость приобретения новых знаний и умений в поиске и критической оценке доказательств;

– в клинических условиях занятые врачи ограничены во времени для применения этих знаний и в ресурсах, необходимых для доступа к доказательствам;

– доказательства, что доказательная медицина действительно «работает», появились поздно и усваиваются медленно.

Основные пояснения терминологии рандомизированные и двойные-слепые контролируемые исследования заключаются в строгом одинаковом подборе больных в соответствии с критериями включения и исключения в опытную и контрольную группу, стандартизованную (не отличающуюся статистически значимо) по многочисленным характеристикам (пол, возраст, нозологическая форма в одинаковой форме, стадии, коморбидными заболеваниями, факторами риска и т.д.), отличающиеся только одним фактором – приемом "пустышки" ("плацебо" - вещество без явных лечебных свойств, используемое для имитации лекарственного средства в исследованиях) или изучаемого лекарства.

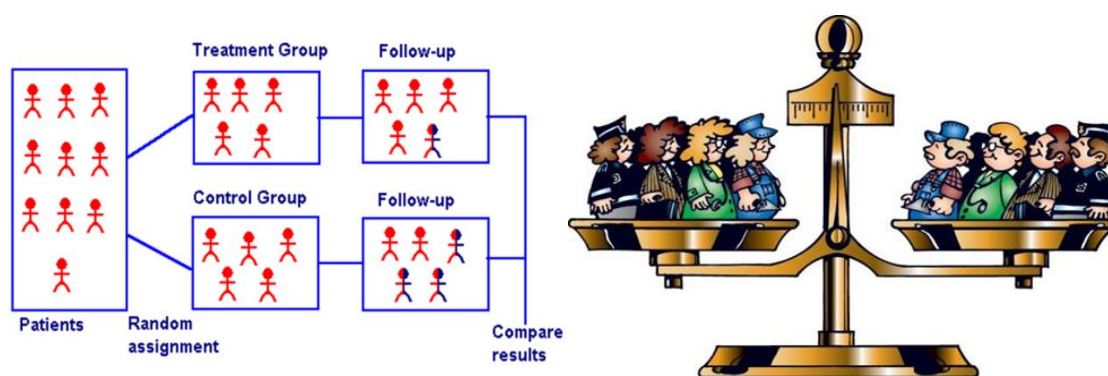


Рис. 1.3. и 1.4. Дизайн проведения РКИ и «равновесие» по критериям включения опытной и контрольной групп

Перед началом такого РКИ разрабатывается протокол проведения исследования с определением количества центров и стран (в случае международного исследования), сроков проведения, количества больных (масштаб), методологии проведения, исследуемых дозировок нового препарата (может быть несколько) и так называемых конечных точек, которые устанавливаются до начала РКИ. Протокол утверждается этическим/этическими комитетами учреждений и/или стран, в России – МЗ РФ и проводится в соответствии с правилами GCP (англ.: *good clinical practice*), то есть международными правилами хорошей клинической практики. Обязательным является подписание информированного согласия, которое позволяет пациенту или здоровому добровольцу свободно подтвердить своё желание участвовать в клиническом исследовании.

По окончании исследования проводится независимый статистический анализ, который позволяет установить эффективность или неэффективность нового лекарственного препарата. Конечными точками при кардиологических исследованиях изучения прогноза могут быть сердечно-сосудистая смерть, инфаркты, инсульты, так называемая комбинированная конечная точка (MACE), включающая несколько конечных точек, а также ряд других.

Качество доказательств того или иного лечебного воздействия возрастает с использованием специальной методики (мета-анализа), когда ученые суммируют данные, полученные в ходе разных исследований по одной проблеме для увеличения мощности анализа. В результате такого синтеза информации удастся объективно, на основе статистических выкладок, оценить

степень полезности различных лечебных, диагностических и профилактических вмешательств.

Высокий уровень научной доказательности имеют так называемые систематические обзоры. Строгий научный подход к отбору и синтезу информации в систематических обзорах отличает их от обычных литературных обзоров, публикуемых в медицинских журналах. По этой причине научно-доказательная медицина не рассматривает обычные литературные обзоры в качестве надежных источников информации. Деятельностью по подготовке систематических обзоров занимается всемирное Кокрановское Сотрудничество врачей (названо так в честь английского эпидемиолога А. Кокрана, впервые сформулировавшего концепцию ДМ).

Выделяют следующие 4 фазы (этапа) клинических исследований:

Фаза I – Проверка механизма действия (длительность: от нескольких месяцев до 1 года): в исследование включается небольшая группа здоровых добровольцев. Участникам увеличивают дозы препарата, начиная с минимальной и до максимально допустимой. После каждого приема отслеживается состояние пациента. Выясняется предпочтительный вариант применения и уровень дозировки.

Фаза II - Проверка действия на заданную цель (длительность: от нескольких месяцев до 2 лет): группа пациентов по заболеванию увеличивается, в течение этой фазы определяется краткосрочная безопасность лекарственного препарата (фаза IIa), эффективность лекарственного препарата и его дозировка (фаза IIb), насколько новый препарат эффективнее по сравнению с плацебо или уже существующим лечением.

Фаза III – Подтверждающие исследования (длительность: от года до нескольких лет): на данном этапе происходит полномасштабная оценка показателя риск/польза. Самый длительный этап клинических исследований с самым большим количеством включаемых пациентов (тысячи пациентов в разных странах), который проводится в разных исследовательских центрах в различных странах. Цель: подтверждение эффективности и безопасности исследуемого вещества на больших выборках. Министерство Здравоохранения РФ

принимает решение о выдаче регистрационного удостоверения лекарственного препарата, позволяющего вывести его на рынок.

Фаза IV – проводится после получения регистрационного удостоверения лекарственного препарата с целью получения расширенных данных по его безопасности, а также социально-экономических данных.

Создание инновационного лекарственного препарата очень трудный и дорогостоящий процесс. Так, по данным американской Ассоциации разработчиков и производителей лекарственных препаратов (PhRMA), из 10 тыс. лекарственных кандидатов, взятых американскими фармкомпаниями в разработку, на стадию доклинических исследований выходят только 250. Из них на стадию клинических исследований попадают только 5. Только один из кандидатов становится лекарственным препаратом — поступает в широкую медицинскую практику.

Среди зарегистрированных лекарств - 11 % препаратов для лечения нарушений обмена веществ, 14 % препаратов для лечения заболеваний ЦНС, 15 % кардиологических препаратов, 20 % препаратов для лечения заболеваний дыхательной системы, 27 % онкологических препаратов и 40 % антибиотиков, перешедших на этап клинических исследований, получают в США разрешение на маркетинг. В 2009 году Управление по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA) зарегистрировало 34 инновационных препарата, в 2008 году — 31, в 2007 году — 23.

С 1979 по 2005 год стоимость разработки лекарственного препарата выросла со 100 млн долларов США до 1,3 млрд долларов США. Сейчас разработка инновационного препарата занимает в среднем 10—12 лет и стоит 0,8—1,2 млрд долларов США.

Поэтому более широкой разработкой и применением пользуются так называемые «дженерики» – препараты, которые в отношении безопасности и эффективности являются эквивалентами оригинальных препаратов. Их безопасность и эффективность должны быть подтверждены биоэквивалентными исследованиями.

Опыт участия в международных клинических исследованиях кафедры госпитальной терапии весьма значителен: первое исследование было начато в 1999 году и было посвящено сравнительной активности каптоприла (ИАПФ) с валсартаном (БРА) в острый период ИМ, после которого у валсартана, единственного из всей группы сартанов появилось зарегистрированное показание - острый ИМ.

В последующем проводились самые разнообразные клинические международные исследования при многих терапевтических специальностях (кардиология, пульмонология, ревматология, эндокринология, гастроэнтерология, нефрология). Общее количество проведенных исследований превысило 70, большинство сотрудников кафедры, участвующих в этих исследованиях приобрели неоценимый опыт настоящей, международного уровня науки, знание английского языка, участие в многочисленных митингах за рубежом и сертификаты по различным терапевтическим специальностям. Наиболее важными явились исследования тромболитиков, антикоагулянтов и других препаратов при ИМ, различных генноинженерных лекарств при различных ревматологических заболеваниях, ингаляционного инсулина при СД, трех новых оральных антикоагулянтов при ФП, новых антидислипидемических средств (питавастатин, алирокумаб) и многие другие.



Рис. 1.5. Протоколы первых РКИ кафедры госпитальной терапии

Следующим важнейшим этапом после завершения РКИ и получения регистрационного удостоверения на возможность использования нового лекарственного препарата, других лекарств и методов при определенном заболевании с позиций ДМ является разработка и утверждение национальных КР – документы, трансформирующие данные РКИ в доступные для практического врача документы. Первый наш опыт при составлении КР относится к 2001 году, когда в Москве экспертный совет разработал впервые в РФ КР по АГ. С того времени КР по АГ перерабатывались 5 раз и в 2020 году впервые вышли не только под «эгидой» Российского кардиологического общества, но и МЗ РФ. Основанием для последнего явился новый Федеральный закон РФ № 489 от 25.12.2018, который определил статус КР как закона государства для обязательного выполнения при оказании медицинской помощи. Всего в 2020 г. трое сотрудников кафедры госпитальной терапии приняли участие в разработке 7 Национальных клинических рекомендаций по кардиологии.

Следует отметить, что формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающие доступность медицинской помощи. Одним из важных «элементов» всех КР является градации применения тех или иных методов лечения в зависимости от классов и уровней достоверности рекомендаций.

По этой причине в тексте Российских клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы классов и уровней оценки достоверности КР (ЕОК и РКО) – см. тема 2, стр. 51-53.

В настоящее время российское здравоохранение находится на пути перехода на КР не только по терапевтическим, но и другим медицинским специальностям. Кроме того, в КР включены критерии качества оказания медицинской помощи и каждые три года в КР предполагается с учетом новых научных данных ДМ вносить новую информацию и переутверждать КР.

Более того, переходя к персонификации оказания медицинской помощи, следует отметить, что в различных КР существуют разделы особых клинических ситуаций, что позволяет практикующему врачу использовать не только

нозологический подход в диагностике и лечения, но и детализировать его в зависимости от возрастно-половых и клинических особенностей заболевания.

Так, например в КР по АГ 2020 г. в разделе 3.6 «Лечение артериальной гипертензии в отдельных клинических ситуациях» приводится индивидуализация лечения в 20 различных ситуациях: в зависимости от формы АГ (АГ «белого халата», «маскированная» АГ, сочетание с различными коморбидными процессами (ИБС, ХСН, СД, ХБП и т.д.), возраста, физиологических ситуаций (беременность, лактация). Такой подход в данных и других КР позволяет врачу конкретизировать выбор препарата, комбинации, дозирования лекарств для более эффективного и безопасного лечения конкретного пациента.

Безусловно, данный доказательный подход нельзя отождествлять с персонифицированной медициной, при которой принятие решений в отношении пациента, основывается на результатах его индивидуальных клинических, генетических, геномных и средовых характеристик; что позволяет предсказать вероятность развития заболевания, особенности течения, вероятность осложнений и ответ на планируемое лечение.

В последнее десятилетие термин “персонифицированной медицина” сменяется более широким термином и подходом, что можно назвать главным трендом мировой медицинской науки, - “прецизионная (точная) медицина (ПМ)”, - который объединяет персонализированную, трансляционную и превентивную медицину. Инициатива ПМ должна привести к вступлению здравоохранения в новую эру, в которой ученые, профессионалы в области медицины и пациенты работают совместно для создания индивидуализированного подхода путем применения достижений в науке и технологиях и новой организации управления здоровьем.

Далее необходимо остановиться на Национальных эпидемиологических программах и регистровых исследованиях сердечно-сосудистой патологии, выполненных сотрудниками кафедры госпитальной терапии РязГМУ, имеющих важное научное и практическое значение. Наиболее значимыми из них являются:

-ЭПОХА (Российское эпидемиологическое исследование по хронической сердечной недостаточности) - д.м.н. Смирнова Е.А.

-РЕЗОНАНС (Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС) - проф. Никулина Н.Н.

- Меридиан-РО (Эпидемиологическое исследование факторов риска РО) ЭССЕ -2 РФ (Эпидемиология ССЗ РФ) - проф. Филиппов Е.В., проф. Никулина Н.Н., доц. Добрынина Н.В., д.м.н. Переверзева К.Г., к.м.н. Мосейчук К.А.

- РЕКВАЗА, РЕГИОН, РЕГАТА, ГРОЗА – д.м.н. Переверзева К.Г., проф. Никулина Н.Н., доц. Воробьев А.Н., к.м.н. Правкина Е.А., к.м.н. Мосейчук К.А., к.м.н. Козминский А.Н.

Результаты данных научных исследований были многократно доложены на крупных российских и международных конгрессах, опубликованы в России и за рубежом, защищены 4 докторские и 5 кандидатских диссертаций, зарегистрированы в Роспатенте 3 базы данных, внедрены методические материалы.

В частности, в ЭПОХЕ 15-летний “МОНИТОРИНГ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ” показал высокую и увеличивающуюся заболеваемость сердечной недостаточностью в регионе, достигающую более 10%, недостатки в оказании медицинской и организационной помощи таким больным, результатом чего явилась высокая 5-летняя смертность (27,3%), гипердиагностика ХСН в амбулаторном звене и возможности улучшения качества лечения таких пациентов с увеличением более чем двукратно частоты назначения основных лекарственных средств при ХСН и создания кабинетов больных ХСН в РО.

Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ИБС (РЕЗОНАНС), выявило ошибки при установлении диагноза острых форм ИБС и более чем в два раза увеличение смертности от острых форм ИБС, как у мужчин, так и женщин.

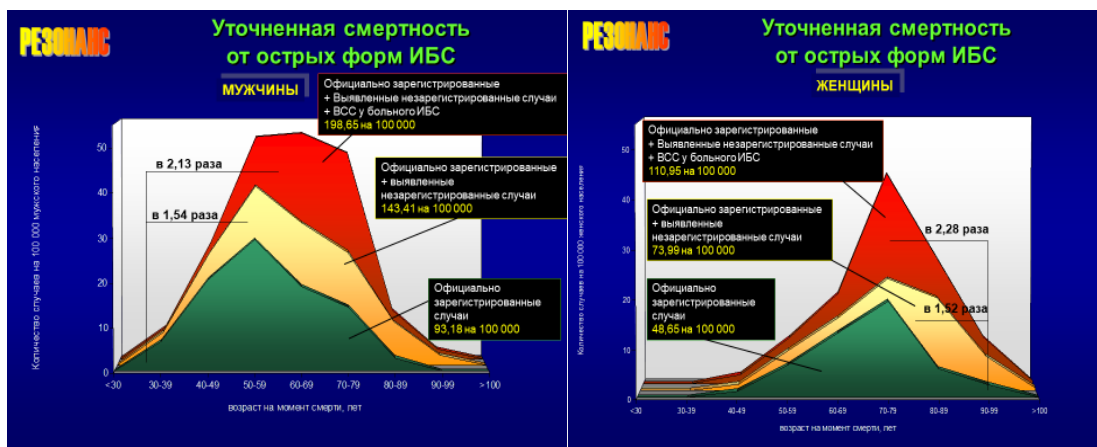


Рис. 1.6. и 1.7. Уточненная смертность от острых форм ИБС (мужчины и женщины)

При этом вместо острых форм ИБС диагнозами - «масками» являлись хронические формы ИБС (стабильная стенокардия – 81 % случаев), инсульты – в 8% случаев и ряд других заболеваний.

Исследование РЕЗОНАНС положило начало дальнейшей работе по направлениям, в частности

- по ВСС,
- роли патологоанатомического исследования в качественном сборе статистической информации по заболеваемости и смертности населения
- созданию современной нормативной базы для формулировки клинического диагноза, одним из результатов чего явилась разработка и утверждение РКО Российской классификации ИБС (клинической, морфологической и статистической), а проф. Н.Н. Никулина с 2021 года утверждена экспертом ВОЗ по работе над переводом новой МКБ 11-го пересмотра.

Важным эпидемиологическим проектом явилось проведения МЕРИДИАНа-РО, направленного на изучение в Рязанской области региональных факторов риска ХНИЗ. Данный проект явился основой, для использования методологии работы в национальном эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ, а в Рязанском регионе была разработана и утверждена впервые в РФ Областная территориальная программа «Комплексная профилактика неинфекционных заболеваний у населения Рязанской области».

ПРАВИТЕЛЬСТВО РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ
от 26 сентября 2012 г. N 269

ОБ УТВЕРЖДЕНИИ ДОЛГОСРОЧНОЙ ЦЕЛЕВОЙ ПРОГРАММЫ
"КОМПЛЕКСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У НАСЕЛЕНИЯ РЯЗАНСКОЙ ОБЛАСТИ НА 2013 - 2017 ГОДЫ"

(в ред. Постановления Правительства Рязанской области
от 08.05.2013 N 120)

В целях снижения уровня неинфекционных заболеваний Правительство Рязанской области постановляет:

1. Утвердить долгосрочную целевую [программу](#) "Комплексная профилактика неинфекционных заболеваний у населения Рязанской области на 2013 - 2017 годы" согласно приложению.
 2. Настоящее постановление вступает в силу с 1 января 2013 года.
 3. Контроль за исполнением настоящего постановления возложить на заместителя Председателя Правительства Рязанской области Е.Г.Цареву.
- (в ред. Постановления Правительства Рязанской области от 08.05.2013 N 120)

Временно исполняющий обязанности
Губернатора Рязанской области
О.И.КОВАЛЕВ

Данная программа была ориентирована на наиболее значимые факторы риска именно для Рязанского региона (на основании полученных данных в МЕРИДИАНе-РО) и состояла из пяти подпрограмм:

1. «Комплексные меры по ограничению потребления табака в Рязанской области на 2013 – 2017 годы»;
2. «Оптимизация питания населения Рязанской области»;
3. «Повышение уровня физической активности населения Рязанской области»;
4. «Выявление и профилактика факторов риска основных хронических неинфекционных заболеваний в учреждениях первичной медико-санитарной помощи Рязанской области»;
5. «Профилактика вредных привычек, формирование основ здорового образа жизни, рационализация питания среди детей и подростков в Рязанской области».

Следующим важнейшим проектом, выполняемым сотрудниками кафедры госпитальной терапии совместно с ГНИЦ профилактической медицины явился впервые проводимый регистровый проект амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области (РЕКВАЗА) с включение в 2012-2013 гг. 3690 больных с АГ, ИБС, ХСН, ФП и их сочетаниями и последующим наблюдением в течение 10 лет. При этом установлено:

1. Высокий средний возраст (66,1 года) и значительное преобладание женщин (72%) над мужчинами при обращении больных с ССЗ в поликлиники (рис.1.8.);

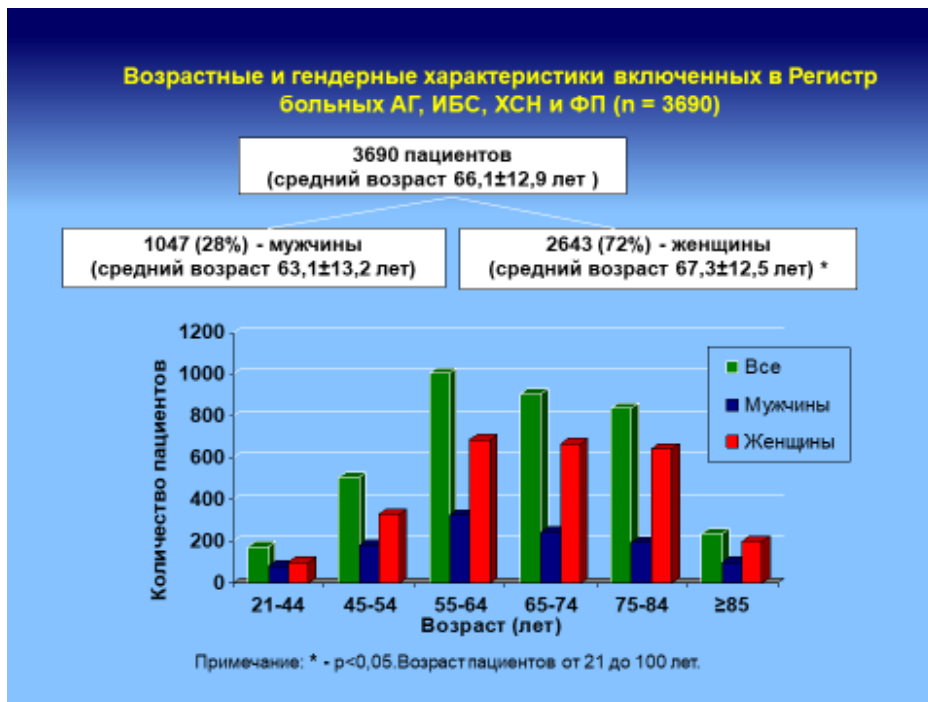


Рис. 1.8. Возрастные и гендерные характеристики амбулаторных больных с ССЗ в регистре РЕКВАЗА

2. Высокая коморбидность кардиологической и терапевтической патологии - в среднем у каждого из 3690 больных было 2,6 сердечно сосудистых заболевания и 1,5 сопутствующих заболевания (т.е. 4,1 диагноза кардиальной и некардиальной патологии);

3. Недостаточное обследование больных с ССЗ в амбулаторной практике (причем это касалось как недостаточного использования основных методов инструментальной (рис.1.9.), так и лабораторной диагностики (глюкоза крови, холестерин и фракции, креатинина с расчетом СКФ, использования шкал риска тромбоэмболических осложнений CHA2DS2-VASc и риска кровотечений HAS-BLED при применении оральных антикоагулянтов и др.);

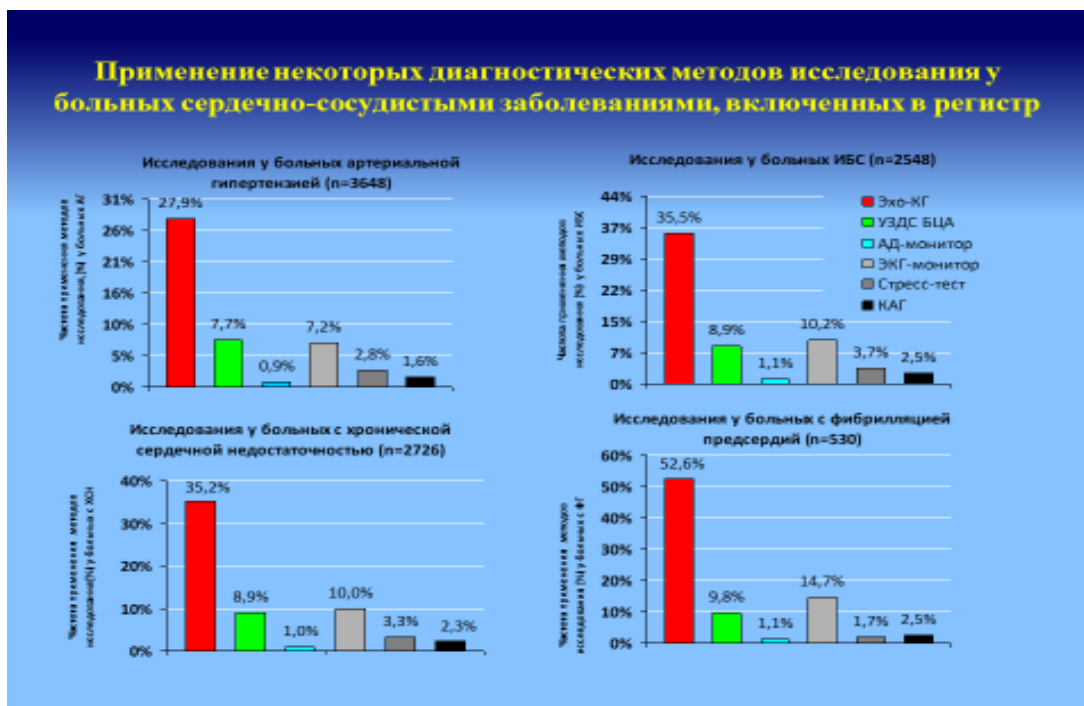


Рис. 1.9. Методы обследования больных с ССЗ в регистре РЕКВАЗА

4. Установлены недостатки немедикаментозного ведения больных с ССЗ (малая частота рекомендаций) рекомендаций и лекарственной терапии (недостаточно частое назначение статинов, бета-блокаторов, оральных антикоагулянтов, фиксированных антигипертензивных комбинаций, препаратов для улучшения прогноза) при соответствующих нозологиях (ИБС, ФП, АГ, ХСН);

5. Выявлены ошибки диагностики, в частности, значительная гипердиагностика при стенокардии и ХСН (рис.1.10), что было связано с отсутствием в обследовании у таких пациентов верифицирующих диагностических исследований (нагрузочные пробы при ИБС, УЗИ сердца при ХСН);

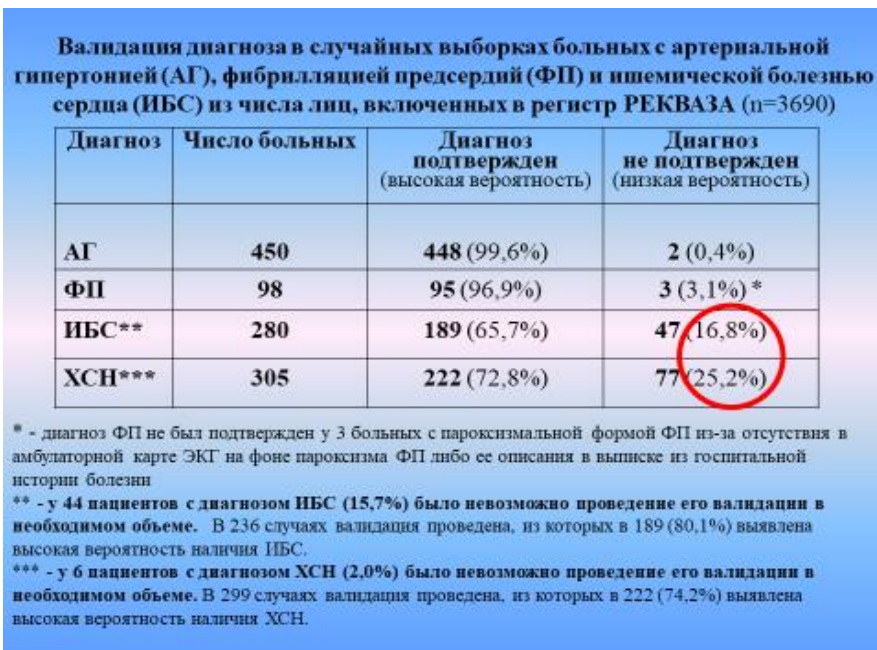


Рис. 1.10. Валидация диагнозов ССЗ в регистре РЕКВАЗА

6. При оценке вклада различных факторов риска на возникновение комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, мозговой инсульт, инфаркт миокарда, хирургическое вмешательство по поводу ССЗ) было установлено значимое влияние возраста, мужского пола, наличия ИМ и МИ в анамнезе и сочетания ССЗ. Была установлена зависимость возрастания общей и сердечно-сосудистой смертности при наличии более чем двух ССЗ у пациентов (рис.1.11).



Рис. 1.11. Выживаемость пациентов с ССЗ в регистре РЕКВАЗА (от числа диагнозов ССЗ)

7. Нами впервые было установлено, что в реальной амбулаторной практике назначение различных групп лекарственных препаратов на протяжении 24 месяцев улучшает прогноз у больных с ССЗ, уменьшая число случаев смерти, развития ИМ, МИ, госпитализации по поводу ССЗ (рис.1.12.).

Влияние назначения различных групп лекарственных препаратов на число случаев смерти, развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта, госпитализации по поводу ССЗ у больных, включенных в регистр РЕКВАЗА (n=3690)

Группа лекарственных средств	Смерть от всех причин (n=337)	Смерть от СС причин (n=230)	Инфаркт миокарда (n=61)	Мозговой инсульт (n=103)	Госпитализация по поводу ССЗ (n=569)
Бета-адрено-блокаторы (n=1540)	0,81 (0,61-1,06) p = 0,16	0,68 (0,48-0,98) p = 0,03	0,95 (0,58-1,55) p = 0,84	0,54 (0,29-1,01) p = 0,06	1,07 (0,80-1,44) p = 0,64
Статины (n=808)	0,68 (0,43-1,07) p = 0,09	0,63 (0,36-1,10) p = 0,10	0,40 (0,18-0,90) p = 0,02	1,01 (0,51-2,01) p = 0,96	1,17 (0,83-1,65) p = 0,37
ИАПФ (n=1837)	0,81 (0,56-1,16) p = 0,24	0,55 (0,35-0,86) p = 0,009	0,71 (0,41-1,24) p = 0,23	0,79 (0,39-1,60) p = 0,52	0,65 (0,46-0,92) p = 0,01
БРА (n=971)	0,79 (0,51-1,24) p = 0,31	0,49 (0,28-0,87) p = 0,01	0,82 (0,43-1,58) p = 0,56	0,56 (0,24-1,30) p = 0,17	0,71 (0,48-1,06) p = 0,09
ИАПФ / БРА (n=2808)	0,69 (0,49-0,99) p = 0,04	0,49 (0,32-0,75) p = 0,001	0,73 (0,41-1,30) p = 0,29	0,62 (0,32-1,19) p = 0,15	0,65 (0,46-0,91) p = 0,01
Тиазидные диуретики (n=1246)	0,68 (0,48-0,97) p = 0,03	0,51 (0,32-0,83) p = 0,005	0,69 (0,33-1,44) p = 0,32	0,84 (0,42-1,70) p = 0,62	0,93 (0,70-1,23) p = 0,61

Рис. 1.12. Улучшение прогноза пациентов с ССЗ в реальной практике при использовании лекарственных препаратов за 24 месяца наблюдения

Наконец, на большой «популяции» больных с ССЗ была подтверждена низкая приверженность медикаментозному лечению методом анкетирования с применением опросника Мориски – Грина при визите в поликлинику и при телефонном контакте. Высокая приверженность к лечению составляла соответственно -21 и 29% от всех больных.

Нельзя не остановиться на исследовании РЕГИОН «РЕГИстры больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения», в которое было включено 986 больных с инсультами различной давности, где было установлен низкий

процент диспансерного наблюдения за такими пациентами (около трети) и высокая смертность, преимущественно вследствие повторного ОНМК. С другой стороны за 5-6 лет наблюдения процент должных назначений лекарственных препаратов вырос значимо до 56-59%. При этом, также как и в РЕКВАЗЕ, было установлено положительное влияние ИАПФ/БРА, статинов, бета-адреноблокаторов и антикоагулянтов на отдаленные исходы у таких больных, за период от 24 месяцев (рис.1.13.).

Группа лекарственных препаратов	Смерть от всех причин (n=309)	Смерть от СС причин (n=243)	Комбинир. СС конечная точка (n=287)	Мозговой инсульт (n=57)
ИАПФ/БРА	0,38 (0,28-0,53) p = 0,001	0,37 (0,26-0,55) p = 0,49	0,26 (0,16-0,41) p = 0,001	0,27 (0,13-0,57) p = 0,001
Статины	0,52 (0,36-0,77) p = 0,001	0,44 (0,28-0,68) p = 0,001	0,49 (0,41-0,73) p = 0,01	0,60 (0,26-1,38) p = 0,23
Бета-адреноблокаторы	0,66 (0,47-0,93) p = 0,016	0,69 (0,47-0,99) p = 0,046	0,51 (0,32-0,80) p = 0,004	0,64 (0,29-1,41) p = 0,27
Антикоагулянты (при ФП)	0,60 (0,27-1,33) p = 0,21	0,68 (0,30-1,54) p = 0,36	0,50 (0,20-1,24) p = 0,13	—

Рис. 1.13. Влияние ИАПФ/БРА, статинов, бета-адреноблокаторов и антикоагулянтов на отдаленные исходы у больных, перенесших ОНМК (амбулаторный регистр РЕГИОН: n=986; среднее число ССЗ = 2,6±0,5)

На основании полученных данных были подготовлены различные методические письма, утвержденные МЗ РО, которые дважды направлены во все ЛПУ Рязанской области (см. образец).

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПИСЬМА МИНЗДРАВА РО

Главным врачам медицинских организаций,
подведомственных министерству здравоохранения РО

1. «О совершенствовании диагностического обследования и лечения пациентов с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями»;

2. «О совершенствовании диагностического обследования и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца, фибрилляцией предсердий»

3. «О совершенствовании диагностического обследования, формулировки диагноза и лечения пациентов с артериальной гипертензией».

N п/п	Несоответствия ведения пациентов с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторно-поликлиническом этапе клиническим рекомендациям	Способы совершенствования тактики ведения амбулаторных пациентов с дислипидемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями
----------	--	---

**Министр здравоохранения
Рязанской области**

Примечание. Информацию о принятых мерах по организации работы в соответствии с информационно-методическими письмами доложить в Министерство здравоохранения Рязанской области в срок до

Из других регистровых исследований по ТЭЛА, ГРОЗЕ (осложнения пульсурежающей терапии) приводим информацию по РЕГистру пАциентов, перенесших инфаркТ миокарДА (РЕГАТА), в котором при 6-летнем наблюдении была установлена высокая смертность (более 50% больных), с выявленными предикторами в виде тяжелой стенокардии, перенесенного ОНМК, ХСН, СД, анемии, ХОБЛ, ФП и недостаточным использованием ИАПФ, бета-блокаторов и

статинов. При этом создание системы удаленного контроля за такими пациентами оказывалось не хуже очного наблюдения врача - кардиолога и более того позволило получить значимо большую частоту ранней реваскуляризации коронарных артерий в течение первых 72 часов от момента появления болей. Также было подготовлено информационно-методическое письмо по ведению подобных пациентов в соавторстве с гл. кардиологом МЗ РФ акад. С.А. Бойцовым и гл. терапевтом МЗ РФ акад. О.М. Драпкиной.

Мы считали обязательным для совершенствования оказания медицинской помощи кардиологическим пациентам развивать образовательное направления на основе клинических рекомендаций и результатов наших научных достижений, полученных в Рязанском регионе и в, частности, сотрудниками кафедры было проведено за 10 лет более 800 конференций образовательного характера для врачей города и области.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время клиническая медицина основывается на принципах доказательств и научных клинических исследований, которые позволяют формировать клинические рекомендации по нозологическому принципу и задача педагогов, врачей и ученых клинических кафедр, начиная со студенческой скамьи формировать клиническое мышление, теоретические знания и их применение на основе клинических исследований с позиции конкретного пациента.

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В КЛИНИЧЕСКОЙ
КАРДИОЛОГИИ. ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И ПРИНЦИП
СОЗДАНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ, ИХ
ВИДЫ. УРОВЕНЬ И КЛАССЫ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ.
ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО
ВРАЧА. ВКЛАД КАФЕДРЫ ГОСПИТАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ В СОЗДАНИЕ
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**
(проф. Никулина Н.Н.)

*Знания бывают двух типов – мы
сами знаем данную тему или мы
знаем, где найти информацию о ней.*
С. Джонсон

Предпосылки

Предпосылки к использованию принципов ДМ в кардиологии ничем существенно не отличаются от предпосылок в других специальностях.

Так, стремительный рост количества оригинальных препаратов и их многочисленных аналогов, а также немедикаментозных, инвазивных и хирургических методов лечения кардиологических пациентов привел к острой необходимости **выбора рациональной тактики ведения** (лечения, реабилитации, профилактики) пациентов с ССЗ (или их факторами риска, ФР).

Ежедневно врач кардиолог сталкивается с **огромным потоком профессиональной информации**, которая должна подвергаться критической оценке и для этого использоваться эффективные инструменты. Появление дженериков, лоббирование фармацевтических компаний еще более осложняют положение.

Еще одна предпосылка - нехватка средств, связанная с **ростом расходов на здравоохранение** вследствие появления не просто новых, но, и как правило, дорогих методов лечения. Следует иметь в виду, что высокая стоимость препарата, длительность его применения не является гарантией его высокой эффективности. Так, РКО в своих рекомендациях по лечению стабильной стенокардии выделило специальный пункт, посвященный длительно используемым препаратам, которые не

рекомендуется назначать больным для лечения стенокардии в связи с отсутствием доказательств эффективности их применения (витамины, антиоксиданты, женские половые гормоны, рибоксин, АТФ, кокарбоксилаза).

Терминология

Существует большое количество определений понятия «доказательная медицина».

Начнем с определения МЗ РФ в актуальных клинических рекомендациях: «Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное **использование современных наилучших доказательств** (результатов клинических исследований) в сочетании с **индивидуальным клиническим опытом** и с учетом **ценностей и предпочтений пациента** в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента».

Получается, что ДМ — гораздо больше, чем просто чтение научных статей...

Согласно одному из популярных определений, «медицина, основанная на доказательствах (= ДМ) — это сознательное, четкое и беспристрастное использование **лучших имеющихся доказательств** при принятии решений о помощи **конкретным больным**».

Оба приведенных определения информативны, но упускают один важный аспект ДМ – применение математических методов. Даже если Вы почти ничего не знаете о ДМ, то наверняка слышали, что в ней много чисел и соотношений. Поэтому есть и такой вариант определения: «ДМ — это **применение математических оценок** вероятности пользы и риска вреда, получаемых в высококачественных научных исследованиях на выборках пациентов, **для принятия клинических решений** о диагностике и лечении **конкретных больных**».

Таким образом, в основе ДМ лежит использование количественных сведений, полученных в исследованиях на **группах пациентов**, при принятии решений о **конкретных пациентах**.

Существуют и критические точки зрения в отношении ДМ. Так, критики называют ДМ «все более *модным направлением*, исходящим от молодых, самоуверенных и крайне многочисленных медиков, стремящихся *принизить работу опытных клиницистов* путем сочетания эпидемиологического жаргона и манипуляций статистическими методами». Согласно другому критическому определению, «ДМ — это рьяно представляемый довод, что ни одно действие не может быть произведено врачом, медсестрой или кем-либо, *пока не будут опубликованы и утверждены комитетом экспертов* результаты нескольких крупных и *очень дорогостоящих* научных испытаний».

Возмущение многих медиков все более широким внедрением ДМ отчасти может быть обусловлено осознанием того, что врачи (фельдшеры, медсестры и т.д.) до внедрения ДМ могли принимать неграмотные решения... Так, в таблице 1 приведена только часть методов, используемых ранее в медицине. Все эти подходы – примеры того, чем не является ДМ.

Есть еще одна причина, по которой термин «доказательная медицина» может вызывать раздражение. В этой главе обсуждалось, что ДМ означает приспособление к постоянным изменениям, она не означает заведомое знание всех ответов. Другими словами, она не о том, что вы читали раньше, а о том, как вы определяете и удовлетворяете свои потребности в обучении и правильно и последовательно применяете свои знания в новых клинических ситуациях. Врачи, обученные на старом постулате «никогда не допускать незнания», с трудом воспримут, что *значительный элемент научной неопределенности существует практически в каждом клиническом случае*, хотя в большинстве случаев врач не может установить неопределенность или выразить ее в терминах клинического вопроса, на который можно получить ответ.

Никто, даже самые умные или самые опытные, не могут ответить на все вопросы, возникающие в клинической практике. Сейчас «эксперты» стали более уязвимыми, чем раньше. Основанный на доказательствах алгоритм работы у постели больного может перевернуть традиционную медицинскую иерархию с ног на голову: медсестра или более

молодой врач могут представить научно обоснованные сведения, ставящие под сомнение то, что говорит многоопытный консультант. Для некоторых опытных врачей овладение навыками критической оценки может быть серьезным психологическим ограничением в адаптации к новому стилю преподавания, основанному на ДМ.

Таблица 2.1.

Примеры вредных медицинских вмешательств, когда-то поддерживаемых «мнением экспертов»

*Иные врачи двадцать лет к ряду делают одни и те же ошибки и называют это клиническим опытом.
Н. Фэбрикант*

Период применения метода	Клиническая практика, пропагандируемая экспертами тех времен	Год получения результатов, выявивших вред вмешательства. Изменение клинической практики
Начиная с 500 г. до н.э.	Кровопускание (практически при любом остром заболевании)	1820 г. Кровопускание отменено приблизительно в 1910 г.
1957 г.	Назначение талидомида при «утренней тошноте» на ранних сроках беременности, что привело к рождению более 8000 детей с тяжелыми пороками развития по всему миру (рис. 1)	1960 г. Тератогенный эффект талидомида был настолько очевиден, что препарат был сразу отозван после появления первого случая.
Как минимум, с 1900 г.	Постельный режим при острой боли в позвоночнике	1986 г. Многие врачи до сих пор рекомендуют покой больным с болью в спине.
1960-е гг.	Бензодиазепины (например, диазепам) при умеренной тревожности и бессоннице первоначально продвигались как «не вызывающие зависимости», но впоследствии показали развитие тяжёлой зависимости и симптомы абстиненции	1975 г. Назначение бензодиазепинов при этих состояниях снизилось в 90-х гг.

1970-е гг.	В/в введение лидокаина при остром инфаркте миокарда для профилактики аритмий впоследствии оказалось не только неэффективным, но само могло приводить к развитию смертельных аритмий	1974 г. Лидокаин продолжали назначать до середины 1980-х гг.
------------	---	--

Примечание: Интересно, что для оценки эффективности кровопускания, было предложено первое (из ныне известных) рандомизированное контролируемое испытание. Врач Ван Гельмонт в 1662 г. выступил со следующим предложением к своим коллегам: «Давайте возьмем 200 или 500 бедняков, больных лихорадкой. Мы отберем по жребию половину из них, которых буду наблюдать я, а другую половину — вы. Я вылечу их без кровопусканий, а вы будете лечить как обычно – при помощи кровопусканий. А в конце мы подсчитаем, у кого из нас будет меньше похорон».

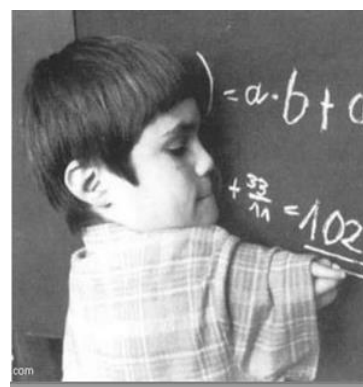


Рис. 2.1. Жертвы талидомидовой трагедии

Значение эпидемиологических исследований в становлении медицины, основанной на доказательствах

Чем эпидемиолог отличается от клинициста? Когда клинициста спрашивают, как здоровье его жены, то он обычно отвечает: хорошее, удовлетворительное или плохое. Когда эпидемиологу задают этот же вопрос, то он отвечает: «А по сравнению с кем?»

(шутка, заимствована у Р.Г. Оганова и И.Е. Колтунова)

ДМ развивалась во многом на основе эпидемиологических исследований и многие термины и методы, используемые в ДМ, взяты из эпидемиологии.

В России, часто под термином «эпидемиология» понимают эпидемиологию инфекционных заболеваний, хотя уже не одно десятилетие основной причиной смерти, в том числе и «сверх-смертности», являются НИЗ, в первую очередь, ССЗ. Поэтому в нашей стране активно развивается эпидемиология НИЗ, ее результаты используются для принятия политических, финансовых и организационных решений.

Проведение эпидемиологических исследований - это практически постановка диагноза на популяционном уровне. Их значение не ограничивается изучением распространенности заболеваний и их осложнений, а позволяет выявлять факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболеваний («***факторы риска***», ФР), оценивать количественный вклад ФР в развитие заболеваний и их дальнейшее течение, ***стратифицировать*** (т.е. разделить на группы = страты) ***популяцию*** по степени риска и определять прогноз, мониторировать уровень ФР и оценивать эффективность профилактических программ, не дожидаясь изменений заболеваемости или смертности, планировать клинические исследования, формулировать и проверять гипотезы.

Именно во многом благодаря эпидемиологическим исследованиям было показано значение дислипидемии, АГ, курения и СД в развитии и прогрессировании атеросклеротических заболеваний, а позднее ***были обоснованы*** и выполнены клинические исследования и разработаны КР по лечению и профилактике этих заболеваний, как на популяционном, так и индивидуальном уровнях.

Плохое знание основ эпидемиологии приводит к тому, что нередко эпидемиологические исследования отождествляют с массовыми обследованиями. Однако далеко не все массовые обследования являются эпидемиологическими, так же как не все эпидемиологические исследования должны быть массовыми. Можно выделить следующие ***минимальные требования к эпидемиологическим исследованиям:***

- выборка должна быть случайная (т.е. не сформированная целенаправленно по какому-либо признаку) и репрезентативная (т.е. полноценно отражать изучаемые свойства для всего населения (= популяции) региона, который мы хотим изучать);

- отклик (т.е. готовность участвовать) обследуемой популяции должен быть не менее 70% (первыми на приглашение к участию в исследовании чаще приходят лица, уже имеющие симптомы заболевания, что может привести к неправильному заключению о распространенности заболевания среди всего населения);

- методы обследования должны быть четко определены и стандартизованы (особенно, если в исследовании принимают участие различные группы врачей);

- анализ полученных результатов должен проводиться по единой заранее определенной методологии, лучше в одном центре и независимыми экспертами.

Фрамингемское исследование. В 1948 г. Институт сердца в США запустил самое масштабное в мире исследование сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого был выбран город Фрамингем, каждый из жителей которого проходил полное обследование раз в два года.

Фрамингем был признан «типичным» американским городом, с населением, наиболее удачно представляющим всех жителей Соединённых Штатов. В 1994 г., когда в «портрете» типичного американца произошли существенные изменения, исследователи запустили дополнительный набор участников, чтобы выборка была более представительной и объективной.

Исследование разведало мифы первой половины XX в. о «нормальности» АГ. Была доказана прямая связь между развитием ишемической болезни сердца и высоким АД. Было доказано, что, даже если человек не ощущает никаких признаков повышенного давления и никак не страдает от него, всё равно идёт развитие сердечно-сосудистых заболеваний; при АГ страдают конкретные органы и систем организма, они получили название **«органов-мишеней»**. Такими «мишенями» являются *сердце, сосуды, почки, головной мозг и сосуды глазного дна*.

Клинические испытания (исследования)

Исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности различных методов терапии и профилактики заболеваний – **клинические испытания (исследования, КИ)** –

составляют основную долю всех научных работ. В КИ могут оцениваться эффективность лекарственного препарата, хирургических вмешательств, альтернативных методов лечения, профилактических (медикаментозных) методов.

Таблица 2.2.

Некоторые термины, используемые в эпидемиологических исследованиях

<p>Инцидент – это впервые диагностированные случаи заболевания (состояния) среди всех пациентов, имеющих риск развития этого заболевания за определенный период времени.</p>
<p>Распространенность, или общее число случаев, используется при оценке бремени болезни в обществе или популяции. Отражает количество всех лиц в популяции или выборке, у которых имеется данное заболевание, включая как новые случаи, так и уже имеющиеся. Таким образом, распространенность – это число лиц, имеющих болезнь, деленное на число лиц в выборке, обследованных в определенный период времени.</p>
<p>Популяция – это совокупность населения, обладающего данным признаком.</p>
<p>Выборка – часть популяции, полученная путем отбора по определенной методологии.</p>
<p>Наблюдательное (=обсервационное) исследование может быть «поперечным» (одномоментным) и «продольным» (длящимся во времени; когортным). Когорта – термин, используемый во времена Римской империи, для группы солдат, которые маршировали вместе. В клиническом исследовании когорта – это группа обследуемых, прослеженных в течение времени.</p>
<p>Исследование случай-контроль. В данных исследованиях, сначала определяется случай, например больной с определенным заболеванием. Далее подбирается контрольная группа или группа лиц без заболевания. Исследование случай-контроль может быть подобно одномоментному исследованию, если в нем оценивается взаимосвязь уже имеющегося заболевания и других факторов или переменных. Или может быть подобно когортному исследованию, если речь идет об изучении развития новых случаев заболевания или другого исхода.</p>
<p>Ретроспективное (историческое) исследование – исследование, при котором изучаются результаты проведенного ранее обследования пациента (исследователь просматривает медицинскую документацию и подбирает по определенным критериям пациентов с целью изучения).</p> <p>Перспективное исследование - исследование, в котором пациенты набираются в соответствии с критериями, изложенными в протоколе исследования, и их судьба прослеживается далее от момента включения в исследование.</p>

К сожалению, во многих случаях незнание и несоблюдение основных принципов построения качественной исследовательской работы приводит к получению недостоверных данных, формированию лжеутверждений, а иногда и внедрению полученных результатов в клинику. Это может наносить потенциальную угрозу и реальный вред здоровью и жизни пациентов – ведь далеко не все применяемые в медицине методы лечения, диагностики, профилактики прошли хорошо организованные клинические испытания.

Поэтому, основные принципы проведения *качественных* КИ изложены в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации, а международные правила «добросовестной (надлежащей) клинической практики» (*Good Clinical Practice, GCP*) разработаны Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ).

По правилам GCP в качественных клинических исследованиях, *прежде всего, обеспечивается защита прав человека (!)*. С этой целью Протокол¹ исследования (должен быть одобрен этическим комитетом², каждый пациент может быть включен в исследование *только после подписания информированного согласия*³ на участие в нем, больные должны быть застрахованы. Также согласно основам GCP все биомедицинские исследования в качественных клинических испытаниях должны проводиться высококвалифицированным обученным персоналом, ознакомленным и прошедшим тренинг по правилам GCP, все исследования должны проводиться на сертифицированном оборудовании. В качественные клинические испытания должны включаться пациенты соответствующего профиля согласно *критериям включения / исключения*.

¹ *Протокол (программа) КИ* представляет собой документ, в котором содержится инструкции для всех, кто принимает участие в КИ, с конкретными задачами каждого участника и указаниями по выполнению этих задач. Протокол обеспечивает квалифицированное проведение КИ, а также сбор и анализ данных, которые затем поступают на рецензию в регуляторные органы.

² *Этический комитет* – это независимый орган, состоящий из медиков и лиц без медицинского образования, в чьи обязанности входит гарантировать соблюдение прав субъектов исследования, их безопасность и благополучие.

³ *Информированное согласие* - процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании *после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования*.

Стандартизация результатов исследования достигается путем тщательной разработки и строгого соблюдения протокола испытания. Об эффективности проведенного испытания судят по возможности получить ответы на актуальные вопросы клинической практики на основании результатов исследования, дать конкретные практические рекомендации для врачей, улучшить показатели фармакоэкономики и рационального использования экономических ресурсов здравоохранения.

Контролируемое исследование - исследование, в котором данные собираются от основной (экспериментальной) и контрольной групп.

Наличие **эффекта плацебо** известно давно. **Плацебо**, или пустышка, представляет собой неактивное средство (не содержащее действующего вещества), неотличимое от активного препарата ни по каким признакам (форма, запах, цвет, вкус и т. д.). В качестве наполнителей в плацебо используют нейтральные компоненты, не оказывающие влияния на оцениваемые в исследовании параметры.

При проведении КИ следует помнить, что хотя плацебо-контролируемые исследования позволяют довольно точно продемонстрировать эффективность проводимой терапии, **технология плацебо-контроля является этической только в случаях, когда испытуемый не получает существенного вреда, обходясь без лекарственных препаратов.**

Технология плацебо-контроля также называется **«негативным контролем»**, т.е. сравнение с неактивным лечением.

При использовании технологии **активного**, или **позитивного** (по сравнению с плацебо-контролем – негативным), **контроля** исследуемое лечение сравнивают с другим активным видом лечения, эффективность которого доказана относительно выбранных показаний. Активный контроль более значим для маркетинговых целей. Технология активного контроля используется в тех случаях, когда применение плацебо неэтично (например, в онкологии) или когда эффективность эквивалентных средств уже доказана и идет поиск других достоинств новых ЛП, например низкой токсичности или ценообразования.

При использовании технологии *исторического контроля* в КИ полученные в экспериментальном исследовании результаты сравнивают с уже имеющимися статистическими данными исходов изучаемого заболевания, с ранее изученными способами лечения. Эта технология контроля обычно используется в тех случаях, когда эффективного метода лечения данного заболевания еще не существует, а изучаемый в экспериментальном исследовании способ терапии сравнивается с прежними методами лечения (например, в трансплантологии, в онкологии).

Ослепление в КИ - метод, используемый в исследованиях, для того, чтобы устранить систематическую ошибку оценки. Суть метода: предотвращение осведомленности больных, медицинского персонала, статистиков о том, какие из наблюдений к какой из исследуемых групп относятся (экспериментальной либо контрольной). Из соображений деонтологии вместо термина "ослепление" часто используют термин «*маскирование*» (masking).

Слепое исследование - КИ, в котором в теории любая одна сторона (клиницисты, пациенты, медицинский персонал, статистики и т.д.), но все же на практике многократно чаще – пациенты, не владеет информацией о распределении пациентов по группам изучаемого вмешательства (активного вмешательства или контроля).

Двойное слепое исследование - КИ, в котором ни исследователь, ни испытуемый не знают о том, какое именно лекарство назначено тому или иному субъекту (испытуемому). Двойной слепой метод позволяет избежать предвзятость, субъективизм в оценке результатов лечения.

КИ, в котором пациенты распределяются по группам лечения случайным образом (с помощью процедуры рандомизации) и имеют одинаковую возможность получить исследуемый или контрольный препарат (препарат сравнения или плацебо) называется **рандомизированным контролируемым КИ**. В **нерандомизированном КИ** процедура рандомизации не проводится.

Рандомизация - случайное распределение объектов исследования в основную и контрольную группы с

использованием специальных средств (таблиц или счётчика случайных чисел, подбрасывания монеты и других способов случайного назначения номера группы включаемому наблюдению). С помощью рандомизации сводятся к минимуму различия между группами по известным и неизвестным признакам, потенциально влияющим на изучаемый исход.

Перекрестное КИ - последовательное проведение двух или более видов терапии (в определённой заранее или случайной последовательности) в одной и той же группе пациентов.

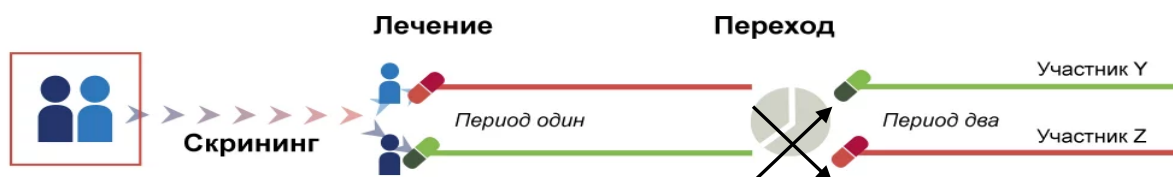


Рис. 2.2. «Упрощенная схема перекрестного КИ»

Серия случаев - исследование серии пациентов, имеющих интересующий исход (интересующее состояние). Контрольная группа в таком исследовании отсутствует.

Таблица 2.3.

Фазы клинических исследований

Фаза	Количество пациентов	Основные задачи
I	20-80 здоровых добровольцев	Оценить переносимость и безопасность, определить параметры фармакокинетики. ВОЗ
II	200-300	Установить эффективность, определить оптимальные режимы дозирования, оценить безопасность.
III	1 000 - 4 000	Подтвердить эффективность и безопасность. Провести сравнительные исследования с эталонным препаратом.
IV	2 000-10 000 и более	Дополнительно оценить эффективность для оптимизации применения препарата. Выявить ранее неизвестные, особенно редкие нежелательные лекарственные реакции. Фармакоэпидемиология, фармакоэкономика.

Ранжирование исследований по достоверности

Не все научные работы обладают одинаковой доказательностью. Доказательность в порядке убывания достоверности следующая:

- рандомизированное двойное слепое контролируемое;
- нерандомизированное контролируемое;
- нерандомизированное с историческим контролем;
- типа «случай-контроль»;
- перекрестное;
- наблюдательное без группы сравнения;
- описание отдельных случаев.

Исходы, конечные точки, нежелательные явления в КИ

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства.

Исходы заболеваний в КИ часто называют **конечные точки**. Важно, чтобы они были четкими клиническими событиями (смерть, инфаркт миокарда, инсульт). **Самая «жесткая»** (т.е. минимизировано влияние субъективной оценки исследователя на факт ее наличия) **конечная точка – смерть**. Однако, для получения «жестких» конечных точек нередко требуется много времени, поэтому в сравнительно небольших и непродолжительных исследованиях при оценке эффективности используют так называемые **«суррогатные» конечные точки**.

Например, при изучении новых антигипертензивных препаратов в настоящее время часто оценивают не их влияние непосредственно на прогноз (т.е. сокращение количества смертей – «жесткую» конечную точку), а уровень снижения АД или количество пациентов с достижением целевого уровня АД (суррогатные конечные точки).

Суррогатные конечные точки можно считать относительно надежными, если установлено:

- наличие сильной, биологически обусловленной связи между клинической («жесткой») и суррогатной конечной точкой;
- наличие доказательств из проведенных ранее рандомизированных клинических исследований с тем же классом

и с другими классами лекарств, что улучшение суррогатной конечной точки привело к улучшению целевого исхода (прогноза).

При оценке эффективности лекарственной терапии наиболее часто применяются следующие суррогатные конечные точки:

- при АГ – снижение АД;
- при хронической сердечной недостаточности – увеличения фракции выброса левого желудочка, переход из одного функционального класса в другой, количество декомпенсаций и госпитализаций;
- при цереброваскулярных заболеваниях – улучшения неврологического статуса, когнитивной функции;
- при атеросклерозе – снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, изменение объема атеросклеротической бляшки;
- при СД – снижение гликированного гемоглобина.

Нежелательное явление (эффект) – любое неблагоприятное изменение в состоянии здоровья пациента, получающего лекарственный препарат (или другое вмешательство) *независимо (!)* от причинной связи с этим методом лечения / профилактики. Таким образом, нежелательное явление – это:

- непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома;
- появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов);
- появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

Систематический обзор – вершина доказательной иерархии

Систематический обзор - это практически научное исследование, материалом для которого являются результаты КИ. Его целью является взвешенное и беспристрастное изучение результатов ранее выполненных исследований. Основным требованием является анализ всех качественных оригинальных исследований, посвященных определенной проблеме. Количественная оценка суммарного эффекта, установленного на основании результатов всех изученных исследований называется «*мета-анализ*».

Таблица 2.4.

Этапы систематизированного обзора

Планирование	Определяются цель мета-анализа; критерии отбора КИ; метод статистического анализа; методология поиска информации; показатель эффективности лечения.
Поиск информации	Поиск всех адекватных КИ, посвященных изучаемой проблеме, для чего используются различные базы данных (Medline, Cochrane Controlled Trials Register и др.).
Отбор исследований	Проводится на основе заранее определенных основополагающих критериев, изменения которых в последующем не допускаются.
Мета-анализ	Статистический синтез количественных результатов нескольких исследований, посвященных одному и тому же вопросу.

Таблица 2.5.

Обновляемые медицинские электронные базы данных

База данных	Адрес
ACP Journal Club	www.acponline.org/journals/acpjc/jcmetui.htm
Best Evidence	www.acponline.org/catalog/electronic/best_evidence.htm
Cochrane Library	www.update-software.com/cochrane/cochrane-frame.html
UpToDate	www.update.com
MEDLINE PubMed	www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed (бесплатная)
Internet Grateful Med	igm.nlm.nih.gov
Другие базы данных	www.niedmatrix.org/info/medline-table.asp
Scientific American Medicine	www.samed.com

Clinical Evidence	www.evidence.org
Harrison's Online	www.harrisonsonline.com
eMedicine	www.emedicine.com (бесплатная)
Medscape	www.medscape.com/Home/Topics/homepages.html (бесплатная)
Medical Matrix	www.medmatrix.org/index.asp (бесплатная)
SchARR Netting the Evidence	www.shef.ac.uk/~scharr/ir/neiing (бесплатная)
Medical World Search	www.mwsearch.com (бесплатная)
Journal Listings	www.nthames-health.ipmde.ac.uk/connect/journals.htm www.pslgroup.com/dg/medjournals/htm (бесплатная)
Clinical practice guidelines	www.guidelines.gov (бесплатная) www.cma.ca/cpgs
MD Consult	www.mdconsult.com
Evidence-based Medicine Reviews (OVID)	www.ovid.com/products/clinical/ ebmr.cfm (доступна во многих медицинских библиотеках)
SUM Search	http://SUM Search.uthscsa.edu

Результаты мета-анализа обычно представляются в виде графика и **отношения шансов (*odds ratio*)** – суммарного показателя выраженности эффекта.

Достоинства мета-анализа:

- более четкая картина, благодаря систематизированному обобщению исследований;
- устранение ошибок, возникающих при описательных обзорах;
- точность в результате большого числа обследованных больных;
- прозрачность, благодаря открытости методологии получения ответа на поставленный вопрос.

Возможные ошибки при мета-анализе:

- связанные с выявлением и отбором КИИ: неполное выявление КИ по интересующей проблеме, низкое качество и адекватность КИ, преобладание публикаций преимущественно положительных результатов;

- связанные с неоднородностью объединяемых КИ (избежать невозможно, поэтому важно определить, насколько имеющаяся неоднородность может отразиться на выводах);

- утрата важной информации (т.к. обычно изучаются бинарные показатели (например, жив/умер, эффект/отсутствие эффекта), то другие важные данные учесть невозможно);

- неадекватный анализ подгруппы (данные, полученные при субанализе, могут быть использованы при планировании новых КИ, но не для объяснения результатов мета-анализа, т.к. рандомизация, использованная в КИ, не распространяется на подгруппы);

- неадекватный анализ чувствительности, который определяется путем оценки, насколько изменение подходов к объединению данных может отразиться на главных результатах;

- противоречия с новыми данными (при сравнении результатов мета-анализа с результатами хорошо организованных рандомизированных контролируемых КИ («мега-исследований»). Например, использование сульфата магния при остром инфаркте миокарда (ISIS-4) дало отрицательный результат, в то время как проведенный до этого мета-анализ, дал положительную оценку препарату).

Как относиться к результатам мета-анализа?

- качественный, основывающийся на систематизированном обзоре мета-анализ дает достаточно надежную оценку эффективности вмешательства или возможность сформулировать вопросы для дальнейших исследований;

- не гарантирован от ошибок и зависит от качества изучавшихся КИ;

- позволяет получить ответ лишь на один четко сформулированный вопрос;

- отрицательный результат не означает, что данное вмешательство вообще бесполезно - оно может оказаться эффективным при лечении других групп больных.

Результаты КИ и заключение мета-анализа, сделанного на их основе, обычно используются при написании клинических руководств (рекомендаций).

Клинические рекомендации

Согласно наиболее распространенному определению, *клинические рекомендации* (КР; иногда используется синоним «*клинические руководства*») – это систематически разработанные положения, созданные для того, чтобы помочь врачу и пациенту в принятии решений относительно врачебной тактики в определенных клинических ситуациях.

Это документы, в которых точно и недвусмысленно прослеживается связь между каждым утверждением и научными данными, а научные факты главенствуют над мнением экспертов. КР предлагают четкие установки по проведению диагностических и скринирующих тестов, по объему медицинской и хирургической помощи, длительности пребывания в стационаре и по другим аспектам клинической практики.

Цель КР – предоставить врачу информацию, позволяющую выбрать наиболее подходящую стратегию ведения пациента с учетом ее влияния, как на исход заболевания, так и на возможный риск медицинских процедур и проводимого лечения. КР позволяют применить в повседневной клинической практике наиболее эффективные и безопасные медицинские технологии (в т.ч. и лекарственную терапию), отказаться от необоснованных вмешательств, заметно повысить качество оказания медицинской помощи, облегчить процесс принятия решений, улучшить клинические исходы.

В монографии Т. Гринхальх цели клинических рекомендаций сформулированы следующим образом:

- сделать доказательные рекомендации ясными и доступными;
- упростить и сделать более объективными процессы принятия клинических решений у постели больного;
- служить критерием для оценки профессиональной деятельности;

- обеспечить разделение обязанностей (например, между врачом общей практики и специалистом);
- обучить пациентов и врачей лучшим на данный момент способам медицинской помощи;
- повысить экономическую эффективность медицинских услуг;
- служить инструментом внешнего контроля.

Целый ряд проведенных ранее исследований четко показали, что прогноз заболеваний значительно улучшается в том случае, если врачи используют КР (GRACE, Euro Heart Survey и т. д.). Фактически, КР – это инструмент, позволяющий сократить существующий разрыв между рутинной работой клинициста и уровнем современной медицины. Кроме того, грамотно и хорошо составленные КР обеспечивают значительный экономический эффект. К сожалению, между реальной клинической практикой и выполнением КР сохраняется существенный разрыв.

Недостатки КР заключаются в том, что они могут:

- основываться на мнение экспертов, а не на доказательствах;
- ограничивать выбор медицинской помощи, способствуя достижению среднего, а не лучшего уровня медицинской практики;
- сдерживать внедрение новых технологий диагностики и лечения.

Два основных критерия включения КИ в КР:

- **надежность доказательств**, которая подразумевает надежность гипотезы исследования, дизайна, статистических методов и бдительность в отношении возможных источников ошибок, причиной которых могут быть отбор пациентов, неправильная рандомизация, эквивалентная (кроме испытуемой) терапия в группах, выход пациентов из исследований или переход в группах, определение конечных точек и их анализ после окончания исследования.



Рис. 2.3. «Иерархия надежности научных доказательств»

- **несомненный терапевтический эффект**, а не только статистическая значимость, например, при одинаковом относительном риске абсолютный риск может значительно отличаться и не иметь заметного клинического значения.

Значение КР:

- инструмент повышения качества медицинской помощи – информирует об эффективных и безопасных методах диагностики и лечения; способствует внедрению новых эффективных технологий; позволяет избегать необоснованных вмешательств;

- основа разработки индикаторов качества медицинской помощи (контроль);

- основа непрерывного медицинского образования (учебники и последипломное образование врачей);

- оптимизация расходов ресурсов за счет отказа от необоснованных вмешательств;

- основа экономических расчетов в здравоохранении (таблицы стоимости лечения, перечни госгарантий).

От КР несколько отличаются **Протоколы**, которые представляют собой инструкцию о действиях в определенных

клинических ситуациях и в отличие от КР оставляют меньше возможностей для клинического мышления. Они обычно предназначены для менее опытного персонала и/или для использования в более конкретных ситуациях.

КР разрабатываются и утверждаются профессиональными медицинскими ассоциациями (обществами). Обычно они содержат: методы диагностики, классификацию, план и условия ведения больного (продолжительность лечения, этапы, длительность госпитализации и т.д.), алгоритмы ведения больного, уровни достоверности лечебных мероприятий и показания к назначению мероприятия, особенности лечения отдельных групп больных, схемы лекарственной терапии с дозами и другую информацию, необходимую врачу для принятия решений в различных клинических ситуациях. Эти рекомендации предназначены врачам и организаторам здравоохранения, которые могут их использовать для разработки индикаторов качества и управления качеством лечебно-диагностического процесса, разработки типовых таблиц оснащения, непрерывного повышения квалификации врачей, формирования объемов медицинской помощи в рамках государственных гарантий.

От КР следует отличать *Стандарты медицинской помощи*, которые разрабатываются на основе клинических рекомендаций и утверждаются МЗ РФ. Они содержат объемы медицинской помощи (перечень мероприятий, их кратность, их частота). Эти стандарты предназначены организаторам и экономистам здравоохранения для управления объемами медицинской помощи и расчета тарифов (стоимость законченного случая).

Доказательная сила рекомендаций оценивается в соответствии с их *классом* (вспомните второй критерий включения КИ в КР) и *уровнем доказательств* (соответствует первому критерию включения КИ в КР). Классификация классов и уровней доказательств может несколько отличаться у разных профессиональных медицинских обществ.

Приведем сначала классы и уровни доказательств ЕОК, на КР которого основываются во многом КР МЗ РФ.

Классы рекомендаций ЕОК:

Класс I. Доказательства и/или общее согласие, что данные методы диагностики / лечения – благоприятные, полезные и эффективные.

Класс II. Доказательства противоречивы и/или противоположные мнения относительно полезности/эффективности лечения.

Класс IIa. Большинство доказательств/мнений в пользу полезности / эффективности.

Класс IIб. Полезность/эффективность не имеют достаточных доказательств / определенного мнения.

Класс III. Доказательства и/или общее согласие свидетельствует о том, что лечение не является полезным/эффективным и, в некоторых случаях, может быть вредным.

Уровни доказательств ЕОК:

Уровень А (англ. «А»). Доказательства основаны на данных многих рандомизированных КИ или мета-анализа(-ов).

Уровень В (англ. «В»). Доказательства основаны на данных одного рандомизированного КИ или многих нерандомизированных исследований.

Уровень С (англ. «С»). Согласованные мнения экспертов и/или немногочисленные исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Самый высокий уровень рекомендаций – I, A.

В КР МЗ РФ используется несколько иная терминология:

УУР соответствует «классу» ЕОК, табл. 2.6. — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

УДД соответствует «уровню доказательств» ЕОК, табл. 2.7. и 2.8. — степень уверенности в том, что полученный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

Таблица 2.6.

**УУР для методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

Таблица 2.7.

УДД для методов диагностики

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных КИ с применением мета-анализа.
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением мета-анализа.
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом, или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица 2.8.

УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных КИ с применением мета-анализа.
2	Отдельные рандомизированные КИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных КИ, с применением мета-анализа.
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования.
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль».
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов.

Таким образом, наличие, знание и использование клинических рекомендаций в реальной кардиологической практике в настоящее время является необходимым как с клинической, так и с правовой точек зрения.

**НАУЧНАЯ РАБОТА В ВУЗЕ. ВОЗМОЖНОСТИ
СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ. ОСНОВНЫЕ
ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ РАБОТ
(СТУДЕНЧЕСКИХ, ДИССЕРТАЦИОННЫХ), ПЕЧАТНОГО
И УСТНОГО ИЗЛОЖЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ
ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТО ДОПУСКАЕМЫЕ ОШИБКИ В
МЕТОДОЛОГИИ РАБОТ, СТАТЬЯХ, ТЕЗИСАХ,
ДОКЛАДАХ. ПОНЯТИЕ О МЕДИЦИНСКОЙ
СТАТИСТИКЕ, ПРИМЕРЫ ЕЕ ВАЖНОСТИ И
ИНТЕРПРЕТАЦИИ. РЕГИСТРОВЫЕ,
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.
ОПЫТ НАУЧНОЙ РАБОТЫ КАФЕДРЫ
ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
(доц. Переверзева К.Г.)**

Научная работа – *целенаправленная деятельность*, связанная с научным поиском, проведением исследований, экспериментами в целях расширения имеющихся и получения новых знаний, проверки научных гипотез, установления закономерностей, проявляющихся в природе и в обществе, научных обобщений, научного обоснования проектов.

Научная (научно-исследовательская) деятельность – деятельность, направленная на получение и применение новых знаний, которая включает в себя:

- *фундаментальные научные исследования* под которыми понимают экспериментальную или теоретическую деятельность, направленную на получение новых знаний об основных закономерностях строения, функционирования и развития человека, общества, окружающей среды;
- *прикладные научные исследования* – исследования, направленные преимущественно на применение новых знаний для достижения практических целей и решения конкретных задач;
- *поисковые научные исследования* - исследования, направленные на получение новых знаний в целях их последующего практического применения (ориентированные научные исследования) и/или на применение новых знаний

(прикладные научные исследования) и проводимые путем выполнения научно-исследовательских работ.

Также ряд авторов выделяют отдельный вид научно-исследовательской деятельности – *разработки*, под которыми понимают исследования, направленные на внедрение в практику результаты конкретных фундаментальных и прикладных исследований.

Научная работа является одним из важнейших видов деятельности профессорско-преподавательского состава, аспирантов, ординаторов и студентов вуза.

Научная работа, выполняемая студентами в вузе, делится на две большие группы:

1. Учебная научно-исследовательская работа студентов, предусмотренная действующими учебными планами: рефераты, научно-исследовательская работа на практических занятиях, научно-исследовательская работа на учебной и производственной практике, написание курсовых и дипломных работ, отчетов о практике.

2. Исследовательская работа сверх тех требований, которые предъявляются учебными планами: предметные кружки, проблемные кружки, проблемные студенческие лаборатории, участие в научных и научно-практических конференциях, участие в городских и региональных конкурсах, олимпиадах, участие в научных исследованиях, подготовка публикаций по результатам исследований.

Научно-исследовательская работа студентов является важным средством повышения качества подготовки и воспитания специалистов, способных творчески применять в практической деятельности достижения науки. Привлечение студентов к научной работе позволяет использовать их творческий и трудовой потенциал для решения актуальных задач медицины.

Основными целями научно-исследовательской работы студентов являются:

- повышение качества профессиональной подготовки;
- подготовка научно-педагогических кадров;
- повышение самостоятельности студентов университета в их научной работе;

- развитие и повышение качества научных исследований и разработок, проводимых студентами во внеучебное время на научных кафедрах университета;

- расширение научного сотрудничества между университетами.

Безусловно, достижение всех этих целей и задач, устанавливаемых в рамках этих целей, возможно только в случае соблюдения принципов проведения научного исследования.

К важнейшим из которых относятся:

- принцип единства теории, эксперимента и практики, который означает, что эксперимент, обосновываясь теорией, ее проверяет и уточняет и, вместе с ней проверялись практикой как высшим критерием истины, служит ей, улучшая ее;

- принцип объективности, предполагающий, что ученый/исследователь делает исключительно обоснованные выводы, подтверждая их аргументами;

- принцип конкретности, подразумевающий учет существенных сторон и закономерностей объективных процессов и конкретные подходы к их оценке;

- принцип закономерности, подразумевающий обусловленность явлений с учетом отношений и связей между ними;

- принцип всесторонности изучения процессов и явлений;

- принцип системности, т. е. системный подход к изучаемым объектам. Принцип системности в медицине связан с понятием целостности человека, взаимосвязи одного явления или процесса от другого;

- принцип развития/динамичности, который состоит в формировании научного знания с отображением различий, количественных и качественных изменений объекта познания;

- принцип единства исторического и логического («После этого – не значит вследствие этого!»).

Все принципы проведения научных работ в полной мере должны соблюдаться во всех научных исследованиях.

Результаты научных исследований описываются и оформляются в виде различных форм научной продукции, чтобы создать возможность развития науки путем общения ученых, работающих в одной области, и сделать результаты частью

общественного знания, которая может быть использована на практике.

Выделяют устные формы научной продукции и письменные формы научной продукции. К устным формам относятся: научные доклады на семинарах, конференциях, симпозиумах, конгрессах, при защите квалификационных работ, диссертаций.

Письменные формы научной продукции делятся на:

- непубликуемые: рефераты, курсовые, дипломные работы, магистерские, кандидатские, докторские диссертации, отчеты о научно-исследовательской работе;

- публикуемые: тезисы докладов, статьи в журналах, сборниках, книги (монографии).

Одним из весьма специфичных научных произведений является диссертационная работа. В системе науки она выполняет квалификационную функцию, т. е. готовится с целью публичной защиты и получения научной степени. В этой связи основная задача ее автора – продемонстрировать уровень своей научной квалификации и, прежде всего, умение самостоятельно вести научный поиск и решать конкретные научные задачи. Она должна быть написана единолично, содержать совокупность новых научных результатов и положений, выдвигаемых автором для публичной защиты, иметь внутреннее единство и свидетельствовать о личном вкладе автора в науку. Содержание диссертации характеризуют оригинальность, уникальность и неповторимость приводимых сведений. Основой содержания является принципиально новый материал, включающий описание новых факторов, явлений и закономерностей, или обобщение ранее известных положений с других научных позиций или в совершенно ином аспекте.

Наиболее доступной для студентов устной формой научной продукции является доклад на конференции, а письменной – тезисы докладов, что обусловлено тем, что для участия в конференции, в подавляющем большинстве случаев, научные результаты сначала оформляются в виде тезисов доклада, которые представляются для публикации организаторам конференции или на основании доклада (например, на студенческих научных конференциях), авторы занявшие первые места, имеют право подать к публикации тезисы.

Тезисы – концентрированное изложение научного материала, который будет/был представлен в докладе на конференции. Излагаются очень кратко (как правило, на 1 странице) и содержат следующие разделы: цель, мотивация выполненного исследования/актуальность, использованные методы, наиболее существенные результаты, выводы. Из тезисов участники получают информацию о докладе (или статье, диссертации).

Тезисы = что и зачем исследовалось (постановка задач) + как изучалось (методы) + какие результаты получены + выводы

Устный доклад содержит ту же информацию, что и тезисы, но в более развернутом виде и с учетом устного характера изложения информации. Доклад составляется с учетом ограничения по времени (для студенческих докладов, как правило, 10 мин. на сам доклад и ответы на вопросы). К докладу готовятся демонстрационные материалы. Сам доклад должен быть подготовлен, и, как минимум, один-два раза проговорен докладчиком (безусловно, заучивать доклад не рекомендуется).

Стендовый (постерный) доклад оформляется в виде плаката форматом А1 или А0, в котором приведены: название, информация об авторах, научные результаты с иллюстрациями. Содержит минимум слов. Он должен отвечать двум основным требованиям: 1) притягивать внимание участников; 2) давать возможность докладчику, используя приведенные материалы, подробно рассказать о работе.

В настоящее время все более распространенным становится такая форма доклада, как **E-Poster** – это форма представления иллюстративного материала к постерной презентации в электронном виде. E-Poster может включать в себя текст, рисунки, графики, гистограммы или таблицы. Во время выступления иллюстративный материал транслируется со специального экрана. Постерные доклады обычно проходят в специально отведенных помещениях или залах, или онлайн. На доклад отводится не более 4 минут.

Наиболее распространенной и важной среди научных публикаций является статья.

Статья – это научная продукция (произведение), оформленная для публикации в научном сборнике или журнале и содержащая информацию о свежих, как правило, только что полученных научных результатах. Статьи публикуются в периодических или непериодических научных изданиях – журналах, альманахах, сборниках научных трудов.

При этом в современных журналах можно встретить следующие виды статей:

- оригинальные научные статьи (full articles, original research articles), посвященные исследованиям, описанию проводимых опытов и экспериментов;
- обзорные статьи (review papers / perspectives) по тем или иным проблемным и актуальным вопросам современной науки и практики, ориентированные на определенную аудиторию специалистов;
- краткие сообщения, письма в редакцию (short communication articles).

Исходя из принципов «Надлежащей научной практики» и «Добросовестной практики научных публикаций», подготовка научной статьи должна быть основана на стремлении авторов донести результаты проведенных исследований до широкой научной общественности, желании продемонстрировать свою компетентность и квалификацию и получить признание коллег. Через опубликование результатов собственных исследований автор или коллектив авторов закрепляют свой приоритет в проведенном открытии новых свойств и закономерностей, решении научной проблемы или разработке новой технологии. Публикации закладывают основу для сотрудничества и коммуникации с другими учеными.

Объем статьи определяется требованиями журнала. Как правило, он может составлять от 5 до 20 страниц машинописного текста. Структура научной статьи, должна включать следующие разделы: «Заглавие», «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Выводы» (или «Заключение») и «Библиография». Предлагаемая структура - это не случайный публикационный формат, а в значительной степени прямое отражение процесса научного исследования.

Стиль письменной речи, используемый в статье (как и других научных публикациях) – формально-логическое изложение материала. Научный язык – это рассуждения, целью которых является доказательство истин, выявленных в результате исследования.

Научный язык = точность, смысловая законченность, целостность и связность.

Стиль научной письменной речи – безличный монолог, изложение ведется от 3-го лица. Форма 1-го лица употребляется редко, «Я, ты» не употребляется вообще. Местоимения «мы» также следует избегать. Используются безэмоциональные слова (не «повыше или высочайший», а «более высокий», «наиболее высокий»).

Основными ошибками подготовки и публикации научной статьи являются:

1. нецелесообразность и несвоевременность публикации;
2. неверно выбранная целевая аудитория и неверно подобранный для публикации журнал. Зачастую содержание подготовленной статьи не соответствует направлению журнала или не несет научной составляющей;
3. несоответствие названия статьи ее содержанию;
4. плохо написанная аннотация статьи, в том числе неграмотный перевод на английский язык всех разделов аннотации. Качество перевода на английский язык зачастую является одним из критериев отбора рукописи в печать;
5. несоблюдение рекомендаций журнала **по оформлению статей (нередко авторы отклоняются от рекомендованного объема статьи, ее структуры, наиболее часто – не указывают цель, а также не отражают замысел исследования, не описывают методологию, методы и этические принципы исследования);**
6. несоблюдение рекомендаций журнала **по оформлению списка литературы;**
7. ошибки в разделе «методология» (см. ниже);
8. отсутствие обсуждения. Авторы не высказывают основную мысль, не аргументируют её. Он не делают вывод из анализа, не подводят итог рассмотрению вопроса (темы);
9. отсутствие сведений о соответствии нормам этики;

10. нарушение правил определения авторства;
11. отсутствие информации о конфликте интересов или его сокрытие;
12. плагиат (заимствование текстов других авторов без оформления ссылок);
13. статистические ошибки.

В разделе «Методология» описывается последовательность выполнения исследования и обосновывается выбор используемых методов. Данный раздел должен дать возможность читателю оценить правильность этого выбора, надежность и аргументированность полученных результатов. Смысл информации, излагаемой в этом разделе, заключается в том, чтобы другой ученый достаточной квалификации смог воспроизвести исследование, основываясь на приведенных методах. Отсылка к литературным источникам без описания сути метода возможна только при условии его стандартности или в случае написания статьи для узкоспециализированного журнала.

Иными словами, применительно к научной деятельности, методология – это совокупность методов и принципов научной деятельности и рефлексия по их поводу, метод – способ теоретического и практического освоения действительности, методика – практическая реализация метода.

Статистические ошибки. Рецензенты биомедицинской литературы единогласно отмечают, что авторы приблизительно половины статей, использовавшие статистические методы, делали это некорректно», именно поэтому минимальное знание основ статистики необходимо для любой научной работы, даже студенческой.

Впервые термин «статистика» применил **Готфрид Ахенваль** (сер. XVIII в.) при описании *состояния государства* (нем. statistik, от итал. stato - государство).

В настоящее время под статистикой (от лат. «status» - **состояние, положение**) понимают отрасль знаний, в которой излагаются общие вопросы **сбора, измерения и анализа** массовых статистических (количественных или качественных) данных. Частный вид статистики – биометрия (биологическая статистика / биостатистика). Биометрия – научная отрасль на стыке биологии и вариационной статистики, связанная с

разработкой и использованием статистических методов в научных исследованиях (как при планировании количественных экспериментов, так и при обработке экспериментальных данных и наблюдений) в биологии, медицине, здравоохранении и эпидемиологии. Биометрия включает в себя клинические испытания, эпидемиологические испытания, а также данные официального здравоохранения, используемые для планирования, управления и контроля.

Основные термины медицинской статистики

Популяция исследования – генеральная совокупность, к которой относится выборка исследования, на которую можно распространить его результаты.

Генеральная совокупность – совокупность всех возможных единиц, которые могут быть к ней отнесены. По численности она может быть большой, приближенной к бесконечности (численность больных на всем земном шаре), либо быть ограниченной (численность работающих в нашем университете в 2020 году).

Выборочная совокупность – часть генеральной совокупности, отобранная специальным выборочным методом. Поскольку на основании анализа выборочной совокупности необходимо получить полное представление о закономерностях всей генеральной совокупности, выборка должна быть репрезентативной.

Репрезентативность – это представительность выборочной совокупности по отношению ко всей (генеральной) совокупности, при этом репрезентативность должна быть количественной и качественной. Под количественной репрезентативностью понимают достаточное число единиц наблюдения в выборке для проявления закона больших чисел (см. ниже). Под качественной репрезентативностью понимают соответствие признаков у единиц наблюдения генеральной и выборочной совокупностей.

Репрезентативность выборки зависит не только от ее численности, но и от способа формирования выборочной совокупности.

Статистической совокупностью называют специальным образом сформированную группу, состоящую из множества относительно однородных элементов, взятых вместе в известных границах пространства и времени, реально существующую и обладающую определенными групповыми свойствами. Может быть как генеральной, так и выборочной совокупностью.

Вариант(ы) = единица наблюдения – каждый первичный элемент статистической совокупности.

(Учетный) признак – предмет исследования, которым обладают варианты. Изучаемые признаки (переменные) делятся на количественные и качественные. Количественными являются признаки, количественная мера которых четко определена, качественными – признаки, не поддающиеся числовому измерению. Количественные признаки подразделяются на непрерывные и дискретные. Непрерывные признаки, например, рост, масса тела, артериальное давление, расстояние, пройденное во время теста шестиминутной ходьбы и т. д., могут принимать любое значение на непрерывной шкале. Дискретные признаки, например, количество детей в семье, число выкуриваемых сигарет в день, количество рецидивов заболевания и т. д., могут выражаться только целыми числами. Качественные (категориальные) признаки, в свою очередь, делятся на номинальные и порядковые или ранговые. К номинальным признакам относятся характеристики, с которыми нельзя производить арифметические действия и которые нельзя расположить в порядке возрастания или убывания, например, идентификационный номер пациента, диагноз, название препарата, семейное положение и т. д. Порядковые (ранговые) признаки можно расположить (ранжировать) в логическом порядке, например, стадия болезни или оценка тяжести состояния пациента, однако невозможно количественно выразить, насколько или во сколько раз одно состояние лучше или хуже. *Несмотря на то, что при занесении порядковых признаков в компьютер их часто кодируют с помощью цифр, с ними, в отличие от количественных данных, нельзя производить арифметические действия.* Например, функциональный класс хронической сердечной недостаточности (I, II, III, IV) является типичным примером порядковой величины. Мы знаем, что I

функциональный класс легче, чем II функциональный класс, а III функциональный класс легче, чем IV функциональный класс, однако мы не можем сказать, I функциональный класс легче, чем II функциональный класс настолько же, насколько III функциональный класс легче, чем IV функциональный класс. Переменные, которые могут быть отнесены к противоположным категориям, то есть могут принимать только одно из двух значений (здоров/болен, умер/выжил, курит/не курит и т. д.), называются дихотомическими.

Перед тем как описывать количественные данные, всегда следует проводить проверку распределения. Под видом распределения понимают функцию, связывающую значения переменной случайной величины с вероятностью их появления в совокупности. В биомедицинских исследованиях чаще всего проводится «проверка распределения на нормальность». Под нормальным распределением понимают симметричное распределение колоколообразной формы, при котором около 68 % данных отличается от среднего арифметического не более чем на одно, а примерно 95% – не более чем на два стандартных отклонения в каждую сторону. Несмотря на то, что нормальное (Гауссово) распределение встречается очень часто и играет важную роль в статистике, существуют и другие распределения данных (биномиальное, Пуассона, Максвелла, Шарлье, и др.).

Нормальное распределение позволяет использовать методы параметрической статистики, рассчитывать среднюю арифметическую и среднее квадратичное отклонение.

Скошенное распределение определяет использование методов непараметрической статистики, расчет медианы и межквартильного интервала, верхнего и нижнего квартилей. При этом считается, что несмотря на то, что использование методов непараметрической статистики при нормальном распределении лишает расчеты некоторой точности, оно допустимо, а использование методов параметрической статистики при скошенном распределении – нет.

Интенсивные коэффициенты – характеризуют силу, частоту (степень интенсивности, уровень) распространения явления в среде, в которой оно происходит и с которой оно непосредственно связано.

$$\text{Интенсивный коэффициент} = \frac{\text{Абсолютный размер явления}}{\text{Абсолютный размер среды, которая продуцирует явление}} \times 100\%$$

Выбор числового основания (100; 1000; 10000... и т.д.) зависит от распространенности явления – чем реже встречается изучаемое явление, тем большее основание.

Экстенсивные коэффициенты – характеризуют распределение явления на его составные части, его внутреннюю структуру или отношение частей к целому (удельный вес)

При анализе экстенсивный показатель следует помнить, что им пользуются только для характеристики состава (структуры) явления в данный момент времени и в данном месте.

Примеры: структура населения по полу, возрасту, социальному положению; структура заболеваний по нозологии; структура причин смерти.

$$\text{Экстенсивный коэффициент} = \frac{\text{Абсолютный размер части явления}}{\text{Абсолютный размер явления}} \times 100\%$$

Коэффициенты наглядности – применяются с целью более наглядного и доступного сравнения рядов абсолютных, относительных или средних величин. Они представляют технический прием преобразования цифровых показателей.

Этот коэффициент получают путем преобразования ряда величин по отношению к одной из них – базисной (любой, не обязательно начальной). Эта базисная величина принимается за 1; 100; 1000 и т.п., а остальные величины ряда, при помощи обычной пропорции, пересчитываются по отношению к ней.

$$\text{Коэффициент наглядности} = \frac{\text{Явление}}{\text{Аналогичное из ряда сравниваемых}} \times 100\%$$

Закон больших чисел: количественные закономерности массовых явлений отчетливо проявляются лишь на достаточно большом числе единиц наблюдения. Сущность его заключается в том, что в числах, получающихся в результате массового наблюдения, выступают определенные закономерности, которые не могут быть обнаружены в небольшом числе фактов. К примеру, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) было включено 17 802 пациентов без признаков сердечно-

сосудистых заболеваний в возрасте ≥ 50 лет для мужчин и ≥ 60 лет для женщин с концентрацией холестерина липопротеинов низкой плотности не выше 3,3 ммоль/л (средний уровень на момент включения 2,8 ммоль/л) и С-реактивного белка ≥ 2 мг/л (средний уровень 4,2 мг/л). После рандомизации часть пациентов получали фиксированную дозу розувастатина 20 мг ($n=6358$), а другая часть – плацебо ($n=6325$). В ходе исследования в группе пациентов, принимающих розувастатин, было отмечено снижение холестерина липопротеинов низкой плотности до среднего уровня 1,42 ммоль/л и С-реактивного белка до 2,2 мг/л. При этом полученные результаты, отнюдь не означают, что у любого пациента, соответствующего критериям, то есть с холестерином липопротеинов низкой плотности 2,8 ммоль/л и С-реактивного белка 4,2 мг/л прием 20 мг розувастатина приведет к снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до 1,42 ммоль/л и С-реактивного белка до 2,2 мг/л.

Из закона больших чисел вытекают два следующих понятия.

Экологическая ошибка (ecological fallacy) – результаты, полученные на выборке, нельзя экстраполировать на единицу наблюдения, т.е. закономерности, обнаруженные на выборке, не могут являться императивом действий с конкретным человеком (пациентом).

Атомистическая ошибка (atomistic fallacy) – данные, полученные на единице наблюдения, нельзя экстраполировать на выборку, то есть мнение одного эксперта не должно быть императивом действий на выборке.

Одной из частых «статистических» ошибок при подготовке статьи к публикации является подмена понятий. Авторы зачастую не различают термины «достоверность» и «статистическая значимость», клинически важное заключение и статистически значимое заключение.

Под достоверностью, а точнее достоверным событием следует понимать такое событие, которое в результате опыта **непрерменно** должно произойти, то есть вероятность его возникновения равна единице. Статистическая значимость показывает то, в какой степени событие случайно/не случайно. При этом в результате опыта само событие может, как произойти,

так и не произойти, то есть вероятность его возникновения не равна единице.

В статистике правомочно использовать только второй термин – «статистическая значимость».

Клинически важное заключение – это заключение, у которого есть последствия для лечения пациентов. Статистически значимое заключение – заключение, основанное на вероятности. Статистическая значимость, по существу, отражает влияние случая на результат; клиническая – отражает биологическую ценность результата.

Маленькие различия между большими группами могут быть статистически значимыми, существенными, но клинически бессмысленными. Разница в 0,2 мм ртутного столба в двух групп взрослых пациентов, вероятно, не имеет никакой клинической важности, даже если такое различие наблюдалось бы случайно менее чем 1 раз из 100 ($p < 0,01$) или даже менее чем 1 раз из 100 000 ($p < 0,00001$).

Но также верно и то, что большие различия между маленькими группами могут быть клинически важными, но незначимыми статистически. В исследовании 20 пациентов, в котором умирает всего лишь 1 пациент, смерть клинически важна, независимо от того, значима ли она статистически. Важнейший вопрос состоит в том, является ли выборка достаточно большой, чтобы обнаружить клинически важное различие, если действительно такое различие существует.

Самыми частыми статистическими ошибками являются: ошибки регистрации, методические и логические ошибки.

Ошибки регистрации возникают вследствие неправильного установления фактов в процессе наблюдения или неправильной их записи. Они могут быть случайными и систематическими. Случайные (в том числе арифметические) могут быть допущены регистраторами при заполнении бланков (или даже опрашиваемыми), поэтому **всегда требуется перепроверка данных/вычислений при получении неожиданных результатах.**

Систематические ошибки возникают вследствие плохой юстировки прибора, неоднозначности инструкции,

недостаточной унификацией методов и т.д., они могут существенно исказить результат исследования.

Методические ошибки: неправильное определение единиц наблюдения, нарушение случайности отбора, неправильная группировка данных, проведение исследования в качественно неоднородных группах, смешение экстенсивных и интенсивных показателей, не использование метода стандартизации при анализе разного состава по признакам (полу, возрасту, нозологии заболеваний и т.д.), недостаточность числа наблюдений.

Логические ошибки – нарушение принципа единства исторического и логического.

Характеристика отдельных (особых) видов исследований

Регистровые исследования позволяют отслеживать и оценивать ведение реального пациента в условиях существующей клинической практики и, тем самым, получать клиническую информацию, отвечающую современным запросам здравоохранения, в частности, уточнять показатели заболеваемости, смертности, инвалидизации, возрастные, половые, этнические особенности заболевания в регионе и государстве в целом, сопоставлять диагностическую и лечебную тактику между медицинскими учреждениями, регионами, государствами, давать оценку потребности здравоохранения в ресурсах и полноту их использования. Регистры дают возможность уточнять критерии диагностики заболевания, отражают особенности заболевания и его лечения в определённый момент времени. Повторные регистры являются простым способом оценить изменение различных параметров заболевания и его лечения во времени.

Одним из весомых преимуществ регистров является возможность отслеживать и анализировать самую твердую из всех конечных точек – смертность (за счет включения большого количества пациентов и переменных сроков наблюдения).

В настоящее время в мире проводится огромное количество регистров, не осталось практически ни одной области медицины, в которой не проводились бы подобные исследования.

Несмотря на высокую распространенность регистров и достаточно большой накопленный опыт по их проведению, в

настоящее время в современной науке отсутствует единое общепринятое определение регистров. В 1974 году Е.М. Брук в публикациях Всемирной организации здравоохранения изложил определение регистра в информационной системе здравоохранения, как «набора документов, содержащих единообразную информацию об отдельных лицах, методично и в полном объеме собранную с заранее определенной целью». Одним из наиболее точных и современных определений регистра является следующее: регистр – это организованная система, которая использует наблюдательные методы исследования для сбора единообразных данных (клинических и др.) о пациентах, имеющих конкретные заболевания, находящихся в определенном клиническом состоянии или получающих/получивших конкретное лечение, и которая служит predetermined научной, клинической или организационно-методической цели.

Общепринятой классификации регистров в настоящее время также не существует. В зависимости от признака, по которому формируется группа исследования, выделяют: регистры пациентов или заболеваний (моно - и полинозологические), регистры применения лекарственных препаратов и медицинских устройств, регистры оказания медицинской помощи (диагностических и лечебных вмешательств), регистры лечебно-профилактических учреждений, а также особые виды регистров.

Предметом изучения в этих регистровых исследованиях являются естественное течение заболевания, факторы, влияющие на течение и исходы заболевания, эффективность и безопасность, а также рентабельность методов лечения, качество медицинской помощи и его динамика, объемы ресурсов здравоохранения.

По уровню проведения регистры делятся на внутрибольничные, местные (городские, областные), национальные, международные.

Создание регистров и последующая интерпретация полученных в них данных должны подчиняться достаточно жестким требованиям. Дизайн регистра планируется в зависимости от поставленных целей и решаемых задач. Набор показателей, по которым происходит включение в регистр, для каждого пациента должен быть однотипным; включение в регистр должно быть сплошным (оптимально – 100%),

допускается включение каждого второго, пятого, десятого пациента, и не должно зависеть от желания/нежелания исследователя или пациента. Таким образом, при соответствии пациента критериям включения, для него практически в 100% случаев отсутствуют критерии исключения. Включение в регистр должно ограничиваться территориальными и временными рамками.

Необходимо помнить, что в ходе регистра можно получить чрезвычайно важные, но не в достаточной мере надежные выводы о лечебной эффективности препаратов, частоте и причинах исходов. Это происходит потому, что оценка исходов заболевания и эффективности назначаемой терапии происходит в условиях реальной клинической практики, поэтому исследователи имеют относительно невысокое качество получаемых данных и необычайно большое число возможных сторонних воздействий, влияющих на исходы заболевания, эффективность лекарственных препаратов. Эти недостатки регистров в большой мере могут нивелироваться с помощью математических подходов.

Основным источником информации для регистров является медицинская документация: амбулаторные карты, истории болезни, медицинские отчеты, базы данных специализированных учреждений, отчеты о рождаемости и смертности, данные переписи, уже существующие регистры. Это, так называемые, вторичные данные, собранные с целями, не связанными с регистром, и впоследствии структурированные по отношению к нему. Информация, указанная в источниках данных должна отвечать следующим требованиям: быть релевантной (отражающей реальность), валидной (достоверной), практически применимой.

В некоторых случаях данных содержащихся в первичной медицинской документации недостаточно и в рамках регистрового исследования используется информация, получаемая при проведении регистра непосредственно исследователем (измеренный исследователем вес, рост, снятая электрокардиограмма, заполненная пациентом анкета). Такие данные, получаемые только в проспективных регистрах, называются первичными. Особое значение они имеют при

изучении эффективности лекарственной терапии и приверженности пациентов к лечению.

При этом регистры необходимо отличать от огромных баз, данных (big data). Являясь видом клинического исследования, регистр, в отличие от базы данных, имеет определенные цели, задачи, выполняется в соответствии с ранее разработанным протоколом исследования. Более того, протоколы и материалы для пациентов в наблюдательных исследованиях должны подаваться на рассмотрение и утверждение этическими комитетами.

Существует еще одна область исследований, которая тоже довольно широко охватывает людей в качестве ее участников. Это так называемые эпидемиологические исследования, изучающие распространенность состояний или событий, связанных со здоровьем, детерминанты этих состояний и событий, в специально определенных популяциях для управления и контроля за проблемами здоровья. Грамотно спланированные эпидемиологические исследования позволяют выявлять факторы, способствующие возникновению и прогрессированию заболеваний, оценивать количественный вклад этих факторов риска в развитие заболеваний и их дальнейшее течение, стратифицировать популяцию по степени риска и определять прогноз, мониторировать уровень факторов риска и оценивать эффективность профилактических программ, не дожидаясь изменений заболеваемости или смертности (конечных точек), планировать клинические исследования, формулировать и проверять гипотезы.

Проведение эпидемиологических исследований – это практически постановка диагноза на популяционном уровне.

Зачастую любое масштабное исследование приравнивают к эпидемиологическому, но это не так. **Не всегда массовые обследования являются эпидемиологическими, не все эпидемиологические исследования должны быть массовыми.**

Методы эпидемиологического исследования - это, прежде всего, все те методы, которые изучают закономерности возникновения и распространения инфекционных и неинфекционных болезней среди населения, основанные на применении статистических показателей и величин.

Как и любые другие исследования, эпидемиологические исследования должны соответствовать минимальным требованиям, предъявляемым к данному типу исследований:

- анализируемая выборка должна быть случайная и репрезентативная;
- отклик обследуемой популяции должен быть не менее 70%;
- методы обследования должны быть четко определены и стандартизованы;
- анализ полученных результатов должен проводиться по единой заранее определенной методологии, лучше в одном центре и независимыми экспертами.

Опыт научной работы кафедры госпитальной терапии

Приоритетными работами кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы явились исследования по клинико-функциональному мониторингу заболеваний внутренних органов у ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции, рациональному фармацевтическому менеджменту (совместный российско-американский проект), эпидемиологии заболеваний внутренних органов, их факторов риска, качеству оказания медицинской помощи населению (международные регистры по инфаркту миокарда, фибрилляции предсердий), отечественные регистровые исследования ЭПОХА (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России), РЕЗОНАНС (Российское многоцентровое эпидемиологическое исследование Заболеваемости, смертности, качества диагностики и лечения острых форм ишемической болезни сердца), МЕРИДИАН-РО (Эпидемиологическое исследование состояния здоровья и поведенческих факторов риска у населения Рязанской области), РЕКВАЗА (Регистр Кардиоваскулярных Заболеваний), РЕГАТА (Регистра пациентов, перенесших инфаркт миокарда), регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН), Оракул-РФ (Российская Федерация), регистры по изучению дилатационной и гипертрофической кардиомиопатий, исследования по изучению новых методов диагностики и лечения заболеваний терапевтического профиля, в

том числе апробации новых лекарственных препаратов. Сотрудники кафедры активно участвуют в крупнейших российских и международных научно-исследовательских проектах. Результаты исследований, проводимых на кафедре госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, неоднократно докладывались на международных профессиональных конгрессах, съездах, конференциях. В 2012–2020 гг. сотрудники кафедры выступали с докладами на крупных научных конгрессах в Дубае, Париже, Амстердаме, Афинах, Барселоне, Мюнхене, Лиссабоне, Лондоне, Милане и других городах.

За последние 30 лет сотрудниками кафедры опубликовано более 900 научных трудов, 17 монографий, получено 10 авторских свидетельств, патентов на изобретение, выпущено 23 учебных пособия, написаны главы в руководствах и справочниках федерального уровня.

С 1995 года защищено 50 диссертационных работ, из которых 5 – докторские диссертации.

По инициативе, под руководством и при участии сотрудников кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы в Рязани проведены многочисленные конференции Всероссийского и межрегионального уровней: первая Всероссийская конференция по артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности (1998), съезд ревматологов России (2001), четыре съезда кардиологов и терапевтов Центрального федерального округа России (2003, 2006, 2008, 2019), две межрегиональные научно-практические конференции Российского научного медицинского общества терапевтов (2011, 2015), Всероссийская конференция «Кардиология в 21 веке: традиции и инновации» и 4-й международный форум молодых кардиологов Российского кардиологического общества (2016), региональный конгресс Российского кардиологического общества в городе Рязани (2022).

Сотрудники кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы являются членами редакционных коллегий 18 медицинских журналов, в том числе таких журналов, как «Российский медико-биологический вестник имени И.П. Павлова», «Научно-практическая ревматология»,

«Клиницист», «Архив внутренней медицины», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Системные гипертензии», «MEDICUM кардиология», «Болезни сердца и сосудов», «Кардиология».

Выпускники кафедры трудятся и продолжают успешно заниматься научной и практической деятельностью не только в Рязанском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова, (трое из них возглавляют терапевтические кафедры профессор Филиппов Е.В, доцент Смирнова Е.А., доцент Шатрова Н.В.), но и в Москве, и во многих других регионах Российской Федерации, а также за рубежом.

Таким образом, научные достижения в медицине и в, частности, в кардиологии, позволили получить значительные результаты в улучшении эффективности лечения многих кардиологических заболеваний и синдромов, а в случаях лечения смертельно опасных состояний улучшить прогноз и уменьшить летальность. Поэтому стартовое преподавание научных исследований в медицинском ВУЗе, закладывает основу применения будущему врачу методов лечения заболеваний с позиций доказательной медицины и клинических рекомендаций.

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В
АНТИГИПЕРТЕНЗИОЛОГИИ. ВАЖНЕЙШИЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ВКЛАД В
СОВРЕМЕННУЮ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СОГЛАСНО
КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ. ПОНЯТИЕ О
ЦЕЛЯХ ЛЕЧЕНИЯ (УЛУЧШЕНИЕ ПРОГНОЗА,
КАЧЕСТВА ЖИЗНИ)**

(доц. Буданова И.В.)

Актуальность, эпидемиология

Несмотря на все усилия медицинского сообщества, АГ остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Это самое распространенное неинфекционное заболевание в мире (на уровне 30-45%), являющееся основной причиной для критических поражений СС системы, почек и головного мозга. По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (15300 участников в возрасте 25-64 лет) распространенность АГ в России составляет 44%. В российской популяции среди мужчин (25–65 лет) АГ встречалась чаще (до 47% в некоторых регионах), чем у женщин (40%). Распространенность заболевания увеличивается с возрастом, достигая более 60% у лиц старше 60 лет. По данным зарубежных исследований, число больных АГ в мире на 2015 г. составляло более 1 млрд человек. По прогнозам, к 2025 году число пациентов АГ должно увеличиться и достичь уже 1,5 миллиардов человек. Трудно назвать другую патологию с таким же широким распространением.

В настоящее время общепризнанно, что АГ является важнейшим фактором риска основных ССЗ – ИМ, ИБС, ХСН, цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных ХБП заболеваний. Именно АГ предшествует развитию этих заболеваний. Она занимает одно из лидирующих мест среди основных факторов, определяющих общую смертность в мире, ответственна за развитие преждевременной смерти, почти 10 миллионов смертей и более 200 миллионов случаев

инвалидности. Наибольшее число смертей в течение года, связанных с повышенным АД, возникают вследствие ИБС, ишемических и геморрагических инсультов. Появляется все больше данных, свидетельствующих о взаимосвязи АГ и фибрилляции предсердий, когнитивной дисфункции, деменции.

Поэтому ВОЗ определяет борьбу с этим заболеванием среди самых приоритетных направлений в снижении глобальной заболеваемости и смертности. Неуклонный рост распространенности АГ и ассоциированных с ней ССЗ диктует необходимость новых подходов к диагностике и лечению.

2018 г. ознаменовался всплеском интереса к проблеме АГ. Большой интерес был связан, с одной стороны, с глобальной значимостью заболевания для здравоохранения, а с другой – большим количеством нерешенных вопросов с момента последней публикации (2013 г.) рекомендаций ЕОК и требующих ответа. Уменьшение мировой распространенности АГ на 25% – компонент глобальной программы снижения преждевременной смертности от ССЗ, одной из ключевых целей, намеченных ВОЗ к 2025 г. Стало очевидным, что для достижения этой значимой цели необходимы **четкие рекомендации по диагностике АГ, стратегиям антигипертензивной терапии (АГТ) и целевым значениям АД.** Это привело к созданию новых рекомендаций ЕОК/Европейского общества по АГ (ESC/ESH, 2018 г.). В этом документе подчеркивается актуальность и значимость проблемы. Несмотря на достигнутый прогресс в понимании заболевания, его эпидемиологии, патофизиологии, рисков, связанных с ним, наличие огромной доказательной базы, подтверждающей важность снижения АД для уменьшения заболеваемости, смертности, контроль АД остается неадекватным во всем мире. Разработано много проверенных, высокоэффективных, хорошо переносимых мероприятий, направленных на изменение ОЖ и применение лекарственных препаратов, которые могут обеспечить снижение АД. Имеется большой арсенал антигипертензивных препаратов с доказанной эффективностью, но частота контроля АГ в мире остается крайне низкой и составляет не более 14%. Имеется большой разрыв между возможностями АГТ и практикой повседневной жизни. Не

достижение контроля АД сопровождается персистированием повышенного ССР и высокими показателями смертности.

Важно понимать, что именно АГ остается основной и **модифицируемой причиной** СС и общей смертности во всем мире.

Существует настоятельная необходимость: более активно выявлять и лечить больных АГ, повышать эффективность проводимой терапии, улучшать показатели контроля АД **с помощью простых и эффективных терапевтических стратегий**. Эти стратегии были представлены в рекомендациях по лечению АГ ESC/ESH, 2018 г, на основе которых в 2020 году вышли отечественные клинические рекомендации МЗ РФ «Артериальная гипертензия у взрослых». В декабре 2018 года в России был утвержден Федеральный проект «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в рамках национального проекта «Здоровье», сроком реализации которого должен стать 2024 год. Одними из основных направлений проекта являются профилактика и лечение АГ, внедрение КР документа «Артериальная гипертензия у взрослых» МЗ РФ в клиническую практику. Рекомендации были разработаны на основе результатов крупнейших эпидемиологических, РКО и мета-анализов. Рекомендации суммируют, оценивают существующую доказательную базу для того, чтобы помочь, облегчить практикующему врачу **выбор оптимальной терапевтической стратегии** для определенного пациента с заболеванием на основе современных доказанных достижений медицинской науки. В последних рекомендациях были обобщены и изложены основные принципы лечения пациентов с АГ в целом и в особых клинических ситуациях. Окончательное решение о лечении принимает врач с учетом индивидуальных особенностей, механизмов развития и течения заболевания у пациента. Национальные рекомендации разработаны на основе рекомендаций ЕОК, но с учетом национальных особенностей обследования, лечения, доступности медицинской помощи. В этих рекомендациях одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК уровнем достоверности доказательств, с уровнем убедительности

рекомендаций. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций.

Опубликованные за последние несколько лет результаты крупных исследований, мета-анализов, отвечающие на вопросы об эффективности различных классов антигипертензивных препаратов относительно СС исходов, пороговом уровне АД для начала терапии, целевых уровнях АД, оптимальных для реализации преимуществ АГТ, **существенно изменили взгляды на ведение пациентов с АГ.** Это послужило поводом к публикации крупнейшими кардиологическими обществами обновленных рекомендаций по АГ в 2018 г.

Практика, основанная на принципах доказательной медицины, подразумевает сознательное, точное и разумное использование наиболее веских доказательств эффективности при выборе тактики лечения конкретного больного. Практика доказательной медицины подразумевает сочетание клинического опыта врача с поиском и применением наиболее обоснованных доказательств эффективности тактики лечения, при которых учитывают мнения и предпочтения самого больного.

Способность к выбору наиболее сильных доказательств эффективности определенного вмешательства в конкретной клинической ситуации становится неотъемлемой частью врачебной культуры, которая играет не меньшую роль в обеспечении успешной врачебной деятельности, чем владение навыками физикального обследования больного и трактовки результатов инструментальных и лабораторных методов обследования.

Одним из новых ключевых положений в пересмотренных Европейских рекомендациях стало более широкое применение измерения АД как амбулаторно в виде СМАД, так и в особенности на дому в виде самоконтроля АД, поскольку это позволяет повысить точность диагностики как АГ в целом, так и АГ «белого халата» и маскированной АГ, а также оценить уровень контроля АД на фоне АГТ. Акцентируется внимание **на правильном измерении АД** как залого успеха лечения пациентов с АГ. «Реактивность» изменения АД на приеме у врача

может приводить к гипердиагностике феномена «гипертонии белого халата».

Точность измерения АД, а, соответственно, диагностика АГ, определение ее степени тяжести зависят от соблюдения правил по измерению АД. Согласно отечественным рекомендациям, клиническое измерение АД имеет наибольшую доказательную базу для диагностики АГ и оценки эффективности АГТ. Определение АД, измеренного вне медицинского учреждения (СМАД или ДМАД) для постановки диагноза или контроля эффективности АГТ рекомендуется в ряде клинических ситуаций, указанных в табл. 4.1. Результаты СМАД и ДМАД могут помочь в диагностике АГ, но не заменяют повторные измерения АД в лечебном учреждении.

В европейских рекомендациях самоконтроль и СМАД впервые получили сходный класс доказательств (I) наравне с клиническим, но только для подтверждения диагноза при учете удобства в логистике и надежности полученных данных.

Гипертония белого халата — форма АГ, при которой повышение АД ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт.ст. отмечается только на приеме у врача, а при измерении АД методом ДМАД и/или СМАД показатели АД — в пределах нормальных значений.

Маскированная (скрытая) АГ — форма гипертонии, особенностью которой являются нормальные показатели клинического АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) и повышенные — по данным СМАД и/или ДМАД.

Остался без изменений клинический уровень АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст., при котором следует диагностировать АГ. Остались без изменений и пограничные значения для внеофисного АД. Пороговые уровни повышения АД ≥ 140 и/или 90 мм рт.ст. определены в результате эпидемиологических и РКИ, продемонстрировавших связь с повышением ССР и целесообразность лечения, направленного на снижение АД ниже этих показателей. Следует обратить внимание, что критерии диагностики АГ по результатам клинического измерения АД, СМАД и ДМАД отличаются (табл.4.2.)

Клинические показания для ДМАД и СМАД

<p>Состояния, при которых наиболее часто встречается гипертензия «белого халата», в том числе:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● АГ 1-й степени по данным АД, измеренного в медицинском учреждении; ● Выраженное повышение АД, измеренного в медицинском учреждении, без признаков ПОМ.
<p>Состояния, при которых наиболее часто встречается маскированная гипертензия, в том числе:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Высокое нормальное АД, измеренное в медицинском учреждении; ● Нормальное АД, измеренное в медицинском учреждении, у пациентов с ПОМ и высоким общим ССР.
<p>Постуральная и постпрандиальная гипотензия у пациентов, получающих или не получающих лечение.</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Обследование по поводу резистентной АГ; ● Оценка контроля АД, особенно при лечении пациентов высокого риска; ● Чрезмерное повышение АД при физической нагрузке.
<p>При наличии значимой вариабельности АД, измеренного в медицинском учреждении.</p>
<p>Для оценки симптомов возможной гипотензии на фоне лечения.</p>
<p>Специфические показания для СМАД: оценка ночного АД и суточного индекса (например, при подозрении на ночную гипертензию, в том числе, при синдроме ночного апноэ, ХБП, гипертензии эндокринной этиологии или автономной дисфункции).</p>

Уточнена процедура измерения АД на очном приеме. На каждом визите должно быть проведено не менее двух измерений АД с интервалом в 1-2 мин и еще одно дополнительное измерение при разнице между первыми двумя более 10 мм рт.ст. Уровень АД — это среднее из последних двух измерений. Необходимо измерить АД через 1 и 3 мин после вставания из положения сидя всем пациентам при первом посещении для исключения ортостатической гипотензии.

Таблица 4.2.

**Диагностика АГ в зависимости от метода измерения АД:
измеренного в медицинском учреждении, СМАД или ДМАД**

Категория	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
АД, измеренное в медицинском учреждении	≥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 часа	≥130	и/или	≥80
Среднее при домашних измерениях	≥135	и/или	≥85

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. Рекомендуется проводить измерения АД в медицинском учреждении на обеих руках во время первого визита пациента для выявления возможного атеросклеротического поражения артерий, ассоциированного с более высоким СС риском. При разнице показателей АД более 15 мм рт.ст. в дальнейшем рекомендуется проводить измерения АД на руке с более высоким АД.

У всех пациентов при постановке диагноза АГ в медицинском учреждении, за исключением тяжелой АГ 3-й степени, особенно у лиц категории высокого риска, необходимо два измерения АД на двух разных визитах.

Диагностика АГ включает следующие этапы:

- выяснение жалоб и сбор анамнеза;
- повторные измерения АД;
- объективное обследование; лабораторно-инструментальные методы исследования: рутинные на первом этапе и сложные — на втором этапе обследования (по показаниям);

- исключение вторичных (симптоматических) АГ при необходимости;
- оценка общего сердечно-сосудистого риска.

Классификация АГ

Всем пациентам при измерении уровня АД в медицинском учреждении рекомендуется классифицировать его на оптимальное, нормальное, высокое нормальное АД или АГ 1–3-й степени у нелеченных пациентов (табл.4.3.).

Если значения САД и ДАД попадают в разные категории, то степень АГ оценивается по более высокой категории.

Выделение 3 стадий АГ основано на наличии ПОМ, АКС, СД и ХБП.

Выделяют 4 категории риска СС осложнений: низкий (риск 1), умеренный (риск 2), высокий (риск 3) и очень высокий (риск 4) на основании уровня АД, наличия ФР, ПОМ, АКС, СД. (табл.4.4.) Наиболее значимым является определение категории риска у пациентов с гипертонической болезнью I и II стадий.

Скрининг АГ стоит проводить каждые 5 лет при оптимальном АД, с более короткими промежутками для лиц с нормальным (каждые 3 года) и высоким нормальным АД (ежегодно).

Таблица 4.3.

Классификация АД, измеренного в медицинском учреждении, и определение степеней гипертензии

Категория	САД (мм рт. ст.)		ДАД (мм рт. ст.)
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ 1-й степени	140–159	и/или	90–99
АГ 2-й степени	160–179	и/или	100–109
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110
Изолированная систолическая гипертензия	≥140	и	<90

Одной из важнейших особенностей рекомендаций 2018 г. является ориентир антигипертензивных стратегий на глобальный СС риск, оценка которого проводится с учетом анамнеза ССЗ, наличия СД, ПОМ и расчета риска по шкале SCORE. Шкала SCORE — по-прежнему база стратификации риска неосложненной АГ.

В мета-анализе 11 исследований и 26 рандомизированных групп (67475 участников) было показано, что наибольшее снижение абсолютных значений риска при понижении АД наблюдалось в группах с более высоким исходным риском. Таким образом, интенсивное снижение АД у пациентов с наиболее высоким ССР позволяет предотвратить больше неблагоприятных событий, снизить количество пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного события, и увеличить продолжительность жизни с хорошим качеством.

Таблица 4.4.

Стратификация риска у больных с АГ: Европейские рекомендации, 2018 г.

Стадия ГБ	ФР, ПОМ или заболевание	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 I	Нет других ФР	Низкий риск (риск 1)	Низкий риск (риск 1)	Умеренный риск (риск 2)	Высокий риск (риск 3)
	1-2 ФР	Низкий риск (риск 1)	Умеренный риск (риск 2)	Умеренный/высокий риск	Высокий риск (риск 3)
	≥ 3 ФР	Низкий/умеренный риск	Умеренный/высокий риск	Высокий риск (риск 3)	Высокий риск (риск 3)
Стадия II	ПОМ, ХБП СЗ или СД без поражения органов	Умеренный/высокий риск	Высокий риск (риск 3)	Высокий риск (риск 3)	Высокий/очень высокий риск
Стадия III	АКС - ССЗ, ХБП С4-5 или СД с поражением органов	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)	Очень высокий риск (риск 4)

В новых рекомендациях впервые введен термин «гипертоническая болезнь» – ГБ (hypertension disease), представлена ее трехстадийная классификация, практически

полностью совпадающая с терминологией, принятой в Российской Федерации. Так, согласно мнению европейских экспертов, ГБ I стадии характеризуется отсутствием ПОМ, опосредованное гипертензией и ассоциированных клинических состояний, но у пациента могут иметь место ФР. ГБ II стадии определяется наличием ПОМ, опосредованное гипертензией, ХБП III стадии или СД без ПОМ. ГБ III стадии подразумевает присутствие у пациента ССЗ с клинической симптоматикой, ХБП IV стадии и выше или СД с ПОМ.

Факторы, которые определяют ССР и стадию заболевания при АГ, представлены в табл.4.5.

Таблица 4.5.

Факторы, определяющие СС риск и стадию заболевания у пациентов с АГ

Демографические характеристики и лабораторные параметры
Мужской пол
Возраст ≥ 55 лет у мужчин, ≥ 65 лет у женщин
Курение (в настоящем или прошлом)
Дислипидемия (принимается во внимание каждый из представленных показателей липидного обмена) ОХС $> 4,9$ ммоль/л и/или ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л и/или ХС ЛВП у мужчин — $< 1,0$ ммоль/л (40 мг/дл), у женщин — $< 1,2$ ммоль/л (46 мг/дл) Триглицериды $> 1,7$ ммоль/л
Гипергликемия натощак (глюкоза плазмы) Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–25 мг/дл) или нарушение толерантности к глюкозе
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,9 кг/м) или ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м)
Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и < 65 лет для женщин)
Мочевая кислота (≥ 360 мкмоль/л у женщин, ≥ 420 мкмоль/л у мужчин)
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 ударов в минуту)
Бессимптомное ПОМ
Артериальная жесткость: Пульсовое давление (у пожилых пациентов) ≥ 60 мм рт.ст.
Каротидная скорость пульсовой волны > 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 x мс или корнельский вольтажнй индекс >28 мм для мужчин и >20 мм для женщин);
ЭхоКГ признаки ГЛЖ (индекс массы ЛЖ (масса ЛЖ, г/рост, м) формула ASE для пациентов с избыточной массой тела и ожирением: для мужчин >50 г/м , для женщин >47 г/м ; индексация на площадь поверхности тела (масса ЛЖ/рост, м) для пациентов с нормальной массой тела: >115 г/м (мужчины) и > 95 г/м (женщины);
Альбуминурия 30–300 мг/24 ч или повышение отношения альбумин-креатинин (30–300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль) (предпочтительно в утренней порции мочи)
Умеренная ХБП с СКФ >30–59 мл/мин/1,73 м
Лодыжечно-плечевой индекс <0,9
Выраженная ретинопатия: наличие кровоизлияний, экссудатов или отека соска
Диагностированные СС или почечные заболевания:
Цереброваскулярные заболевания: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, ТИА
ИБС: инфаркт миокарда, стенокардия, реваскуляризация миокарда (методом чрескожного коронарного вмешательства или аортокоронарного шунтирования)
Наличие атероматозных бляшек при визуализации (стеноз ≥50%)
СН, в том числе СН с сохраненной ФВ
Заболевание периферических артерий
ФП
Тяжелая ХБП с СКФ <30 мл/мин/1,73 м
СД
Глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л при двух измерениях подряд и/или HbA1c ≥ 6,5% и/или
Глюкоза плазмы после нагрузки ≥11,1 ммоль/л и/или
Глюкоза плазмы при случайном определении ≥11,1 ммоль/л

В новые рекомендации были добавлены ФР, как касающиеся образа жизни (курение в прошлом, избыточная масса тела, раннее наступление менопаузы, сидячий образ жизни, тахикардия > 80 уд/мин в покое), так и лабораторные (мочевая кислота). В перечень ФР у пациентов с АГ была добавлена гиперурикемия, но не были указаны пороговые/целевые значения уровня мочевой кислоты. В отечественных рекомендациях пороговый уровень мочевой кислоты уже был включен. Подчеркивается необходимость включения оценки уровня мочевой кислоты в крови в скрининговое обследование при АГ.

В последних Европейских рекомендациях в ФР включен СД и исключены прочие нарушения углеводного обмена: нарушение гликемии натощак и нарушение толерантности к глюкозе. В отечественных рекомендациях данные ФР сохранены. Наличие СД переносит пациента сразу в категорию высокого или очень высокого риска.

В ФР также вошло значение частоты сердечных сокращений более 80 уд/мин, и оно служит именно ФР, но не целевым показателем, к которому необходимо стремиться на фоне АГТ. Учет частоты сердечных сокращений, вероятно, связан с тем, что данный параметр напрямую ассоциируется с ССЗ, частотой фатальных ССО, а также отражает гиперактивацию симпатической нервной системы, которая помимо непосредственного повышения АД, как известно, сопровождается различными негативными системными эффектами (ремоделирование сосудистого русла и миокарда, рост внутриклубочкового давления нефрона, потенцирование воспаления, инсулинорезистентности и атеросклероза). К новым факторам также отнесены семейный анамнез раннего дебюта АГ, ранняя менопауза, сидячий образ жизни, психосоциальные и социально-экономические факторы. Однако в рекомендациях отсутствуют критерии для выявления данных ФР, в связи с чем при диагностике их у пациента врач может столкнуться с закономерными трудностями.

В категорию АГ-модифицируемых ПОМ переведены серьезное снижение СКФ <30 мл/мин/1,73м² и/или протеинурия более 300 мг/сут и прогрессирующая ретинопатия.

В новых рекомендациях внесены изменения в алгоритм эхокардиографического определения наличия гипертрофии миокарда ЛЖ. Ее выявление базируется на расчете ИММЛЖ. Однако в отличие от предыдущей версии рекомендаций, где приоритетным методом вычисления ИММЛЖ являлась формула Американского эхокардиографического общества, в которой индексирование выполняется по площади поверхности тела, в пересмотре 2018 г. данный алгоритм указан в качестве предпочтительного у лиц с нормальной массой тела. Для пациентов же с ожирением предполагается использование индексирования по величине роста, возведенной в степень 2,7.

Следует отметить, что для диагностики поражения артериального русла не потеряли своей актуальности – СРПВ (свыше 10 м/с) и, преимущественно для пожилых лиц, пульсовое АД (60 мм рт.ст. и более). В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2018 г. оба данных параметра присутствуют в качестве эталонных маркеров повышенной жесткости сосудов на фоне АГ. Повышение жесткости артерий на сегодняшний день признано существенным ФР ССО. В частности, увеличение ригидности стенок сонных артерий является независимым предиктором инсульта, ИМ и сосудистой деменции, жесткость аорты ассоциируется с повышенным риском фатального инсульта, а также сердечно-сосудистой и общей смертностью. Увеличение жесткости сосудов при АГ опосредуется атеро- и артериосклерозом, что, в свою очередь, способствует аугментации повреждающего действия САД, снижению коронарной перфузии на фоне уменьшения ДАД и тем самым является одним из триггеров в каскаде событий, приводящих в итоге к ХСН. Помимо этого, важно упомянуть о высокой прогностической значимости каротидно-феморальной СРПВ, на сегодняшний день «золотого стандарта» определения повышенной ригидности артерий – этот показатель ассоциируется с общей и СС смертностью, причем независимо от возраста и наличия в анамнезе ССЗ.

Среди нововведений — ФП, диагностированная атеросклеротическая бляшка $\geq 50\%$, которые стоит рассматривать как явные ССЗ, ассоциированные с АГ. На сегодняшний день считается, что ФП возникает на фоне процессов ремоделирования в «гипертоническом сердце», затрагивающих миокард как ЛЖ, так и левого предсердия. Имеющаяся соединительнотканная перестройка кардиомиоцитов и кардиального интерстиция, ведет к изменению геометрии камер сердца, снижению

коронарного резерва и электрической нестабильности миокарда.

Толщина комплекса интима-медиа исключена из стратификации риска, что обусловлено его низкой прогностической значимостью, слабой воспроизводимостью и недостаточно чувствительной способностью изменяться в ответ на АГТ.

Пороговые значения АД для начала АГТ

Подход к определению порогового АД для начала терапии прошел большой путь от ДАД ≥ 105 мм рт.ст. (JNC 1, 1977 г.) и САД ≥ 160 мм рт.ст. (JNC 3, 1984 г.) до 140 и 90 мм рт.ст. для большинства пациентов в 2018 г. В рекомендациях ESC/ESH пороговый уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. необходимо рассматривать у большинства пациентов с АГ, принимая во внимание возраст (моложе или старше 80 лет). 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.

Рекомендация по снижению порогового АД для начала терапии подкреплена значительной доказательной базой: в мета-анализах С. Thomopoulos и соавт. (32 рандомизированных клинических исследования [РКИ], n=104359), М. Brunstrom с соавт. (74 РКИ, n=306273) показано, что АГТ приводит к значимому снижению риска неблагоприятных СС исходов при любом пороговом уровне АД и у пациентов низкого или среднего риска с АГ 1 степени. В мета-анализе С. Thomopoulos назначение АГТ ассоциировалось со снижением риска инсульта на **67%**, коронарных событий – на **32%**, общей смерти – на **47%**. Там же отмечена статистически значимая тенденция к более выраженному снижению абсолютного риска при более низком пороговом уровне САД. Снижение риска инсульта и смерти при назначении АГТ пациентам с АГ 1-й степени продемонстрировано и в анализе J. Sundstrom с соавт. (данные

базы ВРЛТТС, n=15266). Эффективность низкодозовой АГТ в отношении снижения риска АГ у пациентов с САД 130-139 мм рт.ст. была показана в исследованиях TROPHY (772 пациента с высоким нормальным АД, назначение кандесартана), PHARAO (1008 пациентов с высоким нормальным АД, назначение рамиприла), PREVER-Prevention (730 пациентов с предгипертонией, назначение хлорталидона/амилорида).

Новая доказательная база, касающаяся целевых уровней САД и ДАД

Особенностью обновленных рекомендаций является стратегия **интенсивного снижения АД** в результате лечения. Одним из важнейших положений рекомендаций по АГ стало появление целевых диапазонов и нижних границ АД на фоне применения АГТ, исходя из возраста пациента и коморбидной патологии, а также существенный акцент на соблюдение приверженности больного назначенному лечению.

Понижение целевого значения АД стало следствием результатов крупных мета-анализов, а также данных исследований ONTARGET, TRANSCEND, VALUE. Следует отметить, что многие из указанных мета-анализов учитывали результаты, полученные в исследовании SPRINT, которое продемонстрировало доказательства эффективности более жесткого контроля АД в отношении неблагоприятных СС исходов и общей смертности, в том числе, среди пациентов старше 75 лет, даже с синдромом старческой астении. Наибольшее количество дискуссий вызвало применявшееся в исследовании SPRINT измерение клинического АД в отсутствие медицинского персонала (метод, ранее не использовавшийся ни в одном аналогичном исследовании). Несмотря на недостатки, исследование SPRINT – первое РКИ высокой статистической мощности с жесткими конечными точками, доказавшее преимущества интенсивного снижения АД и открывшее перспективы для дальнейшей научной работы.

Исследование SPRINT

Для уточнения целевых уровней АД и их связи с сердечно-сосудистыми событиями было проведено данное исследование.

В него путем рандомизации включили 9361 больного высокого ССР с систолическим АД более 130 мм рт.ст. без сахарного диабета и инсульта в анамнезе. Пациентов разделили на две группы: в 1-й - САД путем интенсивной терапии снижали до значений САД < 120 мм рт.ст., а в 2-й – на фоне стандартной терапии добивались цифр САД < 140 мм рт.ст. В результате было показано, что количество больших сердечно-сосудистых событий в группе интенсивной терапии было на 25% меньше.

Эти данные однозначно свидетельствуют в пользу более интенсивной стратегии, направленной на снижение АД, у пациентов высокого риска.

Целевые значения клинического АД в зависимости от возраста пациента с АГ и сопутствующих заболеваний (СД, ХБП, ИБС, инсульт/ТИА) представлены в табл. 4.6. и 4.7.

Всем пациентам с АГ, получающим лечение, независимо от возраста и степени риска, рекомендуется в качестве первого целевого уровня снижать АД до значений <140/90 мм рт.ст., а при условии хорошей переносимости — до целевого уровня 130/80 мм рт.ст. или ниже, в связи с доказанными преимуществами в плане снижения риска ССО.

Пациентам моложе 65 лет и без ХБП, получающих АГТ, рекомендуется снижать САД до значений 120–130 мм рт.ст., в связи с доказанным влиянием вмешательства на ССР.

Пациентам 65 лет и старше без старческой астении, получающим АГТ, вне зависимости от уровня ССР и наличия ССЗ рекомендуется снижать САД до целевых значений 130–139 мм рт.ст., при условии хорошей переносимости.

Всем пациентам с АГ вне зависимости от возраста, уровня риска и наличия сопутствующих заболеваний рекомендуется снижать ДАД до целевых значений 70–79 мм рт.ст.

Стали менее консервативными принципы снижения АД у пациентов старших возрастных групп, заключающиеся в уменьшении целевых значений АД для пожилых пациентов с акцентированием внимания на биологическом возрасте, а не хронологическом (т.е. учет прежде всего клинических показателей – «хрупкости», потребности в помощи от других лиц и переносимости АГТ).

Таблица 4.6.

Целевые показатели клинического АД при проведении АГТ в зависимости от возраста пациента с АГ и сопутствующих заболеваний

Возраст	Целевое значение САД (мм рт. ст.)					Целевое значение ДАД, измеренного в медицинском учреждении (мм рт. ст.)
	АГ	+СД	+ХБП	+ИБС	+Инсульт ^а /ТИА	
18–64 лет	<130 при переносимости Не <120	<130 при переносимости Не <120	<140 до 130 при переносимости	<130 при переносимости Не <120	<130 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 ДАД, Измеренного в Медицинском учреждении (мм рт. ст.)	70–79	70–79	70–79	70–79	70–79	

2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с АГ

Таблица 4.7.

Целевые показатели клинического АД при проведении АГТ с классом рекомендаций и уровнем доказательности

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется в качестве первого целевого уровня снизить АД до значений <140/90 мм рт.ст. у всех пациентов, а при условии хорошей переносимости терапии у большинства больных, получающих лечение, снизить АД до целевого уровня <130/80 мм рт.ст. или ниже.	I	A
Большинству пациентов моложе 65 лет, получающих антигипертензивную терапию, рекомендуется снизить САД до значений 120-129	I	A

мм рт.ст.с		
Пожилым пациентам (≥ 65 лет), получающим антигипертензивную терапию, рекомендуется: – Снизить САД до целевых значений 130-139 мм рт.ст.	I	A
-Тщательно мониторировать развитие нежелательных явлений.	I	C
– Такие целевые значения АД рекомендованы вне зависимости от уровня ССР и вне зависимости от наличия ССЗ.	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.	IIa	B

2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с АГ

Принципы лечения АГ

Основные цели лечения пациента с АГ:

- максимальное снижение риска развития СС осложнений и смерти от них;
- достижение целевых значений АД;
- предупреждение и замедление прогрессирования ПОМ;
- лечение АКС (ИБС, ХСН, ЦВБ, нефропатий и др.).

В последних рекомендациях имеется отдельный раздел по немедикаментозным методам снижения АД. Следует отметить, что последние версии рекомендаций, в первую очередь, нацелены на решение проблем, ассоциированных с АГ у молодых лиц, в связи с чем стратегии изменения образа жизни приобретают особое значение (табл. 4.8.).

Таблица 4.8.

Мероприятия по модификации ОЖ у пациентов с АГ или высоким нормальным АД

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется ограничение употребления соли до <5 г/сут.	I	A
Рекомендуется ограничение употребления алкоголя: – Менее 14 ед./нед. для мужчин. – Менее 8 ед./нед. для женщин.	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	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	I	A
Рекомендуются регулярные аэробные физические упражнения (не менее 30 мин динамических упражнений умеренной интенсивности 5-7 дней/нед.)	I	A
Рекомендуются прекращение курения, психологическая поддержка и выполнение программ по прекращению курения	I	B

Согласно обновленным Европейским рекомендациям по АГ инициировать медикаментозную АГТ необходимо у всех больных АГ 2–3-й степени вне зависимости от риска и у пациентов с АГ 1-й степени при высоком/очень высоком риске ССО с наличием ССЗ, ХБП и/или признаков поражения органов-мишеней, опосредованных гипертензией. У больных АГ 1-й степени и низким или умеренным риском применение АГП необходимо начинать при неэффективности в снижении АД мероприятий по изменению образа жизни в течение 3–6 мес. Отдельно представлены критерии начала АГТ у пациентов старших возрастных групп – прием АГП и модификация образа жизни показаны всем пожилым пациентам (даже в возрасте старше 80 лет) при САД 160 мм рт.ст. и выше, а также лицам в возрасте 65–79 лет при АГ 1-й степени и при условии хорошей переносимости лечения. Пациентам с ИБС и высоким нормальным уровнем АД (130–139/85–89 мм рт.ст.) лечение антигипертензивными препаратами стоит также назначать.

В новых Европейских рекомендациях помимо целевых уровней АД представлены особенности ведения пожилых пациентов с АГ:

- обязательная диагностика у пациентов старших возрастных групп синдрома старческой астении (синдрома «хрупкости») и определение степени независимости их от посторонней помощи;
- у всех пациентов пожилого возраста, особенно у очень пожилых или «хрупких» пациентов, необходимо особое внимание уделять возможному развитию ортостатической гипотензии, а также активно выявлять эпизоды гипотонии методом СМАД;
- если этого не требуется для лечения сопутствующих заболеваний, необходимо избегать применения петлевых диуретиков и α -адреноблокаторов, поскольку их применение ассоциировано с повышенным риском падений;
- следует чаще исследовать уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек и обнаружения возможного снижения скорости клубочковой фильтрации в результате снижения АД и перфузии почек.

В обновленных Европейских рекомендациях по АГ доминирующей стратегией медикаментозного контроля АД является назначение комбинированной АГТ уже на старте лечения у подавляющего большинства пациентов, причем в виде ФК (стратегия одной таблетки) с упрощенным алгоритмом выбора конкретных комбинаций классов АГП. Терапия комбинированными препаратами в фиксированных дозах — одно из главных нововведений рекомендаций, что говорит о достаточной доказательной базе. Данная терапия обоснована результатами мета-анализов и РКИ, свидетельствующих о более высокой эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией в связи с синергизмом действия компонентов, более быстрым достижением контроля АД и улучшением исходов, повышением приверженности к лечению, снижением терапевтической инертности врачей, а также безопасностью и хорошей переносимостью с низкой частотой прекращения терапии из-за побочных эффектов.

Алгоритм лекарственной терапии АГ

Алгоритм лекарственной терапии (рис.4.1.) был разработан с целью предоставления простых и практичных рекомендаций по лечению больных АГ (рис.4.1.).

Основные ключевые положения алгоритма лекарственной терапии при АГ:

- у большинства больных лечение следует начинать с назначения фиксированных комбинаций двух препаратов для улучшения скорости, эффективности и предсказуемости снижения АД;
- предпочтительными двойными комбинациями являются сочетание блокаторов РАС с БКК или диуретиком;
- комбинация ББ с диуретиком или любым другим препаратом из основных классов антигипертензивных средств представляет собой альтернативу при наличии специальных показаний к назначению ББ (стенокардия, перенесенный ИМ, СН или необходимость контроля частоты сердечного ритма);
- 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;

- если АД не контролируется на фоне приема фиксированной комбинации двух препаратов, следует использовать комбинацию трех препаратов (блокатора РАС, БКК и диуретика) в одной таблетке;

- добавить спиронолактон для лечения резистентной гипертензии при отсутствии противопоказаний;

- использовать другие классы антигипертензивных средств в редких клинических ситуациях, когда не удается достичь контроля АД с помощью вышеперечисленных методов терапии.

Этот алгоритм сфокусирован на пяти основных классах препаратов: ИАПФ, БРА, БКК, тиазидовых и тиазидоподобных диуретиках и ББ. При выборе лечения пациента с АГ необходимо следовать представленному алгоритму, если у больного нет противопоказаний к назначению указанных препаратов или сопутствующих заболеваний, или состояний, требующих модификации лечения

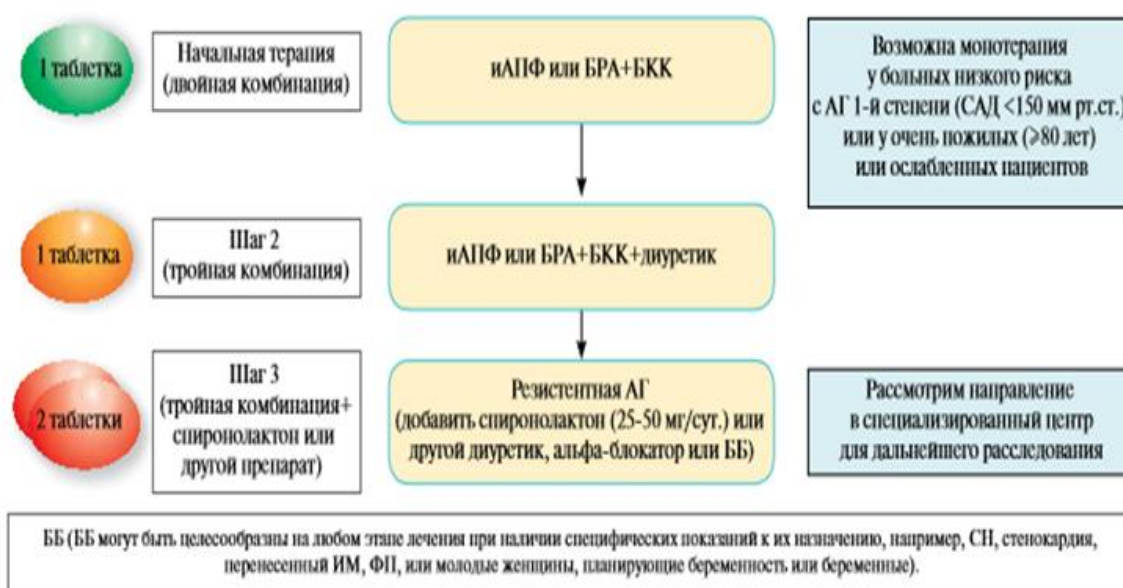


Рис. 4.1. Основная стратегия лекарственной терапии больных неосложненной АГ

Основой антигипертензивной терапии являются 5 классов антигипертензивных препаратов: ИАПФ, БРА, ББ, АК и диуретики (тиазидные — гидрохлортиазид, и тиазидоподобные — хлорталидон и индапамид). Доказали в РКИ свою

эффективность в отношении снижения АД и уменьшения числа ССС. РКИ свидетельствуют: общее влияние на СС исходы и смертность были одинаковы на фоне лечения всеми пятью классами препаратов.

Все основные классы АГП ИАПФ, БРА, диуретики, АК БАБ одинаково снижают АД. У каждого антигипертензивного препарата есть доказанные эффекты в определенных клинических ситуациях и свои противопоказания.

Другие классы препаратов в меньшей степени были изучены в РКИ или ассоциированы с большей частотой побочных явлений (например, альфа-адреноблокаторы, препараты центрального действия и АМР. Эти средства используются в дополнение к антигипертензивной терапии при недостаточном контроле АД на фоне применения основных классов. Многочисленные исследования показали, что монотерапия снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов.

Метаанализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата.

В истории «доказательной гипертензиологии» можно выделить три основных периода: 60-70-е годы — «золотой» период, давший полное представление о традиционных лекарственных препаратах, включая данные о влиянии на конечные точки диуретиков и β -адреноблокаторов; последующее 20-летие — «период застоя», когда, несмотря на активное клиническое применение, отсутствовали данные о влиянии на конечные точки ингибиторов АПФ, антагонистов кальция; в 1995 году наступил так называемый «период ренессанса», когда было начато порядка 40 крупных исследований, призванных ответить на самые актуальные вопросы клинической гипертензиологии.

Была продемонстрирована ценность для лечения изолированной систолической гипертензии пролонгированного дигидропиридинового антагониста кальция нисолдипина. В результате этот класс препаратов наряду с диуретиками отнесен к числу средств выбора для лечения АГ в пожилом возрасте. Для

лечения этой группы пациентов также эффективно использование лизиноприла. Этот препарат эффективен у тучных пациентов, что подтверждает исследование TROPHY, он также замедляет прогрессирование ретинопатии (исследования EUCLID). Данные исследования EUCLID также говорят том, что лизиноприл снижает уровень микроальбуминурии (в исследовании сравниваются лизиноприл и нифедипин). Исследование HOT продемонстрировало ценность и возможность достижения целевого АД, необходимость комбинированного режима применения гипотензивных препаратов и рациональность применения аспирина в низкой дозе у пациентов с нормализованным давлением для первичной профилактики ИБС. В исследованиях CAPPP, UKPDS LIVE STOP-HYPERTENSION 2 была подтверждена высокая клиническая ценность традиционных антигипертензивных препаратов по сравнению с новыми. Кроме того, было установлено следующее: высокая ценность ингибиторов АПФ для замедления прогрессирования осложнений АГ при сахарном диабете (CAPPP), первостепенная значимость нормализации АД (превышающая ценность нормогликемии) для предупреждения развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета (UKPDS); преимущества диуретика индапамида-ретард над ингибитором АПФ эналаприлом по регрессу гипертрофии левого желудочка (LIVE); целесообразность лечения АГ у лиц старческого возраста с применением всех основных классов антигипертензивных препаратов (STOP-HYPERTENSION 2).

Доказательные основы применения ИАПФ, БРА при лечении АГ

Теоретические основы применения ИАПФ и БРА при АГ включают результаты нескольких крупных РКИ, среди которых наибольшее значение для доказательной кардиологии имеют исследования: ALLHAT (Antihypertensive and LipidLowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), ASCOT-BPLA (AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm), LIFE (Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study), VALUE (Valsartan Antihypertensive Longterm Use Evaluation), CAPPP

(Captopril Prevention Project), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) и ANBP 2 (Second Australian National Blood Pressure study) (рис.4.2.).

Ни в одном из этих исследований в группе терапии ингибитором АПФ или БРА исследуемый препарат не применялся в виде монотерапии у всех больных. Напротив, у большинства больных он использовался в сочетании с другими антигипертензивными средствами, так что правильнее говорить не об оценке эффективности приема определенного ингибитора АПФ или БРА, а об оценке эффективности тактики, основанной на применении определенного препарата. Более того, в ходе выполнения исследования ASCOT-BPLA терапию начинали с приема антагониста кальция амлодипина, а в случае недостаточного эффекта к лечению добавляли периндоприл. Тем не менее в ходе выполнения исследования в соответствии с рандомизированным распределением в группы в среднем 50% больных получали комбинированную терапию амлодипином и периндоприлом (в том числе в сочетании с другими антигипертензивными препаратами) и 55% – комбинированное лечение ателололом и бендрофлуметиазидом (в том числе в сочетании с другими антигипертензивных препаратами). Вполне обоснованно считать, что в ходе выполнения исследования ASCOT-BPLA сравнивали влияние сочетанного применения амлодипина и периндоприла с сочетанной терапией β -блокатором и тиазидным диуретиком на частоту развития несмертельного инфаркта миокарда (ИМ) и смертность от ИБС. В исследовании ALLHAT в отсутствие достаточного гипотензивного эффекта от применения исследуемого препарата к лечению добавляли ателолол: как известно, при сочетании диуретика с β -блокатором гипотензивный эффект усиливается, в то время как при сочетанном приеме ингибитора АПФ и β -блокатора этого не происходит. Результаты большинства исследований свидетельствуют о том, что применение ингибиторов АПФ (каптоприла, эналаприла) или БРА (валсартана) не имело преимуществ перед применением других антигипертензивных средств. И только применение периндоприла (в сочетании с амлодипином) в ходе выполнения исследования ASCOT-BPLA и лозартана (у большинства больных в сочетании с тиазидным

диуретиком) в ходе выполнения исследования LIFE оказалось статистически значимо более эффективным по сравнению с применением препарата сравнения, в качестве которого использовался атенолол (у большинства больных в сочетании с тиазидным диуретиком). Однако очевидно: чем бы ни были обусловлены доказательства эффективности препарата, полученные в ходе РКИ, именно они в настоящее время определяют обоснованного его практического применения у больных, которые по своим характеристикам соответствуют характеристикам участников клинического исследования. В соответствии с клиническими рекомендациями ЕОК ингибиторы АПФ можно использовать как препараты первого ряда при лечении неосложненной АГ, но также целесообразно применять их при лечении АГ у больных с различными сопутствующими заболеваниями и/или поражениями органов-мишеней, включая СД, метаболический синдром, терминальную стадию ХБП /протеинурию, пароксизмальную форму ФП, сердечную недостаточность, ранее перенесенный ИМ, нарушения функции почек, микроальбуминурию, атеросклероз в отсутствие клинических проявлений и гипертрофию миокарда левого желудочка.

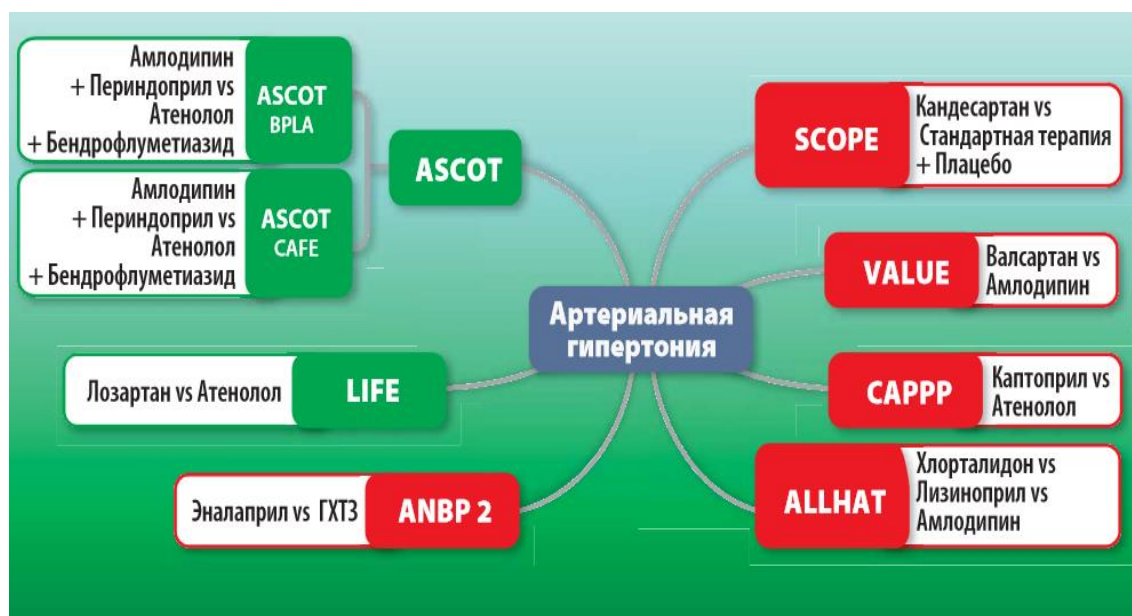


Рис. 4.2. Основные клинические исследования по ИАПФ и БРА при АГ

ALLHAT

ALLHAT – крупнейшее исследование эффективности антигипертензивных препаратов.

Цель исследования: сравнить влияние антигипертензивной терапии антагонистами кальция, АПФ и диуретиками на частоту развития ИБС и других ССЗ

Больные получали препараты: хлорталидон, лизиноприл, амлодипин.

Структура исследования: многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание; средняя продолжительность наблюдения – 4,9 года.

Группа наблюдения: 33357 больных АГ с высоким риском > 55 лет, 45% женщин, 55% лиц негроидной расы.

Вмешательство: больные получали либо тиазидный диуретик хлорталидон (по 12,5-25 мг/сут; n=15 255), либо антагонист кальция амлодипин (по 2,5-10 мг/сут; n=9048), либо ИАПФ лизиноприл (по 140 мг/сут; n=9054). При недостаточной эффективности терапии допускалось дополнительное применение других антигипертензивных препаратов, не относящихся к изучаемым классам.

Основные результаты: Достоверных различий по частоте развития первичных конечных точек (смертельная ИБС и несмертельный ИМ) между группами, получающими хлорталидон, лизиноприл и амлодипин не выявлено (11,5%; 11,4%; 11,3% соответственно). По сравнению с хлорталидоном, лизиноприл ассоциировался с более высоким показателем общей сердечно-сосудистой заболеваемости (30,9% и 33,3% $p<0,001$). Уровень САД через 5 лет был статистически значимо выше в группе амлодипина (0,8 мм рт.ст., $p=0,03$) и лизиноприла (2 мм рт.ст., $p<0,01$) по сравнению с хлорталидоном. ДАД через 5 лет было статистически значимо ниже в группе амлодипина (0,8 мм рт.ст., $p<0,001$).

Вывод. Антигипертензивная терапия тиазидными диуретиками в большей степени снижает частоту развития ССЗ и требует меньше затрат по сравнению с терапией, основанной на применении ИАПФ или антагонистов кальция. В связи с этим диуретики следует считать антигипертензивными препаратами первого ряда.

ANBP 2

Сравнительная оценка частоты развития неблагоприятных клинических исходов при использовании ИАПФ или диуретиков у пожилых больных с АГ: результаты исследования ANBP 2 (Second Australian National Blood Pressure study)

Цель исследования: сравнить эффективность применения ИАПФ или диуретиков у пожилых больных с АГ.

Пациенты получали лекарственные препараты: **эналаприл или диуретик гидрохлортиазид (ГХТЗ).**

Структура исследования: проспективное рандомизированное открытое исследование с применением слепого метода при оценке клинических исходов; средняя продолжительность наблюдения – 4,1 года.

Группа наблюдения: в период с апреля 1995 г. по июнь 1998 г. в исследование были включены 6083 больных (95% представители европеоидной расы, 49% мужчины) с АГ. В исследование включались больные в возрасте от 65 до 84 лет со средним значением САД (измеренного в положении сидя дважды, в разные дни) не менее 160 мм рт.ст. или средним значением ДАД не менее 90 мм рт.ст. (при САД не менее 140 мм рт.ст.) и без сопутствующих ССЗ или, по крайней мере, без их обострений в течение предшествующих 6 мес.

Вмешательство: лечение проводилось семейными врачами. Больные рандомизированно получали либо ИАПФ (3044 больных), либо диуретик (3039 больных). В качестве начальной терапии рекомендовалось применять ИАПФ **эналаприл или диуретик гидрохлортиазид.** Для достижения желаемого уровня АД в обеих группах рекомендовалось дополнительно использовать β-блокаторы, антагонисты кальция и α-блокаторы.

Основные результаты: САД в группах ИАПФ и диуретика через 1 год снизилось в среднем на 20 и 22 мм рт.ст. соотв. ДАД снизилось на 9 мм рт.ст. в обеих группах. Через 5 лет снижение АД в этих группах оказалось одинаковым на 26/12 мм рт.ст. В целом между группами ИАПФ и диуретика не выявлено статистически значимых различий в частоте развития первого коронарного заболевания, но в группе ИАПФ отмечено снижение частоты возникновения первого ИМ (стандартизованное ОР=0,68; p=0,04). Смертность от конкретных ССЗ в этих группах

была практически одинаковой, лишь смертность от инсультов в группе ИАПФ оказалась выше (стандартизованное ОР=1,91; $p=0,04$). В целом частота развития изучаемых клинических исходов у мужчин ($n=907$) была почти в два раза выше, чем у женщин ($n=524$). В группе ИАПФ эффективность терапии у мужчин оказалась более выраженной, чем у женщин.

Выводы: в обеих группах степень снижения АД у мужчин и у женщин была практически одинаковой, но у мужчин частота развития изучаемых клинических исходов оказалась почти в 2 раза выше, чем у женщин. В группе ИАПФ по сравнению с группой диуретика частота развития любых ССЗ у мужчин статистически значимо снижалась на 17% ($p=0,02$) одновременно с 17%-ным снижением частоты развития первых ССЗ ($p=0,02$) и 17%-ным статистически незначимым снижением смертности ($p=0,14$). У женщин различий в эффективности применения ИАПФ и диуретика не выявлено.

ASCOT-BPLA

Сравнительная эффективность профилактики осложнений ССЗ при тактике антигипертензивной терапии, основанной на применении амлодипина в сочетании с периндоприлом и ателолола в сочетании с бендрофлуметиазидом: результаты испытания ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm).

Цель исследования: сравнить влияние сочетанного применения амлодипина и периндоприла с сочетанной терапией β -блокатором и тиазидным диуретиком при АГ на частоту развития несмертельного ИМ и смертность от ИБС.

Структура исследования: Многоцентровое проспективное открытое РКИ с применением слепого метода при оценке клинических исходов; медиана продолжительности наблюдения – 5,5 лет.

Группа наблюдения: в период с февраля 1998 г. по май 2000 г. в исследование было включено 19 257 больных в возрасте от 40 до 79 лет с нелеченной АГ (систолическое АД ≥ 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 100 мм рт.ст.) или леченной АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 90 мм рт.ст. при наличии

не менее 3 дополнительных ФР: ГЛЖ, СД 2-го типа; заболевания периферических артерий; ранее перенесенный инсульт или ПНМК; мужской пол; возраст ≥ 55 лет; микроальбуминурия или протеинурия; курение; соотношение общего ХС и ХС ЛПВП ≥ 6 , а также наличие в семейном анамнезе указаний на случаи преждевременного развития ИБС.

Вмешательство: Больных распределяли в группы терапии, основанной на применении амлодипина с добавлением периндоприла при необходимости усиления антигипертензивного эффекта для ателолола с добавлением тиазидного диуретика бен-дрофлуметиазида и калия.

Основные результаты: тактика, основанная на применении амлодипина (+периндоприл), по сравнению со схемой лечения, включающей ателолол (+бендрофлуметиазид), приводила к статистически значимому снижению всех дополнительных показателей (за исключением смертельной и несмертельной СН). При этом в группе амлодипина (+периндоприл) по сравнению с группой ателолола (+бендрофлуметиазид) отмечено снижение комбинированного показателя частоты развития несмертельного ИМ (за исключением бессимптомного ИМ) и смертности от ИБС на 13%; частоты развития всех осложнений ИБС на 13%

Выводы: Использование тактики антигипертензивной терапии, основанной на применении амлодипина (+периндоприл), по сравнению с тактикой, основанной на применении ателолола (+бендрофлуметиазид), приводит к уменьшению частоты развития тяжелых осложнений ССЗ и новых случаев СД.

Объединенные данные клинических исследований представлены на рис. 4.3.

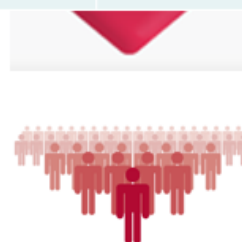
Мета-анализ (автор: M. Bertrand) исследований, оценивающий снижение смертности при приеме различных иАПФ

Исследование	ALLHAT	ANBP-2	Pilot HYVET	JMIS-B	ASCOT-BPLA	ADVANCE	HYVET
Активный препарат	Лизиноприл	Эналаприл	Лизиноприл	Лизиноприл или Эналаприл	Амлодипин +/периндоприл	Периндоприл + индапамид	Индапамид +/- периндоприл
Контроль	Хлорталидон или амлодипин	ГХТЗ	Диуретик / без лечения	Нифедипин	Атенолол +/- бендрофлорид	Плацебо	Плацебо
№ пац-в	33 357	6 083	1 283	1 650	19 257	11 140	3 845

Ключевые выводы мета-анализа

• иАПФ продемонстрировали снижение общей смертности на 6% (в среднем для класса) у пациентов с АГ. При этом, периндоприл продемонстрировал снижение общей смертности на 13% (в среднем)

Лечение иАПФ позволяет дополнительно спасти 12 жизней на каждые 1 000 пациентов, которые продолжали лечение 4 года.



M. Bertrand. Oral session ESC, Paris 2011

Рис. 4.3. Мета-анализ клинических исследований, оценивающих снижение смертности при приеме различных иАПФ

Комбинации препаратов для лечения АГ

На основании результатов РКИ и мета анализов (рис. 4.4.), оценивавших прогноз, а также данных об антигипертензивной эффективности был сделан 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.

Рекомендовано 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 важной терапевтической стратегией для многих категорий пациентов (например, при наличии СД, ГЛЖ, протеинурии). Другие комбинации, например, БКК+диуретик, также обладают доказательной базой, полученной в ходе РКИ. 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. Доступны фиксированные комбинации ББ с ИАПФ, БКК и диуретиками.

**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.

**Рис. 4.4. Основные комбинации антигипертензивных
лекарственных препаратов, оцениваемых в
клинических исследованиях**

Таким образом, в настоящее время имеется большая доказательная база эффективных методов лечения АГ и наличие клинических рекомендаций, несомненно, способствует работе практического врача, подсказывая стандартные алгоритмы лечения. Однако наилучших результатов можно достичь только индивидуальным подходом к лечению пациентов.

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА. ВАЖНЕЙШИЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ВКЛАД В
СОВРЕМЕННУЮ ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ. ОСНОВЫ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ
СИНДРОМОМ СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ
РЕКОМЕНДАЦИЯМ**

(доц. Селезнев С.В.)

Основой лечения ОКС и ИМ является восстановление коронарного кровотока, профилактика повторных ишемических событий, а также лечение осложнений.

В эру ДМ применение различных методов диагностики и лечения ОКС и ИМ должно быть основано на доказательствах их безопасности и эффективности.

Но изучение методов диагностики и лечения ИМ началось задолго до начала медицины, основанной на доказательствах.

Так, ЭКГ признаки ИМ были описаны еще 1918-1919 гг. Дж.Б. Херрик и Ф. Смитом, 1920 г. Г.Э.Б. Парди. Роль ЭКГ в диагностике локализации ИМ описал Дж. Паркинсон и Д.Э. Белфорд.

В 1928 г. Дж. Паркинсон и Д.Э. Белфорд рекомендовали использование морфия для купирования болевого синдрома.

В 1928 г. Ливайн рекомендовал внутримышечное применение адреналина для лечения обморочных состояний и нарушений проводимости сердца

В середине XX века (1950) Т.Р. Харрисон рекомендовал комплексную терапию инфаркта миокарда, включавшую антикоагулянты для предотвращения повторного инфаркта, пристеночного тромбоза и тромбоза легочной артерии.

Эра тромболитика при ИМ началась в 1976 г., когда сотрудники ВКНЦ АМН СССР Л. С. Матвеева, А. В. Мазаев, К. Е. Сарган, Г. В. Садовская, М. Я. Руда во главе с академиком Е.И. Чазовым продемонстрировали возможность растворения тромба при инфаркте миокарда путём внутрикоронарного введения фибринолизина.

Еще более длительную историю имеет применение нитроглицерина. Впервые нитроглицерин для купирования приступов стенокардии был использован в 1876 г. У. Мюррелом.

Наиболее значимые клинические исследования, на которых базируются современные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОКС и ИМ.

Доказательная база антиагрегантов

ISIS-2 – снижение смертности от ИМ при применении аспирина.

COMMIT-CCS-2 - добавление клопидогрела к аспирину при лечении ИМ снижало смертность без повышения риска кровотечений .

CLARITY-TIMI-28 – терапия клопидогрелом ИМ с подъемом сегмента ST приводило к снижению окклюзии инфаркт-связанной артерии + смерти + повторного ИМ

В исследовании CURE проводилась оценка эффективности клопидогрела при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Клопидогрел снизил риск развития комбинированных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть + ИМ + инсульт и сердечно-сосудистая смерть + ИМ + инсульт + рефрактерная ишемия миокарда) на 20% по сравнению с монотерапией аспирином.

В исследовании PLATO проводилось сравнение тикагрелора и клопидогрела. Эффективность тикагрелора оказалась выше, чем клопидогрела.

Исследование TRITON-TIMI 38 доказало преимущество прасугрела над клопидогрелем по частоте нефатального инфаркта миокарда, тромбоза стента.

ESPRIT – доказана эффективность эптифибадита при профилактике осложнений чрескожного коронарного вмешательства.

Доказательная база антикоагулянтов

Многоцентровых клинических исследований, изучавших эффективность гепарина при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда не проводилось. При этом эноксапарину было

посвящено несколько клинических исследований, самым важным из которых явилось EXTRACT-TIMI 25, в котором было показано преимущество эноксапарина перед НФГ у пациентов с ОКС и стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ (подвергнутых тромболитической терапии). В исследованиях ESSENCE и TIMI 11B при использовании эноксапарина отмечено достоверное снижение суммарного риска таких событий, как смерть, ИМ и рецидив стенокардии и/или неотложная реваскуляризация.

В исследованиях OASIS-5 и OASIS-6 продемонстрирована эффективность фондапаринукса в сравнении с эноксапарином при лечении ОКС без подъема сегмента ST. Определено, что, при одинаковой эффективности фондапаринукс безопаснее.

HORIZONS AMI - рандомизированное исследование у пациентов с острым инфарктом миокарда, подвергнутых ЧТКВ. Это исследование доказало, что антитромботическое лечение бивалирудином улучшает соотношение риск/польза по сравнению с лечением комбинацией гепарина и ингибитора гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa.

Доказательная база тромболитических препаратов

TIMI 1 – альтеплаза эффективнее стрептокиназы восстанавливает кровоток при тромбозе коронарной артерии.

GUSTO-1 – альтеплаза эффективнее стрептокиназы восстанавливает коронарный кровоток при тромбозе коронарной артерии.

TIMI 10A, TIMI 10B, ASSENT-1 позволили предположить, что в лечении ИМ с подъемом сегмента ST однократное в/в болюсное введение тенектеплазы в дозе, подобранной в зависимости от массы тела больного, может быть эквивалентно 1,5-часовому введению алтеплазы.

Доказательная база статинов

MIRACL – исследование показало безопасность раннего назначения статина, однако эффективность его оказалась недостаточно убедительной.

VASCULAR BASIS в PROVE-IT TIMI – снижение на фоне терапии аторвастатином уровень СРБ с параллельным и частоты

сердечно-сосудистых катастроф в течение первых четырех недель.

Доказательная база ингибиторов АПФ и сартанов

GISSI-3, лизиноприл назначался в первые 24 ч. от начала симптомов ИМ на срок 6 недель У пациентов, получавших лизиноприл, отмечено достоверное снижение смертности и меньшая частота развития тяжелой дисфункции левого желудочка. Улучшение показателей выживаемости и заболеваемости сохранялось и через 6 месяцев, после прекращения 6-недельного курса лечения.

В исследовании ISIS-4 каптоприл доказал смертности после ИМ.

VALIANT – валсартан продемонстрировал сходную с каптоприлом эффективность по влиянию на смертность при ИМ.

Доказательная база бета-адреноблокаторов

METOCARD-CNIC - показано, что очень раннее введение в/в метопролола на момент постановки диагноза у пациентов с передним ИМ с подъемом сегмента ST, при отсутствии признаков СН и систолическим АД >120 мм рт.ст. ассоциировалось с уменьшением размера инфаркта через 5-7 дней и более высокой фракцией выброса ЛЖ через 6 мес.

Блокаторы минералокортикоидных рецепторов

В исследование EPHEBUS включены пациенты после ИМ с дисфункцией ЛЖ (ФВ<40%) и симптомами сердечной недостаточности/диабета. Выявлено % снижение общей смертности и повторной госпитализации по причине сердечно-сосудистых событий на фоне лечения эплереноном.

Особенности ведения пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда с точки зрения доказательной медицины.

Считается, что для развития ИМ необходима ишемия продолжительностью более 20 минут. Не у всех пациентов через 20 минут ишемии развивается ИМ. Поэтому был предложен термин ОКС. Данный диагноз устанавливается в тех случаях,

когда однозначно не ясно, развился ИМ у пациента, или ишемия не привела к некрозу миокарда.

Всем лицам с ишемией, продолжающейся 20 минут и более, необходима регистрация ЭКГ с оценкой положения сегмента ST.

Выявленный подъем сегмента ST ЭКГ означает в высокой доле вероятности тотальную тромботическую окклюзию коронарной артерии и необходимость коронарной реперфузии (тромболизис, ЧКВ). Тромболитическая терапия возможна только в первые 12 часов с момента начала симптомов ишемии, чрескожное вмешательство – в течение 48 часов после начала ишемии. Для того, чтобы выбрать метод коронарной реперфузии при подъеме сегмента ST, нужно определить, возможно ли доставить пациента в стационар, где имеются условия для проведения этой инвазивной процедуры. Если возможно – тромботическая терапия не проводится. Если нельзя доставить в течение 2 часов - необходимо выполнить тромболизис.

Если было принято решение о проведении тромболизиса, через 1 час от его начала необходимо оценить его эффективность. В случае эффективной тромболитической терапии необходимо в течение 2-24 часов перевести пациента для проведения чрескожного вмешательства в стационар. Если же тромболитическая терапия оказалась неэффективной, пациента важно, как можно скорее направить для проведения спасающего чрескожного вмешательства.

Отсутствие подъема сегмента ST при наличии иных изменений (отрицательный зубец T, реверсия зубца T, депрессия сегмента ST, реже – нормальная ЭКГ), будет говорить о том, что, скорее всего, у пациента нет окклюдированного тромбоза коронарной артерии, а есть, возможно, пристеночный тромбоз, тромбоз мелких сосудов. В этом случае единственным методом реперфузии является чрескожное коронарное вмешательство, а тромболитическая терапия не показана. Показания к ЧКВ при отсутствии подъема сегмента ST определяются на основании стратификации риска ССО.

Пациенту с ОКС необходимо купирование боли. Препаратами выбора являются опиоиды.

При снижении насыщения крови кислородом $<90\%$ необходимо использовать ингаляции увлажненного кислорода.

В лечении пациентов с ОКС, учитывая тот факт, что, чаще всего, в основе лежит тромбообразование в коронарной артерии, используется двойная антитромбоцитарная терапия, включающая в себя сочетание ацетилсалициловой кислоты с одним из препаратов из группы блокаторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, тикагрелор, прасугрел).

Также важно использовать антикоагулянты, причем предпочтительным препаратом является гепарин. Альтернативой гепарину может быть эноксапарин. У пациентов с ОКС без подъема сегмента ST препаратом выбора является фондапаринукс.

Из антитромботических препаратов также используются блокаторы P_{1b}/P_{1a} гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (абсциксимаб, эптифибатид, тирофибан). Эти препараты позволяют предотвратить серьезные осложнения ЧКВ при наличии большого интракоронарного тромба.

Улучшают прогноз после ИМ статины, ингибиторы АПФ, БАБ, блокаторы минералокортикоидных рецепторов.

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ
(МЕДИКАМЕНТОЗНЫМ, ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ
ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ, АОРТОКОРОНАРНЫМ
ШУНТИРОВАНИЕМ) СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. ВАЖНЕЙШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ВКЛАД В СОВРЕМЕННУЮ
ТАКТИКУ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА. ОСНОВЫ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА СО СТАБИЛЬНОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ**

(доц. Добрынина Н.В.)

В настоящее время в рамках доказательной медицины лечение ИБС – один из самых изученных вопросов. Этому вопросу посвящено огромное количество исследований:

1. ASCOT — исследование “Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial”

2. ACCOMPLISH — исследование “Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hyper-tension»

3. ACIP — исследование “Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot”

4. BARI 2D — исследование “Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes”

5. BEAUTIFUL — исследование “Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction

6. CAPRIE — исследование “Clopidogrel vs. Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events”

7. CASS — исследование “Coronary Artery Surgery Study”

8. CHARISMA — исследование “Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischaemic Stabilization, Management and Avoidance”
CKD-EPI — исследование “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”

9. CORONARY — исследование “The CABG Off or On Pump Revascu-larization Study”

10. COURAGE — исследование “Clinical Outcomes Utilizing Revascular-ization and Aggressive Drug Evaluation”

11. DANAMI — исследование “Danish trial in Acute Myocardial Infarction”
12. DECOPI — исследование “Desobstruction Coronaire en Post-Infarctus”
13. EXCEL — исследование “Evaluation of XIENCE PRIME or XIENCE V vs. Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization”
14. FAME — исследование “Fractional Flow Reserve vs. Angiography for Multivessel Evaluation”
15. FREEDOM — исследование “Design of the Future Revascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease”
16. IONA — исследование “Impact Of Nicorandil in Angina”
- ISCHEMIA — исследование “International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches”
17. JSAP — исследование “Japanese Stable Angina Pectoris
18. MASS — исследование “Medical, Angioplasty, or Surgery Study”
19. MERLIN — исследование “Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischaemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes”
20. MERLIN-TIMI 36 — исследование “Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Thrombolysis In Myocardial Infarction MET metabolic equivalents”
21. PRECOMBAT — исследование “Premier of Randomized Comparison of Bypass Surgery vs. Angioplasty Using Sirolimus-Eluting Stent in Patients with Left Main Coronary Artery Disease”
22. REACH — исследование “Reduction of Atherothrombosis for Contin-ued Health”
23. RENEW — «Эффективность и безопасность внутримиокардиального введения аутологичных CD 34+ клеток у пациентов с рефрактерной стенокардией»
24. RITA-2 — исследование “Second Randomized Intervention Treat-ment of Angina”
25. ROOBY — исследование “Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass”

26. SWISSI II — исследование “Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II”

27. SYNTAX — исследование “SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery TC total cholesterol”

28. TERISA — исследование “Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina”

29. TIME — исследование “Trial of Invasive vs. Medical therapy in Elderly Patients”

30. TIMI — исследование “Thrombolysis In Myocardial Infarction” TOAT — исследование “The Open Artery Trial”

31. WOEST — исследование “What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting”

Результаты этих и других исследования нашли свое отражение в КР РКО, одобренных МЗ РФ в 2020 году с необходимостью пересмотра 1 раз в 3 года с учетом перспектив появления новых данных.

Согласно этим рекомендациям лечение ИБС делится на немедикаментозное (оздоровление образа жизни), медикаментозное и хирургическое.

Немедикаментозное лечение ИБС

В коррекции нуждаются все модифицируемые факторы риска ИБС: избыточный вес и ожирение, низкая физическая активность, курение сигарет и сигар, злоупотребление алкоголем, АГ, дислипидемия, СД.

Важна профилактика курения. В профилактических проектах доказано, что при полном отказе от курения в молодом возрасте продолжительность жизни бывших курильщиков сопоставима с таковой у людей, которые никогда не курили. Именно потому важно воспитывать подростков в духе неприятия вредных привычек.

Если человек курит, нужно разработать мотивацию, направленную на прекращение курения. В редких случаях достаточно врачу рассказать пациенту о реальных последствиях, которые могут грозить конкретно ему, если он не откажется от курения. Но очень часто важна психологическая поддержка

(психологическое консультирование) и медикаменты (варениклин, никотин – заместительная терапия и бупропион)

Что касается физических нагрузок, рекомендованы аэробные (динамические, кардионагрузки). Они задействуют большинство групп мышц, тренируют кардиореспираторную систему и повышают выносливость. Сюда относят:

- бег;
- быстрая ходьба, в том числе - скандинавская
- велосипедный спорт;
- плавание;
- волейбол;
- катание на лыжах;
- аэробика;
- гимнастика;
- теннис.

Необходимо обучать пациента правильно заниматься, считать тренировочный пульс и правильно контролировать свое самочувствие. Для этого необходима консультация врача ЛФК и, желательно, несколько занятий с инструктором. Возможно использование популяционных программ с той же целью.

Общие правила пищевого поведения включают питание 4-5 раз в сутки: помимо трех основных приемов пищи вводят 2 дополнительных. Обязательно нужно завтракать, между ужином и завтраком не должно проходить более десяти часов. Последний раз нужно кушать не позже, чем за два часа до засыпания. Между приемами пищи не должно быть больше 3-4 часов.

На завтрак должно приходиться около 25% съеденных за день калорий, на второй завтрак 15%, на обед около 35%, на полдник всего лишь 10%, на ужин примерно 15%. Это объясняется определенными физиологическими ритмами выделения гормонов и ферментов, уровнями физической активности в течение дня и ночи. Калории, полученные в поздние вечерние и ночные часы, полностью не перерабатываются организмом.

Расчет калорийности суточного рациона.

При составлении рациона питания необходимо соблюдать баланс энергии при употреблении пищи и ежедневной физической активности для сохранения и поддержания

нормальной массы тела (индекс массы тела в границах 18,5-24,9 кг/м²). Для снижения массы тела суточную потребность в калориях нужно уменьшать, но не резко. Минимум взрослый человек должен получать 1200 ккал. в сутки, потому что иначе снизится основной объем, увеличится инсулинорезистентность, потому абдоминальный жир будет только накапливаться, что приведет, в свою очередь, к ССЗ.

Мнение всех экспертов по поводу алкоголя едино: его употребление не рекомендуется. В случае его употребления желательно снизить количество в пересчете на абсолютный алкоголь до 30 г/сут. у мужчин и 20 г/сут. – у женщин. Выбор нужно останавливать на красных сухих винах.

Также, нужно контролировать потребление жиров. Это так называемые антиатерогенные диеты. Они учитывают традиции и возможности каждого региона.

Предпочтение отдают продуктам с минимальным количеством сахара, нужно избегать рафинированного сахара, минимизируя сладкие напитки, торты и прочие сладости.

Выбирайте пищу с низким содержанием соли суммарное потребление соли должно быть не более одной чайной ложки (6 г.) в день, включая соль, находящуюся в хлебе и обработанных, вяленых, копченых или консервированных продуктах.

Еду лучше всего готовить паровым методом, отваривать, запекать, тушить, можно использовать микроволновую печь.

За счет повышения физической активности и снижения калорийности рациона необходимо контролировать вес пациента.

Медикаментозное лечение ИБС

Основные цели медикаментозного лечения:

1. Устранение (профилактика возникновения) симптомов заболевания (антиишемическое лечение)
2. Профилактика ССО (терапия, влияющая на прогноз).

Лечение, направленное на устранение симптомов заболевания (профилактика приступов стенокардии)

Первоначальное назначение антиишемического лечения пациентам со стабильной ИБС зависит от ФК стенокардии:

- при стабильной стенокардии I–II ФК достаточно бывает одного лекарственного препарата

в качестве препаратов 1-й линии чаще всего назначается кардиоселективный БАБ (бисопролол, метопролол, небиволол, карведилол (имеет свойства дополнительно блокировать альфа – адренорецепторы)) или (при невозможности назначения БАБ)-недигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем) до достижения оптимальной (целевой) с ЧСС - 55–60 уд/мин. в состоянии покоя (при такой ЧСС достигается наибольшее снижение потребности миокарда в кислороде и прирост коронарного кровотока).

При неэффективности препаратов первой линии и/или избыточном снижении АД при условии сохранения синусового ритма у пациента в качестве замены или комбинации с БАБ рекомендовано использовать ивабрадина в дозе 2,5 – 7,5 мг х 2 раза в день. Комбинирование ивабрадина с верапамилом или дилтиаземом нецелесообразно;

- при стабильной стенокардии III—IV ФК рекомендуется сразу назначить комбинацию из 2 препаратов БАБ (ивабрадина) с дигидропиридиновыми блокаторами «медленных» кальциевых каналов (амлодипин, лерканидипин, фелодипин).

Для назначения антиишемической терапии в зависимости от клинической ситуации можно использовать иные схемы (таблица 6.1.).

Таблица 6.1.

Схемы терапии стабильной ИБС в зависимости от клинической ситуации



Примечание: БАБ — бета-адреноблокаторы;
 ДГП-БКК — дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов;
 не-ДГП-БКК — недигидропиридиновые, блокаторы кальциевых каналов;
 НДД — нитраты длительного действия

Не следует стремиться быстро и надолго назначать нитраты длительного действия из-за возможного формирования резистентности, что приведет к неэффективности короткодействующих нитратов в случае развития приступа стенокардии или ОКС.

Обязателен контроль эффективности назначенной антиишемической терапии в коротком периоде (через 3–5 дней) и длительном периоде времени (2–4 недели).

Контроль осуществляется по следующим клиническим показателям:

- частота приступов стенокардии в неделю,
- потребности в приеме короткодействующих нитратов за неделю,
- расстоянию, которое проходит пациент до появления приступов стенокардии или возможность подъема его по лестнице.

В некоторых ситуациях необходимо проводить нагрузочные тесты (ВЭП, трендмилл – тест) для точной оценки ФК стенокардии.

Эффективной считается терапия, если у пациента остается клиника стенокардии I ФК или ангинозные боли не беспокоят вовсе.

Лечение, направленное на профилактику сердечно-сосудистых осложнений (терапия, влияющая на прогноз)

1. Антиагрегантная терапия.

Препарат выбора – АСК в дозе 75–100 мг в сутки

При непереносимости АСК альтернативой является назначение клопидогреля в дозе 75 мг.

Применение иных ингибиторов агрегации тромбоцитов (тикагрелол и прасугрел) можно рассмотреть, как крайний вариант при непереносимости как АСК, так и клопидогреля.

У пациентов со средним и высоким риском ишемических событий (табл. 6.2.) при условии отсутствия высокого риска кровотечений (табл. 6.2.) возможно рассмотреть назначение ДАТ в составе АСК 75–100 мг + тикагрелол 60 мг х 2 раза в день (у пациентов, перенесших ИМ) или АСК 75 – 100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день (у пациентов без ИМ).

При наличии ФП пациенту назначаются антикоагулянты (ПОАК или варфарин) в монотерапии.

Таблица 6.2.

Оценка риска ишемических событий и кровотечений у пациентов со стабильной ИБС

Высокий риск ИС	Средний риск ИС	Высокий риск кровотечения
Наличие одновременно 2 или более признаков:	Наличие хотя бы одного из признаков:	Наличие хотя бы одного из признаков:
<ul style="list-style-type: none"> ● многососудистого поражения коронарных артерий, ● СД, требующего приема медикаментов, ● перенесенного ИМ, ● атеросклеротического поражения периферических артерий ● ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² 	<ul style="list-style-type: none"> ● многососудистого поражения коронарных артерий, ● СД, требующего приема медикаментов, ● перенесенного ИМ, ● атеросклеротического поражения периферических артерий ● ХБП с СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м² ● тяжелой ХСН 	<ul style="list-style-type: none"> ● кровоизлияния, ишемического инсульта или другой внутримозговой патологии в анамнезе, ● недавнего кровотечения из ЖКТ или анемии вследствие потери крови из ЖКТ, ● другой патологии ЖКТ, ассоциирующейся с повышенным риском кровотечения, ● печеночной недостаточности, ● геморрагического диатеза, ● старческого возраста и синдрома «хрупкости», ● ХБП, требующей диализа или рСКФ <15 мл/мин/1,73 м²

2. Гиполипидемическая терапия.

Все пациенты со стабильной ИБС относятся к категории лиц очень высокого риска, поэтому для профилактики ССО им рекомендуется коррекция дислипидемии с достижением целевого

уровня ЛПНП $<1,4$ ммоль/л или его снижением на 50% от исходного. Если пациент на фоне липидснижающей терапии в течение первых 2 лет перенес повторное сердечно – сосудистое событие (ИМ, МИ, ТИА), то ему можно рассмотреть еще более низкий целевой уровень ЛПНП ($<1,0$ ммоль/л).

Данные цели достигаются следующими способами:

1. использованием мероприятий по здоровому образу жизни
2. назначением оптимальной медикаментозной терапии

Медикаментозная терапия назначается сразу же при первичной постановке диагноза ИБС.

Препаратами выбора являются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) в максимально переносимой дозировке до достижения целевого уровня ЛПНП.

При неэффективности статинов в лечение следует добавить эзетимиб дозе 10 мг и/ или один из ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового 9-го типа (PCSK9): алирокумаб или эволокумаб.

Таким образом, крайне важно достичь целевых цифр ЛПНП с использованием как монотерапии, так и двойной и даже тройной комбинации липидснижающих препаратов.

Оценка эффективности холестеринснижающей терапии проводится не ранее 4-х недель от момента назначения препарата (-ов) (снижения/ повышения его дозы).

3. Терапия блокаторами РААС.

Пациентам со стабильной ИБС при сопутствующих заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза (постинфарктный кардиосклероз, АГ, сахарный диабет, ХСН со сниженной фракцией выброса ($<40\%$)), рекомендуется назначать ИАПФ или сартаны.

При этом выбор конкретного препарата внутри группы существенно ограничен:

- ИАПФ - периндоприл или рамиприл
- сартаны - лозартан, валсартан, кандесартан

Плановое инвазивное и хирургическое лечение ИБС: показания, противопоказания, осложнения

Оперативное лечение ИБС может проводиться двумя методами: методом ЧКВ и методом КШ. Первый метод

предполагает постановку сосудистого эндопротеза (стента), второй – операцию на открытом сердце с созданием шунтов в обход пораженного участка коронарных артерий.

Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Так, ЧКВ – метод малоинвазивный, как правило, выполняется достаточно быстро, не требует искусственного кровообращения. Коронарное шунтирование предполагает торакотомия, проведение искусственного кровообращения и сравнительно длительные реабилитационные мероприятия.

Надо учитывать, что в большинстве случаев при стабильной стенокардии (табл.6.3.) проведение оперативного лечение будет иметь целью уменьшение симптомов, а не улучшение прогноза больного. Последний вариант обеспечивается оптимальной медикаментозной терапией. Поэтому единственным показанием к оперативному лечению пациентов со стабильной ИБС в настоящее время является сохранение симптомов стенокардии, несмотря на проводимое оптимальное медикаментозное лечение. Таким пациентам необходима КАГ и, при наличии гемодинамически значимых поражений коронарных артерий (табл.6.3.), с учетом их анатомического строения хирург выбирает тип оперативной реваскуляризации. В таблице 6.4. приведен алгоритм выбора типа оперативного вмешательства.

Таблица 6.3.

Показания к реваскуляризации при стабильной стенокардии

Выраженность ИБС (анатомическая или функциональная)		Класс, уровень
Для улучшения прогноза	Стеноз ствола ЛКА > 50%	I, A
	Проксимальный стеноз ПМЖА > 50%	I, A
	Двух - или трехсосудистое поражение со стенозом >50% с нарушением функции ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40%)	I, A
	Большая площадь ишемии (>10% ЛЖ)	I, A
	Одна работающая артерия со стенозом > 50%	I, C
Для улучшения качества жизни (уменьшение симптомов ИБС)	Любой коронарный стеноз > 50% при наличии стенокардии или ее эквивалентов, не отвечающий на терапию.	I, A

Таблица 6.4.

Рекомендации по типу реваскуляризации (КШ или ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС с коронарной анатомией, подходящей обоим методам, и низкой прогнозируемой хирургической смертностью

Рекомендации в зависимости от выраженности поражения	КШ, класс рекомендаций, уровень доказательности	ЧКВ, класс рекомендаций, уровень доказательности
Одно - или двухсосудистое поражение без проксимального стеноза ПМЖА	II, C	I, C
Однососудистое поражение с проксимальным стенозом ПМЖА	I, A	I, A
Двухсосудистое поражение с проксимальным стенозом ПМЖА	I, B	I, C
Поражение ствола с оценкой SYNTAX ≤ 22	I, B	I, B
Поражение ствола с оценкой SYNTAX 23-32	I, B	IIa, B
Поражение ствола с оценкой SYNTAX >32	I, B	III, B
Трехсосудистое поражение с оценкой SYNTAX ≤ 22	I, A	I, B
Трехсосудистое поражение с оценкой SYNTAX 23-32	I, A	III, B
Трехсосудистое поражение с оценкой SYNTAX >32	I, A	III, B

В настоящее время всем пациентам рекомендована установка стентов с лекарственным покрытием.

При невозможности проведения ЧКВ и наличии согласия пациента проводят КШ.

При рефрактерной стенокардии для облегчения симптомов рекомендовано проведение наружной контрапульсации,

эпидуральной спинномозговой электростимуляции и терапии стволовыми клетками.

**ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.
ВАЖНЕЙШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ
ВКЛАД В СОВРЕМЕННУЮ ТАКТИКУ
ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**
(асс. Правкина Е.А.)

Формирование Национальных клинических рекомендаций по ХСН 2020 года проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в пособии (как в клинических рекомендациях по ХСН, одобренных Минздравом РФ) одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД (см. тему 2, стр.51-53).

СН - это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов (одышка, повышенная утомляемость, отеки голеней и стоп) и признаков (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки), вызванных нарушением структуры и/или функции сердца, приводящим к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке.

СН является не отдельным заболеванием, а синдромом, осложняющим течение основного/основных заболеваний (табл. 7.1.). В связи с этим при формулировке диагноза обязательно указывается основное заболевание, а СН отражается как осложнение.

ХСН является хронической формой СН и может формироваться как после эпизода ОСН (на фоне яркой клиники острого поражения миокарда), так и самостоятельно, постепенно прогрессируя (например, у пациента с ГБ и СД).

Причины ХСН

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

Эпидемиология ХСН

По данным Российского эпидемиологического исследования ЭПОХА распространенность ХСН в общей популяции составила

7%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе 20-29 лет до 70% у лиц старше 90 лет.

Клиническая картина ХСН

Самыми частыми причинами первого и последующих обращений к врачу пациентов с ХСН являются жалобы на периферические отеки и одышку. Наиболее распространенные симптомы и признаки ХСН представлены в таблице 7.2. Следует помнить, что они могут быть проявлением и иной патологии, что требует проведения дифференциальной диагностики.

Таблица 7.2.

Характерные клинические признаки и симптомы ХСН

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

Согласно результатам мета-анализа Mant J. et al., одышка является единственным симптомом с высокой чувствительностью (89%), но она имеет плохую специфичность (51%). Клинические признаки с относительно высокой специфичностью это ортопноэ (89%), периферические отеки (72%), повышенное яремно-венозное давление (70%), кардиомегалия (85%), сердечные шумы (99%) и гепатомегалия (97%), однако чувствительность этих признаков низкая и варьирует от 11% (сердечные шумы) до 53% (отеки).

При опросе пациента рекомендуется обратить внимание на наличие жалоб на утомляемость, одышку, отеки ног и сердцебиение. ЕОК IC (УУР А, УДД 1)

При сборе анамнеза рекомендуется оценить наличие у пациента патологии сердца, приводящей к функциональным или структурным изменениям. ЕОК IC (УУР А, УДД 1)

При наличии медицинской документации у пациента следует анализировать, к какой группе по ФВ при подтверждении диагноза ХСН будет отнесен пациент:

- ХСН с низкой ФВ (менее 40%) (ХСН_нФВ)
- ХСН с промежуточной (или умеренно низкой) ФВ (от 40% до 49%) (ХСН_пФВ или ХСН_{ун}ФВ)
- ХСН с сохраненной ФВ (50% и более) (ХСН_сФВ).

СН_сФВ – это не менее тяжелое заболевание, чем систолическая недостаточность: согласно исследованиям, пятилетняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 месяцев после выписки из стационара.

В Европейских рекомендациях по ХСН 2021 года предлагается использование четвертого варианта:

- ХСН с восстановленной ФВ - при наличии трех критериев: 1) сведения о снижении фракции выброса <40% в анамнезе; 2) абсолютное улучшение фракции выброса $\geq 10\%$; 3) значение фракции выброса при повторном измерении >40%.

Физикальное обследование пациента рекомендуется проводить с целью выявления симптомов и клинических

признаков, обусловленных задержкой натрия и воды. ЕОК IC (УУР А, УДД 1)

Лабораторные диагностические исследования

Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-терминального фрагмента натрийуретического мозгового пропептида (NT-proBNP) в крови. ЕОК IC (УУР А, УДД 2).

Всем пациентам для верификации диагноза ХСН рекомендуется проведение рутинных анализов: общий (клинический) анализ крови (исследование уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, оценка гематокрита), исследование уровня ферритина в крови и исследование насыщения трансферрина железом, исследование уровня натрия и калия в крови, исследование уровня креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации (расчетный показатель), исследование уровня в крови глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина, липопротеидов, определение активности в крови щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общий (клинический) анализ мочи, исследование уровня свободного трийодтиронина (Т3) в крови, исследование уровня свободного тироксина (Т4 своб.) в крови, исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови. ЕОК IC (УУР С, УДД 5).

Инструментальные диагностические исследования

ЭКГ: всем пациентам с ХСН рекомендуется выполнение 12-канальной ЭКГ с оценкой сердечного ритма, ЧСС, морфологии и продолжительности QRS, наличия нарушений атриовентрикулярной и желудочковой проводимости (блокада левой ножки пучка Гиса, блокада правой ножки пучка Гиса), рубцового поражения миокарда, гипертрофии миокарда). Диагноз ХСН маловероятен при наличии абсолютно нормальной ЭКГ. ЕОК IC (УУР А, УДД 2).

ЭхоКГ: всем пациентам с подозрением на СН рекомендуется ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца с целью подтверждения диагноза и установления фенотипа

сердечной недостаточности. ЕОК IC (УУР В, УДД 3). У пациентов с ХСН рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков (метод Симпсона) с определением объёмов левого желудочка в четырехкамерной и двухкамерной позициях для расчета фракции выброса левого желудочка. ЕОК IC (УУР В, УДД 2).

Прицельная рентгенография органов грудной клетки: ее выполнение пациентам с СН рекомендуется для выявления альтернативных заболеваний легких, выявления нарушений легочной гемодинамики; выявления кардиомегалии. ЕОК IC (УУР А, УДД 2).

Прочие обследования имеют высокий уровень и класс доказательности в определенных клинических ситуациях. Например, коронарография рекомендуется пациентам с СН и наличием от промежуточной до высокой предтестовой вероятности ИБС и/или наличием ишемии миокарда по данным стресс-тестов у пациентов, которые считаются подходящими кандидатами для коронарной реваскуляризации для решения вопроса о возможной реваскуляризации миокарда ЕОК IC (УУР А, УДД 2).

При постановке диагноза ХСН с учетом выполнения критериев (симптомы+признаки, ЭхоКГ: ФВ ЛЖ по Симпсону, структурные изменения сердца - ГЛЖ и/или УЛП, диастолическая дисфункция, НУП) следует определить тип (табл. 7.3.).

Таблица 7.3.

Типы ХСН с характеристиками в зависимости от ФВ ЛЖ

Тип ХСН	ХСНнФВ	ХСНпФВ	ХСНсФВ
Критерий 1	Симптомы+признаки*	Симптомы+признаки*	Симптомы+признаки*
Критерий 2	ФВ ЛЖ <40%	ФВ ЛЖ = 40 -49%	ФВ ЛЖ ≥50%

Критерий 3		1. Повышение уровня НУП 2. Наличие, по крайней мере, одного из доп. критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или увеличение ЛП) В) диастолическая дисфункция	1. Повышение уровня НУП 2. Наличие, по крайней мере, одного из доп. критериев: А) структурные изменения сердца (ГЛЖ и/или увеличение ЛП) В) диастолическая дисфункция
------------	--	--	--

Примечание.*- Симптомы могут отсутствовать на ранних стадиях ХСН или у пациентов, получающих диуретическую терапию; ^a-уровень BNP >35 нг/мл или NTproBNP>125 нг/мл.

Данная классификация имеет принципиальное при назначении терапии. Во-первых, большинство рандомизированных клинических исследований проводились с участием пациентов с ФВ менее 40%, поэтому их результаты могут быть распространены только на пациентов с низкой ФВ. Во-вторых, большинство из тех препаратов, с которыми проведены исследования у пациентов с промежуточной и сохраненной ФВ, не показали положительного влияния на прогноз.

Помимо типа ХСН в диагнозе указывается стадия (по Стражеско-Василенко) и ФК (определенный по классификации NYHA или тестом шестиминутной ходьбы (табл. 7.4.); для определения ФК в России применяют Шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) пациента с ХСН.

Таблица 7.4.

Интерпретация результатов теста с шестиминутной ходьбой

Функциональный класс ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
0	551 и более
I	426-550
II	301-425
III	151-300
IV	Менее 150

Лечение ХСН

Основные задачи:

- устранение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.),
- улучшение качества жизни,
- снижение количества госпитализаций,
- улучшение прогноза.

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

В данном разделе будет рассмотрена доказательная база лекарственной терапии ХСН.

Лекарственная терапия ХСН с низкой ФВ (менее 40%)

Первой вехой в современной медикаментозной терапии СНнФВ стали результаты исследования CONSENSUS с эналаприлом. Еще в 1987 году исследование продемонстрировало уменьшение смертности при ХСН IV ФК на 40% через 6 месяцев и 31% после 12 месяцев терапии. В 1999 году был проведен анализ 10-летней выживаемости пациентов из этого исследования, показавший снижение риска смерти на 30%, эналаприл продлевал жизнь больных с тяжелой ХСН в 1,5 раза.

За «CONSENSUS» последовали исследования с другими ИАПФ, а также с БАБ и АМКР.

На настоящий момент ИАПФ рекомендуются всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти. ЕОК IA (УУР А, УДД 2) - наивысший уровень доказательности.

С учетом накопленных результатов РКИ, а также длительности действия и доступности в практике наиболее широко используются 5 ИАПФ: каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл (препарат с минимальным антигипертензивным действием), фозиноприл (препарат с двойным путем выведения) (табл. 7.5.).

Таблица 7.5.

Препараты ИАПФ и их дозировки

Ингибитор АПФ	Начальная доза	Максимальная доза
Каптоприл	По 6,25 мг 3 раза в день	По 50 мг 3 раза в день
Эналаприл	По 2,5 мг 1-2 раза в день	По 10-20 мг 2 раза в день
Лизиноприл	2,5-5 мг однократно	20 мг однократно
Рамиприл	1,25 мг однократно	По 5 мг 2 раза в день, либо 10 мг однократно
Периндоприл	2,5 мг однократно	10 мг однократно
Хинаприл	5 мг 1-2 раза в день	20 мг 2 раза в день
Спираприл	3 мг однократно в сутки	6 мг однократно в сутки
Фозиноприл	5 мг 1-2 раза в день	10-40 мг в сутки

БАБ (β -АБ) дополнительно к ИАПФ рекомендуются всем пациентам со стабильной симптоматической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса ЛЖ для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти. ЕОК IA (УУР А, УДД 2) - наивысший уровень доказательности. Метаанализ 26 плацебо-контролируемых исследований (более 15000 больных) показал, что БАБ снижают смертность на 29%. В исследованиях CIBIS-II с бисопрололом с участием более 2600 пациентов с ХСН III-IV ФК и MERIT-HF с метопролола сукцинатом замедленного высвобождения с участием почти 4000 пациентов с ХСН II-IV ФК риск смерти снижался на 34%. Снижение риска смерти на 35% было зафиксировано у более чем 2200 пациентов с ХСН с исходной ФВ <25% принявших участие в исследовании COPERNICUS с карведилолом. По данным сравнительного исследования COMET, включавшим более 3000 пациентов с ХСН, по эффективности применения карведилола и короткодействующего БАБ метопролола тартрата, для карведилола было показано достоверное снижение риска смерти на 17%. В исследовании с небивололом у 2100 пациентов с ХСН старше 70 лет отмечено достоверное снижение суммы смертей и сердечно-сосудистых госпитализаций на 14% и незначительное снижение общей смертности на 12%.

Терапия ИАПФ и БАБ должна начинаться как можно раньше у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. БАБ так же обладают антиишемическим эффектом, более эффективны в снижении риска внезапной смерти, и их применение приводит к быстрому снижению смертности пациентов ХСН по любой причине.

Рекомендованные при ХСН четыре БАБ и их дозировки представлены в таблице 7.6.

Таблица 7.6.

Дозы бета-адреноблокаторов для лечения больных ХСНнФВ

Бета-адреноблокатор	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол**	1,25мг один раз в день	10мг один раз в день
Карведилол**	3,125мг дважды в день	25-50 мг дважды в день
Метопролол**, таблетки с пролонгированным высвобождением/ пролонгированного действия	12,5-25 мг один раз в день	200 мг один раз в день
Небиволол	1,25мг один раз в день	10мг один раз в день

АМР рекомендуются всем пациентам с ХСН II-IV ФК и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти. ЕОК IA (УУР А, УДД 2) - наивысший уровень доказательности. В настоящее время используется два АМКР - спиронолактон и эплеренон (табл. 7.7.).

Таблица 7.7.

Препараты и дозы АМКР для лечения ХСНнФВ

Препарат	Начальная доза	Целевая доза	Максимальная доза
Спиронолактон	25 мг однократно	25-50 мг однократно	200 мг/сут
Эплеренон	25 мг однократно	50 мг однократно	50 мг/сут

Отправной точкой обоснования необходимости терапии пациентов с ХСНнФВ АМКР стало исследование RALES: применение 12,5–50 мг/сут спиронолактона при ХСН III–IV ФК в дополнение к оптимальной терапии достоверно снижало риск смерти на 27%. Позже в исследовании EPHESUS изучено

применение АМКР эплеренона в дозах 25–50 мг/сут у пациентов, перенесших ИМ и имеющих ФВ менее 30% с симптомами ХСН. В специальном исследовании EMPHASIS–HF с участием пациентов с подтвержденной ХСН II ФК со сниженной ФВ ЛЖ 35%, находившихся на терапии блокаторами РААС и БАБ, применение эплеренона в качестве третьего нейrogормонального модулятора в течение в среднем 21 месяца продемонстрировало достоверное снижение риска (сердечно-сосудистая смертность плюс госпитализации из-за обострения ХСН) на 37% и риска общей смертности на 24%. Важно отметить, что при длительной терапии ХСН эплеренон снижал риск повторных госпитализаций на 42%. Однако, если спиронолактон имеет достаточно широкие показания при ХСН, то применение эплеренона возможно только у пациентов, которые соответствуют выборке, участвовавшей в исследованиях.

БАБ рекомендуются пациентам с ХСН, однако только в случаях непереносимости ИАПФ, поскольку улучшение прогноза было доказано только в такой ситуации. Применение валсартана у больных ХСН было изучено в международном, многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании Val-HeFT. В подгруппе пациентов, не получавших ингибиторы АПФ (n=366) в связи с наличием противопоказаний, применение валсартана снижало риск общей смертности на 33,1% ($p = 0,017$), а риск развития комбинированной точки (общая смертность + сердечно-сосудистые события) — на 44% ($p = 0,0002$). В исследовании SCHARM-Alternative изучали эффективность кандесартана у 2028 пациентов с непереносимостью ИАПФ и ХСН II–IV ФК (по NYHA) ФВ < 40% со средним сроком наблюдения 33,7 месяца. Кандесартан достоверно уменьшал риск наступления сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН по сравнению с плацебо (33% и 40% соответственно, отношение шансов 0,77; 95% ДИ 0,67–0,89; $p = 0,004$). Риск наступления инфаркта миокарда также был достоверно ниже в группе кандесартана ($p = 0,025$). Благоприятные изменения были отмечены для всех вторичных конечных точек.

В исследовании NEAAL было доказано, что лозартана в дозе 150 мг/сут достоверно снижает риск смерти и

госпитализаций пациентов с ХСН в сравнении с дозой 50 мг/сут у пациентов с непереносимостью ИАПФ, что говорит о необходимости титрации и применения оптимальных доз для лечения.

Телмисартан и ирбесартан не показали необходимой эффективности. Таким образом, только три (кандесартан, валсартан и лозартан) следует применять при лечении пациентов с ХСНнФВ при непереносимости ИАПФ (табл.7.8.).

Таблица 7.8.

Дозировки АРА II для профилактики и лечения ХСНнФВ

Препарат	Начальная доза:	Целевая доза:
Кандесартан	4 мг однократно	32 мг однократно
Валсартан	40 мг два раза в день	160 мг два раза в день
Лозартан**	12,5мг однократно	150мг однократно

С учетом результатов выше указанных, а также прочих завершившихся исследований, длительное время оптимальной для лечения ХСНнФВ считалась трехкомпонентная медикаментозная терапия: ИАПФ (при непереносимости - АРА II), БАБ и АМКР.

За 2010-2020 годы еще две группы препаратов смогли продемонстрировать эффективность - ингибиторы I_Fканалов (ивабрадин) и АРНИ (комбинация сакубитрил/валсартан).

В исследовании SHIFT ивабрадин снижал частоту наступления комбинированной конечной точки смертности и госпитализации по поводу СН. В этом исследовании участвовали пациенты с симптомной ХСН с ФВ ≤ 35 и синусовым ритмом ≥ 70 уд./мин, получавшие лечение БАБ в максимально переносимой дозе, ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина и АМКР. В клинические рекомендации он внесен как дополнительный препарат к БАБ или его заменяющий при непереносимости или противопоказаниях к

бета-блокаторам (эффективность в такой ситуации также была доказана в исследовании), а не отдельным компонентом.

Представленные в 2014г результаты РКИ PARADIGM-HF с сакубитрил/валсартаном открыли новый этап в лечении СНнФВ. Впервые представитель нового класса препаратов привел к улучшению прогноза у пациентов СНнФВ на оптимальной медикаментозной терапии в сравнении с "эталонным" эналаприлом. В исследовании PARADIGM-HF изучали долгосрочное влияние сакубитрила/валсартана по сравнению с эналаприлом на уровень заболеваемости и смертности среди амбулаторных пациентов, имеющих симптоматическую СН-нФВ ФВ $\leq 40\%$ (этот параметр был изменен на $\leq 35\%$ в течение исследования), повышенный уровень натрийуретического пептида в плазме и расчетную СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², которые переносили отдельную терапию эналаприлом (10 мг 2 р/сут.) и сакубитрил/валсартаном (97/103 мг 2 р/сут.) во вводном периоде. В этой популяции сакубитрил/валсартан превосходил эналаприл в отношении кардиоваскулярной смертности, общей смертности и госпитализаций, связанных с СН. Таким образом, сакубитрил/валсартан рекомендован пациентам с ХСНнФВ, которые соответствуют вышеуказанным параметрам. Также сакубитрил/валсартан показал замедление снижения СКФ у всех пациентов с ХСН. АРНИ были включены в КР по ХСН

РФ 2020 и, как высокоэффективная альтернатива ИАПФ, с 2020 года активно вошли в клиническую практику.

В это же время были опубликованы результаты исследований иНГЛТ2, и они были настолько убедительны, что в обновленные Европейские рекомендации в 2021 году иНГЛТ2 добавлены как четвертый отдельный обязательный компонент терапии пациентов с ХСНнФВ, наряду с ИАПФ, БАБ, АМКР. Первоначально данная группа препаратов была создана и исследовалась, а затем была рекомендована для лечения сахарного диабета 2 типа. Основой для начала активного изучения ее при ХСН послужили результаты исследования по сахарному диабету EMPA-REG OUTCOME: при анализе было отмечено снижение риска госпитализаций из-за СН. Затем в субанализе DECLARE-TIMI58, посвященном оценке эффективности дапаглифлозина в зависимости от исходного наличия СН, было показано его преимущество в группе пациентов с ХСНнФВ в виде снижения сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций из-за СН (ОР 0,62, 95% ДИ 0,45-0,86), смертности от всех причин (ОР 0,59, 95% ДИ 0,40-0,88). Однако с учетом особенностей исследования и его ограничений распространить полученные данные на популяцию было нельзя. Поэтому были предприняты плацебо-контролируемые РКИ DAPA-HF (дапаглифлозин) и EMPEROR-Reduced (эмпаглифлозин) в популяции пациентов с установленной ХСНнФВ. В этих исследованиях показано, что ингибирование НГЛТ2 снижает комбинированный риск смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН у пациентов с ХСНнФВ. С целью получения достаточной статистической мощности для оценки влияния на смертность от ССЗ или смерть от всех причин, проведен метаанализ, в который вошли 8474 пациента. По результатам получено снижение смертности от всех причин на 13% и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 14% на фоне терапии иНГЛТ2. Назначение иНГЛТ2 сопровождалось относительным снижением комбинированного риска смерти от ССЗ или первой госпитализации по поводу СН на 26%. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин также показали положительное влияние на

предотвращение прогрессирования нарушения фильтрационной способности почек.

Особое место занимают при лечении пациентов с ХСНсФВ диуретики. В отличие от перечисленных выше групп препаратов эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН в длительных исследованиях не изучался, однако применение этой группы устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у пациентов с ХСН.

Диуретики рекомендуются для улучшения симптомов СН и повышения физической активности у пациентов с признаками задержки жидкости. ЕОК IV (УУР А, УДД 1).

Назначение диуретиков рекомендуется для снижения риска госпитализации из-за СН у пациентов с симптомами задержки жидкости. ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1).

В некоторых случаях пациентам с ХСНнФВ, находящихся на стандартной терапии БАБ, ИАПФ/валсартан+сакубитрил, альдостерона антагонистами и диуретиками рекомендуется рассмотреть возможность применения эфиромасляных кислот для улучшения прогноза.

Применение сердечных гликозидов у пациентов с ХСН ограничено: рекомендуется рассмотреть возможность назначения дигоксина пациентам с ХСН II-IV ФК, сниженной ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, с синусовым ритмом и с сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию ИАПФ/валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторами и альдостерона антагонистами для снижения риска госпитализаций из-за СН и по любой причине. ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2).

Согласно рекомендациям ЕОК 2021 года лечение пациентов с ХСНнФВ должно включать с классом доказательности I:

- 1) ИАПФ/АРНИ
- 2) БАБ
- 3) АМКР
- 4) Дапаглифлозин/ Эмпаглифлозин
- 5) Петлевые диуретики при задержке жидкости.

Лекарственная терапия ХСН с промежуточной (умеренно низкой) ФВ (40-49%)

Исследований, спланированных для выборки пациентов с ХСНпФВ (ХСНунФВ), не проводилось (за исключением нескольких исследований, окончившихся в 2021 году), однако в ряд ранее проведенных исследований частично включались пациенты с ФВ 40-49% и анализы этих данных показали способность

- ИАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина/валсартана+сакубитрила,
- БАБ,
- АМКР

снижать смертность и число повторных госпитализаций у пациентов с ХСНпФВ. Поэтому эти группы препаратов внесены как возможные к применению при ХСНпФВ в Национальные клинические рекомендации по ХСН 2020 года. Согласно рекомендациям ЕОК 2021 года лечение пациентов с ХСНунФВ эти группы имеют класс доказательности IIb, т.е. лечение аналогично ХСНнФВ, но с более низким классом доказательности.

У этой группы пациентов также возможно рассмотреть применение дигоксина по тем же принципам и с соблюдением тех же правил использования, как при лечении пациентов с ХСНнФВ, и применять диуретики при наличии застоя и для поддержания эволюции.

В 2021 году были завершены РКИ с иНГЛТ2 - EMPEROR-Preserved и DELIVER, которые можно считать «прорывом» в лечении пациентов с ХСНпФВ. Данная группа препаратов показала свое положительное влияние и необходимость использования у данной категории пациентов для улучшения прогноза. Подробнее о результатах этих исследований сообщено в следующем разделе.

Лекарственная терапия ХСН с сохраненной ФВ (более 50%)

Все классы препаратов, применявшиеся ранее для улучшения прогноза при ХСНнФВ (БАБ, ИАПФ, АМКР),

оказались неэффективны в плане влияния на прогноз при ХСНсФВ. Это, возможно, объясняется тем, что этиопатогенез этих состояний различен. В условиях ограниченных доказательств до 2021 года имелись лишь отдельные, не вызывающие в настоящее время сомнений у экспертов, общие положения по рациональному ведению пациентов этой группы.

1) Диуретики, в том числе петлевые, следует использовать для облегчения симптомов перегрузки объемом и устранения периферических отеков у пациентов с ХСН и СФВ ЛЖ. ЕОК IV (УУР А, УДД 1).

Необходимо применять минимально возможную дозу диуретиков для достижения и поддержания эуволемии.

2) Для ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина имеются ограниченные доказательства способности уменьшать выраженность симптомов и улучшать функциональный класс при СНсФВ.

В исследовании PEP-CHF у 850 пациентов в возрасте >70 лет с ХСН и сФВ ЛЖ (с индексом движения стенки ЛЖ >1,4, эквивалентным ФВ ЛЖ 40%) периндоприл по сравнению с плацебо оказывал нейтральное влияние на частоту наступления композитной первичной конечной точки, но достоверно снижал риск незапланированной госпитализации по поводу ХСН ($p=0,033$) и увеличивал дистанцию в тесте с 6-минутной ходьбой ($p=0,011$). Использование блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана может рассматриваться для снижения риска госпитализации пациентов с ХСНсФВ.

3) Способность БАБ и альдостерона антагонистов уменьшать выраженность симптомов при СНсФВ не доказана.

Поскольку повышенная ЧСС является фактором риска неблагоприятных исходов у пациентов с ХСНсФВ ЛЖ БАБ оказывают ряд эффектов, которые позволяют рассчитывать на улучшение исходов. Однако качество доступных доказательств и неоднородность результатов мета-анализов не позволяют рутинно рекомендовать БАБ.

В крупном рандомизированном проекте TOPCAT у 3445 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ >45% АМКР спиронолактон по сравнению с плацебо значительно снижал риск госпитализации в

связи с сердечной недостаточностью (- 17%, $p=0,04$). Однако это не было справедливо в выборке пациентов из России.

Возможность использования ивабрадина вместо БАБ при ХСН с СФВ ЛЖ остается практически неизученной.

Учитывая разнообразную этиологию ХСНсФВ, успешное лечение единой схемой представляется маловероятным. Прогностически эффективное лечение является актуальной проблемой современной кардиологии. Однако завершенные самые свежие исследования вселяют уверенность в разработке лечения пациентов с ХСНсФВ.

Так, стимулятор гуанилатциклазы верицигуат в исследовании SOCRATES-PRESERVED у больных ХСН с ФВ $>45\%$ не обеспечил снижения уровня NT-proBNP и объема левого предсердия, однако в максимальной дозе 10 мг/сутки значительно улучшал качество жизни пациентов, уменьшал тяжесть симптомов ХСН.

В исследовании фазы II PARAMOUNT у 301 пациентов с ХСНсФВ ЛЖ сакубитрил/валсартан уменьшал уровень NT-proBNP, функциональный класс ХСН и улучшал функцию ЛП. Эти данные послужили основой для крупного рандомизированного проспективного сравнения сакубитрила/валсартана с валсартаном PARAGON-HF у 4822 больных в возрасте > 50 лет с ХСН ФВ $> 45\%$ NYHA II-IV и повышенными уровнями NT-proBNP (>200 pg/mL; при ФП >600 pg/mL). По его результатам применение сакубитрил/валсартан по сравнению с валсартаном снизило комбинированную конечную точку (общее число госпитализаций и сердечно-сосудистая смерть) на 13% без статистической значимости ($P=0,056$). Наилучшие результаты снижения первичной конечной точки получены при ФВ 57% и менее (22%) и у женщин (27,5%). Также сакубитрил/валсартан показал замедление снижения СКФ у всех пациентов с ХСН.

И, наконец, максимальный результат был получен в двух исследованиях с иНГЛТ2 - EMPEROR-Preserved и DELIVER.

В исследовании EMPEROR-Preserved эмпаглифлозин 10 мг против плацебо участвовало 5988 человек с ХСН: у 4005 ФВЛЖ была 50% или выше, а у 1 983 человек ниже 50 %. Результаты показали, что эмпаглифлозин продемонстрировал снижение

относительного риска на 21% для комбинированной первичной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по причине СН по сравнению с плацебо. Таким образом, по данным исследований эмпаглифлозин продемонстрировал результаты у пациентов с любым типом ХСН независимо от фракции выброса или наличия сахарного диабета и эмпаглифлозин – первый препарат, доказавший улучшение прогноза при СНсФВ.

Обобщенные результаты исследования III фазы DELIVER (6263 человек в возрасте > 40 лет с ФВ >40% при доказательствах структурных изменений миокарда и II-IV ФК по NYHA) показали, что на фоне терапии дапаглифлозином было достигнуто статистически и клинически значимое уменьшение частоты наступления событий первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистого заболевания или ухудшение течения СН). Полученные результаты позволяют распространить выводы о преимуществах дапаглифлозина на весь спектр пациентов с ХСН. Высоковероятно эмпаглифлозин и дапаглифлозин войдут в клинические рекомендации по лечению пациентов ХСНсФВ следующего пересмотра. Более того, в 2022 году для эмпаглифлозина впервые в аннотации на лекарственный препарат в показаниях к применению появляется рекомендация применения препарата при ХСН (функциональные классы II-IV) независимо от фракции выброса левого желудочка.

Таким образом, обширная доказательная база лекарственной терапии в лечении больных с ХСН позволяет эффективно применять клинические рекомендации, как для лечения декомпенсаций, так и для улучшения прогноза, в том числе у больных с различными клиническими особенностями (фенотипами) синдрома ХСН.

**ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ:
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ФОРМУЛИРОВКЕ
ДИАГНОЗА, ТАКТИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ
СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ**
(асс. Правкина Е.А.)

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) - собирательное понятие, объединяющее ТГВ и ТЭЛА. Некоторые авторы считают целесообразным относить к ВТЭО и тромбоз подкожных вен нижних конечностей (прежде всего, в системе большой подкожной вены). Объединение всех этих нозологий объясняется сходными факторами риска и общностью подходов к патогенетической терапии, направленной на уменьшение тромбообразования. ВТЭО находятся на третьем месте в мире по распространенности, уступая только инфаркту миокарда и инсульту. В эпидемиологических исследованиях ежегодная заболеваемость ТЭЛА варьирует от 39 до 115 человек на 100 тыс. населения.

Этиопатогенез

ВТЭО провоцируются многочисленными ФР (табл. 8.1.), в основе лежит протромботическое состояние.

Таблица 8.1.

**ФР развития ВТЭО (адаптировано из Rogers et al.
и Anderson и Spencer)**

Факторы высокого риска (ОШ >10)
Перелом нижних конечностей
Госпитализация по причине СН или фибрилляции/трепетания предсердий (в течение предыдущих 3-х мес.)
Протезирование тазобедренных или коленных суставов
Обширная травма
Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3-х мес.)
Ранее перенесенные ВТЭО
Повреждение спинного мозга

Факторы умеренного риска (ОШ 2-9)
<p>Артроскопические операции на коленных суставах Аутоиммунные заболевания Переливание крови Наличие центрального венозного катетера Наличие периферических венозных катетеров Химиотерапия Застойная СН или дыхательная недостаточность Стимуляторы эритропоэза Гормональная заместительная терапия (зависит от состава препарата) Экстракорпоральное оплодотворение Прием оральных контрацептивов Послеродовый период Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыносящих путей и ВИЧ) Воспалительные заболевания кишечника Рак (риск выше при наличии метастазов) Инсульт Тромбофлебит Тромбофилия</p>
Факторы низкого риска (ОШ <2)
<p>Иммобилизация в постели >3 дней Сахарный диабет Артериальная гипертензия Иммобилизация в результате длительного нахождения в сидячем положении (авиаперелеты, длительные переезды) Старший возраст Лапароскопические операции (например, холецистэктомия) Ожирение Беременность Варикозная болезнь</p>

ТЭЛА остро ухудшает кровообращение и газообмен. Недостаточность ПЖ ввиду перегрузки давлением считается основной причиной смерти при тяжелой ТЭЛА. Основные патофизиологические моменты представлены на рисунке 8.1.



Рис. 8.1. Ключевые факторы развития гемодинамического коллапса и смерти при ТЭЛА

В случае подозрения на ТЭЛА следует выявлять ФР, которые могли послужить провокацией (табл. 8.1).

Клиника

Нет ни одного специфического клинического признака или симптома ТЭЛА. Именно поэтому данное заболевание остается сложным для диагностики и ряде случаев обнаруживается случайно во время диагностического обследования по поводу другого заболевания или при развитии такого осложнения как ХТЛГ или при патологоанатомическом вскрытии. ТЭЛА следует подозревать у пациента с одышкой, болью в груди, пресинкопальным состоянием или обмороком, кровохарканьем. Также может наблюдаться тахикардия/тахиаритмии и снижение АД. При массивном тромботическом поражении с вовлечением крупных ветвей легочной артерии может наблюдаться выраженная нестабильность гемодинамики (табл. 8.2.). При малом объеме поражения сосудистого русла пациент может вообще не предъявлять жалоб.

Клинические варианты гемодинамической нестабильности

Остановка кровообращения	Обструктивный шок	Персистирующая гипотензия
Необходима сердечно-легочная реанимация	Систолическое АД <90 мм рт.ст. или необходимость использования вазопрессоров для поддержания АД ≥ 90 мм рт.ст. несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови и	Систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение систолического АД ≥ 40 мм рт.ст., длительностью >15 минут и не связанное с такими состояниями как аритмия, гиповолемия или сепсис
	Гипоперфузия органов и тканей (измененный психический статус; холодная, липкая кожа; олигурия/анурия; повышенное содержание лактата в сыворотке)	

Лабораторная и инструментальная диагностика

После оценки клинической картины требуется оценка ЭКГ и рентгенограммы органов грудной клетки. Электрокардиографические изменения, такие как инверсия зубцов Т в отведения V1-V4, QR-паттерн в отведении V1, S1Q3T3-паттерн, а также неполная или полная блокада правой ветви пучка Гиса свидетельствуют о нагрузке на ПЖ и обычно обнаруживаются в более тяжелых случаях ТЭЛА. Синусовая тахикардия может быть единственным отклонением (регистрируется у 40% пациентов). Предсердная аритмия, чаще всего фибрилляция/трепетание предсердий, может быть связана с эпизодом ТЭЛА. В некоторых ситуациях регистрируется ЭКГ без острых изменений. Изменения, часто выявляемые при **рентгенографии органов грудной клетки**, обычно неспецифичны для ТЭЛА, но само исследование может быть полезно для исключения других причин одышки или боли в груди.

Далее, чтобы принять решение о необходимости углубленного специфического обследования, следует оценить **предтестовую вероятность**, иными словами провести клиническую оценку вероятности ТЭЛА у пациента. Для этого были созданы шкалы клинического прогнозирования, например,

Geneva и Wells. С целью увеличения использования в реальной клинической практике были созданы и валидированы упрощенные версии (табл.8.3.).

Таблица 8.3.

**Оригинальная и упрощенная версии шкалы Geneva
клинической оценки вероятности ТЭЛА**

Параметры	Баллы	
	Оригинальная версия	Упрощенная версия
Анамнез ТЭЛА или ТГВ	3	1
Частота сердечных сокращений		
75-94 удара в минуту	3	1
≥95 ударов в минуту	5	2
Хирургия или перелом за последний мес.	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Односторонняя боль в конечности	3	1
Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк	4	1
Возраст >65 лет	1	1
Клиническая вероятность		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-3	0-1
Промежуточный риск	4-10	2-4
Высокий риск	≥11	≥5
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ЛЭ маловероятна	0-5	0-2
ЛЭ вероятна	≥6	≥3

При использовании трехуровневой классификации можно ожидать, что доля пациентов с подтвержденной ТЭЛА составит ~10% в категории с низкой вероятностью, 30% в категории с средней вероятностью и 65% в категории высокой вероятности. Когда используется двухуровневый подход, доля пациентов с подтвержденной ТЭЛА составляет ~12% в категории маловероятных и 30% в категории вероятных ТЭЛА. В

проспективном прямом сравнительном исследовании подтверждена сходная диагностическая способность шкал.

Д-димер - уровни повышаются в плазме крови при наличии острого тромбоза из-за одновременной активации коагуляции и фибринолиза. Отрицательная прогностическая ценность измерения уровня Д-димера высока, и нормальный уровень Д-димера делает наличие острой ТЭЛА или ТГВ маловероятным. Повышенный уровень Д-димера может быть и при отсутствии ВТЭО, часто встречается у пациентов с раком, у стационарных пациентов, при тяжелых инфекционных или воспалительных заболеваниях, а также во время беременности. Специфичность анализа на Д-димера при подозрении на ТЭЛА постоянно снижается с возрастом, почти до 10% у пациентов старше 80 лет. Таким образом, Д-димер имеет ограниченное значение в диагностике ТЭЛА. Он необходим для ее исключения.

КТ с контрастным усилением является основным методом выбора для визуализации легочной артерии у пациентов с подозрением на ТЭЛА, позволяя адекватно визуализировать ветви легочной артерии вплоть до субсегментарного уровня. Клиническая значимость КТ-АПГ в диагностике субсегментарной ТЭЛА неизвестна. В проспективном исследовании RIOPED II для КТ-АПГ (преимущественно четырехдетекторной) была показана чувствительность 83% и специфичность 96%. У пациентов с промежуточной и высокой предтестовой вероятностью ТЭЛА визуализация при КТ-АПГ сегментарных и более проксимальных дефектов контрастирования подтверждает диагноз ТЭЛА без необходимости дальнейшего дообследования (ЕОК IB), в то же время у пациентов с низкой и промежуточной предтестовой вероятностью, а также в случае, когда ТЭЛА маловероятна, отрицательный результат КТ-АПГ исключает диагноз ТЭЛА без необходимости дальнейшего обследования (ЕОК IA). Основными недостатками/ограничениями этого метода является лучевая нагрузка (3-10 мЗв) со значимым облучением молочных желез у молодых женщин, а также использование йодсодержащих контрастных веществ (ограниченное применение при аллергии на йод и гипертиреозе, риск применения у беременных и кормящих

женщин, противопоказан при тяжелой почечной недостаточности).

В течение нескольких десятилетий **ангиопульмонография** (рентгенэндоваскулярное вмешательство) была “золотым стандартом” для диагностики или исключения ТЭЛА, но в настоящее время она редко проводится, поскольку менее инвазивная КТ-АПГ демонстрирует аналогичную диагностическую точность. Более того, легочная ангиография имеет самый высокий уровень лучевой нагрузки (10-20 мЗв). При выполнении ангиопульмонографии возможны серьезные осложнения: в исследовании с 1111 пациентами смертность, связанная с процедурой, составила 0,5%; основные нефатальные осложнения возникали в 1%, а незначительные осложнения — в 5% случаев.

Планарная V/Q сцинтиграфия легких — известный метод диагностики при подозрении на ТЭЛА. Нормальный результат V/Q-скана исключает данный диагноз без необходимости дальнейшего обследования (ЕОК IA). Выполнение V/Q сканов сочетается с исследованиями вентиляции, для которых используются различные дыхательные смеси, меченные изотопами. С учетом низкой лучевой нагрузки и отсутствием использования контрастных веществ V/Q-сканирование преимущественно может применяться у амбулаторных пациентов с низкой предтестовой вероятностью ТЭЛА и нормальной рентгенографией грудной клетки, у молодых (особенно женщин) пациентов, у беременных женщин, у пациентов с анафилаксией, вызванной контрастным веществом в анамнезе и у больных с тяжелой почечной недостаточностью.

МРТ оценивалась в течение нескольких последних лет в отношении ее применения при подозрении на ТЭЛА, но результаты крупных исследований показывают, что МРТ пока не может использоваться в клинической практике ввиду его низкой чувствительности и малой доступности в отделениях неотложной помощи, а также высокой доле непоказательных в плане диагностики ТЭЛА МРТ-сканов.

ТЭЛА может привести к перегрузке давлением ПЖ и его дисфункции, что можно обнаружить с помощью **ЭхоКГ**. Учитывая специфическую геометрию ПЖ, не существует

отдельного ЭхоКГ параметра, быстро и надежно оценивающего размер или функции ПЖ. Именно поэтому ЭхоКГ критерии диагностики ТЭЛА различались в разных исследованиях. В силу низкой отрицательной прогностической ценности — ~40-50%, отрицательный результат при выполнении ЭхоКГ не может исключать ТЭЛА. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ могут выявляться и при отсутствии ТЭЛА, и могут быть связаны в таком случае с сопутствующей патологией. При подозрении на ТЭЛА высокого риска отсутствие ЭхоКГ признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает данный диагноз как причину гемодинамической нестабильности больного. При этом ЭхоКГ может помочь в дифференциальной диагностике причины шока, выявляя тампонаду сердца, острую клапанную дисфункцию, тяжелую глобальную или региональную дисфункцию ЛЖ, расслоение аорты или гиповолемию. Наоборот, при нестабильности гемодинамики у пациента с подозрением на ТЭЛА, выявление признаков перегрузки давлением ПЖ, особенно в сочетании с такими специфическими находками, как признак “60/60”, симптом Макконела или тромб в правых камерах сердца, оправдывают экстренное реперфузионное лечение ТЭЛА, при отсутствии возможности немедленного выполнения КТ-АПГ у больного с высокой предтестовой вероятностью ЛЭ и без других очевидных причин перегрузки ПЖ.

В большинстве случаев источником ТЭЛА служат тромбированные глубокие вены нижних конечностей и очень редко — глубокие вены верхних конечностей (в основном после катетеризации этих вен). В исследовании с использованием венографии ТГВ был обнаружен у 70% пациентов с верифицированной ТЭЛА. В настоящее время **КВУЗИ** в значительной степени заменило венографию для диагностики ТГВ. КВУЗИ имеет чувствительность >90% и специфичность ~95% для проксимального симптомного ТГВ. КВУЗИ выявляет ТГВ у 30-50% пациентов с ТЭЛА. При этом выявление проксимального ТГВ у пациентов с подозрением на ТЭЛА достаточно для инициации терапии антикоагулянтами без дальнейшего дообследования (рЕОК IA). При этом таким пациентам с косвенным подтверждением ТЭЛА в обязательном

порядке должна быть выполнена оценка тяжести ТЭЛА и стратификация риска ранней смерти. При подозрении на ТЭЛА выполнение КВУЗИ можно ограничить четырьмя точками (подколенная ямка и пах с обеих сторон). Единственным валидным диагностическим критерием для ТГВ является неполная сдавливаемость/сжимаемость вены, говорящая о наличии тромба, тогда как измерение параметров кровотока ненадежно. Выявление проксимального ТГВ при КВУЗИ имеет высокую положительную прогностическую ценность для ТЭЛА. Так в недавнем мета-анализе была продемонстрирована высокая диагностическая специфичность (96%), наряду с низкой чувствительностью (41%) метода.

Диагностическая стратегия должна основываться на оценке клинической вероятности по клиническим данным или валидированным прогностическим шкалам (pЕОК IA).

При подозрении на ТЭЛА высокого риска с нестабильной гемодинамикой рекомендовано выполнение ЭхоКГ “у постели” или неотложной КТ-АППГ (в зависимости от доступности и конкретной клинической ситуации) (pЕОК IC) и безотлагательное в/в введение НФГ, включая скорректированное по возрасту болюсное введение (pЕОК IC).

При подозрении на ТЭЛА высокого риска без нестабильной гемодинамики рекомендовано использование валидированных критериев для диагностики ТЭЛА (pЕОК IB) - шкал и диагностических обследований. Рекомендована безотлагательная инициация антикоагулянтной терапии у пациентов с высокой и промежуточной вероятностью ТЭЛА в процессе реализации диагностического алгоритма (pЕОК IC).

На рис. 8.2. и 8.3. представлены алгоритмы ведения пациентов с подозрением на ТЭЛА. Если состояние пациента настолько критично, что диагностические исследования возможно выполнить исключительно у постели больного, то ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ подтверждают ТЭЛА высокого риска, что является показанием к реперфузионной терапии.

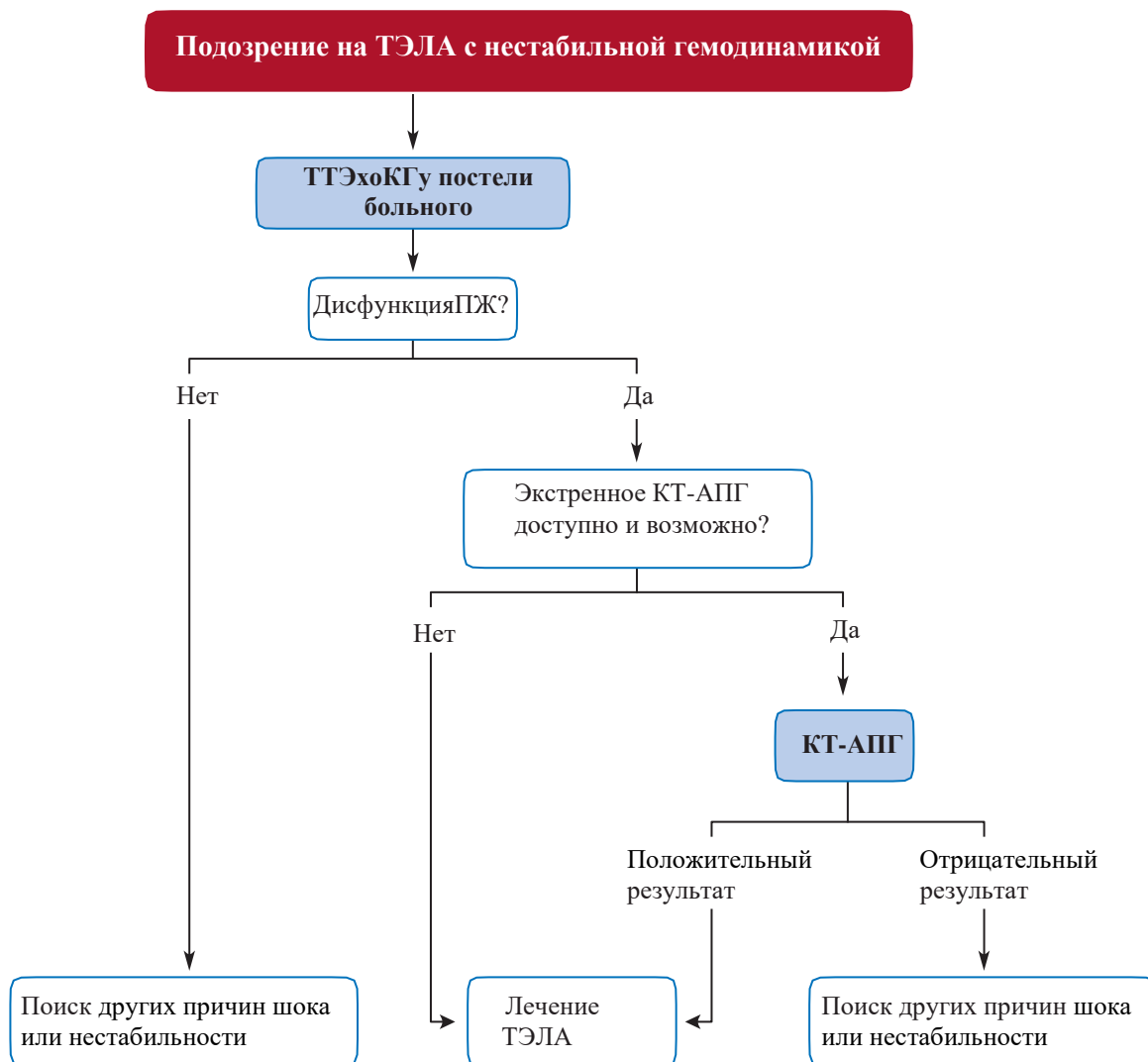


Рис. 8.2. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА с признаками нестабильной гемодинамики

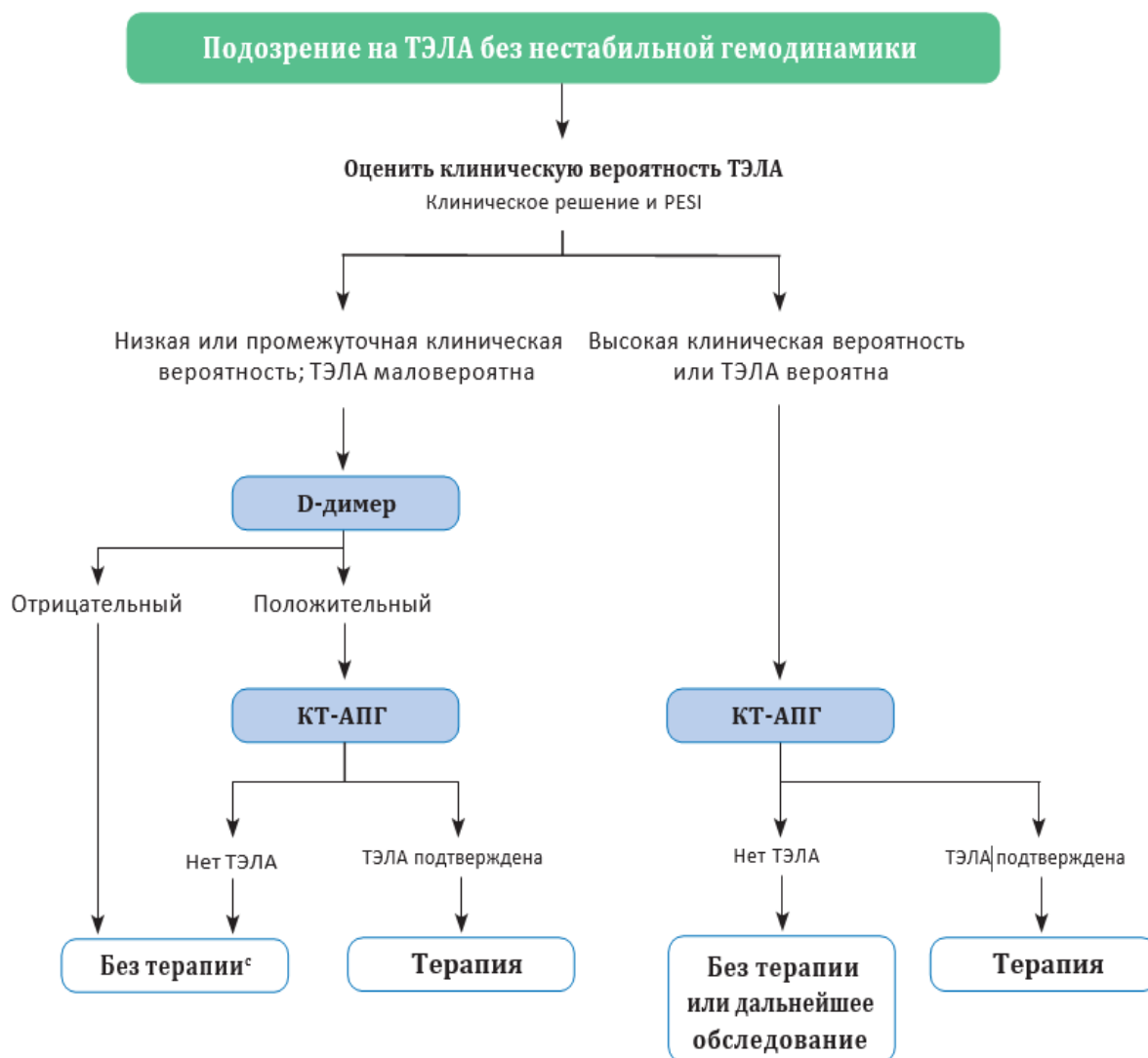


Рис. 8.3. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА без признаков нестабильной гемодинамики

Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти

После подтверждения диагноза ТЭЛА необходимо провести стратификацию риска смерти. Стратификация риска у пациентов с острой ТЭЛА обязательна для определения подходящей терапевтической стратегии. Первичная оценка риска основана на клинических симптомах и признаках наличия гемодинамической нестабильности (табл. 8.2.), которые указывают на высокий риск ранней смерти.

При отсутствии нестабильности гемодинамики дальнейшая (расширенная) стратификация риска требует оценки двух типов прогностических критериев:

1) клинических, визуализированных и лабораторных показателей тяжести ТЭЛА, в основном связанных с наличием дисфункции ПЖ;

2) наличие сопутствующей патологии и любых других усугубляющих состояний, которые могут неблагоприятно повлиять на ранний прогноз.

Ниже подробно представлено их описание.

1) Клинические, визуализированные и лабораторные показатели тяжести ЛЭ, в основном связанные с наличием дисфункции ПЖ

Острая правожелудочковая недостаточность возникает вследствие снижения наполнения ПЖ и/или снижения его сердечного выброса, определяется как быстро прогрессирующий синдром, сопровождающийся системными застойными явлениями, и является важной детерминантой исхода ТЭЛА. Тахикардия, низкое систолическое АД, дыхательная недостаточность (тахипноэ и/или низкая SaO₂) и синкопальные состояния как по отдельности, так и в сочетании друг с другом определяют неблагоприятный краткосрочный прогноз при ТЭЛА.

ЭхоКГ позволяет оценить параметры состояния ПЖ, используемые для стратификации раннего риска у пациентов с ТЭЛА. Для таких показателей как соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$ и TAPSE < 16 мм в исследованиях наиболее часто демонстрировалась ассоциация с неблагоприятным прогнозом. В целом, признаки дисфункции ПЖ при ЭхоКГ обнаруживаются у более чем 25% пациентов с ТЭЛА. Результаты систематических обзоров и метаанализов позволяют предположить, что дисфункция ПЖ ассоциирована с повышенным риском краткосрочной смертности даже у пациентов, гемодинамически стабильных на момент обследования.

В качестве индикатора дисфункции ПЖ при выполнении КТ-АПГ при анализе четырехкамерного сечения сердца может визуализироваться увеличенный ПЖ (конечно-диастолический размер ПЖ и соотношение ПЖ/ЛЖ, измеренное в поперечном или четырехкамерном сечении). Прогностическая значимость увеличенного ПЖ подтверждается результатами проспективного многоцентрового когортного исследования, включавшего 457 пациентов. Увеличение ПЖ (определяемое как отношение ПЖ/ЛЖ \geq 0,9) было независимым предиктором неблагоприятного исхода в ходе госпитализации как в общей популяции с пациентами с ТЭЛА (ОР 3,5, 95% ДИ 1,6-7,7), так и у гемодинамически стабильных больных с ЛЭ (ОР 3,8, 95% ДИ 1,3-10,9). Мета-анализ 49 исследований с включением более чем 13 тысяч пациентов с ТЭЛА, подтвердил то, что увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ \geq 1,0 по данным КТ-АПГ, было связано с повышением риска смертности от всех причин в 2,5 раза (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,8-3,5) и с пятикратным повышением риска смерти по причине ТЭЛА (ОШ 5,0, 95% ДИ 2,7-9,2).

Повышенные концентрации **тропонина** в плазме при поступлении, регистрирующиеся по данным исследований в 30-60% случаев, могут быть ассоциированы с плохим прогнозом в острой фазе ТЭЛА. Мета-анализ показал, что повышенные концентрации тропонина были связаны с повышенным риском смертности, как в общей популяции пациентов с ТЭЛА (ОШ 5,2, 95% ДИ 3,3-8,4), так и у гемодинамически стабильных на момент забора крови больных (ОШ 5,9, 95% ДИ 2,7-13,0). При интерпретации уровня тропонина в сочетании с клиническими

данными и результатами визуализирующих методов может быть улучшена идентификация пациентов высокого риска и последующая оценка прогноза.

ТЭЛА приводит к перегрузке ПЖ давлением, что сопровождается растяжением миокарда, и высвобождением мозгового натрийуретического пептида и N-концевого мозгового натрийуретического пропептида. Однако их определение в настоящее время не вошло в шкалы определения риска пациентов с ТЭЛА.

На сегодняшний день только комбинация ЭхоКГ показателей дисфункции ПЖ (или показателей, полученных при КТ-АПГ) с положительным тестом на тропонин была опробована в РКИ и должна применяться пациентам с ТЭЛА, сопровождающейся гемодинамической нестабильностью, в качестве определяющего критерия для выбора ранней терапевтической стратегии (антикоагуляция в сочетании с реперфузионной терапией против изолированной антикоагулянтной терапии).

2) Наличие сопутствующей патологии и любых других усугубляющих состояний, которые могут неблагоприятно повлиять на ранний прогноз

Для оценки общего риска смерти пациента с ТЭЛА необходимо также учитывать сопутствующую патологию пациента и наличие обстоятельств, отягощающих его состояние. Наиболее валидированным на сегодняшний день является индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии (PESI) и его упрощенная версия (sPESI) (табл. 8.4.). Они позволяют надежно идентифицировать пациентов с низким риском смертности в течение 30 дней. Прогностическая эффективность sPESI подтверждена только в наблюдательных когортных исследованиях.

Таблица 8.4.

Оригинальный и упрощенный индекс тяжести ТЭЛА

Параметр	Оригинальная версия (PESI)	Упрощенная версия (sPESI)
Возраст	Возраст в годах	1 балл (если возраст >80 лет)

Мужской пол	+10 баллов	-
Рак	+30 баллов	1
ХСН	+10 баллов	1
Хронические заболевания лёгких	+10 баллов	
Частота пульса ≥ 110 уд./мин	+20 баллов	1
Систолическое АД < 100 мм рт.ст.	+30 баллов	1
Частота дыхания > 30 в мин	+20 баллов	-
Температура $< 36^{\circ}$ С	+20 баллов	-
Нарушенное сознание	+60 баллов	-
Насыщение оксигемоглобином крови $< 90\%$	+20 баллов	1

Интерпретация результатов (уровня риска 30-дневной смерти) по оригинальному индексу (PESI):

Класс I: ≤ 65 баллов - очень низкий риск смерти (0-1,6%);

Класс II: 66-85 баллов - низкий риск смерти (1,7-3,5%);

Класс III: 86-105 баллов - умеренный риск смерти (3,2-7,1%);

Класс IV: 106-125 баллов - высокий риск смерти (4,0-11,4%);

Класс V: > 125 баллов - очень высокий риск смерти (10,0-24,5%).

Интерпретация результатов (уровня риска 30-дневной смерти) по упрощенному индексу (sPESI):

0 баллов = 30-дневный риск смерти 1,0% (95% ДИ 0,0-2,1%);

≥ 1 балла = 30-дневный риск смерти 10,9% (95% ДИ 8,5-13,2%).

Суммарная оценка тяжести ТЭЛА и риска ранней смерти при любом состоянии гемодинамики представлена в таблице 8.5. Следует помнить, что нестабильность гемодинамики в сочетании с подтверждением ЛЭ при выполнении КТ-АПГ и/или признаками дисфункции ПЖ при ЭхоКГ достаточны для отнесения больного к категории высокого риска. В этом случае не требуется расчет индекса PESI, а также оценка уровня сердечного тропонина или других биомаркеров.

Классификация риска ранней (госпитальной или 30-дневной) смерти

Риск ранней смерти	Показатели риска			
	Гемодинамическая нестабильность (табл.2)	Клинические признаки тяжести ЛЭ и/или сопутствующей патологии: класс III-IV по PESI или sPESI ≥ 1	Прогностически значимые показатели дисфункции ПЖ при ТТЭхоКГ или КТ-АПГ	Повышенный уровень тропонина
Высокий	+	+	+	(+)
Промежуточно-высокий	-	+*	+	+
Промежуточно-низкий	-	+*	Один (или ни одного) положительный	
Низкий	-	-	-	Оценка опциональная; если оценивался, то отрицательный

Примечание: * - могут присутствовать признаки дисфункции ПЖ при ТТЭхоКГ (или КТ-АПГ) или повышенные уровни биомаркеров сердца несмотря на то, что PESI I-II или sPESI 0. До тех пор, пока последствия таких несоответствий для ведения пациентов с ЛЭ полностью не поняты, эти пациенты должны быть классифицированы в категорию промежуточного риска.

Формулировка диагноза

ТЭЛА может быть указана в качестве основного диагноза, если она оценена как основное состояние, ставшее причиной срочной госпитализации пациента и требующее основных затрат медицинских ресурсов. Во всех остальных случаях в основном диагнозе указывается нозология, ставшая основной причиной тромбообразования или источником, при этом ТЭЛА указывается как осложнение.

При формулировке клинического диагноза ТЭЛА предлагается учитывать наличие или отсутствие прямых доказательств тромботической окклюзии легочной артерии. Если субстрат окклюзии легочной артерии не верифицирован (не проведена КТ-АПГ или легочная ангиография), в диагнозе

констатируется ТЭЛА, указываются дата ее развития и клиническая вероятность (по шкале Geneva), течение заболевания, осложнения, риск ранней смерти (по индексу PESI/sPESI, клиническим, лабораторным и инструментальным данным). Если субстрат окклюзии верифицирован, в диагнозе констатируется ТЭЛА, указываются дата развития, локализация и анатомический уровень окклюзии легочной артерии, течение заболевания, осложнения, риск ранней смерти (по индексу PESI/sPESI, суммарной оценке риска). Следует указывать источник эмболии, если он установлен.

Примеры формулировки диагноза:

1. Основной: Тромбоэмболия легочной артерии (дата), клиническая вероятность промежуточная (по шкале Geneva), острое течение, риск очень низкий (класс I по PESI).

2. Основной: Тромбоз глубоких вен правой голени.

Осложнение: Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии в нижней доле левого легкого (дата), подострое течение, риск промежуточно-низкий.

3. Основной: Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии в нижней долях легких (дата), рецидивирующее течение (рецидивы дата, дата), риск промежуточно-низкий.

Осложнение: Множественные двусторонние инфаркты в нижних долях легких. Инфаркт-пневмонии в S 8,9,10 правого и S10 левого легкого Правосторонний экссудативный плеврит.

Сопутствующий: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз (дата). Аортокоронарное шунтирование передней межжелудочковой артерии (дата). Перманентная тахисистолическая фибрилляция предсердий. ХСН с низкой ФВ ЛЖ (36%), IIb стадии, ФК III.

4. Основной: Тромбоэмболия ствола легочной артерии (дата) на фоне тромбоза глубоких вен левой голени, массивная, острое течение, риск высокий.

Осложнение: Острая правожелудочковая недостаточность. Полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Лечение

Стартовая антикоагулянтная терапия. У пациентов с ТЭЛА высокой или промежуточной вероятности, терапию

антикоагулянтами следует начинать незамедлительно, ожидая результатов диагностических исследований (рЕОК IC). Предпочтение отдается НМГ и фондапаринуксу, применение которых ассоциировано с более низким риском развития больших кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении по сравнению с НФГ (рЕОК IA). НМГ и фондапаринукс не нуждаются в рутинном мониторинге уровня анти-Ха (табл.8.6.). Применение НФГ в настоящее время ограничено пациентами с очевидной нестабильностью гемодинамики или неминуемым появлением гемодинамических нарушений, которые нуждаются в первичной реперфузионной терапии. НФГ рекомендуется пациентам с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) или при выраженном ожирении. Дозирование НФГ осуществляется по уровню АЧТВ (табл. 8.7.). У пациентов с клиренсом креатинина 15-30 мл/мин необходимо корректировать дозировку НМГ.

Таблица 8.6.

**Препараты и дозировки парентеральных антикоагулянтов
для лечения ТЭЛА**

Препарат	Варианты дозирования	Кратность подкожного введения
Эноксапарин	1 мг/кг	Каждые 12 часов
	1,5 мг/кг	1 раз в сутки
Гинзапарин	175 Ед/кг	1 раз в сутки
Дальтепарин	100 МЕ/кг	Каждые 12 часов
	200 МЕ/кг	1 раз в сутки
Надропарин	86 МЕ/кг	Каждые 12 часов
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг)	1 раз в сутки
	7,5 мг (масса тела 50-100 кг)	
	10 мг (масса тела >100 кг)	

Таблица 8.7.

Коррекция доз НФГ в зависимости от величины АЧТВ

АЧТВ	Изменение дозы НФГ
<35 сек. (<1,2 x норма)	Болус 80 ед./кг, увеличить скорость инфузии на 4 ед./кг/час
35-45 сек. (1,2-1,5 x норма)	Болус 40 ед./кг, увеличить скорость инфузии на 2 ед./кг/час
46-70 сек. (1,5-2,3 x норма)	Не менять
71-90 сек. (2,3-3,0 x норма)	Уменьшить скорость инфузии на 2 ед./кг/час
>90 сек (>3,0 x норма)	Остановить инфузию на 1 час, затем возобновить, но уменьшить скорость инфузии на 3 ед./кг/час

По показаниям осуществляется гемодинамическая и респираторная поддержка, включающая кислородотерапию и ИВЛ, медикаментозное лечение острой правожелудочковой СН (оптимизация волюмического статуса - водная нагрузка с осторожностью, солевой

раствор, или раствор Рингера лактата ≤ 500 мл в течение 15-30 мин; вазопрессоры и инотропы - норэпинефрин 0,2-1,0 мкг/кг/мин., добутамин 2-20 мкг/кг/мин. (рЕОК IIaC). Может быть рассмотрена механическая поддержка кровообращения - экстракорпоральная мембранная оксигенация/экстракорпоральная поддержка жизнеобеспечения.

Первичная реперфузионная терапия является терапией выбора у пациентов с ТЭЛА высокого риска. В большинстве случаев это системный тромболизис (рЕОК IV), однако хирургическая тромбэмбоlectомия из легочной артерии или чрескожное катетерное лечение могут рассматриваться в качестве альтернативных реперфузионных стратегий у пациентов с противопоказанием к тромболизису при наличии соответствующих ресурсов в центре для реализации данных методик (рЕОК IC и IIaC соответственно).

Тромболитическая терапия (табл. 8.8.) ведет к более быстрому уменьшению обструкции легочной артерии, снижению давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ТЭЛА по сравнению с монотерапией НФГ. Эти положительные изменения сопровождаются уменьшением дилатации ПЖ по данным ЭхоКГ. Наибольший эффект терапии наблюдается при инициации терапии в течение 48 ч от момента начала симптоматики, однако тромболизис может быть проведен и у пациентов в течение 6-14 дней от начала симптомов ТЭЛА. У нормотензивных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, определяемой по наличию дисфункции ПЖ и повышения уровня тропонина, влияние тромболитической терапии изучалось в РКИ PEITHO. Применение тромболитической терапии ассоциировалось со значительным снижением риска декомпенсации гемодинамики или коллапса, но одновременно сопровождалось повышением риска тяжелого интра- и экстракраниального кровотечения. 30-дневная летальность была низкой в обеих группах, однако по данным метаанализа в группе пациентов с ТЭЛА

промежуточного риска, получавших тромболитическую терапию, смертность от всех причин и летальность, связанная с ТЭЛА, снизились на 50-60%. Однако рутинное применение первичного системного тромболитика у пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска не рекомендуется (рЕОК IIIВ), при этом жизнеспасаящая тромболитическая терапия показана у пациентов с ухудшением гемодинамики на фоне терапии антикоагулянтами (рЕОК IV).

Тромболитические препараты, схемы применения и противопоказания при ТЭЛА

Препарат	Схема введения	Противопоказания
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена альтеплаза	100 мг за 2 часа	<i>Абсолютные</i> Геморрагический инсульт или инсульт неясного генеза в анамнезе Ишемический инсульт в предшествующие 6 месяцев
	0,6 мг/кг за 15 минут (максимальная доза 50 мг)	
Стрептокиназа	250 000 МЕ за 30 минут в качестве нагрузочной дозы, далее по 100 000 МЕ в час в течение 12-24 часов	Опухоль ЦНС Большая травма, хирургическое вмешательство или ЧМТ в предшествующие 3 недели Активное кровотечение
	Ускоренный режим: 1,5 млн МЕ за 2 часа	
Урокиназа	4400 МЕ/кг за 10 минут в качестве нагрузочной дозы, далее по 4400 МЕ/кг в час в течение 12-24 часов	<i>Относительные</i> ТИА в предшествующие 6 месяцев Прием оральных антикоагулянтов Беременность, первая неделя послеродового периода Пункция не компрессируемых сосудов Травматичная реанимация Рефрактерная АГ (САД>180 мм рт.ст.) Тяжелые заболевания печени Инфекционный эндокардит Обострение язвенной болезни
	Ускоренный режим: 3 млн МЕ за 2 часа	

Механическая реперфузия осуществляется путем введения катетера в легочную артерию через феморальный доступ. Применяются различные типы катетеров для механической фрагментации, аспирации тромба или наиболее часто используемого фармакомеханического подхода, при котором комбинируется механическая или ультразвуковая фрагментация тромба вместе с тромболизисом *in situ* в низких дозах.

Хирургическая тромбоэктомия при острой ТЭЛА обычно выполняется в условиях экстракорпорального кровообращения без пережатия аорты и кардиоплегии с разрезом главных ветвей легочной артерии и удалением или аспирацией свежих тромботических масс.

Антикоагулянтная терапия. Вслед за реперфузионной терапией, стабилизацией гемодинамики и разрешения ТЭЛА высокого риска пациента можно перевести с парентеральной на

пероральную терапию антикоагулянтами. Пациентов с ТЭЛА высокого риска не включали в клинические исследования III фазы с НОАК, поэтому оптимальное время для перевода на пероральную терапию не подтверждено доказательными методами и в настоящее время определяется на основании клинических данных. Для большинства случаев ТЭЛА без гемодинамических нарушений парентеральная или пероральная антикоагулянтная терапия (без реперфузионного лечения) является адекватной медикаментозной терапией с первых суток. Если у пациента присутствуют признаки дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или КТ-АПГ в сочетании с положительным тропониновым тестом, необходимо тщательно мониторировать в течение первых часов и дней в связи с высоким риском ранней декомпенсации гемодинамики и циркуляторного коллапса. Рутинное первичное реперфузионное лечение в особенности полнодозовый системный тромболитизис, не рекомендуется, т.к. риск жизнеугрожающего кровотечения слишком высокий по сравнению с возможной пользой данного вида лечения. Таким образом, целесообразно оставлять пациентов с ТЭЛА промежуточного-высокого риска на терапии НМГ в течение первых 2-3 дней, убедившись в стабильности состояния пациента перед переключением на пероральную антикоагулянтную терапию (табл.8.9.).

При выборе перорального антикоагулянта и его дозы следует помнить:

1) Если пероральная антикоагулянтная терапия начинается у пациентов с ТЭЛА, которые подходят для назначения НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан, ривароксабан), то рекомендуется выбрать терапию НОАК по сравнению с АВК (варфарин) (рЕОК IA).

2) При старте терапии АВК рекомендуется временный совместный прием с парентеральными антикоагулянтами до достижения МНО 2,5 (целевой уровень 2,0-3,0 (рЕОК IA).

3) НОАК не рекомендуются пациентам с тяжелым поражением почек во время беременности, лактации и пациентам с антифосфолипидным синдромом (рЕОК IIIС).

4) Следует придерживаться рекомендаций использования более высокой первоначальной дозировки апиксабана или

ривароксабана (1 и 3 недели после диагностики ТЭЛА, соответственно), минимального периода (5 дней) антикоагулянтной терапии гепарином до переключения на пероральную терапию дабигатраном или эдоксабаном.

Таблица 8.9.

**Пероральные антикоагулянты и дозирование
для лечения ТЭЛА**

Препарат	Режим дозирования	Режим дозирования в случае снижения дозы через 6 месяцев
Апиксабан	10 мг 2 раза в сутки 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки	2,5 мг 2 раза в сутки
Дабигатран	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 150 мг 2 раза в сутки	-
Ривароксабан	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, затем по 20 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Эдоксабан	Через ≥ 5 суток парентеральной антикоагуляции - по 60 мг 1 раз в сутки (по 30 мг 1 раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин или массой тела < 50 кг)	-
Варфарин	Подбор индивидуальной дозы с достижением МНО в целевом диапазоне 2,0-3,0. В течение как минимум 5 суток прием варфарина следует совмещать с терапией парентеральными антикоагулянтами, которые могут быть отменены после получения 2 значений МНО $> 2,0$. Стартовая доза варфарина – 5 мг.	-

Кава-фильтры. Целью перекрытия кава-фильтром полой вены является механическое предотвращение попадания венозных тромбоемболов в легочную артерию. Рутинное применение кава-фильтров не рекомендуется (рЕОК IIIA).

Данные устройства имеют два абсолютных показания:

- абсолютные противопоказания к антикоагулянтной терапии,
- рецидив ТЭЛА, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию.

Долгосрочная антикоагулянтная терапия. Все пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтную терапию >3 месяцев (рЕОК IA). По истечении этого периода следует оценить баланс между риском рецидива ВТЭО и кровотечения для решения вопроса о продлении антикоагулянтной терапии. По риску рецидива пациенты с ТЭЛА делятся на три подгруппы (табл. 8.10.).

Таблица 8.10.

**Категоризация ФР развития ВТЭО на основе
долгосрочного риска рецидива**

Предполагаемый риск долгосрочных рецидивов	Категоризация ФР ТЭЛА при прекращении антикоагулянтной терапии после первых 3 месяцев лечения	Примеры
Низкий риск <3% в год	Большой транзиторный или обратимые ассоциированные с >10-кратным увеличением риска повторного ВТЭО события (по сравнению с пациентами без ФР)	<ul style="list-style-type: none"> • Оперативное лечение с общим наркозом >30 мин • Постельный режим в условиях стационара (возможность реализации санитарных нужд) ≥3 дней вследствие острого заболевания или обострения хронического заболевания • Травма с переломами
Промежуточный риск 3-8% в год	Транзиторные обратимые ассоциированы с ≤10-кратным увеличением риска повторного ВТЭО	<ul style="list-style-type: none"> • Малое хирургическое вмешательство (общий наркоз <30 мин) • Госпитализация в стационар <3 дней вследствие острого заболевания • Терапия эстрогенами/ контрацепция • Беременность/послеродовый период • Постельный режим вне госпиталя ≥3 дней с острым заболеванием • Повреждение нижних конечностей (без перелома) с ограничением подвижности ≥3 дней • Длительный авиаперелет
	Незлокачественные персистирующие ФР	<ul style="list-style-type: none"> • Воспалительное заболевание кишечника • Аутоиммунное заболевание, активно

		протекающее
	Отсутствие идентифицированных ФР	
Высокий риск >8% в год		<ul style="list-style-type: none"> • Активно протекающее онкологическое заболевание • Один и более эпизодов ВТЭО при отсутствии большого транзиторного или обратимого ФР • Антифосфолипидный синдром

РКИ показали эффективность продленной антикоагулянтной терапии при ВТЭО (табл. 8.11.). С учетом результатов исследований и на основании анализа ФР и риска рецидива ВТЭО в настоящее время существуют следующие рекомендации:

- У пациентов с первым эпизодом ТЭЛА/ВТЭО вследствие больших транзиторных/обратимых ФР рекомендуется отмена антикоагулянтной терапии спустя 3 месяца (рЕОК IA).

- Пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется на неопределенный срок пациентам с рецидивом ВТЭ (хотя бы с одним предшествующим эпизодом ТЭЛА или ТГВ), не связанным с большим транзиторным или обратимым ФР (рЕОК IB).

- Пероральная терапия АВК на неопределенный период рекомендуется пациентам с антифосфолипидным синдромом (рЕОК IB).

- Продолжение антикоагулянтной терапии на неопределенный период следует обсуждать у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА и отсутствием идентифицированных ФР, у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с постоянным ФР, другим нежели антифосфолипидный синдром, а также у пациентов с первым эпизодом ТЭЛА, ассоциированным с малым транзиторным или обратимым ФР (рЕОК IIa).

- У пациентов, получающих пролонгированную терапию антикоагулянтами, рекомендуется регулярно оценивать переносимость лекарств, функцию печени и почек и риск кровотечений (рЕОК IC).

- При решении о продолжении антикоагулянтной терапии после ТЭЛА через 6 мес. применения антикоагулянтов в терапевтических дозировках следует назначать уменьшенную

дозировку НОАК аписабана (2,5 мг 2 раза в сутки) или ривароксабана (10 мг 1 раз в сутки) (рЕОК ПаА).

Таблица 8.11.

РКИ пероральной антикоагулянтной терапии у больных, перенесших ВТЭО

Препарат	Исследование	Сравнение	Длительность	Рецидив ВТЭО в контрольной группе	Снижение риска рецидива ВТЭО при активном лечении	Крупные и клинически значимые кровотечения при активном лечении
Дабигагран	RE-SONATE n=1343 (ТЭЛА 33%)	Плацебо vs Д. 150 мг 2 раза в сутки	6 месяцев	5,6%	- 92% (0.08; 0.02-0.25)	5.3% (2.92; 1.52-5.60)
	RE-MEDI n=2856 (ТЭЛА 35%)	АВК vs Д. 150 мг 2 раза в сутки	18 – 36 месяцев	1,3%	+44% (1.44; 0.78-2.64)	5.6% (0.54; 0.41-0.71)
Ривароксабан	EINSTEIN Extension n=1196 (ТЭЛА 38%)	Плацебо vs P. 20 мг в сутки	6-12 месяцев	7,1%	- 82% (0.18; 0.09-0.39)	6.0% (5.19; 2.3 - 11.7)
	EINSTEIN Choice n=3365 (ТЭЛА 38%)	АСК 100 мг P. 20 мг в сутки P. 10 мг в сутки	12 месяцев	4,4%	- 66%; P. 20 мг vs. АСК (0.34; 0.20-0.59) - 74% P. 10 мг vs. АСК (0.26; 0.14-0.47)	3.3% (1.59; 0.94 - 2.69) 2.4% (1.16; 0.67-2.03)
Апиксабан	AMPLIFY Extension n=2486 (ТЭЛА 35%)	Плацебо vs А. 5,0 мг 2 р в сутки А. 2,5 мг 2 р в сутки	12 месяцев	8,8%	- 80% А 5,0 мг vs плацебо (0.36; 0.2-0.53)	4.3% (1.62; 0.96-2.73)
					- 81% А 2.5 мг vs. плацебо (0.33; 0.22-0.48)	3.2% (1.20; 0.69-2.10)

ХТЭЛГ - позднее осложнение ТЭЛА

ХТЭЛГ — заболевание, вызванное наличием постоянной обструкции легочных артерий организованными тромбами, приводящее к перераспределению потока крови и вторичному ремоделированию легочного микрососудистого русла. По данным литературы заболеваемость ХТЭЛГ составляет от 0,1 до 9,1% впервые 2 года после симптомного эпизода ТЭЛА. В этиопатогенезе данного состояния многое не изучено, однако установлены ФР и условия развития (табл. 8.12.). Для ранней диагностики ХТЭЛГ всем пациентам, перенесшим ТЭЛА, рекомендуется проведение контрольного ЭхоКГ для оценки

уровня легочной гипертензии через 3 месяца после острого эпизода.

Таблица 8.12.

ФР и предрасполагающие условия для развития ХТЭЛГ

Признаки, полученные при обследовании при ТЭЛА	Сопутствующие хронические заболевания и состояния, предрасполагающие к развитию ХТЭЛГ (задокументированы при обследовании при ТЭЛА или через 3-6 мес. наблюдения)
Предыдущие эпизоды ВТЭО	Вентрикуло-атриальные шунты
Большие тромбы в легочных артериях по результатам КТ-АПГ	Инфицированные в/в катетеры или кардиостимуляторы
Эхокардиографические признаки легочной гипертензии, дисфункция ПЖ	Спленэктомия
Результаты КТ-АПГ, свидетельствующие о ранее существовавшем хронической тромбоэмболической болезни (прямые и непрямые сосудистые признаки, а также признаки поражения паренхимы легких)	Тромбофилические расстройства, особенно синдром антифосфолипидных антител и высокий уровень фактора свертывания крови VIII
	Не 0 группа крови
	Гормональная терапия гипотиреоза
	Онкология в анамнезе
	Миелопролиферативные заболевания
	Воспалительные заболевания кишечника
	Хронический остеомиелит

В заключение следует отметить, что доказательная кардиология и созданные КР на их основе при ТЭЛА позволили значительно улучшить диагностику этого очень сложного диагностического синдрома и значительно улучшить прогноз при ТЭЛА, которая ранее нередко заканчивалась летальным исходом.

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ АРИТМИЙ. ПРОФИЛАКТИКА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ. ВАЖНЕЙШИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ВКЛАД В РЕШЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ

(проф. Петров В.С.)

Аритмия сердца - патологическое состояние, при котором происходят нарушения частоты, ритмичности и последовательности возбуждения и сокращения сердца. Аритмия - любой ритм сердца, отличающийся от синусового ритма. При таком патологическом состоянии может существенно нарушаться нормальная сократительная активность сердца, что, в свою очередь, может привести к целому ряду серьезных осложнений (ВОЗ, 1978 г.)

Экстрасистолия – это преждевременное внеочередное сокращение сердца, обусловленное механизмом повторного входа возбуждения или повышенной осцилляторной активностью клеточных мембран, возникающими в предсердиях, АВ-узле или в различных участках проводящей системы желудочков.

Наджелудочковая экстрасистолия - это преждевременный неизмененный комплекс QRS на ЭКГ, похожим на комплексы синусового происхождения (рис.9.1.). Такая экстрасистолия безопасна и требует лечения только лишь в том случае, если сопровождается клиническими проявлениями. В этом случае часто достаточно назначения бета-адреноблокаторов (метопролол) или недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем).



Рис. 9.1. Наджелудочковая экстрасистолия

Наджелудочковые тахикардии

НЖТ – три и более последовательных сокращения сердца с ЧСС > 100 в 1 минуту при условии участия в механизме самоподдержания ритмии клеток СУ, миокарда предсердий, мышечных муфт легочных/полых вен и/или клеток АВ соединения. Наджелудочковые тахикардии чаще относятся к узкокомплексным, с шириной QRS менее 120 мс. Однако, при высокой ЧСС может возникать функциональная блокада одной из ножек п. Гиса, т.е. будет иметь место абберрантное проведение. В связи с этим комплекс QRS будет широким. Поэтому на начальном этапе диагностики тахикардии принято подразделять на тахикардии с узким комплексом QRS и широким комплексом QRS. А тахикардию с широким комплексом QRS считать желудочковой, если достоверно неизвестно, что она наджелудочковая.

Наджелудочковые тахикардии могут быть следующих видов:

- фибрилляция предсердий;
- трепетание предсердий;
- предсердные тахикардии;
- АВУРТ;
- АВРТ.

Синусовая тахикардия определяется как синусовый ритм с ЧСС более 100 в 1 минуту (рис. 9.2.). Это физиологическая реакция организма на физические и эмоциональные нагрузки и не является патологией. СТ сопровождается некоторыми патологическими состояниями: лихорадку, гипогликемию, шок, гипотонию, гипоксию, гиповолемию, анемию, кахексию, ТЭЛА, ХСН, тревожные состояния.

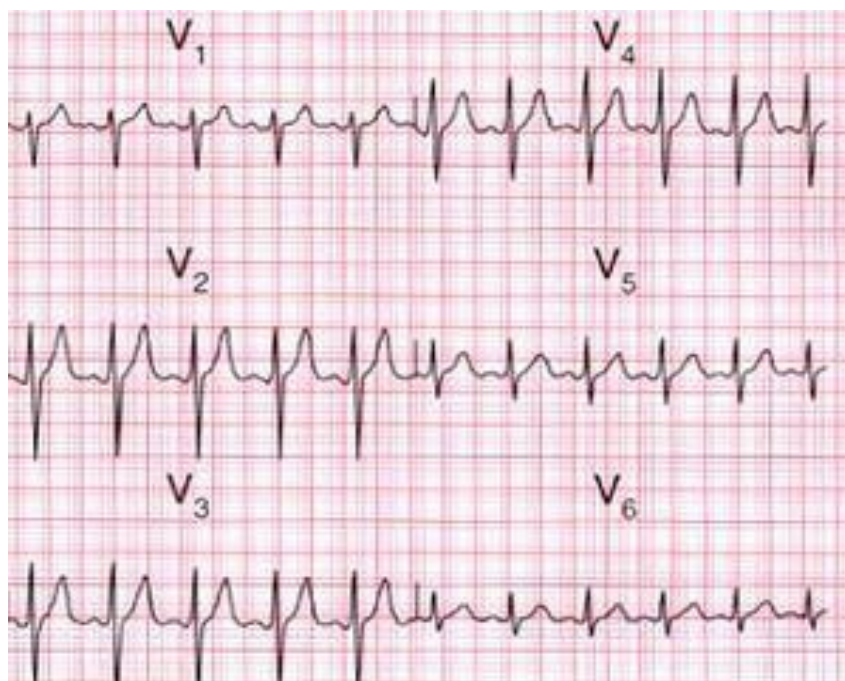


Рис. 9.2. Синусовая тахикардия

Синусовая аритмия характеризуется постепенным учащением и урежением ритма (рис. 9.3.). Чаще встречается дыхательная аритмия, связанная с периодическим изменением тонуса блуждающего нерва и увеличением ЧСС на вдохе и уменьшением на выдохе.



Рис. 9.3. Синусовая аритмия

Фокусная ПТ – организованный предсердный ритм с ЧСС от 100 до 250–300 в 1 минуту с регулярным или нерегулярным проведением возбуждения на желудочки (рис. 9.3.). Важно, что частота желудочковых сокращений меняется в зависимости от проводимости АВ узла. Развитию ПТ могут способствовать алкогольная и наркотическая интоксикация, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, феохромоцитома и др.), избыточная масса тела, синдром обструктивного ночного апноэ, нарушения

электролитного и кислотно-щелочного составов крови. Фокусная ПТ может быть следствием передозировки сердечных гликозидов.

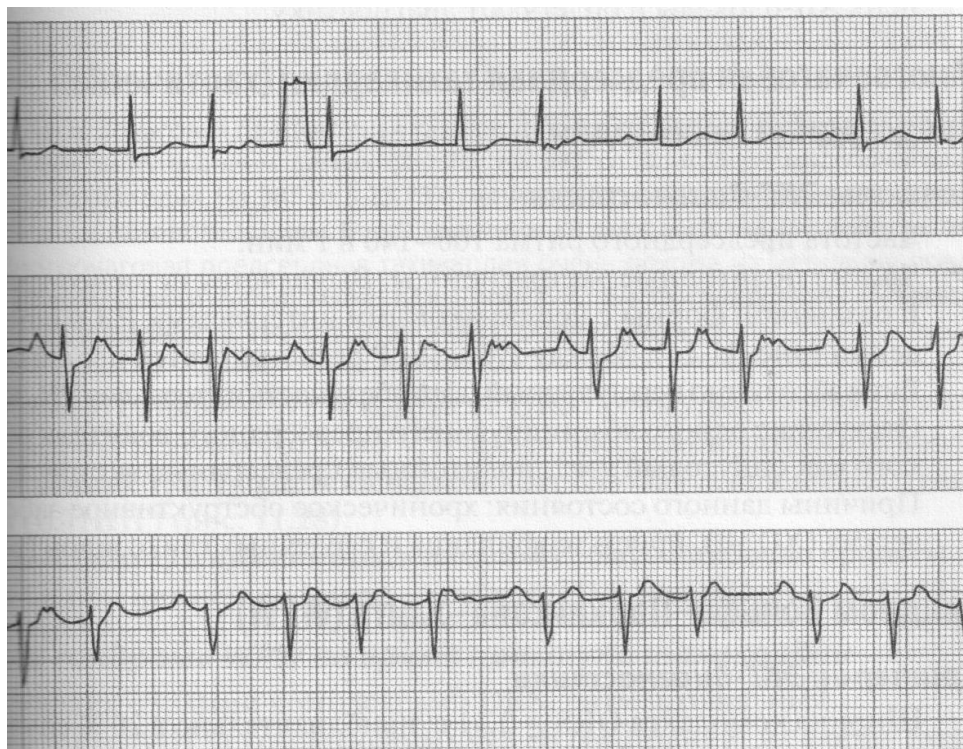
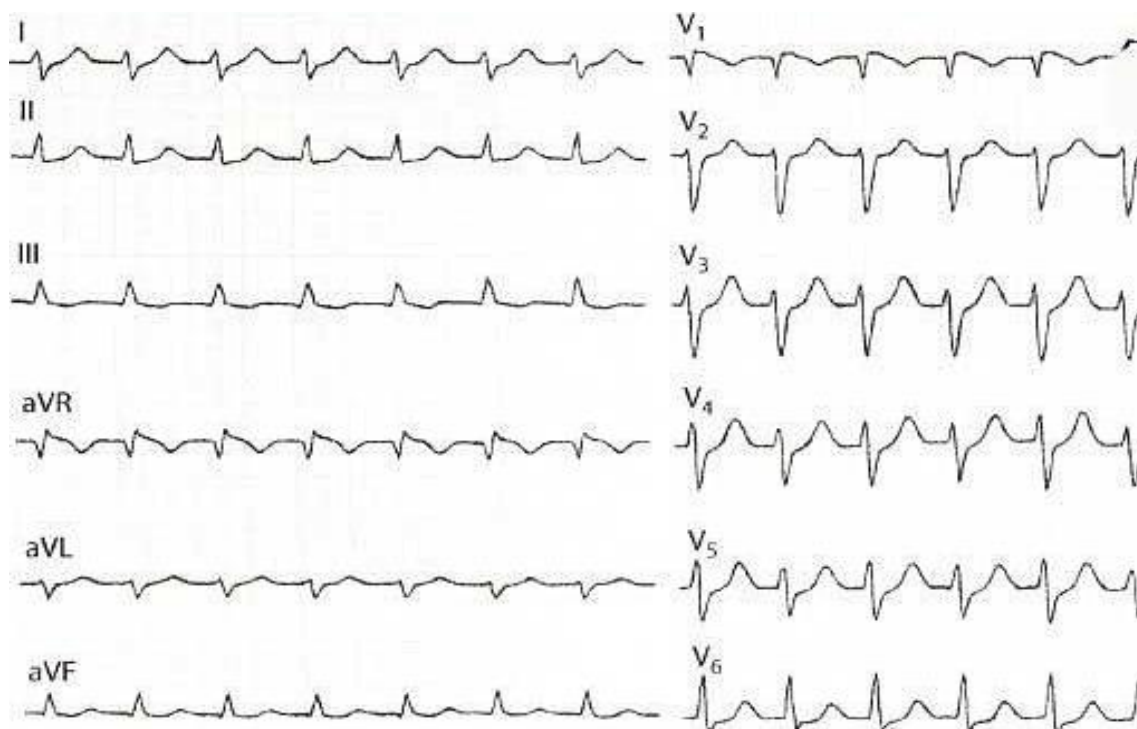


Рис. 9.4. Многофокусная предсердная тахикардия

Полифокусная ПТ (рис. 9.4.) определяется как учащенный, нерегулярный ритм с тремя морфологически различными r-волнами на ЭКГ и, как правило, связана со значимой структурной патологией предсердий (атриопатией). Чаще всего регистрируется у пациентов с легочной гипертензией на фоне длительно персистирующих бронхолегочных заболеваний (в некоторых случаях при передозировке симпатомиметиков), но может осложнять и течение ХСН, ИМ, быть следствием дигиталисной интоксикации, гипомагниемии, теофиллинотерапии.

АВУРТ (рис. 9.5.) возникает по механизму ри-ентри, обусловленным наличием быстрых и медленных путей проведения в АВ-узле. При этом виде наджелудочковой тахикардии зубец р либо не регистрируется, либо накладывается на QRS. Пароксизм тахикардии начинается с экстрасистолы. Макро-ри-ентри ПТ связаны с механизмом организованного

внутрипредсердного ри-ентри с размером круга, как правило, более 2 см.



**Рис. 9.5. АВУРТ тахикардия, АВ-риентри тахикардия
очень похожи на ЭКГ**

Трепетание предсердий: *типичное (кавотрикуспидальное, истмус-зависимое)* – тахиаритмия, при которой волна возбуждения циркулирует вокруг трикуспидального клапана, обязательно проходя между устьем нижней полой вены и фиброзным кольцом трикуспидального клапана (по кавотрикуспидальной перешейке – истмусу).

Атипичное («кавотрикуспидально-независимое») ТП представляет собой варианты, не включающие в состав петли повторного входа возбуждения область кавотрикуспидальной перешейки. Из-за высокой частоты волн деполяризации предсердий (240–350 в минуту) ТП практически всегда сопровождается АВ проведением 2:1 – 4:1 (правильная форма ТП) или изменяющейся кратностью проведения импульсов к желудочкам (неправильная форма ТП).

Левопредсердная макро-ри-ентри ПТ: цепи, поддерживающие эту тахиаритмию, чаще всего обусловлены электрически молчащими (рубец) участками измененной ткани

после медицинских вмешательств или прогрессирующей предсердной дегенерации/фиброза.

Многопетлевые ПТ, а также тахикардии после открытых операций на сердце или после КА при ФП (инцизионные, постаблационные) представляют собой отдельную группу тахиаритмий. Предсердные швы и заплаты, используемые для комплексной хирургии врожденных пороков сердца, вместе с прогрессирующим повреждением ткани предсердий, создают многочисленные препятствия и перешейки, которые составляют основу для сложных и множественных макро-ри-ентри ПТ.

АВУРТ связана с механизмом ри-ентри в АВ узле, обусловленном наличием «двойных путей» – «быстрой» и «медленной» частей проведения возбуждения. «Быстрая» часть характеризуется более высокой скоростью проведения и большей величиной эффективного рефрактерного периода. «Медленная» часть – соответственно, меньшей скоростью проведения возбуждения и более коротким эффективным рефрактерным периодом. Для возникновения АВУРТ необходимо, чтобы преждевременный предсердный импульс – предсердная экстрасистола или предсердный экстрастимул в условиях ЭФИ – имел критическую величину интервала сцепления, при которой «быстрая» часть находилась бы в состоянии рефрактерности, а «медленная» – нет. Таким образом, возбуждение проведется по «медленной» части. Этот момент отражается на ЭКГ в виде существенного удлинения интервала PQ/PR, что описывается как феномен «скачка» (gap), имеющего важное диагностическое значение.

Факторами возникновения АВУРТ могут быть прием препаратов дигиталиса, ишемия, гипокалиемия, ХОБЛ, миокардит. Обычно такая тахикардия не требует специфического лечения. Фокусная тахикардия из АВ соединения является редкой аритмией, обычно связана с аномальным автоматизмом из области АВ узла или проксимальной части пучка Гиса.

Пароксизмальные АВРТ включают в себя ри-ентри аритмии, которые состоят из двух: АВ соединение – система Гиса-Пуркинье и ДАВС. Их наличие, наряду с нормальным АВ соединением, является электрофизиологической основой для циркуляции возбуждения по механизму ри-ентри, которая

иницируется предсердной или желудочковой экстрасистолой. АВРТ происходят с участием ДАВС, сформировавшихся, как правило, вследствие нарушения внутриутробного развития фиброзных колец митрального и/или трикуспидального клапанов.

Диагностика НЖТ

Пациенты описывают учащенное сердцебиение, дискомфорт или сдавление в груди, одышку, головокружение, полиурию (активация натрийуретического фермента), реже – потливостью, иногда – предобморочным состоянием или даже синкопа. При дифференциальной диагностике НЖТ следует учитывать схожесть клиники при постуральной ортостатической тахикардии, проявлений панических и тревожных расстройств. Нерегулярность сердцебиения возможно при экстрасистолии, ФП, нерегулярной формой ТП или полифокусной ПТ. Возможна клиника диспноэ или другие клинические признаки и симптомы ХСН при развитии тахикардиомиопатии. Нередко отмечается головокружение в сочетании с НЖТ.

При физикальном обследовании необходимо оценивать антропометрические показатели (рост, вес, окружность талии, индекс массы тела), температуру тела, наличие и выраженность отеков, артериальное давление, характеристики пульса (частота и регулярность, наполнение), состояние шейных вен (набухание, пульсация) и щитовидной железы (пальпация для определения размеров, подвижности и болезненности). Всем больным необходима аускультация сердца.

Лабораторные диагностические исследования нужны для диагностики основного заболевания: общий анализ крови, биохимический анализ (креатинин, натрий, калий, глюкоза, общий белок, С-реактивный белок, АСТ, АЛТ, об. билирубин, мочева кислота, тиреотропный гормон).

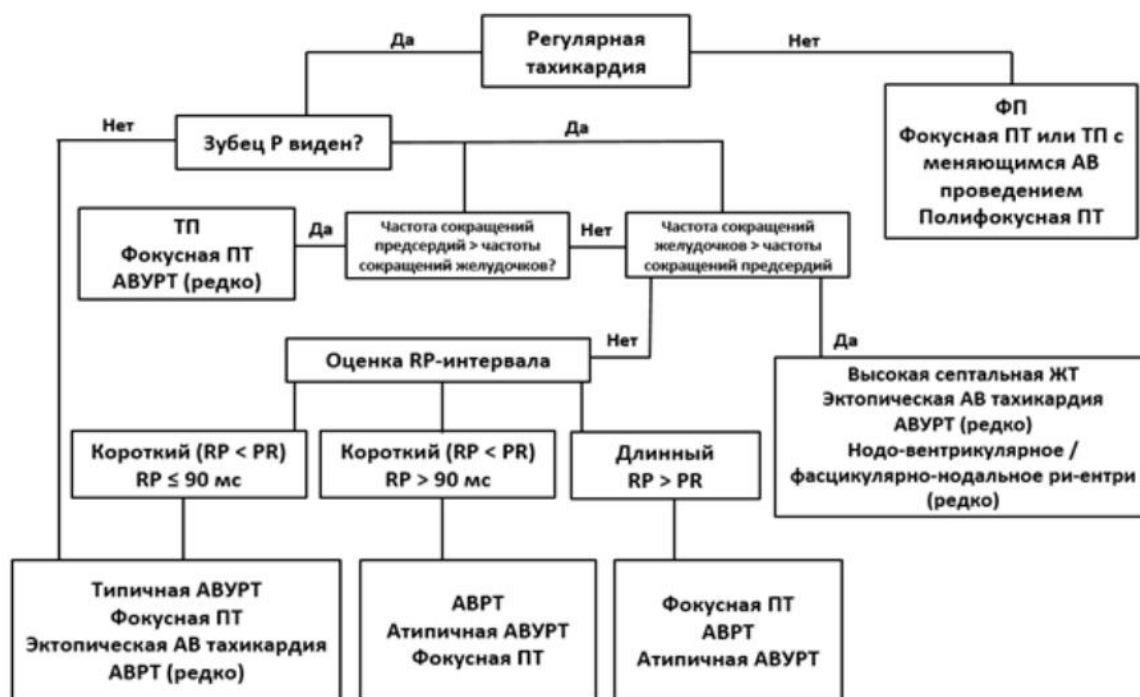


Рис. 9.6. Дифференциальный диагноз тахикардии с узким QRS

Инструментальные диагностические исследования - основным методом обследования и лечения является ЭКГ с оценкой регулярности, количества и соотношения зубцов р и QRS-комплексов (рис.9.6.). При физиологической, нефизиологической и ри-ентри узловой СТ ЭКГ в 12 отведениях демонстрирует морфологию зубца Р, типичную для нормального синусового ритма: волна Р положительна в отведениях I, II и aVF и двухфазна/отрицательна в отведении V. При подозрении на ри-ентри в области СУ, может потребоваться внутрисердечное ЭФИ. При фокусной (эктопической) ПТ решающее значение для диагностики имеет идентификация зубцов р, отличающихся от синусовых, с изоэлектрическими интервалами между ними. В зависимости от АВ проводимости и частоты ритма ПТ зубцы Р могут скрываться в комплексах QRS или зубцах Т. Инъекция трифосаденина иногда способна прекращать фокусную ПТ, но почти всегда – замедлять ритм желудочковых сокращений. Диагноз ПТ становится очевидным, когда частота желудочковых сокращений низкая и количество зубцов р явно больше, чем комплексов QRS. Предположить повышенную активность эктопического очага в качестве механизма ПТ можно при наблюдении постепенного увеличения ЧСС после возникновения

аритмии (феномен «разогрева»), а также постепенного снижения ЧСС перед прекращением ПТ (феномен «охлаждения»); это не свойственно для АВУРТ и АВРТ. Отрицательный зубец r в отведениях I и aVL указывает на происхождение ПТ из левого предсердия и, следовательно, необходимость доступа в него для КА. При отрицательном r в отведении V источник или выход волны возбуждения находится в латеральной стенке правого предсердия, в то время как двухфазные или положительные зубцы r указывают на источник ПТ в межпредсердной перегородке. Отрицательные зубцы r в нижних отведениях ЭКГ предполагают каудальное, тогда как положительные зубцы r в этих отведениях указывают на верхнее расположение источника ПТ. О полифокусной ПТ говорят при регистрации на ЭКГ во время аритмии зубцов r трех и более морфологий при разных интервалах сцепления. При полифокусной ПТ ритм всегда неправильный вследствие нерегулярного АВ проведения, интервалы PP, PR и RR меняются, поэтому ее необходимо дифференцировать с ФП. При АВУРТ на ЭКГ сохраняется нормальная продолжительность комплекса QRS (менее 120 мс.), исключая случаи аберрантной проводимости из-за блокады ножки пучка Гиса, чаще правой. При типичной форме АВУРТ, называемой «медленно-быстрой» («slow-fast»), ретроградные зубцы r постоянно связаны с комплексами QRS и сливаются с ними, реже определяются в конце QRS-комплекса. При чреспищеводной или эндокардиальной регистрации ЭКГ время от начала возбуждения желудочков до начала ретроградной деполяризации предсердий составляет 70 мс и менее. АВУРТ – единственная АВ тахикардия с механизмом макро-ри-ентри, при которой возможно АВ проведение 2:1 на желудочки (с локализацией блокады ниже АВ узла). Для не-ри-ентри (автоматической) узловой тахикардии характерны короткий интервал RP' (при проведении возбуждения 1:1 или АВ диссоциация).

АВРТ – группа НЖТ по механизму макро-ри-ентри с участием нормальной проводящей системы (АВ узел, система Гиса-Пуркинье) и аномальных путей проведения возбуждения. Большинство аномальных проводящих путей, являющихся причиной предвозбуждения желудочков, составляют ДАВС с

быстрым проведением импульсов, формирующие синдром WPW, включающий (рис. 9.7., 9.8.):

- 1) укорочение интервала PR менее 120 мс;
- 2) расширение комплекса QRS более 120 мс;
- 3) регистрацию в начале зубца R так называемой дельта-волны;
- 4) рецидивы НЖТ.

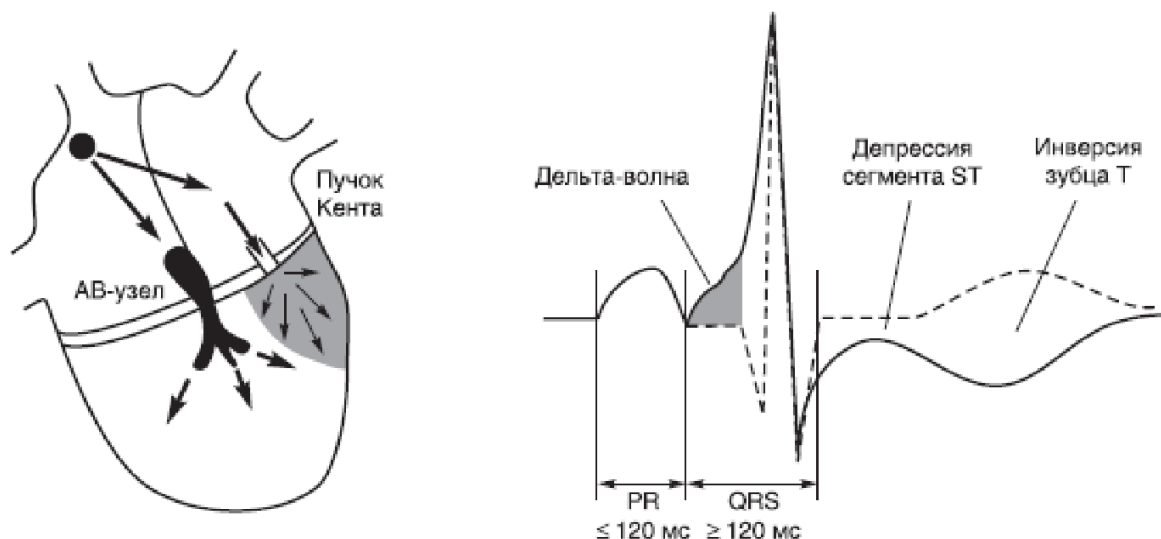


Рис. 9.7. Схема формирования электрокардиографических признаков предвозбуждения желудочков при синдроме WPW
Пунктирной линией обозначена форма комплекса QRST в норме

Возможны следующие варианты НЖТ:

- 1) АВРТ ортодромная;
- 2) АВРТ антидромная;
- 3) пароксизмальная ФП/ТП с антеградным проведением возбуждения по ДАВС.

При отсутствии НЖТ у больных с признаками предвозбуждения желудочков констатируют наличие электрокардиографического феномена WPW. Большинство ДАВС (около 60%) проводит импульсы как антеградно, так и ретроградно, часть из них способны к проведению только в ретроградном (17–37% случаев) или только в антеградном направлении (менее 5%). ЧСС при ортодромной АВРТ обычно составляет 150–250 в 1 минуту. Эта НЖТ характеризуется следующими особенностями ЭКГ: интервал RP' короче P'R; комплекс QRS нормальной продолжительности без признаков

предвозбуждения; увеличение продолжительности комплекса QRS возможно за счет функциональной блокады ножки пучка Гиса, обычно с той же стороны, где расположено ДАВС, особенно у пациентов моложе 40 лет; депрессия сегмента ST; при чреспищеводной или эндокардиальной регистрации ЭКГ время от начала возбуждения желудочков до начала ретроградной деполяризации предсердий превышает 70 мс.

Антидромная АВРТ встречается примерно у 5% пациентов с синдромом WPW, наблюдается при функционирующих трактах Махайма, наличие которых может быть установлено только при внутрисердечном ЭФИ или по типичной ЭКГ. Волна возбуждения распространяется антеградно через ДАВС, а ретроградно – через АВ узел или другое ДАВС, обычно расположенное с противоположной стороны, что обеспечивает достаточное время для выхода из состояния рефрактерности элементов петли ри-ентри. Антидромная АВРТ обычно имеет ЧСС 150–200 в 1 минуту, а также следующие особенности ЭКГ: интервал RP' существенно больше интервала P'R и длиннее половины цикла тахикардии (зубец P' обычно трудно определить из-за наложения на сегмент ST-T); широкий комплекс QRS (из-за выраженного предвозбуждения желудочков).

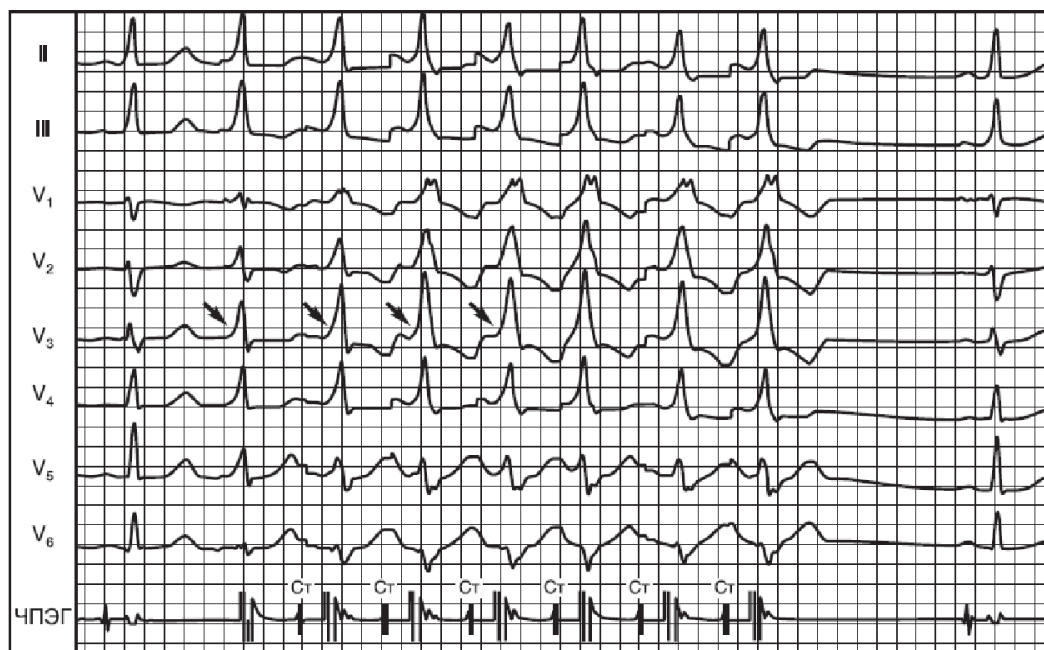


Рис. 9.8. Латентный синдром WPW

В том случае, когда электрофизиологический механизм НЖТ неясен рекомендуется использовать ЭКГ с применением лекарственных препаратов - тест с трифосаденином, 10–20–30 мг внутривенно, болюсом). Купирование тахикардии с зубцом р, расположенным после комплекса QRS, предполагает наличие АВРТ или АВУРТ. ПТ чаще всего нечувствительна к трифосаденину. Трансформация в тахикардию с АВ блокадой фактически указывает на ПТ или ТП, в зависимости от интервала Р-Р или F-F), исключает АВРТ и делает АВУРТ маловероятной (рис. 9.9.).

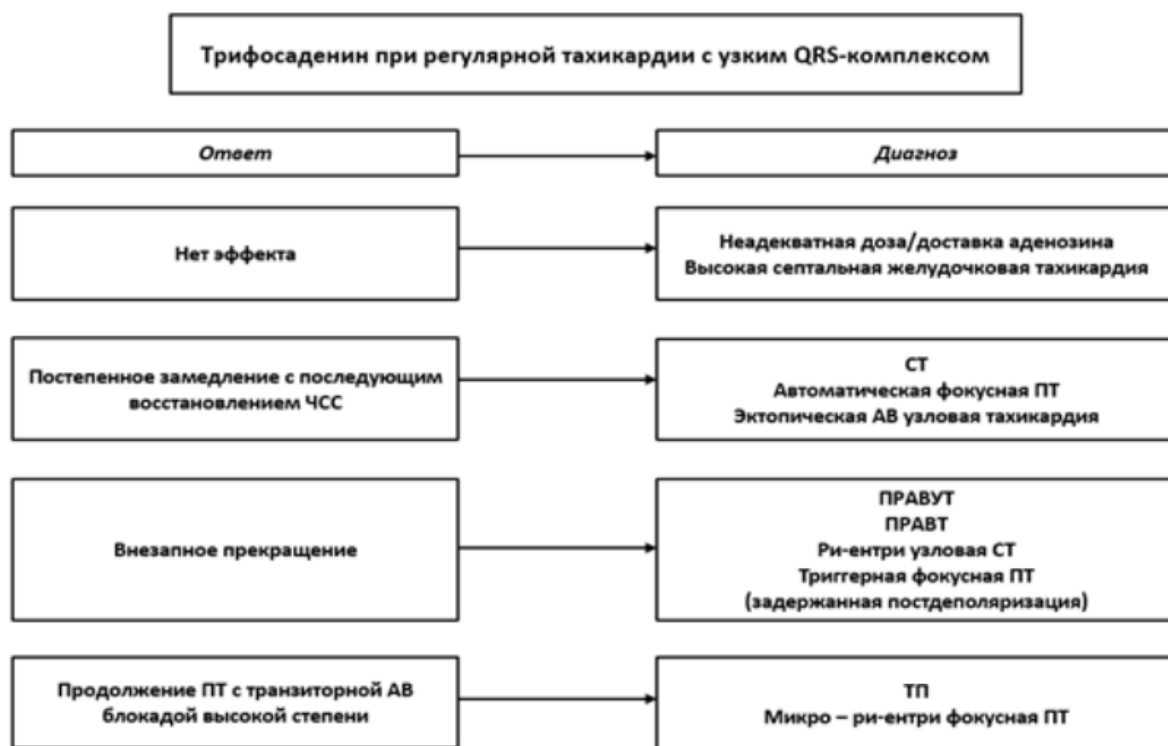


Рис. 9.9. Ответы тахикардий с узким QRS комплексом на введение трифосадеина

Лечение НЖТ

Включает в себя меры по восстановлению СР при пароксизме тахикардии, длительную медикаментозную терапию и интервенционное лечение.

Неотложная терапия НЖТ

При тахикардиях неясного генеза с узкими QRS-комплексами у гемодинамически нестабильных пациентов рекомендуется использовать синхронизированную

электроимпульсную терапию (ЭИТ). У гемодинамически стабильных пациентов рекомендуются начинать с вагусных приемов (рис. 9.10.).

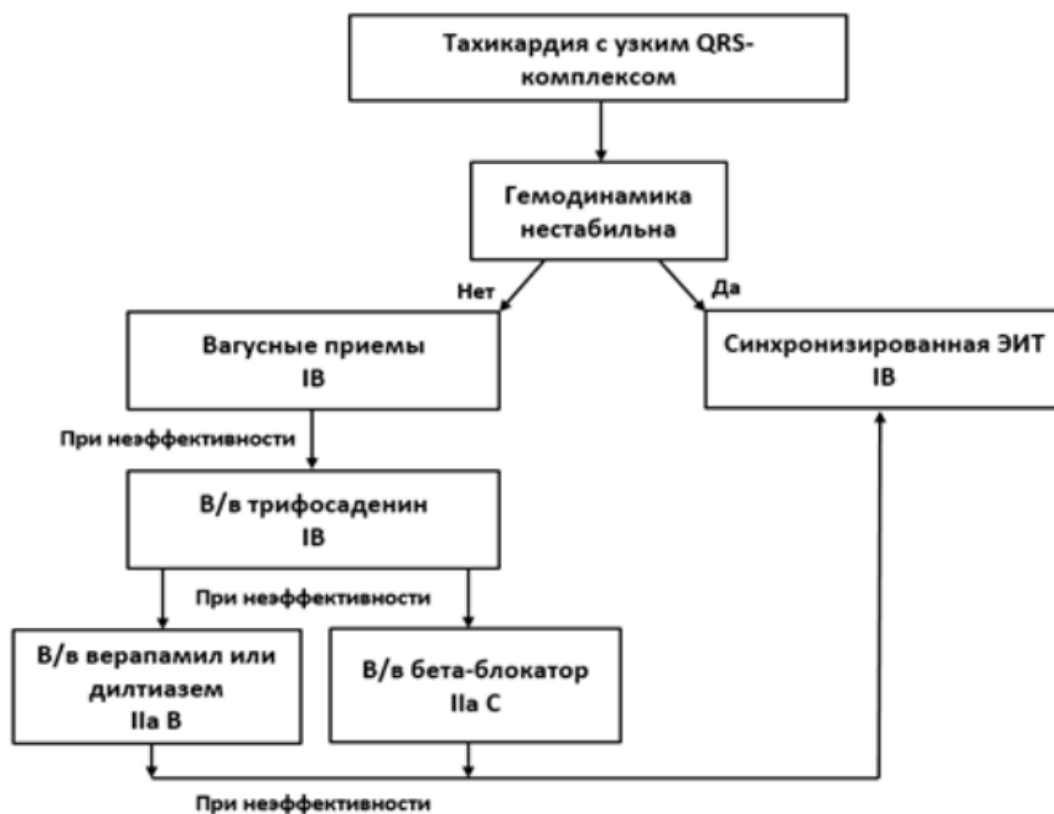


Рис. 9.10. Ургентное лечение НЖТ с узкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза

Наиболее известными являются такие вагусные приемы, как проба Вальсальвы, массаж каротидного синуса (только с одной стороны!), погружение лица в холодную воду и т. д., влияющие на АВ проводимость. Их лучше проводить в положении «лежа», с приподнятыми ногами. Продолжительность тестов обычно составляет 15–20 секунд. Самый простой вагусный маневр – задержка дыхания на максимально глубоком вдохе.

При неэффективности вагусных приемов рекомендуется внутривенное введение ААП - трифосаденин 10-20-30 мг внутривенно, болюсно.

При тахикардиях с широкими QRS-комплексами не всегда представляется возможным быстро идентифицировать их как наджелудочковые или желудочковые (рис. 9.11.). Характер неотложной терапии при таких тахикардиях должен зависеть от их гемодинамической значимости.

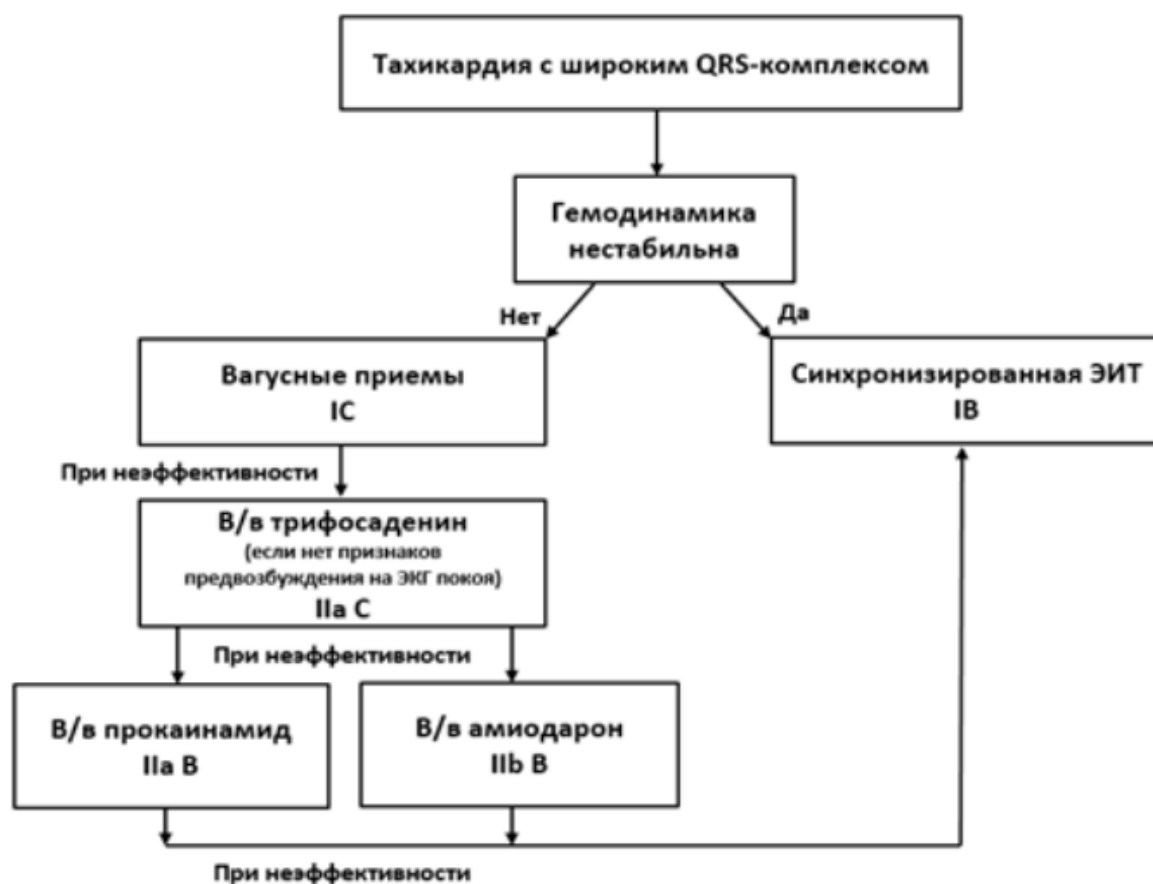


Рис. 9.11. Ургентное лечение НЖТ с широкими QRS-комплексами в отсутствие установленного диагноза

Гемодинамически нестабильным пациентам рекомендуется синхронизированная ЭИТ. У гемодинамически стабильных пациентов в начале лечения рекомендуется проведение вагусных приемов, при неэффективности и отсутствии признаков предвозбуждения желудочков на ЭКГ покоя рекомендуется внутривенное введение трифосаденина; при неэффективности введение прокаинамида; при неэффективности амиодарона. при неэффективности ААТ - синхронизированная ЭИТ.

Неотложная терапия при **фокусной ПТ** – соответствует терапии НЖТ узкими QRS-комплексами (рис. 9.12.).



Рис. 9.12. Ургентное лечение фокусной ПТ

Неотложная терапия при **полифокусной ПТ** – в основе лечение основного заболевания. Может оказаться эффективным внутривенное введение препаратов магния. ААТ в целом недостаточно эффективна.

Неотложная терапия при **макро-ри-ентри ПТ** - при нестабильной гемодинамике синхронизированная электроимпульсная терапия (ЭИТ). Внутривенное введение 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил]бензамида гидрохлорида при постоянном мониторинговом контроле, пока сохраняется риск проаритмического эффекта, рекомендуется для восстановления СР (так же как и при пароксизмальной и персистирующей ФП) при отсутствии противопоказаний к применению препарата. Внутривенное введение прокаинамида рекомендуется для восстановления СР. Низкоэнергетическая (биполярная < 100 Дж) ЭИТ рекомендуется для восстановления СР. Стимуляция предсердий с высокой частотой (овердрайв) рекомендуется для купирования ТП при наличии имплантированного электрокардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора. Для восстановления СР

рекомендуется электрокардиостимуляция (овердрайв-стимуляция предсердий, чреспищеводная или эндокардиальная) (рис.9.13.).

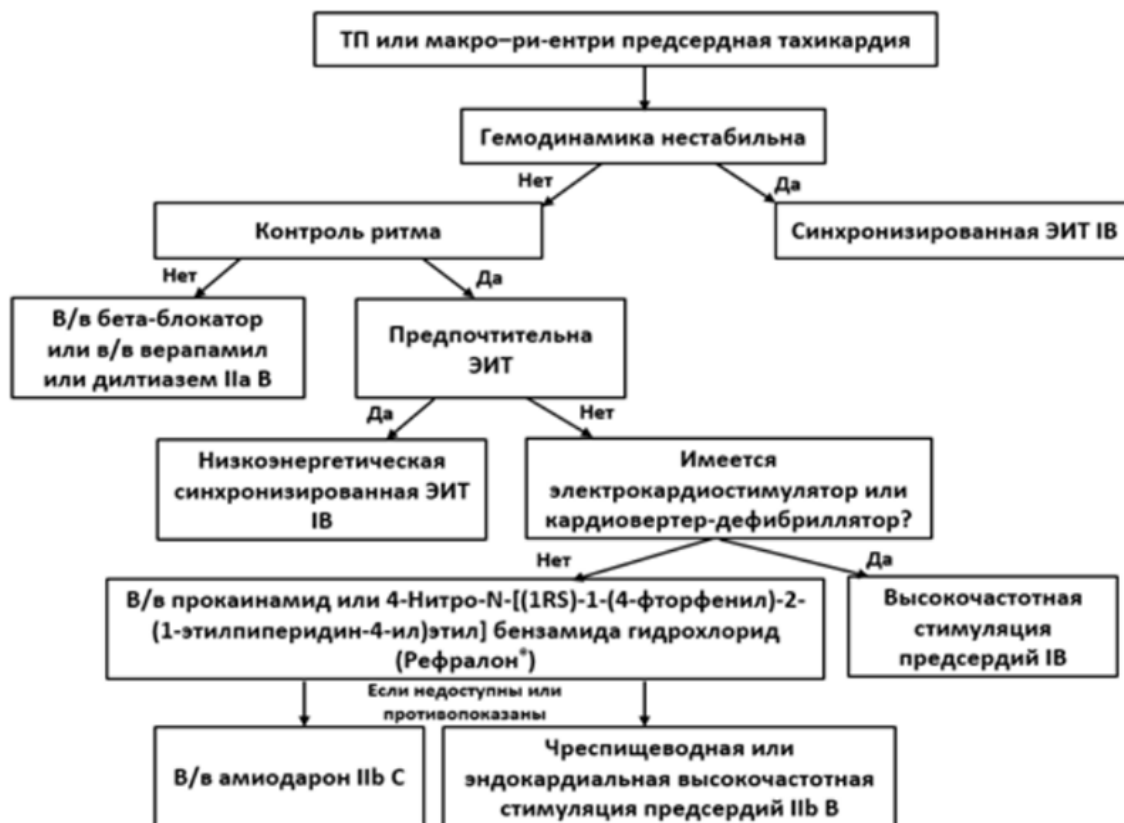


Рис. 9.13. Ургентное лечение ТП или макро-ри-ентри предсердных тахикардий

Неотложная терапия при АВУРТ. В случае нестабильности гемодинамики рекомендуется синхронизированная ЭИТ. При стабильности гемодинамики ведение аналогично терапии НЖТ узкими QRS-комплексами (рис. 9.14.).



Рис. 9.14. Ургентное лечение АВУРТ

Неотложная терапия при **не-ри-ентри** узловой тахикардии - внутривенное введение верапамила или прокаинамида, допустимо внутривенное введение амиодарона.

Неотложная терапия при **АВРТ** (при наличии манифестирующих или скрытых аномальных проводящих путей). Для гемодинамически нестабильных пациентов рекомендуется синхронизированная ЭИТ. При ортодромной АВРТ рекомендуется внутривенное введение трифосаденина (10-30 мг внутривенно болюсом), если вагусные приемы неэффективны; далее внутривенное введение верапамила или дилтиазема, далее внутривенное введение бета-адреноблокаторов (эсмолол или метопролол) в отсутствие ХСН. При антидромной АВРТ рекомендуется внутривенное введение прокаинамида, пропафенона или синхронизированная ЭИТ, если вагусные приемы и трифосаденинне эффективны, далее внутривенное

введение амиодарона, если другое лечение неэффективно. При неэффективности ААП рекомендуется использование синхронизированной ЭИТ (рис. 9.15.).

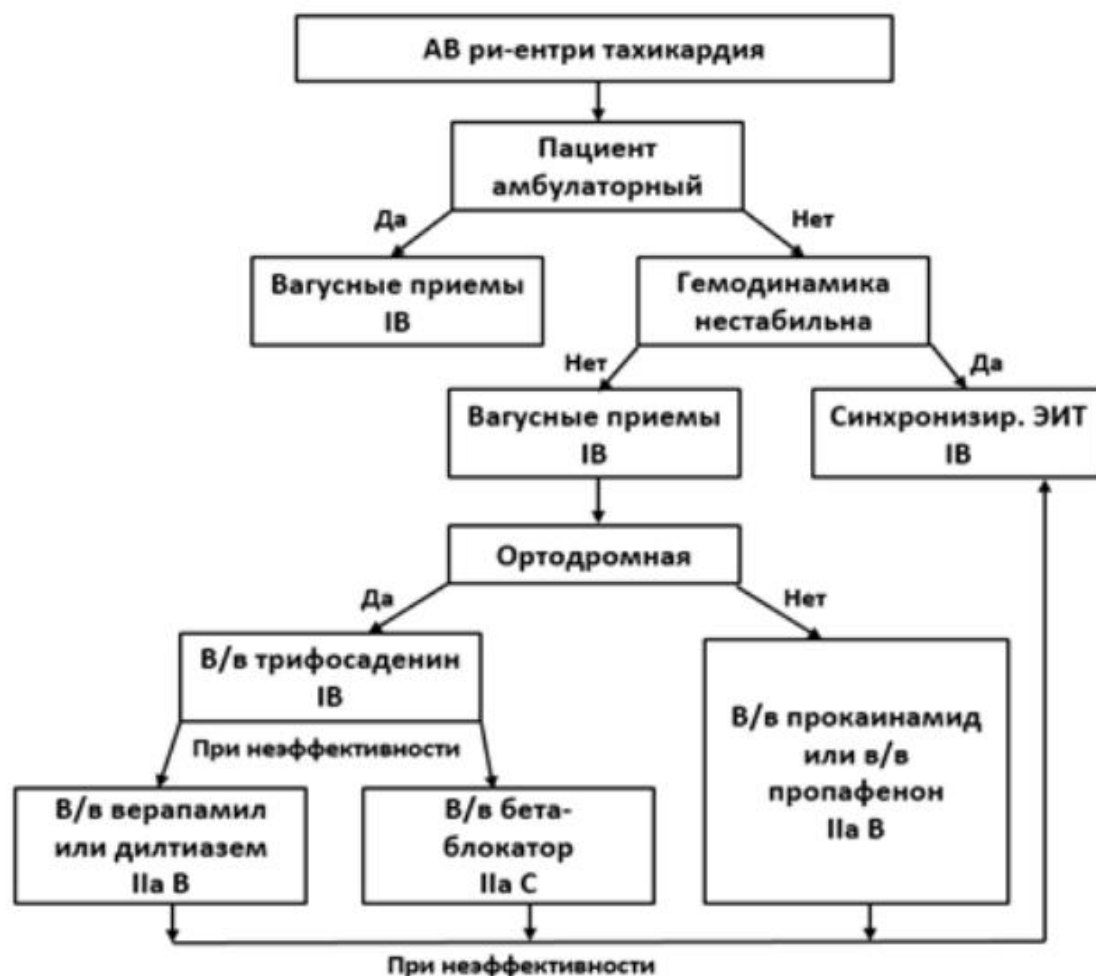


Рис. 9.15. Ургентное лечение АВРТ

Медикаментозное и интервенционное лечение НЖТ

Лечение синусовой тахикардии: нефизиологическая синусовая тахикардия: на первом месте лечение обратимых причин нефизиологической СТ. Возможно применение ивабрадина, в качестве монотерапии или в комбинации с бета-адреноблокаторами, рекомендуется для лечения симптомных пациентов (рис. 9.16.).

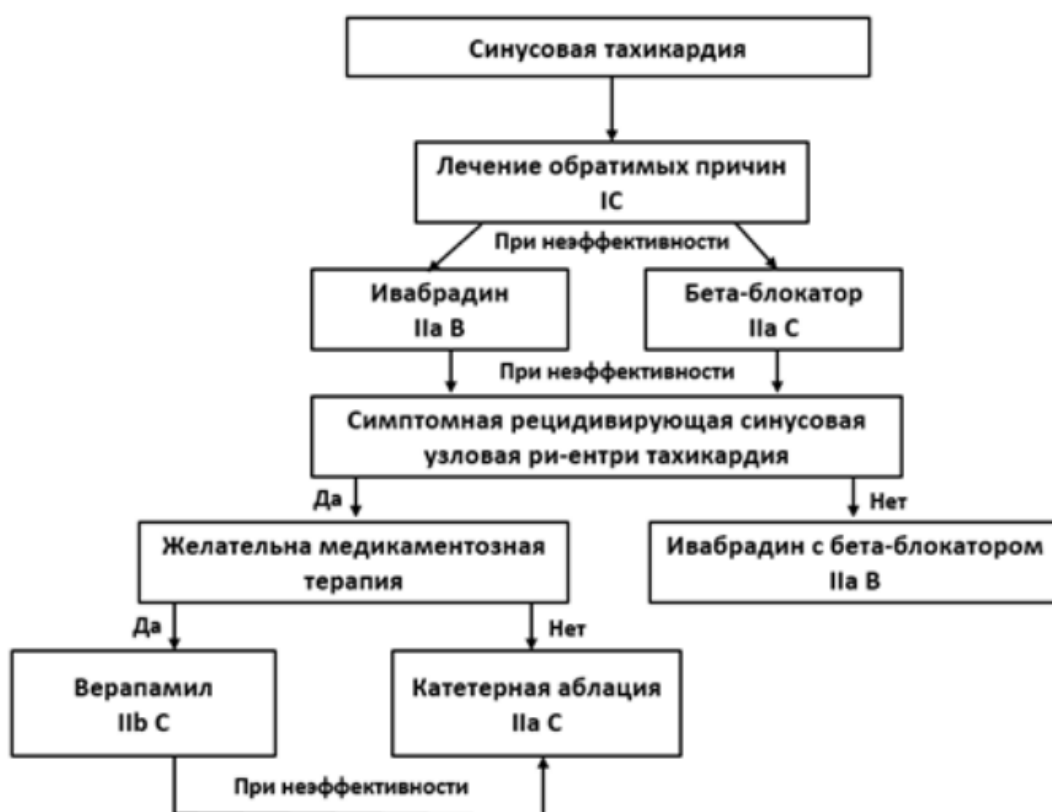


Рис. 9.16. Лечение СТ

Таблица 9.1.

ААП, зарегистрированные в России, для купирования наджелудочковых тахикардий или контроля ЧСС

Препарат (класс)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Частые побочные эффекты
Амиодарон (III)	В/в струйно 5 мг/кг в течение 15–20 мин., далее в/в капельно – 1 мг/мин. – 6 ч., 0,5 мг/мин. – 18 ч. (до 1200 мг в сутки)	НЖТ неясного генеза. Фокусная ПТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (в т. ч. для контроля ЧСС) АВУРТ АВРТ	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин. Угнетение АВ-проведения (блокады II-IIIст.), QRS > 160 мс, QT ≥ 500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, возрастание порога дефибрилляции, веретенообразная ЖТ (редко)

Верапамил (IV)	2,5–5 мг каждые 15–30 мин	НЖТ неясного генеза. Фокусная ПТ ТП и макро-ри-ентри ПТ	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин.	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, острая СН.
Дилтиазем (IV)	5–10 мг каждые 15–30 мин	АВУРТ Фокусная АВ тахикардия Ортодромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (контроль ЧСС)	Угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.)	Противопоказаны при ХСН. Потенциально опасны при манифестирующем синдроме WPW.
Метопролол (II)	В/в струйно 5 мг со скоростью 1–2 мг/мин., затем при необходимости и повторить введение с 5–минутным интервалом. Суммарная доза 10–15 мг (максимальная 20 мг)	НЖТ неясного генеза Фокусная ПТ ТП и макро-ри-ентри ПТ АВУРТ Фокусная АВ тахикардия Ортодромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (контроль ЧСС)	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин. Угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.)	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, острая сердечная недостаточность. Противопоказан при декомпенсации ХСН. Потенциально опасен при манифестирующем синдроме WPW, ХОБЛ, периферических заболеваниях сосудов
Прокаинамид (IA)	В/в струйно 10–17 мг/кг в течение 20–50 мин., затем при необходимости и в/в капельно 1–4 мг/мин	Фокусная АВ тахикардия Антидромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин. угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.), QRS > 160 мс, QT \geq 500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, нарушения в/ж проводимости, возрастание порога дефибрилляции, веретенообразная ЖТ
Пропафенон (IC)	В/в (обычно капельно) 1 мг/кг, при необходимости и 2 мг/кг. При длительной	Фокусная ПТ Антидромная АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ (вместе с бета-	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин. угнетение	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, нарушения в/ж

	инфузии до 560 мг	адреноблокатора ми)	АВпроведения (блокады II-III ст.), QRS > 160 мс, QT ≥ 500 мс	проводимости, веретенообразная ЖТ Противопоказан при декомпенсации ХСН
4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил)этил]бензамида гидрохлорид (III)	В/в, в 20 мл 0,9% физ. р-ра. 1. 10 мкг/кг, в течение 2–3 мин; 2. При отсутствии эффекта в течение 15 мин повторное введение 10 мкг/кг (суммарная доза 20 мкг/кг); 3. При отсутствии эффекта в течение 15 мин повторное введение 10 мкг/кг (макс суммарная доза 30 мкг/кг)	ТП	Введение препарата прекращается на любом из 3-х этапов при: - восст. СР; - урежении ЧСС < 50 в 1 мин; - увеличении интервала QT > 500 мс	Жизнеопасные желудочковые аритмии (редко). Препарат должен вводиться в условиях палаты интенсивной терапии с мониторингов. ЭКГ для своевременного выявления возможных желудочковых аритмий и динамического измерения QT, QTc до нормализации показателей или до 24 часов
Трифосаденин	10 мг в течение 2 сек. Через 2 мин возможно повторное введение 20 мг, а еще через 2 мин – повторное введение 30 мг в течение 2 сек	НЖТ неясного генеза Фокусная ПТ Фокусная АВ тахикардия АВУРТ АВРТ		Арест СУ или АВ-блокада II-III ст. (кратковременно). Возможно развитие пароксизма ФП Одышка, бронхоспазм, ангинозный приступ
Эсмолол (II)	0,5 мг/кг в/в болюсно за 1 мин., затем 0,05 мкг/кг/мин. в	АВУРТ	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин.	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости,

	течение последующих 4 мин., поддерж. доза – 0,05–0,25 мг/кг/мин.		Угнетение АВ-проводения (блокады II-III ст.)	острая сердечная недостаточность. Противопоказан при декомпенсации ХСН. Потенциально опасен при манифестирующем синдроме WPW, ХОБЛ, периферических заболеваниях сосудов
--	---	--	--	---

Примечания: согласно классификации E.Vaughan Williams в модификации D.Harrison. ЖТ – желудочковая тахикардия; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

СУ ри-ентри тахикардия - блокаторы кальциевых каналов (верапамил) в отсутствие ХСН с низкой ФВ рекомендуются симптомным пациентам. КА рекомендуется симптомным пациентам при неэффективности медикаментозной терапии.

Синдром постуральной ортостатической тахикардии - рекомендуются регулярные постепенно возрастающие физические нагрузки, ежедневное употребление воды в количестве 2-3 литров и более, а также 10-12 гр натрия хлорида. Для редуцирования симптомов рекомендуются небольшие дозы неселективных бета-адреноблокаторов или ивабрадин (табл. 9.1. и 9.2.).

Таблица 9.2.

ААП, зарегистрированные в России, для профилактики наджелудочковых тахикардий

Препарат (класс)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Частые побочные эффекты
Амиодарон (III)	200 мг – 3 раза в сутки – 1 неделя, затем 200 мг 2 раза в сутки – 1–2 недели, затем поддерживающая доза 200 мг в сутки	АВРТ ТП и макро-ри-ентри ПТ	Кардиальные: гипотензия, брадикардия, АВ-блокады, веретенообразная ЖТ, возрастание порога дефибриляции Некардиальные: кератопатия, гипогипертиреоз,	QT > 480 мс до начала терапии ХСН III-IVф.кл. Синусовая брадикардия, СА-блокада II-IIIст., АВ-блокада II-IIIст. при отсутствии

			рвота, запор, фотосенсибилизация, атаксия, головокружение, периферическая нейропатия, тремор, лекарственный гепатит, цирроз печени, фиброз легких, пневмонит	имплантированного ЭКС
Бета-адреноблокаторы (II) Бисопролол Карведилол Метопролол Пропранолол	Разные дозы 2,5–10 мг 1 р/сут. 3,125–25 мг 2 р/сут. 25–100 мг 1–2 р/сут. 10–40 мг 4 р/сут	СТ Фокусная АВ тахикардия Полифокусная ПТ Фокусная АВ тахикардия АВУРТ АВРТ без предвозбуждения	Кардиальные: брадикардия, гипотензия, АВ-блокада, усугубление ХСН. Некардиальные: головокружение, усталость, бронхообструктивный синдром, тревожные расстройства, депрессия, диарея, сексуальные расстройства, гипогликемия при инсулинзависимом СД	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие ЭКС), артериальная гипотония, ХСН IV ф.кл., бронхообструктивный синдром
Блокаторы кальциевых каналов (IV) Верапамил Дилтиазем	 240–480 мг/сут. 120–360 мг/сут.	СТ Фокусная ПТ Полифокусная ПТ АВУРТ АВРТ без предвозбуждения	Кардиальные: гипотензия, отеки, АВ-блокада, синусовая брадикардия, усугубление ХСН у пациентов со сниженной ФВЛЖ Некардиальные: головная боль, сыпь, гиперплазия десен, запор, диспепсия.	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие ЭКС), ХСН, снижение ФВЛЖ, ФП/ТП у пациентов с синдромом WPW
Пропафенон (IC) Лаптаконитина гидробромид (IC) Диэтиламинопро	150–300 мг 3 р/сут 25–50 мг 3 р/сут 50 мг 3 р/сут.	Фокусная ПТ Фокусная АВ тахикардия АВРТ ТП и макро-энтри ПТ (вместе с бета-	Кардиальные: СА-блокада, АВ-блокада, расширение комплекса QRS до 25%, отрицательный инотропный	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие ЭКС),

пионилэтоксикар бониламинофено тиазин (IC)		адреноблока- торами	эффект, усугубление ХСН, увеличение порогов стимуляции и дефибрилляции сердца. Аритмогенное действие – монормфная ЖТ, ФЖ. Некардиальные: головокружение, утомляемость, сухость во рту, тошнота, диарея, тремор, нечеткость зрения, нарушения функции печени	тяжелые нарушения Внутрижелу- дочкового проведения (QRS > 140 мс), ТП (при отсутствии терапии препаратами, блокирую- щими АВ проведение), ИБС, ПИКС, ХСН любого ф.кл., снижение ФВЛЖ, болезни клапанного аппарата сердца с нарушением гемодинами- ки, синдром Бругада, наследствен- ный синдром удлиненного интервала QT
Соталол (III)	80–120 мг 2 р/сут. Макс. доза 320 мг/ сут.	ТП и макро- ри-ентри ПТ	Кардиальные: брадикардия, гипотензия, усугубление ХСН, веретенообразная ЖТ Некардиальные: как у бетаадренобло- каторов	СА-блокада II-III ст., АВблокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствие ЭКС), артериальная гипотония, ХСН III-IV ф.кл, патологиче- ская (> 1,4 см) ГЛЖ, в остром периоде ИМ, бронхообст- руктивный синдром

Лечение фокусной ПТ - КА рекомендуется при повторяющихся эпизодах фокусной ПТ, особенно если они носят постоянно-рецидивирующий характер или ведут к формированию тахикардиомиопатии. Возможно применение бета-адреноблокаторов или недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (в отсутствие ХСН с низкой ФВ), пропafenона (в отсутствие ишемической болезни сердца или других структурных изменений), если КА нежелательна или неосуществима. При неэффективности предыдущей терапии возможно использование ивабрадина с БАБ или амиодарона (рис. 9.17.).



Рис. 9.17. Лечение фокусной ПТ

Метод выбора при рецидивирующей фокусной ПТ – КА. Определяющей при интервенционном лечении является верификация механизма ПТ (макро-ри-ентри или фокусная активность). В случаях фокусной ПТ из устьев легочных вен предпочтительна изоляция всех вен.

Лечение полифокусной предсердной тахикардии осуществляется приемом недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов в отсутствие ХСН с низкой ФВ. Селективные бета-адреноблокаторы рекомендуются пациентам с рецидивирующей симптомной полифокусной ПТ. КА АВ узла с имплантацией электрокардиостимулятора (предпочтительно бивентрикулярного или со стимуляцией пучка Гиса) рекомендуется при рецидивирующей полифокусной ПТ, рефрактерной к медикаментозной терапии.

Лечение макро-ри-ентри предсердной тахикардии: КА рекомендуется после первого эпизода симптомного типичного ТП, в опытных центрах рекомендуется для пациентов с рецидивирующими симптомными эпизодами некавотрикуспидального истмус-зависимого ТП. Бета-адреноблокаторы или недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (в отсутствие ХСН со сниженной ФВ) рекомендуются, если КА нежелательна или неосуществима. Амиодарон рекомендуется для сохранения СР, если предшествующее лечение не было эффективным (рис. 9.18.).



Рис. 9.18. Лечение ТП или макро-ри-ентри ПТ

Лечение атриовентрикулярной узловой ри-ентри тахикардии – рекомендуется КА пациентам с симптомной рецидивирующей АВУРТ. Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов у пациентов без ХСН с низкой ФВ, а также бета-адреноблокаторы рекомендуются, если КА нежелательна или неосуществима (рис. 9.19.).

Лечение не-ри-ентри узловой тахикардии - для длительного лечения рекомендуются БАБ и, при отсутствии структурных изменений сердца или ишемической болезни сердца, пропafenон. Рекомендуется КА, но при этом риск искусственной АВ блокады является высоким.

Лечение атриовентрикулярных ри-ентри тахикардий (при наличии манифестирующих или скрытых аномальных проводящих путей): рекомендуется КА ДАВС пациентам с симптомными рецидивирующими АВРТ (рис. 9.20.).



Рис. 9.19. Лечение АВ узловой ри-ентри тахикардии



**Рис. 9.20. Лечение АВ ри-ентри тахикардии.
Желудочковые нарушения ритма**

Основными механизмами ЖТА являются:

- механизм повторного входа волны возбуждения (ри-ентри);
- ускоренный нормальный автоматизм;
- аномальный автоматизм;
- триггерная активность, индуцированная ранней или поздней постдеполяризацией.

Формирование условий для возникновения феномена ри-ентри в миокарде желудочков, в виде зон замедленного проведения возбуждения, участков мышцы сердца с разными по величине рефрактерными периодами, обычно связано с патологическими изменениями в миокарде. Поэтому пароксизмальная ЖТ в подавляющем большинстве случаев осложняет течение тяжелых заболеваний сердца, таких как ИБС, особенно при наличии постинфарктных рубцов и хронической аневризмы левого желудочка, воспалительные заболевания миокарда, кардиомиопатии (дилатационная, гипертрофическая, аритмогенная дисплазия миокарда правого желудочка и др.), инфильтративные заболевания миокарда. Остановка сердца, как механизм ВСС, в абсолютном большинстве случаев (более 80%)

возникает в результате ФЖ или ЖТ, существенно реже (менее 20%) – в результате асистолии.

По этиологии: отсутствие или наличие основного структурного заболевания сердца.

- идиопатические желудочковые аритмии при отсутствии структурного заболевания сердца («доброкачественные»);

- желудочковые аритмии при отсутствии явного структурного заболевания сердца при наличии врожденных синдромов или т. н. каналопатий – «злокачественные»: синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, катехоламинзависимая полиморфная ЖТ, синдром короткого интервала QT, синдром ранней реполяризации желудочков;

- желудочковые аритмии при отсутствии явного структурного заболевания сердца при наличии обратимых метаболических или лекарственных причин (например, вторичный синдром удлиненного интервала QT);

- желудочковые аритмии при наличии структурного заболевания сердца.

ЖЭ (рис. 9.21.) - на ЭКГ проявляется преждевременным QRS комплексом, который по форме существенно отличается от QRS синусового происхождения. И в отличие от наджелудочковой экстрасистолии в ряде случаев может являться предиктором ЖТ и фибрилляции желудочков. При этом компенсаторная пауза будет полной.



Рис. 9.21 ЖЭ

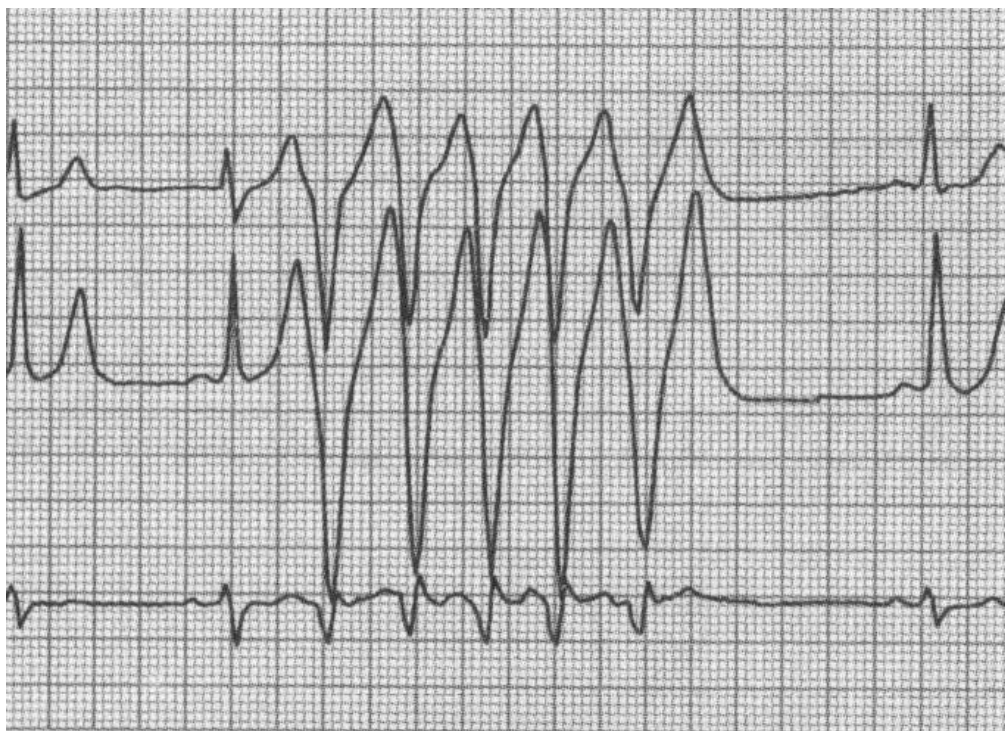


Рис. 9.22. ЖТ

Клинические проявления ЖТА (рис. 9.22.) могут существенно различаться – от абсолютной бессимптомности до сердцебиения, дискомфорта в груди, загрудинной боли, удушья, головокружения, пресинкопальных и синкопальных состояний, полной остановки кровообращения. Учащенное сердцебиение, предобморочное состояние и обмороки – три наиболее важных симптома, которые требуют тщательного сбора анамнеза и дополнительного обследования для исключения ЖТА.

Всем обследуемым пациентам рекомендуется проводить стандартные измерения, в соответствии с действующими рекомендациями: - антропометрические показатели (рост, вес, индекс массы тела, окружность талии); - термометрия и оценка состояния кожных покровов; - оценка наличия отеков и их распространенности; - определение уровня систолического и диастолического АД; - пальпация пульса на периферических артериях с оценкой частоты и регулярности ритма; - оценка набухания и пульсации шейных вен, что может свидетельствовать о наличии венозного застоя; - аускультация сердца, сонных, почечных и бедренных артерий для выявления патологических шумов; - пальпация щитовидной железы: размеры, болезненность, подвижность.

Лабораторные диагностические исследования: общий и биохимический анализ крови (креатинин, натрий, калий, глюкоза, общий белок, С-реактивный белок, АСТ, АЛТ, общий билирубин, мочевиная кислота). Пациентам со значимым удлинением интервала.

Инструментальные диагностические исследования: стандартная ЭКГ в 12-ти отведениях для выявления признаков наследственных заболеваний, связанных с ЖА и ВСС, таких как каналопатии (синдром удлиненного интервала QT и синдром короткого интервала QT, синдром Бругада, КПЖТ) и кардиомиопатии. На структурную патологию сердца указывают такие ЭКГ признаки, как блокада пучка Гиса, АВ блокада, гипертрофия желудочка и зубец Q, характерный для ишемической болезни сердца или инфильтративной кардиомиопатии. Электролитные нарушения и эффекты различных лекарственных препаратов могут привести к нарушению реполяризации и/или удлинению комплекса QRS.

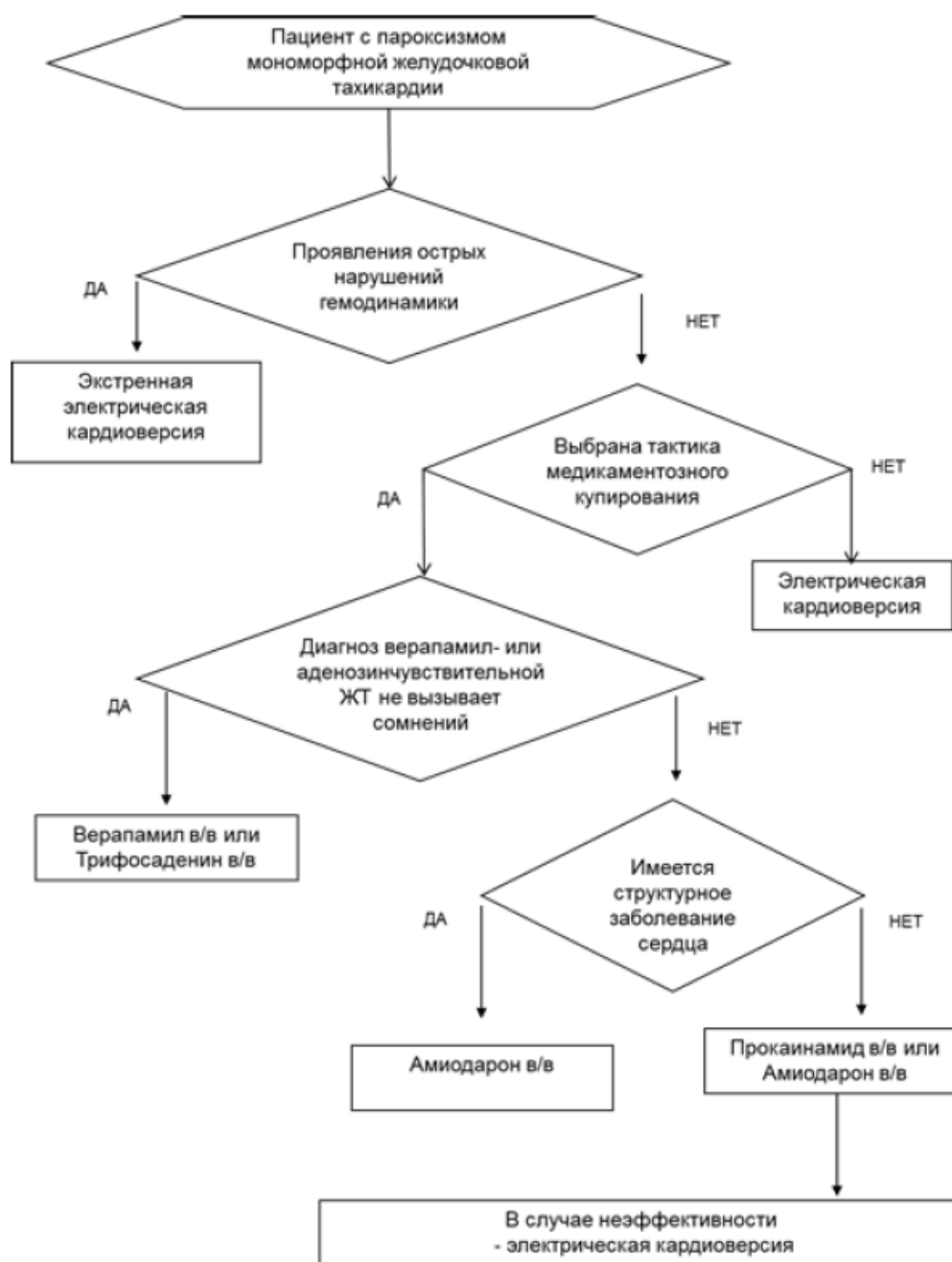


Рис. 9.23. Алгоритм купирования пароксизма ЖТ

Лечение желудочковых аритмий и профилактика внезапной сердечной смерти

Медикаментозное лечение – зависит от наличия или отсутствия структурной патологии сердца, а применение препаратов зависит от задач: купирование приступа ЖТ или профилактическое назначение. Перечень основных антиаритмических препаратов, показания к назначению, дозы и побочные эффекты приведены в таблице 9.3.

Таблица 9.3.

ААП для длительной терапии с целью профилактики рецидивов ЖТ

Антиаритмический препарат (класс)	Доза для длительного перорального применения	Показания	Частые побочные эффекты	Противопоказания
Амиодарон (III)	200 мг – 3 раза в сутки – 1 неделя, затем 200 мг 2 раза в сутки – 1–2 недели, затем поддерживающая доза 200 мг в сутки	ЖЭ, ЖТ, ФЖ, в том числе у пациентов с ХСН, патологической (> 1,4 см) ГЛЖ, ПИКС	Кардиальные: Гипотензия, брадикардия, АВ-блокады, ЖТ типа ТdР, замедление ритма ЖТ ниже порога детекции ИКД, возрастание порога дефибрилляции Некардиальные: кератопатия, гипотиреоз и гипертиреоз, рвота, запор, фотосенсибилизация, атаксия, головокружение, периферическая нейропатия, тремор, лекарственный гепатит, цирроз печени, фиброз легких, пневмонит	QT > 480 мс до начала терапии Сердечная недостаточность III-IV ФК NYHA Синусовая брадикардия, СА-блокада II-III ст. АВ-блокада II-III ст. при отсутствии имплантированного ЭКС
Бета-адреноблокаторы (II) атенолол бисопролол карведилол метопролол пропранолол	Разные дозы 25–100 мг 1–2 р/сут. 2,5–10 мг 1 р/сут. 3,125–25 мг 2 р/сут. 25–100 мг 1–2 р/сут. 10–40 мг 4 р/сут.	ЖЭ, ЖТ, в том числе у пациентов с ХСН, патологической ГЛЖ (> 1,4 см), ПИКС, врожденный LQTS, КЭПЖТ	Кардиальные: Брадикардия, гипотензия, АВ-блокада, усугубление ХСН. Некардиальные: Головокружение, усталость, бронхообструктивный синдром, тревожные расстройства, депрессия, диарея, сексуальные расстройства, гипогликемия при	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС), артериальная гипотония, ХСН IV ФК, бронхообструктивный

			инсулинзависимом СД	синдром
Соталол (III)	80–120 мг 2 р/сут. Макс. доза 320 мг/сут.	ЖЭ, ЖТ, ФЖ	Кардиальные: брадикардия, гипотензия, усугубление ХСН, ЖТ типа TdP Некардиальные: как у бета-адреноблокаторов	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС), артериальная гипотония, ХСН III-IV ФК, патологическая (> 1,4 см) ГЛЖ, в остром периоде ИМ, бронхообструктивный синдром
Пропафенон (IC) Лаптаконитина гидробромид (IC) Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламин офенотиазин (IC)	150–300 мг 3 р/сут. 25–50 мг 3 р/сут 50 мг 3 р/сут.	ЖЭ, ЖТ (в отсутствии структурного поражения сердца)	Кардиальные: СА-блокада, АВ-блокада, расширение комплекса QRS до 25%, отрицательный инотропный эффект, усугубление ХСН, увеличение порогов стимуляции и дефибрилляции сердца. Аритмогенное действие – мономорфная ЖТ, ФЖ. Некардиальные: головокружение, утомляемость, сухость во рту, тошнота, диарея, тремор, нечеткость	СА-блокада II-III ст., АВ-блокада II-III ст., синусовая брадикардия (в отсутствии ЭКС***), тяжелые нарушения внутрижелудочкового проведения (QRS > 140 мс), ТП (при отсутствии терапии препаратами, блокирующими АВ-проводение), ИБС, ПИКС, ХСН любого ФК,

			зрения, нарушения функции печени	снижение ФВЛЖ, болезни клапанного аппарата сердца с нарушением гемодина- мики, синдром Бругада, наследствен- ный синдром удлиненног о интервала QT
фенитоин (IV)	400–600 мг/сут.	ЖЭ, ЖТ	Кардиальные: артериальная гипотония Некардиальные: головокружение, дизартрия, летаргия, гингивит, макроцитарная анемия, волчаночноподоб- ный синдром, легочные инфильтраты	СА- блокада II- III ст., АВ- блокада II- III ст., синусовая брадикар- дия (в отсутствии ЭКС), тяжелые нарушения внутрижел- удочкового проведения (QRS > 140 мс), ХСН III-IV ФК
верапамил (IV) дилтиазем (IV)	240–480 мг/сут 120–360 мг/сут	ЖТ (из выносящег о тракта ПЖ, ЛЖ; фасцикуля рная ЖТ)	Кардиальные: гипотензия, отеки, АВ- блокада, синусовая брадикардия, усугубление ХСН у пациентов со сниженной ФВЛЖ Некардиальные: головная боль, сыпь, гиперплазия десен, запор, диспепсия	СА- блокада II- III ст., АВ- блокада II- III ст., синусовая брадикарди я (в отсутствии ЭКС), ХСН, снижение ФВЛЖ, ФП/ТП у пациентов с синдромом WPW

У пациентов без структурной патологии сердца / дисфункции ЛЖ лекарственное лечение ЖЭ рекомендовано, когда аритмия сопровождается клинической симптоматикой или приводит к дилатации полостей сердца и снижению сократимости миокарда ЛЖ на фоне частой желудочковой эктопической активности, превышающей 15% от общего количества сердечных сокращений в сутки по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ). Рекомендовано назначение БАБ, блокаторов «медленных» кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамила), а также антиаритмические препараты I и III классов по классификации E.M.Vaughan-Williams в модификации B.N.Singh и D.C.Harrison: препараты Ic класса (пропафенон, диэтиламинопропионил этоксикарбониламинофенотиазин и лапаконитина гидробромид) и III класса (соталол и амиодарон). Наличие пароксизмов мономорфной ЖТ (идиопатической ЖТ) не увеличивает риск ВСС и не требует её медикаментозной профилактики. Для пароксизмальной мономорфной ЖТ применяют антиаритмические препараты I и III класса (табл.9.4.).

Таблица 9.4.

ААП для купирования пароксизмов ЖТ

Препарат (класс)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Частые побочные эффекты
Амиодарон (III)	в/в струйно 5 мг/кг в течение 15–20 мин., далее в/в капельно: 1 мг/мин. – 6 ч., 0,5 мг/мин. – 18 ч. (до 1200 мг в сутки)	ЖТ у пациентов со структурным поражением сердца, после перенесенного ИМ, в том числе при патологической ГЛЖ, ХСН, ЖТ после кардиологических операций, ЖТ у пациентов с ИКД	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин. Угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.), QRS > 160 мс, QT ≥ 500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, возрастание порога дефибрилляции, ЖТ типа TdP (редко)
Лидокаин (IV)	1–2 мг/кг в/в струйно (100–200 мг) в течение 3–5 мин., при необходимости и далее в/в капельно 1–4 мг/мин.	ЖТ у пациентов в остром периоде ИМ, ЖТ вследствие интоксикации сердечными гликозидами, после кардиохирургических операций	Значимо не влияет на интервалы ЭКГ. Может сокращать QTc	Делирий, психоз, эпилептические припадки, тремор, дизартрия (при дозах капельного введения 1 г/сут. и более)
Прокаинамид (IA)	В/в струйно 10–17 мг/кг в течение 20–50 мин., затем при необходимости и в/в капельно 1–4 мг/мин.	ЖТ у пациентов без структурной патологии сердца и ХСН	Синусовая брадикардия ≤ 50 уд/мин. угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.), QRS > 160 мс, QT ≥ 500 мс	Артериальная гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, нарушения в/ж проводимости, возрастание порога дефибрилляции, ЖТ типа TdP
Верапамил	В/в струйно	«Идиопатические	Синусовая	Артериальная

(IV)	2,5–5 мг каждые 15–30 мин	» ЖТ: Из выносящего тракта ПЖ, ЛЖ. Фасцикулярная ЖТ	брадикардия ≤ 50 уд/мин. Угнетение АВ-проведения (блокады II-III ст.)	гипотония, брадикардия, нарушения АВ-проводимости, острая сердечная недостаточность. Противопоказан при синдроме ВПВ и любых формах ХСН
Трифосаденин	В/в струйно 10 мг в течение 2сек. Через 2 мин. Возможно повторное введение 20 мг в течение 2 сек., затем через 2 мин. 30 мг в течение 2 сек.	«Идиопатические» ЖТ: Из выносящего тракта ПЖ, ЛЖ. Фасцикулярная ЖТ		Арест синусового узла или АВ-блокада II-III ст. (кратковременно). Возможно развитие пароксизма ФП. Одышка, бронхоспазм
Магния сульфат	2–4 г в/в струйно медленно под контролем АД.	ЖТ типа TdP при синдромах удлиненного интервала QT различной этиологии		Артериальная гипотония

У пациентов со структурной патологией сердца / дисфункцией левого желудочка рекомендована терапия в случаях, когда аритмия сопровождается клинической симптоматикой, либо приводит к дилатации полостей сердца и снижению сократимости миокарда ЛЖ на фоне частой желудочковой эктопической активности, превышающей 15% от общего количества сердечных сокращений в сутки по данным ХМЭКГ (рис. 9.24.). Или повышен риск ВСС: частая ЖЭ (более 10 ЖЭ в час); множественные формы желудочковой эктопической активности (парные ЖЭ, пробежки ЖТ) и/или сниженной сократительной функции ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 40%). Рекомендовано назначение препаратов группы бета-адреноблокаторов (селективные бета-адреноблокаторы), а применение антиаритмической терапии (особенно Ic класса) не рекомендовано.

Только амиодарон в качестве монотерапии и в комбинации с бета-адреноблокаторами представляет собой наиболее эффективный антиаритмический препарат для лечения желудочковых аритмий у пациентов со структурной патологией сердца. Его целесообразно назначать при неэффективности или невозможности применения других антиаритмических средств. Оценку эффективности и безопасности подавления желудочковой эктопической активности проводят под контролем повторного ХМЭКГ. Эффективностью считается снижение общего количества ЖЭ более, чем на 50% и/или уменьшение количества часов в сутки, в течение которых регистрировалась ЖЭ более, чем в 2 раза от такового, проводившегося в условиях отсутствия антиаритмического лечения.

Немедикаментозные методы лечения ЖТ: экстренная электрическая кардиоверсия или дефибрилляция рекомендована пациентам с устойчивой ЖТ или ФЖ для купирования приступа аритмии. Дефибрилляцию начинают с максимальной мощности. Внутривенное введение амиодарона повышает эффективность дефибрилляции и/или предотвращает повторные эпизоды ЖТ или ФЖ в острых случаях. Электрическая кардиоверсия рекомендована пациентам с мономорфной ЖТ и нестабильной гемодинамикой для купирования приступа аритмии и восстановления эффективной сердечной деятельности.

Электрическая кардиоверсия рекомендуется для купирования пароксизма ЖТ, не сопровождающегося острыми нарушениями гемодинамики, при неэффективности антиаритмической терапии, противопоказании к их применению, а также в случае, если лечащий врач и пациент отдают предпочтение этому способу восстановления ритма. Трансвенозная катетерная учащающая стимуляция по типу «овердрайв» рекомендована:

- в случае частых повторных эпизодов ЖТ, несмотря на лечение антиаритмическими препаратами и невозможности катетерной аблации;
- пациентам с симптомами синусовой брадикардии для профилактики возникновения ЖТ/ФЖ, несмотря на лечение препаратами с положительным хронотропным эффектом;

- при симптомной тяжелой АВ-блокады без стабильного замещающего ритма для профилактики возникновения ЖТ/ ФЖ

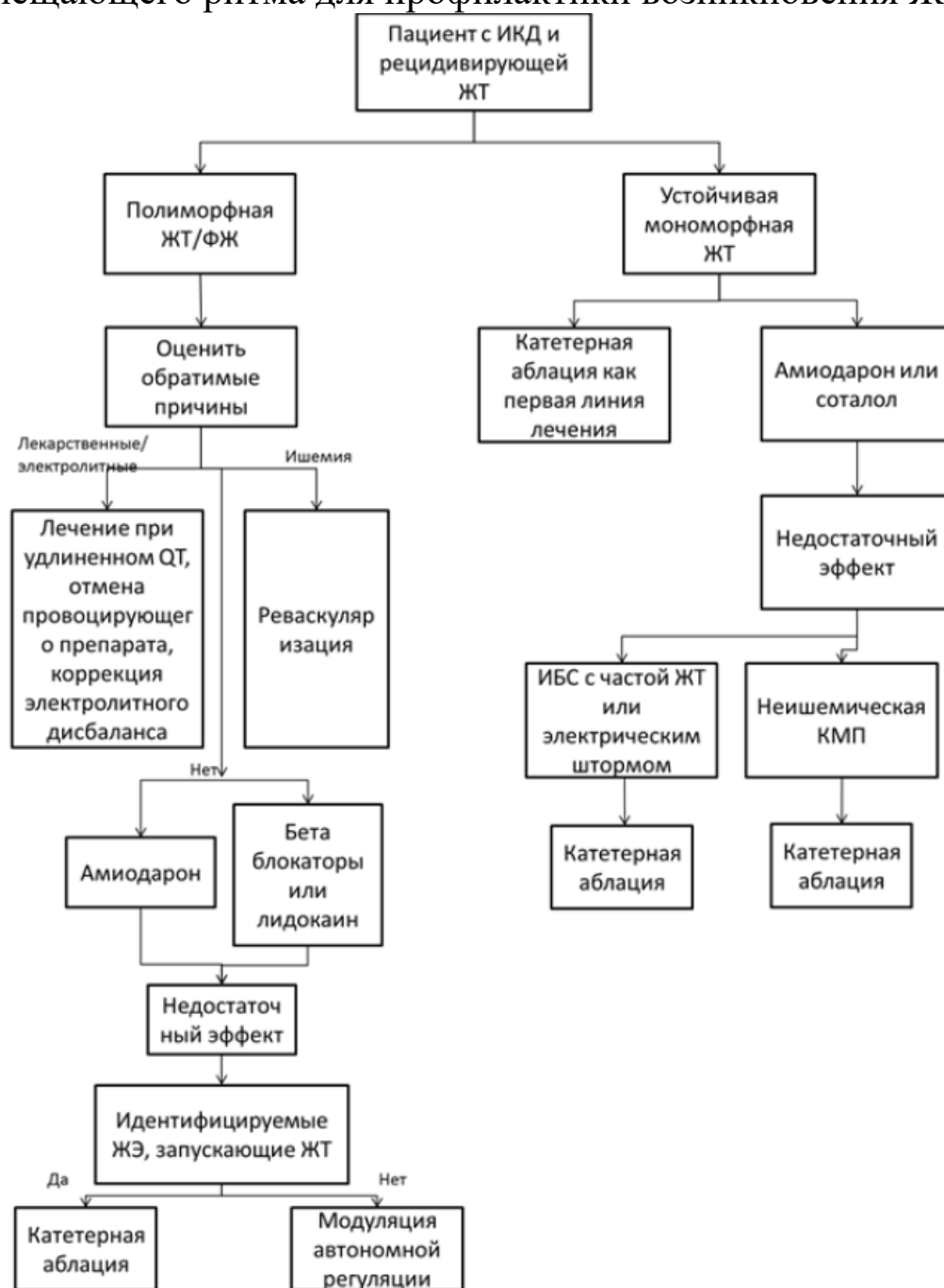


Рис. 9.24. Лечение рецидивирующей ЖТ у пациентов с ИБС и неишемической кардиомиопатией

Хирургическое лечение ЖТ: показаны пациентам, идущим на операцию на открытом сердце, а также пациентам, у которых другие способы лечения не дали должного результата. Это абляция (эндокардиальная и эпикардиальная током высокой

частоты или с помощью низких температур) и резекция эндокарда.

Антиаритмические устройства: имплантируемый ИКД – устройство, предназначенное для прерывания жизнеугрожающих аритмий с целью предотвращения ВСС. Применение ИКД в профилактике ВСС основано на аритмическом механизме развития ВСС. Восстановление синусового (или подлежащего) ритма происходит с помощью нанесения электрического разряда в несколько десятков джоулей, либо пачек электрических стимулов, которые являются безболезненными для пациента и энергетически менее затратными. ИКД следует рассматривать как основное средство первичной и вторичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Брадиаритмии и нарушения проводимости

БА – это группа нарушений ритма и проводимости сердца, характеризующихся замедленной выработкой электрических импульсов, регулярным и нерегулярным или замедленным ритмом желудочков, связанным с блокадой проведения импульсов.

СБ определяется как синусовый ритм с ЧСС менее 60 в минуту (рис. 9.25.). Иногда СБ может вызывать нарушение гемодинамики: головокружение, общую слабость, потерю сознания. СБ может явиться следствием снижения функции щитовидной железы, прием лекарственных препаратов (бета-адреноблокаторов, недигидропиридиновых антагонистов кальция, дигоксина, антиаритмиков). Реже СБ регистрируется у профессиональных спортсменов.



Рис. 9.25. СБ в сравнении с нормальной ЧСС

Выделяют:

1. ДСУ состояние, когда частота сокращений предсердий не соответствует физиологическим потребностям (рис. 9.26.). И относящийся к ДСУ - СССУ: сочетание клинических и электрофизиологических признаков, отражающих структурные повреждения СПУ, его неспособность нормально выполнять функцию водителя ритма сердца и обеспечивать регулярное проведение автоматических импульсов к предсердиям.

2. ПЖБ различных уровней и ВЖБ.

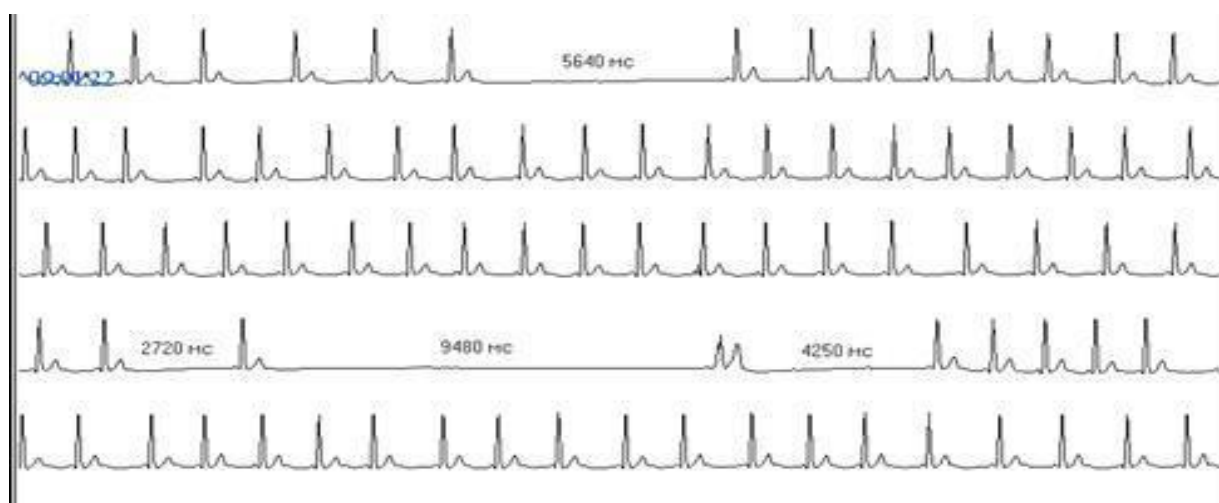


Рис. 9.26. Остановка СУ. Видны паузы между комплексами QRS. После паузы 9480 мс регистрируется замещающий желудочковый комплекс

Важнейшей внутренней причиной ДСУ является замещение ткани СПУ фиброзной и/или жировой тканью. Основной причиной медленно прогрессирующей ПЖБ являются дегенеративно-склеротические изменения внутрижелудочковой проводящей системы (болезнь Ленегра) или фиброз и кальцификация проводящих структур, исходящих из соединительнотканного каркаса сердца (болезнь Лева).

Важную роль в проявлениях ДСУ играет феномен *overdrives uppression* — подавление автоматизма водителей ритма более частой внешней импульсацией. Этот механизм определяет активность СПУ и поведение нижележащих водителей ритма в момент прерывания предсердных тахикардий при синдроме

тахикардии-брадикардии. На проведение импульсов по проводящей системе сердца также оказывает существенное влияние автономная нервная система: парасимпатическая система угнетает проведение по АВ узлу, не влияя на внутрипредсердную и внутрисердечную проводимость, а симпатическая система улучшает проведение по АВ узлу и за счет укорочения рефрактерного периода улучшает проведение по системе Гиса - Пуркинье.

Клинические проявления БА могут вообще отсутствовать или быть неспецифичными. Обычно выделяют две группы симптомов: церебральные и кардиальные. Усталость, повышенная утомляемость, вялость, апатия, снижение умственных способностей; головокружение, спутанность сознания, в более тяжелых случаях - пресинкопальные и синкопальные. Возможно усугубление течения стенокардии, артериальной гипертензии и ХСН, усталость и одышка. При аускультации сердца выслушиваются редкие сердечные тоны.

При сборе анамнеза необходимо уточнить связь симптомов с лекарственными препаратами, едой, медицинским вмешательством, эмоциональным расстройством, физической нагрузкой, изменениями положения тела или другими факторами (например, мочеиспускание, дефекация, кашель, длительное положение стоя, бритье, влияние стесняющей одежды и поворот головы), что может помочь провести дифференциальный диагноз (рис. 9.27.). Специфической лабораторной диагностики БА не существует, рекомендовано проведение исследования уровня тиреотропного гормона, оценка натрия и калия и, в ряде случаев, уровня водородных ионов крови. Диагноз БА устанавливается на основании электрокардиография (таблица 9.5.) в сочетании с клинической симптоматикой.

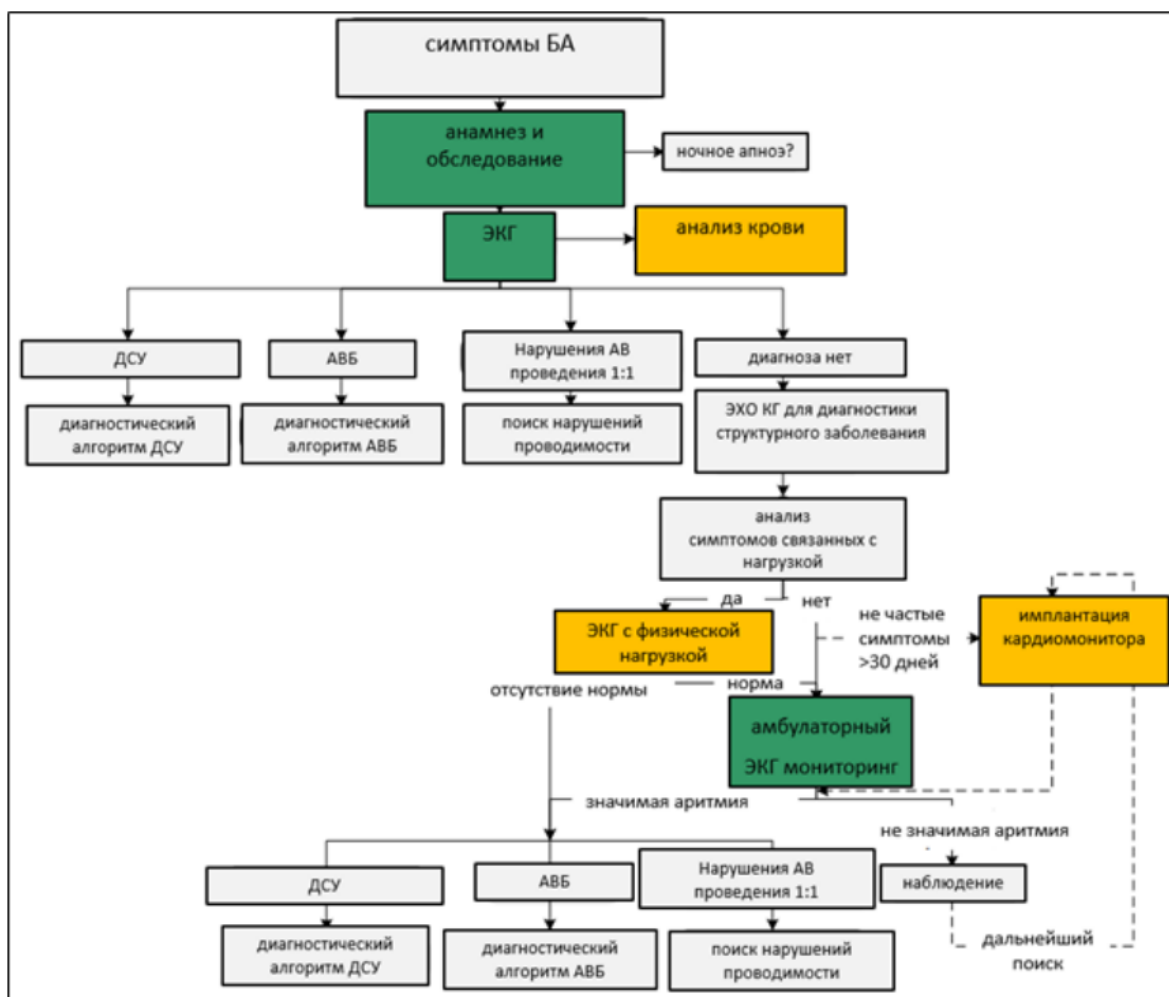


Рис. 9.27. Алгоритм оценки состояния пациента при подозрении на брадикардию и нарушения проводимости

Таблица 9.5.
Методы длительного мониторингирования ЭКГ в зависимости от частоты развития эпизодов БА

Частота эпизодов	Метод и длительность мониторингирования
Ежедневно	Суточное мониторингирование 24 часа госпитальное мониторингирование или телеметрическая регистрация ЭКГ
Еженедельно и чаще	Суточное мониторингирование 24 часа, госпитальное мониторингирование или телеметрическая регистрация ЭКГ до 7 суток или наружный петлевой регистратор
Ежемесячно	Наружный петлевой регистратор 14-30 суток
Реже 1 раза в месяц	Имплантируемый петлевой регистратор

Дополнительно к ЭКГ методам диагностики применяют:

- эхоКГ исследования у симптомных пациентов, что позволяет диагностировать структурные заболевания (например, аортальный стеноз, гипертрофическую кардиомиопатию или ХСН);

- ЭКГ с физической нагрузкой для оценки хронотропной функции пациентам с ДСУ и для выявления ДСУ или ПЖБ пациентам с клинической симптоматикой БА, провоцируемой физической активностью. За счет повышения частоты импульсации СУ или за счет развития ишемии миокарда проба с физической нагрузкой способна выявить ДСУ (частотно-зависимая БА, выраженная брадикардия или остановки СУ при нагрузке) и нарушения предсердно-желудочковой проводимости (ПЖБ II и III степени при нагрузке);

- внутривенное введение атропина в дозе 0,02–0,04 мг/кг (максимально до 2 мг) для выявления функциональной синусовой брадикардии и ПЖБ I степени у бессимптомных пациентов. Увеличение частоты синусового ритма более чем на 25% от исходной или более 90 имп/мин свидетельствует о вагусной природе дисфункции синусового узла;

- у больных с нечастыми эпизодами брадикардии, а также при обмороках возможно использование имплантируемых кардиомониторов - регистрирующих устройств, которые представляют разновидность петлевых регистраторов. Они способны выполнять длительный мониторинг (до 3 лет) и не зависят от активного участия пациента. Имплантируемые кардиомониторы увеличивают продолжительность амбулаторного мониторинга и дают возможность получить необходимую корреляцию между брадикардией, симптомами и обмороками.

- внутрисердечное ЭФИ используется для проверки проводящей системы сердца и оценки потенциальной индуцируемости различных тахиаритмий.

Лечение

Разделяют лечение острых состояний (они могут быть обратимыми) и плановую терапию БА. В первом случае (рис. 9.28, табл. 9.6. и 9.7.) используются лекарственные препараты и временную ЭКС. В случае хронических брадикардиях и

нарушений проводимости - постоянная кардиостимуляция имплантируемым ЭКС.

Обратимыми БА обычно обусловлены острым инфарктом миокарда, предсердными тахиаритмиями, электролитными нарушениями, гипотиреозом, лекарственными препаратами, инфекцией и метаболическими нарушениями. В этом случае терапия связана с ведением основного заболевания.

Таблица 9.6.

Медицинские препараты, зарегистрированные в России, для медикаментозного тестирования БА у пациентов с синкопальными состояниями

Препарат (класс)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Нежелательные побочные эффекты	Межлекарственные взаимодействия
Атропин	1–2 мг (до 0,04 мг/кг), внутривенно	Медикаментозный тест при обследовании пациентов с синкопальными состояниями	Функциональная синусовая брадикардия и АВБ I степени. Увеличение частоты синусового ритма более чем на 25% от исходной или более 90 имп/мин свидетельствует о вагусной природе дисфункции синусового узла. Исчезновение нарушений АВ проводимости указывает на их вагусную природу и локализацию нарушения на уровне АВУ	Сухость во рту, расширение зрачка, парез аккомодации, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишечника, головокружение, головная боль	Со средствами, обладающими антихолинергической активностью - усиление антихолинергического действия. С фенилэфрином - повышение АД. С органическими нитратами - повышение внутриглазного давления. С Прокаинамидом - усиление антихолинергического действия.

Не рекомендовано выполнение медикаментозного тестирования пациентам с нарушением функции почек и печени, пожилых и беременных.

Больным с ДСУ или с ПЖБ II и III степени с наличием симптоматики или гемодинамически нестабильным показано введение атропина, который является блокатором мускариновых рецепторов ацетилхолина и улучшает синусно-предсердную проводимость и увеличивает автоматизм синусового узла при применении в дозах от 0,5 до 2 мг. В случаях малой вероятности ИБС у пациента допустимо применение допамина.

Таблица 9.7.

Медицинские препараты, зарегистрированные в России, для острого медикаментозного лечения БА

Препарат (класс)	Дозы и схемы	Применение	Параметры ЭКГ, требующие внимания	Нежелательные побочные эффекты	Межлекарственные взаимодействия
Атропин	Начало - 0,5– 1 мг, Повторное введение - каждые 3 – 5 мин. до максимальной дозы 3 мг, внутривенно	Острое медикаментозное лечение ДСУ и АВБ	Увеличение частоты сердечных сокращений	Сухость во рту, расширение зрачка, парез accommodation, тахикардия, затруднение мочеиспускания, атония кишечника, головокружение, головная боль	С антихолинэргическими средствами и средствами, обладающими антихолинэргической активностью - усиление антихолинэргического действия. С фенилэфрином - повышение АД. С органическими нитратами - повышение внутриглазного давления. С прокаинамидом - усиление антихолинэргического действия.
Допамин	5–20 мкг/кг/мин Начало с 5 мкг/кг/мин и увеличение	Острое медикаментозное лечение ДСУ и АВБ	Увеличение частоты сердечных сокращений	Головная боль, тревожность, двигательное беспокойство, тремор пальцев рук,	С диуретиками - усиливается мочегонное действие допамина. С некоторыми препаратами-

	ние на 5 мкг/кг/ мин каждые 2 мин., в/в			снижение АД, нарушение проводимости, расширение комплекса QRS, вазоспазм, тошнота, рвота	фуразолидоном, прокарбазином, селегилином), - усиление интенсивности и длительности кардиостимулирующего и прессорного эффектов допамина. С бета-адреноблокаторами уменьшение действия. С метилэргометрином, окситоцином - увеличение вазоконстрикторного эффекта, риск возникновения ишемии и гангрены, а также тяжелой артериальной гипертензии, вплоть до внутричерепного кровоизлияния. С сердечными гликозидами возможно - повышение риска развития нарушений сердечного ритма, аддитивный положительный инотропный эффект.
--	---	--	--	--	--

Не рекомендовано введение препаратов пациентам с нарушением функции почек и печени, пожилых и беременных.

Временная ЭКС используется для острого лечения брадикардий в случае гемодинамической нестабильности и

осуществляется чрескожно, чреспищеводно или трансвенозно (путем стимуляции ПЖ).

Постоянная ЭКС кардиостимуляция осуществляется путем имплантации постоянного водителя ритма: одно-, двух- или трехкамерного.

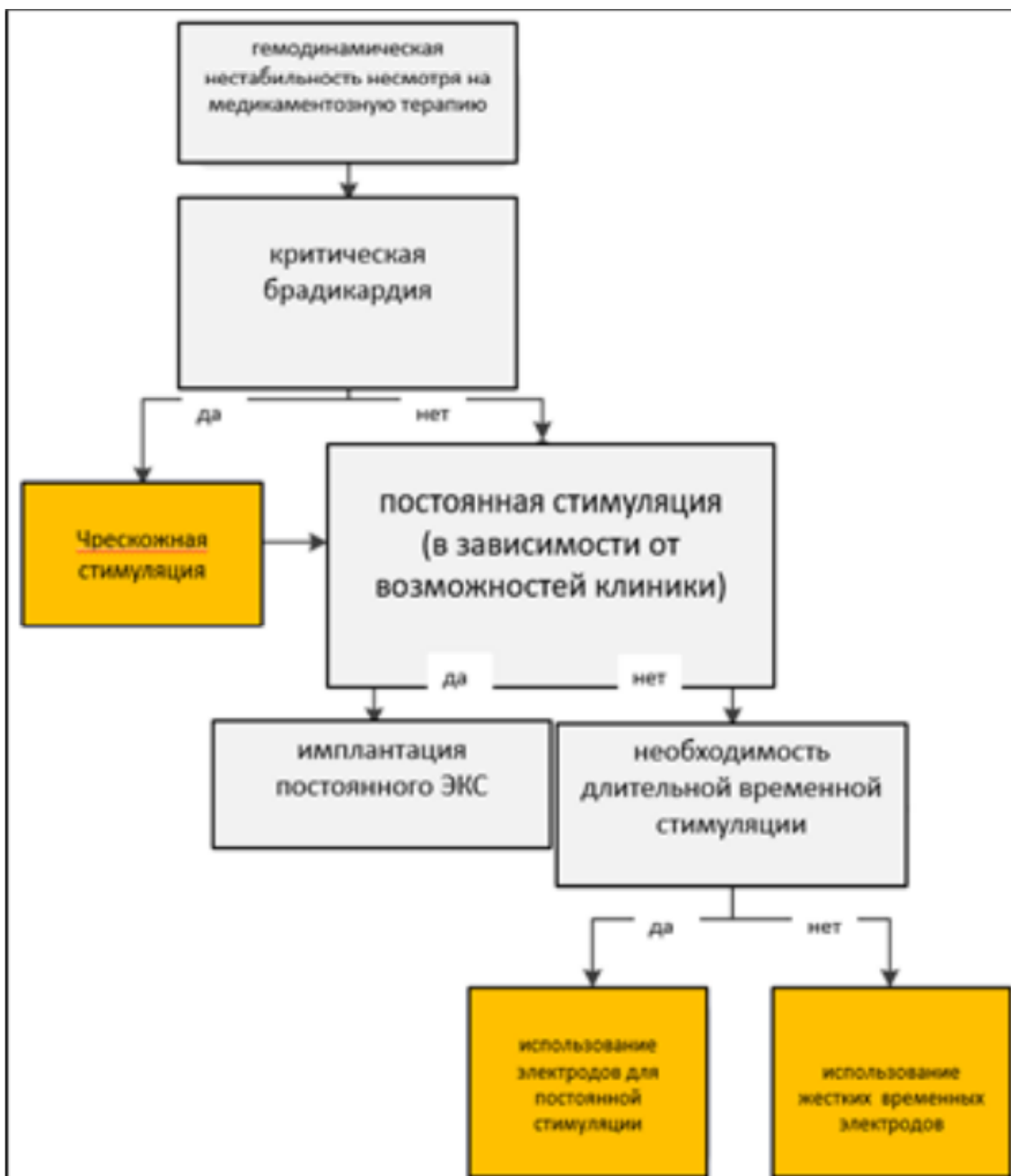


Рис. 9.28. Алгоритм действий при острой брадикардии

Таким образом, грамотное использование приведенных схем, алгоритмов, методов лечения различных нарушений ритма позволяет добиться эффективного результата, а в ряде случаев предотвратить летальный исход.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ СОГЛАСНО КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ

(проф. Петров В.С.)

ФП - это наджелудочковая аритмия, обусловленная хаотической электрической активностью предсердий с частотой 350–700 в минуту (с отсутствием зубца Р на ЭКГ), исключающей возможность их координированного сокращения, и, как правило, нерегулярным ритмом желудочков. Наиболее важную роль в возникновении и поддержании пароксизмальной ФП играет структура легочных вен, ткань которых характеризуется более коротким рефрактерным периодом. Выполнение абляции участков с преобладанием высокой частоты импульсации, которые чаще всего локализуются в области соединения легочных вен с левым предсердием, приводит к нарастающему удлинению длительности цикла ФП и восстановлению синусового ритма у больных с пароксизмальной ФП.

ТП - это наджелудочковая тахиаритмия, характеризующаяся возбуждением предсердий с частотой 250–350 в минуту («волны трепетания» с отсутствием изолинии на ЭКГ) вследствие процесса тасго re-entry вокруг определенного анатомического или функционального препятствия (как правило, с участием трикуспидального клапана).

Выделяют 5 типов ФП/ТП:

- впервые диагностированная - ФП/ТП, которая не была диагностирована ранее, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов;
- пароксизмальная - в большинстве случаев самостоятельно купирующаяся в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП/ТП могут продолжаться до 7 суток. При купировании кардиоверсией в течение 7 дней эпизод ФП также относят к пароксизмальной форме ФП/ТП;
- персистирующая - длительность ФП/ТП более 7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 суток;

- длительно персистирующая - эпизод ФП/ТП более 1 года при условии выбора стратегии контроля ритм;
- постоянная (перманентная) форма ФП/ТП выставляется, когда совместно пациентом и врачом принято с решение не осуществлять попытки восстановления СР.

Выделяют два типа ТП (H.Wells 1979г.):

Типичное трепетание (Тип I): около 90% пациентов; волны масго re-entry распространяется против часовой стрелки (наиболее часто) или по часовой стрелке (существенно реже) вокруг трехстворчатого клапана. Происходит повторное прохождение волны возбуждения по так называемому кавотрикуспидальному истмусу (перешейку).

Атипичное трепетание (Тип II) - относятся все остальные виды предсердного масго re-entry, не включающие в состав цепи повторного входа возбуждения область кавотрикуспидального истмуса.

Клиническая картина заболевания

Клинические проявления ФП/ТП могут варьировать от отсутствия симптомов до ощущения сердцебиения, одышки, тяжести в груди, расстройства сна, сонливости, слабости, психосоциальных расстройств. К сожалению, у некоторых пациентов первым проявлением ФП могут быть ишемический инсульт или ТИА. Всем больным ФП рекомендуется пальпаторное определение пульса в покое для выявления скрытой аритмии, определение антропометрических данных для выявления избыточной массы тела/ожирения, полное обследование сердечно-сосудистой системы и выявление сопутствующей патологии. Больным, которым планируется назначение антикоагулянтов необходимо выявление потенциальных источников кровотечений: наличие эрозивно-язвенного поражения ЖКТ, заболеваний печени, МКБ, воспалительных заболеваний мочеполовой системы, хронического геморроя, злокачественных новообразований, миомы матки, аневризмы аорты и ее ветвей, включая интракраниальные артерии. Женщинам с маточными кровотечениями в анамнезе необходима консультация

гинеколога, а больным с рефрактерной артериальной гипертонией или сахарным диабетом показан осмотр окулиста.

Для оценки выраженности симптомов ФП используется модифицированная шкала EHRA (табл.10.1.).

Таблица 10.1.

Шкала EHRA

Класс EHRA	Проявления	Описание
I	“Симптомов нет”	ФП не вызывает симптомов
IIa	“Легкие симптомы”	Нормальная повседневная деятельность не нарушается от симптомов, связанных с ФП
IIb	«Средне выраженная» симптоматика.	Ощущения, связанные с ФП беспокоят пациента, но нормальная повседневная деятельность не нарушается
III	“Выраженные симптомы”	Нормальная повседневная активность нарушается из-за симптомов, вызванных ФП
IV	“Инвалидизирующие симптомы”	Нормальная повседневная активность невозможна

Для установки диагноза ФП требуется наличие зарегистрированного эпизода аритмии с характерными ЭКГ-признаками длительностью не менее 30 секунд (рис.10.1. и 10.2.):

- абсолютно нерегулярные интервалы RR (не регистрируется в случаях сочетания ФП и АВ блокады III степени - синдром Фредерика);

- отсутствие отчетливых зубцов P на ЭКГ;

- если определяется длительность предсердного цикла (интервала между двумя последовательными возбуждениями предсердий (F-волн), то она составляет менее 200 мс, что соответствует частоте предсердного ритма более 300 импульсов в минуту.

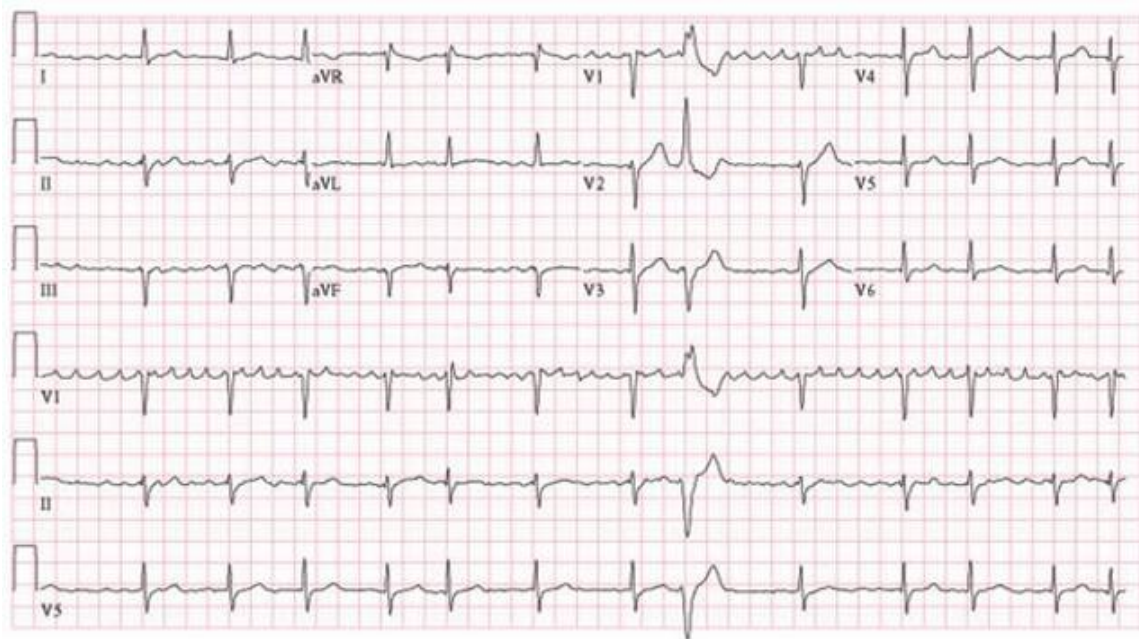


Рис. 10.1. ЭКГ пациента с ФП и ЖЭ

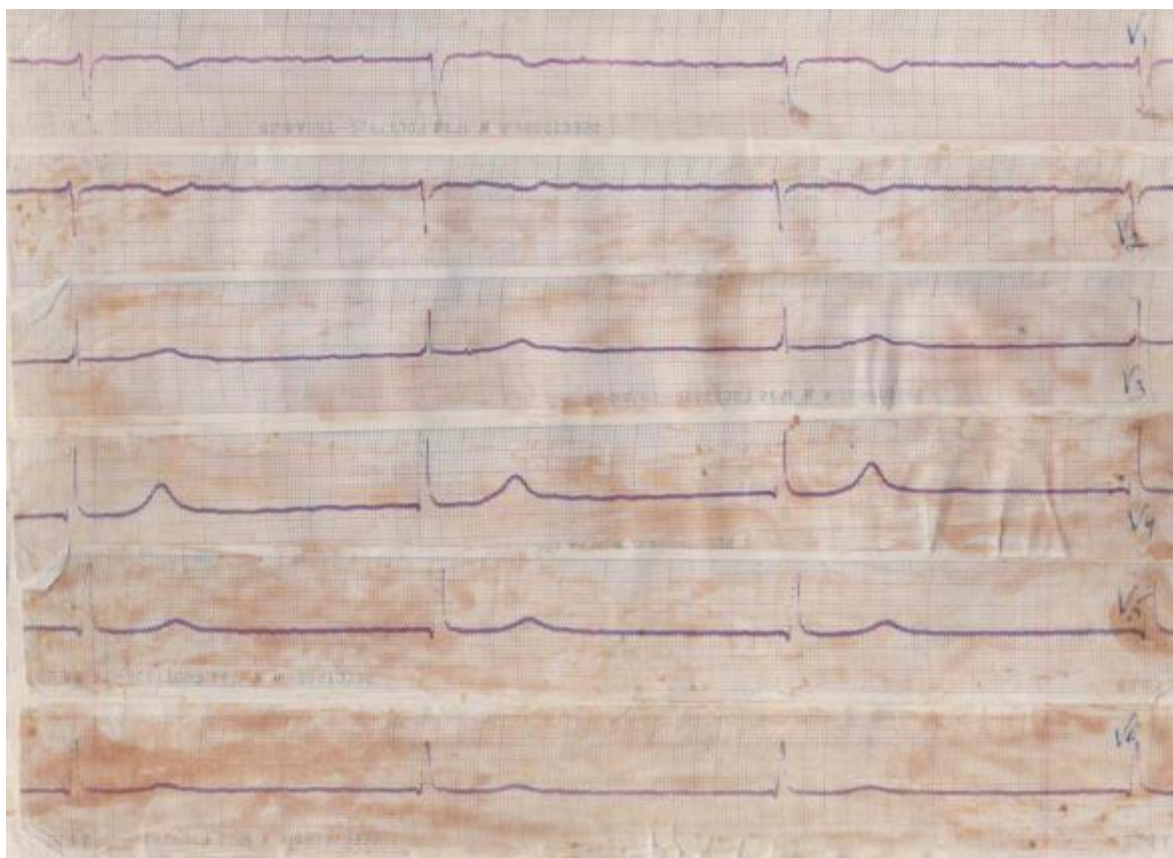


Рис. 10.2. ЭКГ пациента с ФП (синдром Фредерика)

Для ТП характерно (рис.10.3.):

- регулярный предсердный ритм (волны F с циклом менее 240 мс) с частотой 250–350 в минуту при одинаковых или изменяющихся интервалах RR. Обычно наблюдается кратное

проведение с предсердий на желудочки в соотношении от 4:1 до 2:1, редко 1:1);

- наличие волн F, имеющих при типичном ТП вид «пилообразной» кривой, особенно отчетливо видных в нижних отведениях (II, III, aVF).

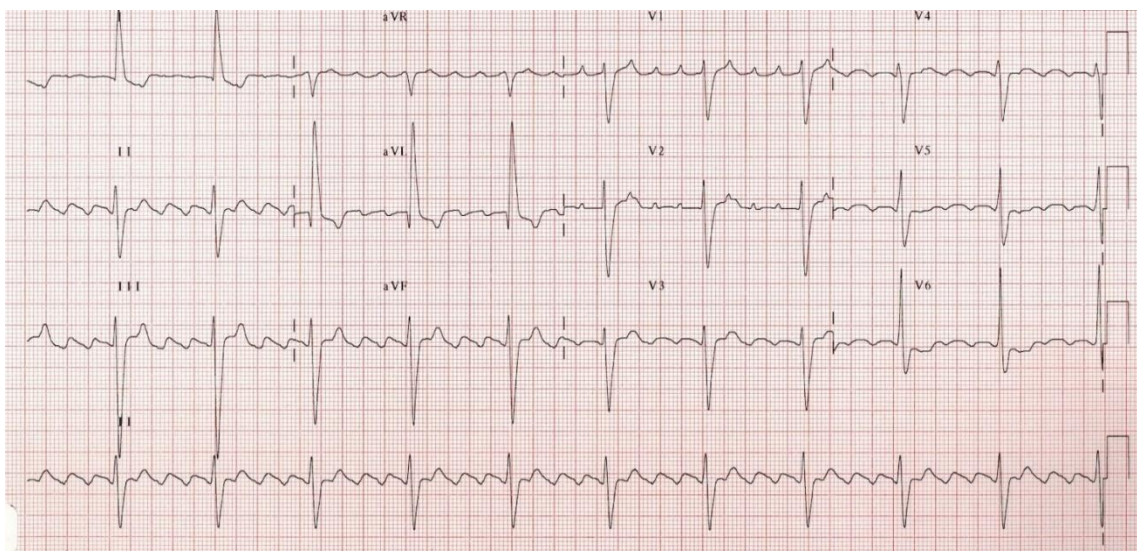


Рис. 10.3. ЭКГ пациента с трепетанием предсердий

Для лиц старше 65 лет рекомендован скрининг ФП/ТП с использованием ЭКГ или аускультации сердца. А в случаях жалоб на неритмичного сердцебиения рекомендуется выполнение ХМЭКГ для исключения коротких пароксизмов ФП/ТП.

Лабораторные методы исследования показаны больным с ФП перед назначением постоянной антикоагулянтной терапии: общий анализ крови (для исключения анемии, тромбоцитопении); общий анализ мочи (эритроцитурия, альбуминурия); биохимия крови с определением функции печени (АСТ, АЛТ, общий билирубин, общий белок), почек (креатинин, расчет клиренса креатинина по Кокрофт - Голт), МНО.

Больным, получающим антиаритмическую терапию, рекомендуется регулярное выполнение ЭКГ в 12 отведениях с целью оценки безопасности и эффективности лечения, а симптомным пациентам показано длительное мониторирование ЭКГ для оценки адекватности контроля частоты и уточнения взаимосвязи между приступами ФП и жалобами. Пациентам с ФП необходимо проведение ТТЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца. Следует отметить, что пациентам с

ишемическим инсультом и ТИА с синусовым ритмом на ЭКГ показано мониторирование ЭКГ в течение 72 часов для выявления ФП. Перед назначением антикоагулянтов больным с анамнезом ЖКТ кровотечений, эрозивно-язвенного поражения показана ФГДС; в случаях анемии рассматривается вопрос о необходимости колоноскопии.

Консервативное лечение

Одной из проблем для пациентов с ФП является высокий риск системных кардиоэмболий, связанных с тромбообразованием чаще в ушке, реже - полости левого предсердия. Поэтому всем пациентам с ФП, не связанной с поражением клапанов сердца, рекомендовано использовать шкалу CHA₂DS₂ - VASc (табл.10.2.) для оценки риска тромбоэмболических осложнений. Постоянный прием пероральных антикоагулянтов показан пациентам мужского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂ - VASc ≥ 2 и женского пола с суммой баллов по шкале CHA₂DS₂ -VASc ≥ 3 .

Таблица 10.2.

Шкала риска инсульта CHADS₂-VASc

	Факторы риска	Баллы
C	Хроническая сердечная недостаточность Клиника сердечной недостаточности или объективное снижение ФВ ЛЖ	+1
H	Артериальная гипертония Как минимум 2-кратная регистрация АД в покое > 140/90 мм.рт.ст. или прием гипотензивных препаратов	+1
A2	Возраст 75 лет или старше	+2
D	Сахарный диабет Гликемия натощак >125 мг/дл (>7 ммоль/л) или прием оральных гипогликемических препаратов и/или инсулина	+1
S2	Инсульт, ТИА или тромбоз эмболии в анамнезе	+2
V	Сосудистое заболевание Перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических сосудов или атеросклеротические бляшки в аорте	+1
A	Возраст 65-74 года	+1
Sc	Женский пол	+1
	Всего	10 баллов

Перед назначением антикоагулянтов обязательным является оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED: баллы ≥ 3 – риск высокий (табл.10.3.).

Таблица 10.3.

Шкала риска инсульта HAS-BLED

Буква*	Клиническая характеристика^a	Число баллов
H	Артериальная гипертония	+1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	+1 или 2
S	Инсульт	+1
B	Кровотечение	+1
L	Лабильное МНО	+1
E	Возраст >65 лет	+1
D	Прием некоторых лекарств или алкоголя (по 1 баллу)	+1 или 2
Всего		9 баллов

В случае назначения антагонистов витамина К рекомендовано достижение максимального времени пребывания

значений МНО в пределах терапевтического диапазона (2,0-3,0). В период подбора дозы варфарина (рис. 10.4 и 10.5) необходимо контролировать значение МНО каждые 3-4 дня до получения двух последовательных близких значений МНО. В дальнейшем контроль МНО необходимо осуществлять 1 раз в 4-6 недель.

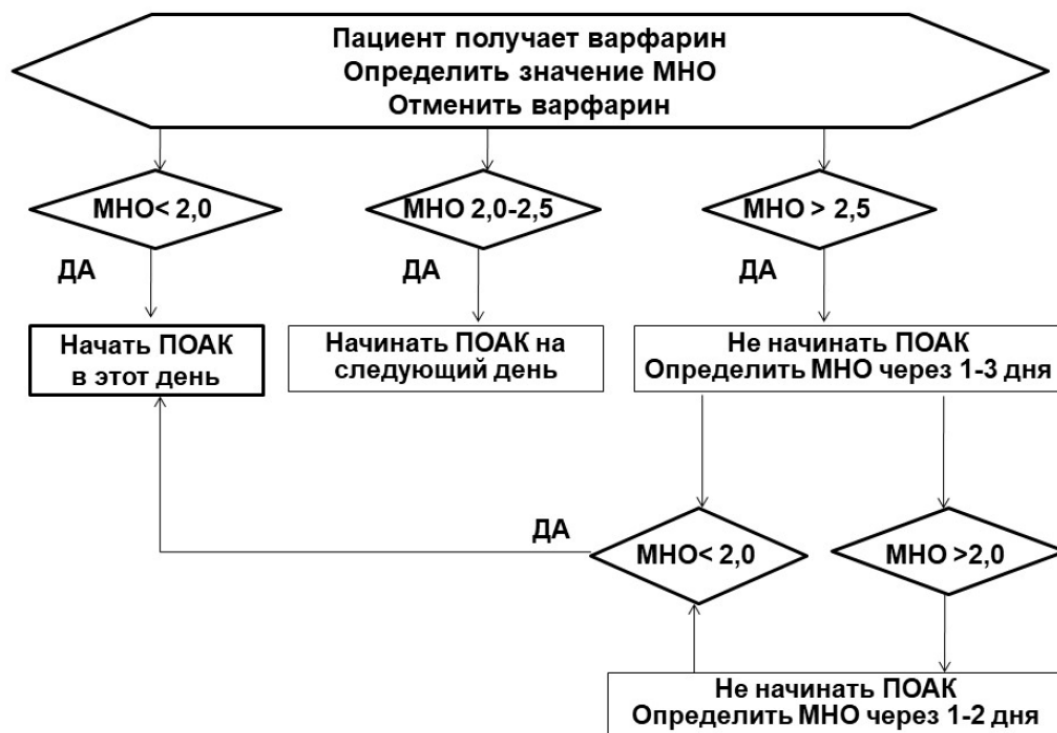


Рис. 10.4. Алгоритм смены антикоагулянта (для пациентов, получающих АВК)

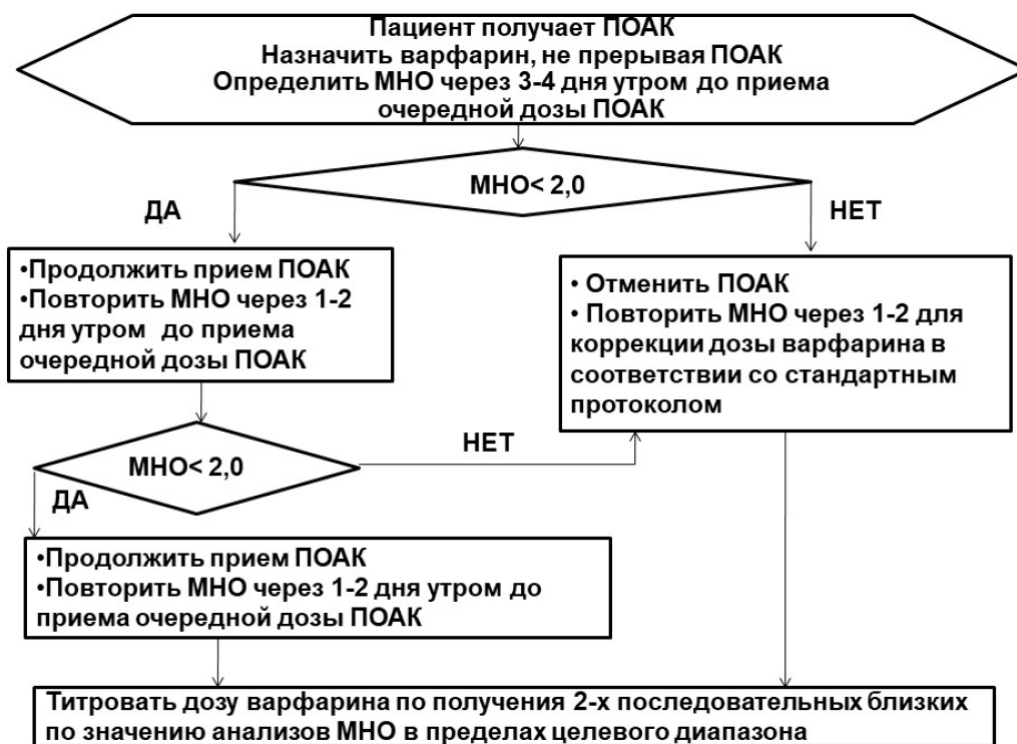


Рис. 10.5. Алгоритм для пациентов, получающих ПОАК

В случае планирования инвазивного (хирургического) вмешательства применяют тактику «терапии моста», когда на время прекращения перорального препарата назначается парентеральный антикоагулянт с коротким периодом полувыведения (гепарин натрия, эноксапарин натрия, надропарин кальция в дозах, используемых при лечении венозного тромбоза), с дальнейшим возобновлением перорального препарата. Оптимально в первые 12-24 часов после операции, но после крупных вмешательств и при высоком риске кровотечений этот срок можно увеличить до 48–72 часов. ПОАК в большинстве случаев не требуют использования «терапии моста». Если принято решение о временном прерывании приема ПОАК, длительность отмены должна зависеть от риска кровотечения во время хирургического вмешательства и функционального состояния почек. После операции прием ПОАК можно возобновить через 12-48 часов, ориентируясь на достижение эффективного гемостаза и риск тромбоэмболий. Однако, следует помнить, что в этом случае риск кровотечений повышается.

Алгоритм назначения антикоагулянтов у пациентов с ишемическим инсультом представлен на рисунке 10.6.

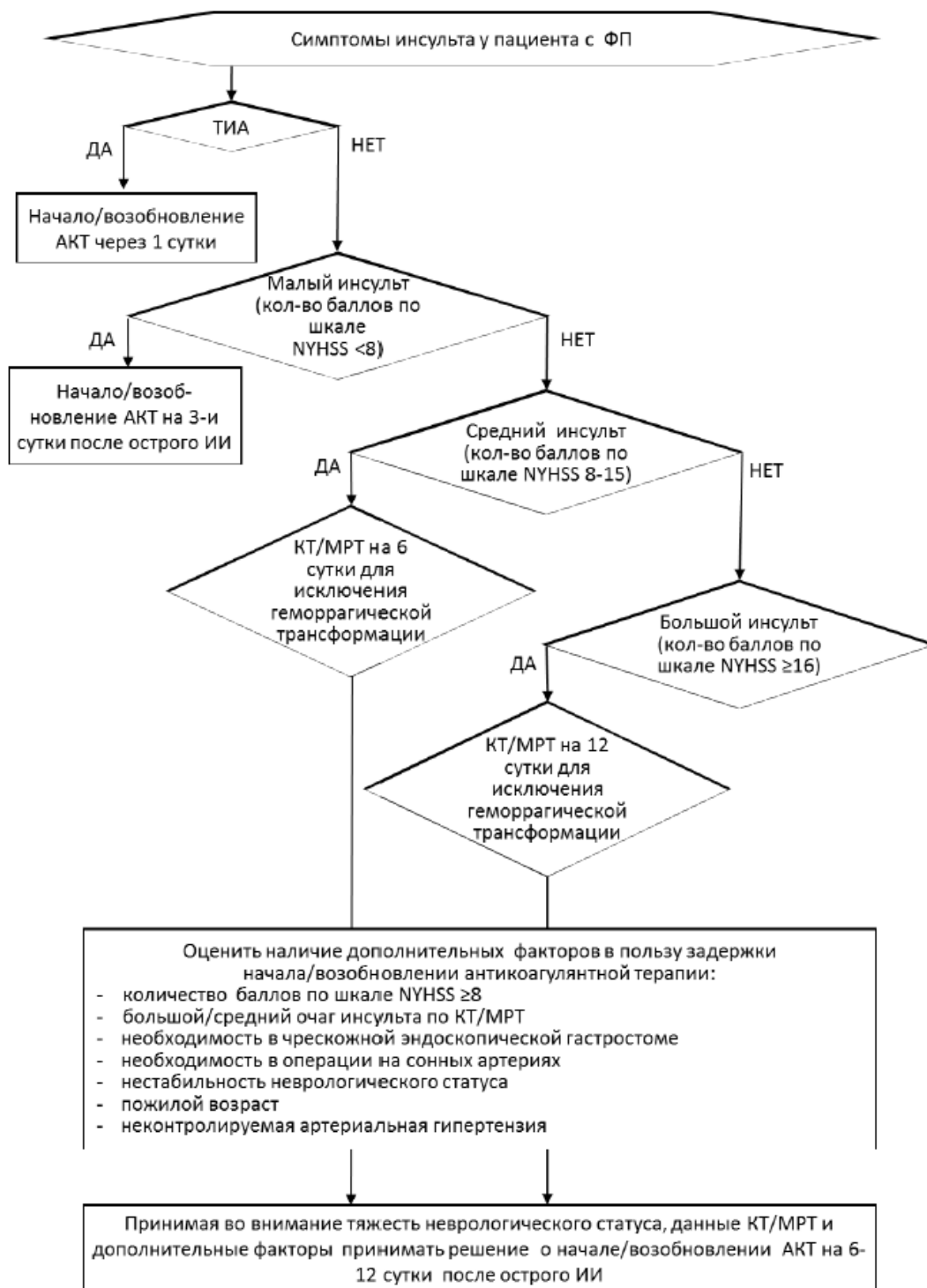


Рис. 10.6. Алгоритм принятия решения о начале или возобновлении терапии антикоагулянтами у пациента с ишемическим инсультом

Медикаментозная терапия ФП/ТП

Для ведения пациентов с ФП/ТП рекомендованы две терапевтические стратегии:

1) снижение частоты желудочковых сокращений, т.е. «контроль частоты», предполагающий использование ритм-урежающих препаратов и воздержание от противоаритмического лечения;

2) восстановление и длительное удержание синусового ритма противоаритмическими препаратами, т.е. «контроль ритма».

Лечение пациентов с ФП проводится с целью уменьшения выраженности симптомов ФП, улучшения гемодинамических показателей, профилактики возможных осложнений. Равнозначность стратегий «контроля частоты» и «контроля ритма» в лечении пациентов с ФП определяется отсутствием различий в частоте развития исходов заболевания (прогрессирования сердечной недостаточности, повторных госпитализаций, случаев смерти от сердечно-сосудистых и иных причин).

Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально при обязательном учете мнения лечащего врача и предпочтения пациента.

Принципы медикаментозной ААТ:

- целью ААТ является уменьшение симптомов ФП, а не улучшение прогноза здоровья и жизни;

- эффективность ААТ, направленной на удержание синусового ритма, невысока;

- эффективная ААТ приводит к уменьшению, а не к полному исчезновению рецидивов ФП;

- если один препарат ААТ оказывается неэффективным, клинически приемлемый результат может быть достигнут при помощи другого препарата;

- аритмогенные или экстракардиальные побочные эффекты ААТ встречаются довольно часто;

- выбор ААТ определяется в первую очередь ее безопасностью, а во вторую очередь эффективностью.

Пациентам с постоянной формой ФП не рекомендовано использование ААП I и III класса на

постоянной основе (за исключением амиодарона). Для контроля частоты желудочкового ритма во время ФП рекомендовано применение БАБ, дигоксина и селективных блокаторов кальциевых каналов с прямым влиянием на сердце (верапамил/ дилтиазем) в случаях нормальной или незначительно сниженной сократительной функцией левого желудочка. При снижении фракции выброса рекомендуются БАБ и дигоксин (в дозе $\leq 0,25$ мг в сутки). Допустимо применение комбинаций различных препаратов, влияющих на частоту желудочкового ритма при ФП, когда при использовании одного препарата не удается достичь целевых значений ЧСС. Для контроля частоты ритма желудочков при ФП рекомендуется ориентировать на достижение целевых значений ЧСС: при полном отсутствии симптомов аритмии частота желудочковых сокращений в состоянии покоя должна быть не выше 110 ударов в минуту; при наличии симптомов, связанных с аритмией, не выше 80 ударов в минуту в состоянии покоя (рис.10.7. и 10.8.). Контроль эффективности и безопасности терапии проводится под контролем ХМЭКГ.

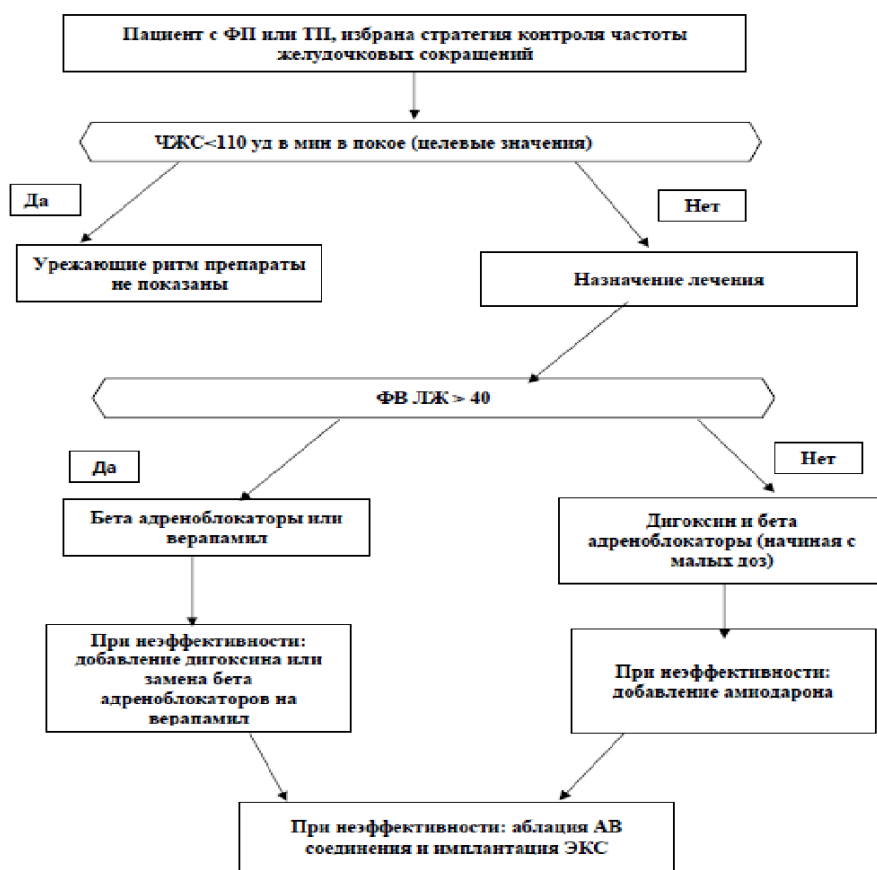


Рис. 10.7. Алгоритм длительного контроля частоты желудочковых сокращений при бессимптомной ФП

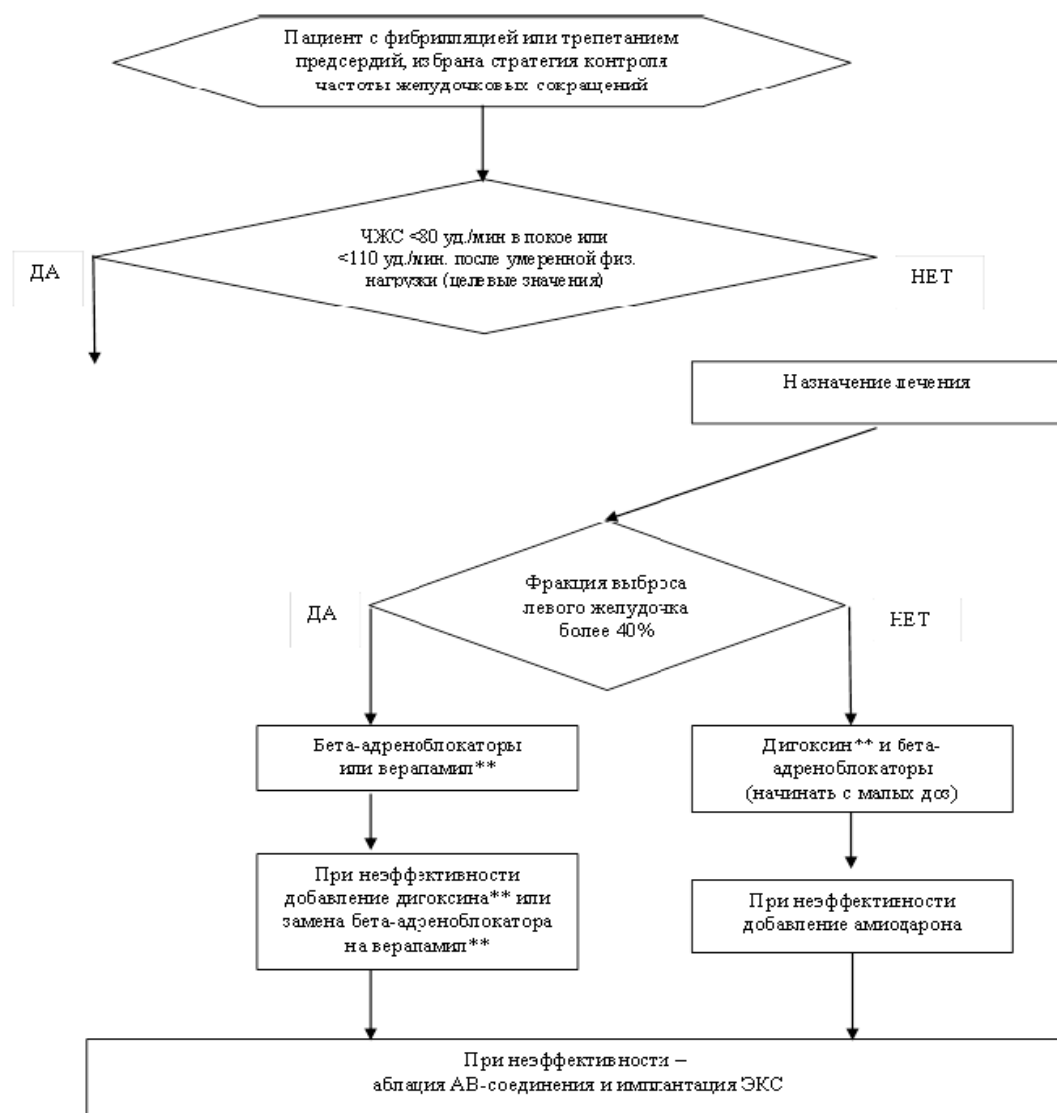


Рис. 10.8. Алгоритм длительного контроля частоты желудочковых сокращений при симптомной ФП/ТП

Восстановление синусового ритма

Экстренная наружная электрическая кардиоверсия показана при ФП, сопровождающейся острыми нарушениями гемодинамики с целью незамедлительного восстановления синусового ритма. Восстановление СР при ФП рекомендовано при плохой субъективной переносимости аритмии, при невозможности адекватного контроля частоты желудочковых сокращений и в ситуациях, когда адекватный контроль частоты желудочковых сокращений не сопровождается улучшением состояния. Большинство пароксизмов ФП купируются самостоятельно в течение нескольких часов. Поскольку одним из факторов, провоцирующих ФП, является нарушение электролитного баланса (например, вследствие кишечной

инфекции, алкогольного отравления или применения диуретических препаратов), на данном этапе допустимо внутривенное введение препаратов калия (при отсутствии противопоказаний - тяжелой почечной недостаточности, гиперкалиемии и др.). В ситуациях, когда развитие ФП обусловлено каким-либо преходящим и потенциально обратимым фактором (высокая лихорадка, тиреотоксикоз, алкогольная интоксикация и др.) лечение основного заболевания также может способствовать самостоятельному восстановлению СР. Восстановление СР посредством медикаментозной или электрической кардиоверсии при этом нецелесообразно в связи с высоким риском раннего рецидива ФП до устранения ее причины. При любом способе восстановления СР, в сроки до 48 часов от начала пароксизма ФП, пациенту, который не получает антикоагулянтную терапию, необходимо рекомендовано как можно быстрее начать введение гепарина натрия или эноксапарина натрия в дозах, одобренных для лечения венозного тромбоза. При длительности пароксизма ФП более 48 часов проводится на фоне адекватной антикоагулянтной терапии с предшествующий приемом антикоагулянтов не менее 3 недель или исключением наличия тромбов в полостях и ушках левого предсердия по данным чреспищеводного ЭхоКГ. Поскольку после восстановления СР имеется риск формирования тромбов *de novo* - все пациенты должны получать антикоагулянтную терапию не менее 4 недель, независимо от риска кардиоэмболических осложнений.

При плановом восстановлении ритма у пациентов с ФП рекомендуется применение медикаментозной или электрической кардиоверсии (рис. 10.9. и 10.10.). Выбор метода осуществляется с учетом клинической картины заболевания: длительности эпизода аритмии, приема ААТ, анамнеза, наличия органического поражения сердца, предпочтений врача и пациента. Электрическая кардиоверсия (электроимпульсная терапия) - высокоэффективный метод, позволяющий быстро восстановить СР, однако после восстановления ритма могут отмечаться рецидивы ФП. Лекарственные препараты, применяющиеся для восстановления СР, позволяют не только купировать ФП, но и предотвратить ранние рецидивы аритмии. Большинство препаратов ААТ (за исключением 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил) -2- (1-этилпиперидин-4-ил) этил] бензамида

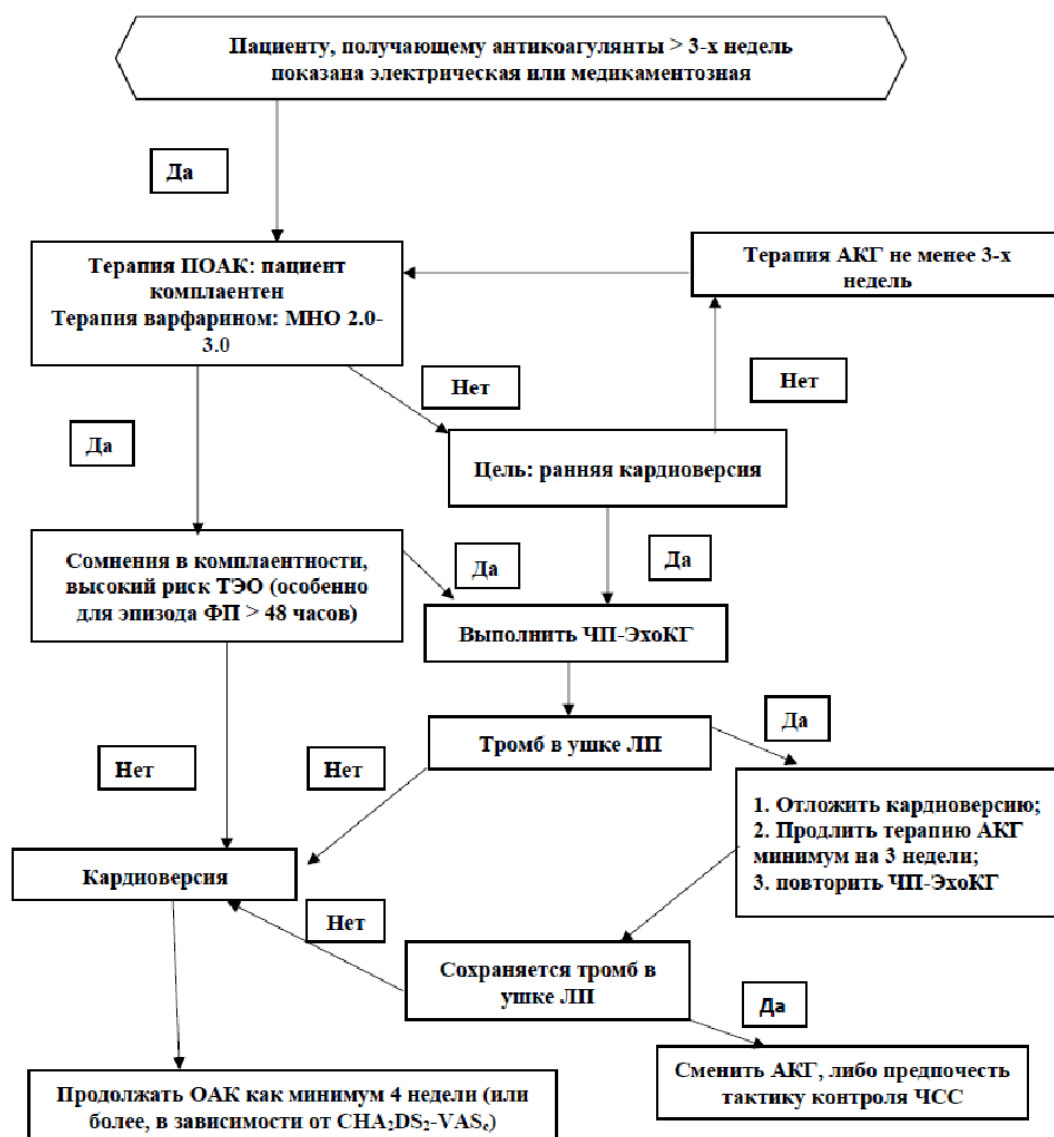
гидрохлорида) эффективны лишь при недавно возникших эпизодах аритмии (длительностью менее 48 часов).

Для пациентов с редкими пароксизмами ФП и без сопутствующего структурного заболевания сердца или ИБС, при условии продолжительности аритмии менее 48 часов для восстановления СР рекомендуется однократный самостоятельный пероральный прием пропafenона в дозе 450–600 мг. Однако необходима предварительная оценка безопасности такого лечения в условиях стационара.

Плановая электрическая кардиоверсия для восстановления ритма показана при неэффективности ААТ или противопоказании к их применению или лечащий врач и пациент отдают предпочтение этому способу терапии. Для повышения эффективности электрической кардиоверсии и последующей профилактики рецидивов ФП рекомендовано предварительное назначение амиодарона, соталола или пропafenона. Использование неотложной кардиоверсии рекомендуется, если имеется высокая частота ритма желудочков, не поддающаяся медикаментозному контролю, сохраняются стенокардия или другие проявления ишемии миокарда, выраженная гипотензия, или проявления сердечной недостаточности. Для купирования типичного ТП показана частая и сверхчастая электрокардиостимуляция предсердий, не рекомендованная для ФП.

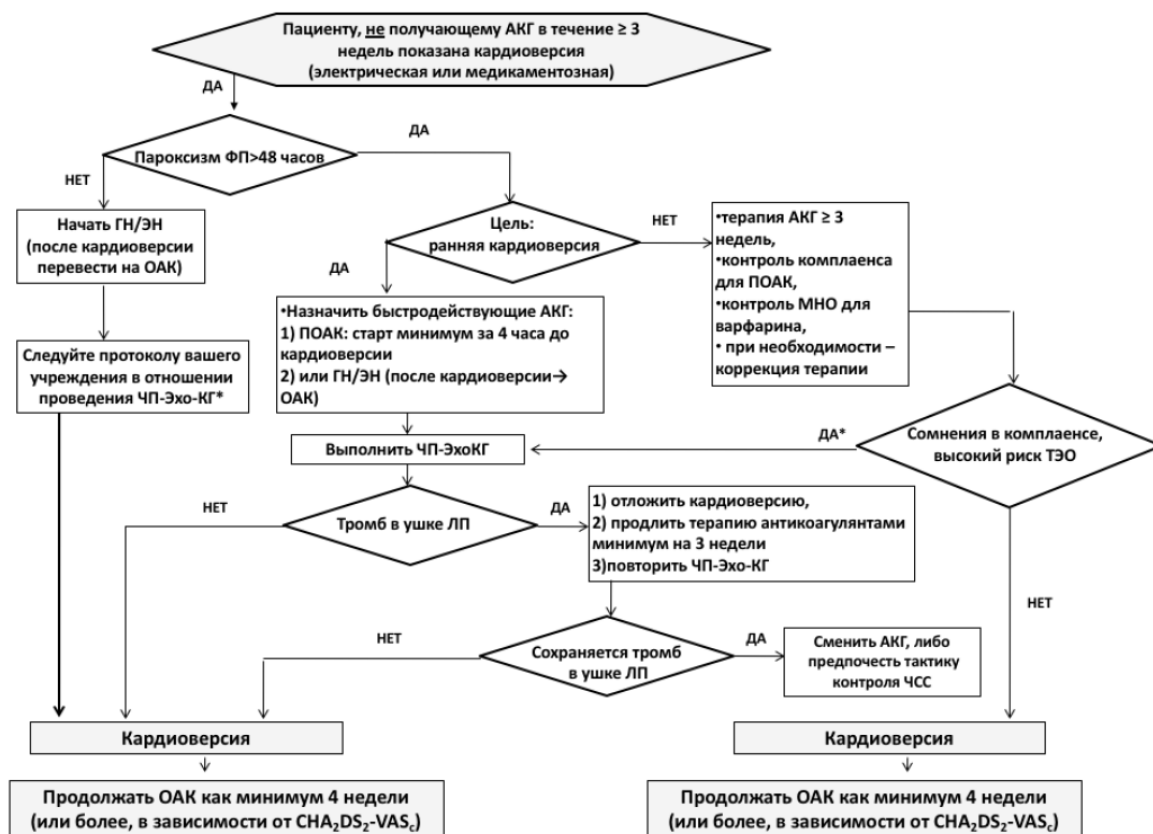
При выборе медикаментозной кардиоверсии необходимо мониторинг ЭКГ во время введения препарата и после его завершения на протяжении половины периода полувыведения. Это позволяет для обеспечить своевременное выявление проаритмического действия (желудочковых тахиаритмий), брадикардий, остановки синусового узла или атриовентрикулярной блокады. При отсутствии структурного поражения сердца возможно внутривенное введение пропafenона или прокаинамида, особенно для купирования ФП длительностью до 48 часов. Противопоказано использование пропafenона больным с ФП и структурным поражением сердца (постинфарктный кардиосклероз, сниженная систолическая функция левого желудочка, фракция выброса левого желудочка 40% и менее, проявлениями ХСН, гипертрофия миокарда левого желудочка, превышающая 14 мм). У пациентов с ФП, пароксизмом до 48 часов и структурным поражением сердца,

включая тяжелую ХСН с низкой ФВ ЛЖ показано внутривенное введение амиодарона. Внутривенное использование 4-Нитро-N-[(1RS)-1-(4-фторфенил)-2-(1-этилпиперидин-4-ил) этил] бензамида гидрохлорида показано для купирования ФП любой продолжительности, в том числе персистирующей и длительно персистирующей; препарат можно использовать и как альтернативу плановой электрической кардиоверсии.



* выполнение ЧПЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным, но предпочтительно. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для каждой конкретной клиники с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией.

Рис. 10.9. Алгоритм для пациентов, получающих антикоагулянты не менее 3 недель



* выполнение ЧПЭхоКГ в этих клинических ситуациях не является обязательным, но предпочтительно. Наиболее целесообразно выполнять это исследование у пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений (и тромбоза ЛП, соответственно), а также при сомнениях в приверженности к лечению антикоагулянтами. Следует разработать протокол для каждой конкретной клиники с учетом ее технических возможностей и опыта персонала, который регламентировал бы использование ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией.

Рис. 10.10. Алгоритм для пациентов, не получающих антикоагулянты в течение минимум 3 недель

Медикаментозная профилактика ФП/ТП длительной медикаментозной ААТ позволяет улучшить симптомы заболевания (рис.10.11.).

Выбор антиаритмических препаратов для профилактики ФП/ТП производится с учетом наличия и тяжести органической патологии сердца, коморбидного фона пациента (ХБП, печеночной недостаточности), риска проаритмогенного эффекта.

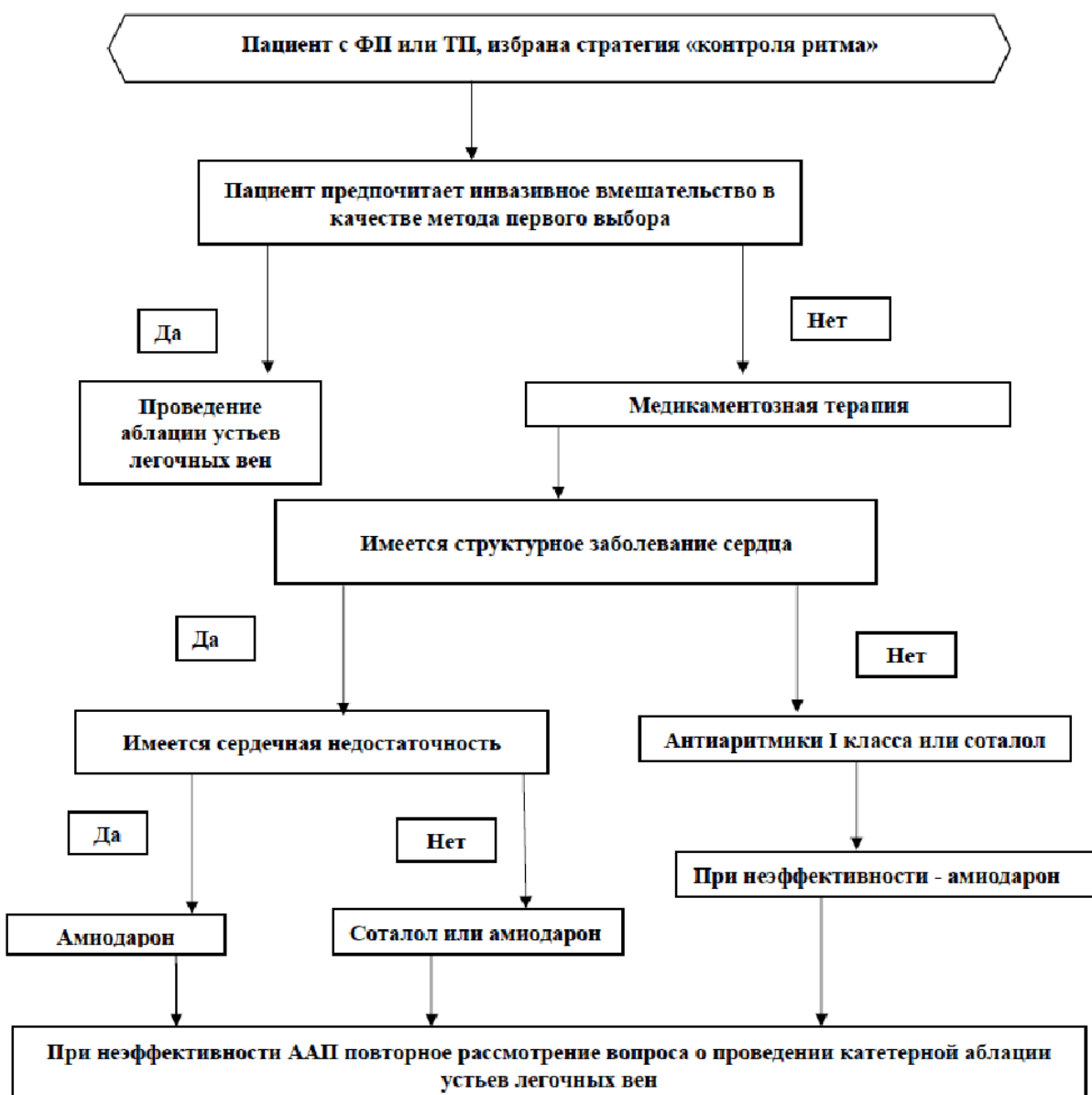


Рис. 10.11. Алгоритм профилактики рецидивов ФП/ТП

Рекомендуется **амиодарон**, замедляющий реполяризацию в клетках сердца и, в отличие от большинства других антиаритмиков, его можно назначать больным с органическим заболеванием сердца и с ХСН. Однако из-за риска удлинения интервала QT на ЭКГ необходим регулярный мониторинг, и при удлинении QT более 500 мс требуется снижения дозы или отмены препарата. Амиодарон может вызвать и внекардиальные побочные эффекты со стороны щитовидной железы, печени, легких, глаз, особенно при длительном применении. **Соталол** рекомендован для профилактики рецидивов ФП у пациентов без тяжелого органического поражения сердца и без угнетения

насосной функции и ХСН. Наиболее оправдано его применение у пациентов со стабильной ИБС. Препарат относится к III классу, замедляет реполяризацию и обладающий свойствами неселективного БАБ, однако по эффективности уступает амиодарону. Имеет высокий риск возникновения желудочковой тахикардии *torsades de pointes* (1%) за счет удлинения интервала QT. Риск проаритмического действия увеличивается у женщин, пациентов с дисфункцией ЛЖ, ХСН, выраженной гипертрофией миокарда ЛЖ, брадикардией, ХБП, гипокалиемией или гипوماгнемией.

ААТ препаратами I класса (пропафенон, лаптаконитина гидробромид, диэтиламинопропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин) рекомендована для профилактики рецидивирующей ФП у больных без структурного поражения сердца и ХСН. С целью профилактики возможной трансформации ФП в ТП с высокой частотой проведения на желудочки рекомендуется комбинировать IC-класса с БАБ. **Пропафенон** - препарат IC-класса, замедляющий деполяризацию в клетках миокарда, имеет слабое бета-адреноблокирующее действие. Используется для профилактики ФП у больных без структурного заболевания сердца и не должен назначаться у пациентов с ИБС или сниженной ФВ. Препарат требует контроля за длительностью комплекса QRS на ЭКГ и при увеличении длительности QRS на 25%, по сравнению с исходным, увеличивается риск развития проаритмического действия. В этом случае доза препарата снижается или следует отменить препарат. Пропафенон также может вызывать трансформацию ФП в ТП. **Диэтиламинопропионил-этоксикарбонил-аминофенотиазин** - антиаритмический препарат фенотиазинового ряда, блокатор быстрых Na-каналов, относится к IC классу и имеет свойства блокаторов кальциевых каналов. Применяется для сохранения СР при пароксизмальной ФП и персистирующей ФП после кардиоверсии. Может использоваться для лечения пациентов без органического заболевания сердца и у пациентов с АГ без гипертрофии ЛЖ. При применении требуется контроль за длительностью QRS и интервала PQ на ЭКГ, также способен вызывать трансформацию ФП в ТП. К часто встречающимся побочным эффектам относятся: головокружение, головная боль,

расстройства зрения. **Лапаконитина гидробромид** - антиаритмик IC класса, блокатор быстрых Na-каналов; используется для терапии больных без структурного заболевания сердца или гипертрофии миокарда ЛЖ (≥ 14 мм). Не применяется при ИБС, клинически значимой ХСН, гипертрофии ЛЖ (< 14 мм) в связи с риском проаритмического действия. Угнетает атриовентрикулярное и внутрижелудочковое проведение возбуждения и требует контроля за длительностью интервала PQ и QRS. Как и другие препараты IC-класса, может вызвать трансформацию ФП в ТП.

Для профилактики ФП пациентам с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, с АГ с гипертрофии ЛЖ рекомендуется назначение ИАПФ или сартанов.

Интервенционное и хирургическое лечение ФП

Основной современный и эффективный метод терапии ФП/ТП - катетерная абляция. Рекомендуется пациентам с симптомными пароксизмами ФП фоне ААТ, а также предпочитают дальнейший контроль ритма. Метод не рассматривается в качестве увеличивающего продолжительность жизни или снижающего риск инсульта. Катетерная абляция ФП рекомендована в качестве первой линии профилактики рецидивов ФП и улучшения симптомов отдельным пациентам с симптоматической пароксизмальной ФП в качестве альтернативы антиаритмической лекарственной терапии, с учетом выбора пациента, соотношения эффективности и риска. Выбор методики изоляции легочных вен зависит от уровня оснащенности клиники, уровня подготовки специалиста и наиболее частого использования методики оперирующим хирургом.

У пациентов с ТП с неэффективной антиаритмической терапией или в качестве первой линии с учетом предпочтений пациента используется абляция кава-трикуспидального перешейка с интраоперационным достижением двунаправленного блока проведения импульса в области перешейка.

Выполнение хирургической абляции рассматривают при миниинвазивном варианте (торакоскопический доступ, мини-

торакотомия) у пациентов с симптомной ФП, когда не удалась катетерная абляция.

Хирургическое ушивание или резекция ушка ЛП рекомендовано пациентам с ФП, которым планируется открытое кардиохирургическое вмешательств. После проведенной хирургической резекции и высоком тромбоэмболическим риском рекомендовано продолжение антикоагулянтной терапии.

В ряде случаев окклюзия ушка ЛП для профилактики инсульта выполняется как отдельное вмешательство, поскольку ушко является основным местом образования тромбов - до 95%. Это вмешательство с использованием имплантации окклюдизирующих устройств оправдано в следующих случаях:

- пациенты с высоким тромбоэмболическим и геморрагическим рисками;
- пациенты, нуждающиеся в тройной антикоагулянтной терапии неопределенно долго;
- пациенты с онкологическими заболеваниями, повышающими риск спонтанных кровотечений, которые невозможно оценить существующими валидизированными шкалами геморрагических рисков;
- пациенты, которым была выполнена электрическая изоляция ушка ЛП в дополнение к изоляции устьев легочных вен в процессе эндоваскулярного лечения аритмии;
- пациенты с ХБП и уровнем СКФ менее 15 мл/мин;
- недееспособные пациенты с невозможностью адекватного контроля приема антикоагулянтной терапии;
- пациенты, настаивающие на эндоваскулярной окклюзии ушка ЛП ввиду категорического отказа от приема антикоагулянтной терапии;
- пациенты с расстройствами ЦНС, повышающими риск падений/травм (эпилепсия и др.);
- пациенты с потенциально повышенным риском серьезных травм (экстремальный спорт, вождение мотоцикла), которые отказываются от изменения своего привычного образа жизни.

Возможность закрытия ушка ЛП с помощью окклюдера рекомендована отдельной категории пациентов с ФП с абсолютными противопоказаниями к приему антикоагулянтной терапии.

В заключение необходимо отметить, что с учетом данных доказательной медицины ФП за последние 20-30 лет превратилась из относительно благоприятного осложнения в синдром, который ухудшает прогноз при ряде кардиологических заболеваний. В том числе наши данные регистра РЕКВАЗА показали увеличение риска инсульта у больных с ФП в 6 раз. В настоящее время имеется эффективная база лечения ФП и профилактики осложнений этого синдрома с использованием лекарств и инструментальных методов.

ОПТИМАЛЬНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ (асс. Перегудова Н.Н.)

ССЗ по-прежнему составляют основу смертности населения во всех развитых странах мира. Хорошо известно, что смертность от ССЗ может быть снижена, в этом процессе основную роль играет борьба с ФР, а также применение современных лекарственных препаратов, доказавших влияние на вероятность осложнений ССЗ в контролируемых исследованиях КИ.

Лекарственные препараты, доказавшие способность снижать вероятность осложнений ССЗ и улучшать прогноз жизни, называют «лекарствами, спасающими жизнь» (англ. “life-saving drugs”). Они могут проявлять свое действие на самых разных стадиях заболевания: от доклинических до развернутых. Если эти препараты назначаются до того, как возникла болезнь, с целью ее предупреждения, такое вмешательство называется “*первичной лекарственной профилактикой*”. Если эти препараты назначаются при уже сформировавшемся заболевании с целью предупреждения его прогрессирования и предотвращения осложнений, то такая профилактика называется “*вторичной лекарственной профилактикой*”. Граница между первичной и вторичной лекарственной профилактикой *нередко условна*.

Для того, чтобы грамотно использовать лекарственные средства с целью первичной и вторичной профилактики необходимо:

1. Хорошо владеть методикой постановки диагноза. Основой для этого должны служить современные клинические рекомендации;

2. Уметь оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Оценка риска необходима как для относительно здоровых людей, имеющих набор факторов риска, так и для уже заболевших, чтобы оценить вероятность возникновения осложнений и определить прогноз болезни;

3. Хорошо владеть используемой в современных клинических рекомендациях терминологией, отражающей классы рекомендаций и уровни доказательств (см. тему 2, стр.51-53);

4. Желательно уметь оценивать результаты КИ независимо и обоснованно (таблица 11.1.);

5. Знать основные правила контроля эффективности и безопасности назначения лекарственных препаратов;

6. Владеть основными правилами оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

Таблица 11.1.

Критерии оценки валидности (методологической корректности) исследования

№	Критерий оценки
1.	Четко определена задача/цель
2.	Была ли проведена рандомизация (и стратификация)
3.	Использовался ли «слепой» метод (плацебо-контроль)
4.	Сопоставимость групп при начале испытания
5.	Идентичность базовой терапии
6.	Все ли исходы выявлены с помощью стандартных и достоверных методов
7.	Данные о каком проценте от общего числа участников включены в анализ (процент выбытия, анализ подгрупп)
8.	Продолжительность лечения, отслеживание последствий/результата
9.	Однородны ли результаты, полученные в разных центрах

Эффективность лекарственной терапии

Поскольку лекарственные препараты, применяемые для первичной или вторичной профилактики, оказывают свое действие в течение длительного времени, врач, как правило, не может оценить их эффективность по клиническим признакам. Врач не может оценить и долгосрочное влияние препарата на исходы заболевания, так как, во-первых, это влияние носит вероятностный характер и проявится далеко не у всех пролеченных, во-вторых, из-за того, что практические врачи редко имеют возможность отследить судьбу своих пациентов.

Все это свидетельствует о том, что, назначая профилактическое лечение, врач должен контролировать действие по так называемым суррогатным показателям

эффективности. При этом необходимо, однако, чтобы это влияние на суррогатные показатели эффективности имело доказанную связь с влиянием на отдаленные результаты лечения. Для разных лекарственных препаратов эти суррогатные показатели эффективности различны: измерения фармакокинетики, измерения *in vitro*, изменения в уровне «биологических маркеров заболевания», рентгенологические данные, непосредственные клинические эффекты и др. Иногда суррогатные показатели эффективности недоступны практическому врачу (например, при назначении антиагрегантов), в таких случаях единственной задачей врача является контроль безопасности лекарственного препарата.

Безопасность лекарственной терапии

За последние 40 лет с фармацевтического рынка по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 ЛС. Треть этих изъятий происходила в течение первых 2 лет, а половина – в течение 5 лет после регистрации препарата. Несмотря на глобальное внедрение систем наблюдения за фармакологической безопасностью, НПР все еще остаются одной из значимых причин смертности во всем мире. Поскольку количество лекарственных препаратов в обращении постоянно увеличивается, как и число людей, нуждающихся в приеме медикаментов, частота встречаемости НПР будет закономерно возрастать.

Нежелательные явления (эффекты) – любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций независимо от причинной связи с этим лечением.

Таким образом, нежелательное явление – это:

- непреднамеренное появление неблагоприятного объективного или субъективного симптома;
- появление аномальных значений лабораторных анализов (как разновидность объективных симптомов);
- появление сопутствующего заболевания или утяжеление его течения.

Классификация нежелательных эффектов

Виды нежелательных явлений:

- Серьезные нежелательные явления
- Нежелательные лекарственные реакции
- Неожиданные (непредвиденные) реакции

К серьезным нежелательным явлениям по определению ВОЗ относятся:

- смерть;
- состояние, угрожающее жизни;
- состояние, требующее госпитализации или продления текущей госпитализации;
- состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности);
- невынашивание плода, досрочное прерывание беременности, в т.ч. по медицинским показаниям, возникшее во время или после проведения терапии, появление дефекта развития;
- другое значимое, с медицинской точки зрения, событие.

НЛР – это все неблагоприятные реакции организма на препарат, принятый или введенный в любой дозе. Другими словами, о нежелательной лекарственной реакции как о частном случае нежелательного явления следует говорить, когда с большой долей вероятности это нежелательное явление вызвано приемом препарата.

Неожиданные нежелательные реакции – это нежелательные лекарственные реакции, появление или тяжесть которых не согласуется с известной информацией о продукте, т.е. они не описаны ранее в доступных материалах о препарате (инструкция по применению, брошюра исследователя). Например, если в числе нежелательных лекарственных реакций препарата указана легкая головная боль, а у пациента возникли сильные боли, или, если указано развитие или обострение язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки, а у больного развилась язвенная болезнь, осложнившаяся желудочно-кишечным кровотечением, то такое событие будет рассматриваться как неожиданная нежелательная лекарственная реакция.

Помимо клинических проявлений НПР учету подлежат и изменения в лабораторных показателях, осложнения, связанные с качеством препарата, а также отсутствие терапевтического эффекта, случаи развития резистентности, последствия применения фальсифицированных лекарственных средств.

Классификация нежелательных побочных реакций

Существует несколько классификаций НПР. Согласно наиболее распространенной классификации побочных нежелательных реакций Комитета экспертов ВОЗ выделяют следующие категории:

Тип А – зависимые от дозы

Тип В – не зависимые от дозы

Тип С – эффекты при длительном применении (синдром отмены)

Тип D – отсроченные эффекты

Около 80% всех НПР относятся к типу А и касаются наиболее часто назначаемых препаратов.

Примером неблагоприятных побочных реакций типа А (зависимые от дозы) могут служить: кардиотоксическое действие дигоксина, тиреотоксическое – амиодарона, нефротоксическое – фуросемида; НПВС - индуцированные поражения ЖКТ; гипотония и ортостатические реакции на прием ряда антигипертензивных средств и т.д. Действия врача: уменьшить дозу или отменить препарат и оценить влияние сопутствующей терапии.

Примеры неблагоприятных побочных реакций типа В (не зависимые от дозы): иммунологические реакции (анафилаксия), идиопатические реакции. Действия врача: отмена препарата и запрет на использование в будущем.

Примеры неблагоприятных побочных реакций типа С (при длительном применении):

- «эффект отмены» - гипертензия после отмены празозина, клофелина, тахикардия после отмены БАБ;
- развитие толерантности к нитратам;
- «обратная связь» при применении гормонов щитовидной железы, кортикостероидов;
- «ломка» при назначении опиатов.

Действия врача: снизить дозу препарата или сделать перерыв/отменить.

Примеры неблагоприятных побочных реакций типа D (отсроченные реакции):

- канцерогенность;
- нарушение репродуктивной функции;
- тератогенность;
- родовая патология/родовой дефект, развившийся по окончании приема пациентом исследуемого препарата до наступления беременности, либо в случае приема исследуемого препарата на фоне беременности. Действия врача: в зависимости от ситуации.

Причинно–следственная связь между НПР и лекарственным препаратом классифицируется как:

- достоверная;
- вероятная;
- возможная;
- невозможная;
- условная/неклассифицированная;
- не поддающаяся оценке и классификации.

Для любого препарата существует отношение «риск/польза», и определение этого отношения, по сути, является основной задачей при назначении препарата. Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее нежелательная лекарственная реакция, тем меньше частота ее возникновения, которую можно признать допустимой. Риск взвешивается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и серьезности заболевания. В 1996 году в Великобритании была предложена следующая классификация риска возникновения НПР:

- «ничтожный» - менее 1 на 1 млн.
- «минимальный» - риск от 1 на 1 млн. до 1 на 100 тыс.
- «очень низкий» - между 1 на 100 тыс. и 1 на 10 тыс.
- «низкий» - между 1 на 10 тыс. и 1 на 1 тыс.
- «умеренный» - между 1 на 1 тыс. и 1 на 100
- «высокий» - выше 1 на 100.

Учитывая специфику лечения заболеваний СС системы, обусловленную необходимостью длительного (иногда пожизненного) приема одновременно нескольких лекарственных препаратов, следует учитывать все возможные варианты лекарственного взаимодействия и возможное развитие нежелательных явлений, характерных для длительного приема используемых лекарственных препаратов. Особенно большое значение проблема лекарственных взаимодействий имеет у пожилых больных, которые получают одновременно лечение по ряду хронических заболеваний. Так, часто причиной снижения эффективности антигипертензивной терапии является одновременный прием больными НПВП в связи с болями в суставах.

Таким образом, при лечении кардиологических больных врач должен учитывать все имеющиеся у пациента сопутствующие заболевания и то лечение, которое пациент получает по назначению врачей других специальностей.

С целью профилактики развития побочных эффектов лекарств следует соблюдать следующие правила:

- учитывать не только основное лечебное свойство лекарства, но и его возможные побочные эффекты (особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия);
- назначать оптимальные дозы лекарств и соблюдать курсовые дозы или правила отмены некоторых лекарств;
- при комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможное взаимодействие лекарственных средств между собой и с пищей. При установлении такового — предусматривать интервал между приемом взаимно реагирующих субстратов;
- не использовать одновременно лекарства со сходным механизмом действия и избегать полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск развития нежелательных явлений;
- избегать (по возможности) инъекционного метода введения, при котором побочное действие лекарств проявляется наиболее сильно;
- соблюдать индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста (особенно для детей)

и людей преклонного возраста), особенностей естественных (беременность, кормление грудью) и патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний при наличии функциональных изменений важных органов и систем (печень, почки, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.), существенно влияющих на биотрансформацию лекарств;

- широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами;
- в случаях известного отрицательного взаимодействия назначенного препарата с алкоголем, цитрусовыми, курением, следует воздержаться от последних.

Общие принципы комбинированного назначения лекарств.

Типы взаимодействия препаратов

Рациональная комбинированная терапия должна отвечать ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из них в ожидаемый результат; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность по сравнению с таковой монотерапии каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротективных свойств; воздействие на универсальные (наиболее частые) механизмы, например, повышения АД; уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости.

Среди типов взаимодействия препаратов в составе комбинированного лечения выделяют следующие: 1) аддитивность - эффект комбинации препаратов не превышает суммы эффектов отдельных препаратов, составляющих изучаемую комбинацию; 2) синергизм - эффект комбинации препаратов больше, чем сумма отдельных эффектов всех препаратов, входящих в комбинацию и 3) антагонизм - эффект комбинации препаратов слабее максимального из эффектов отдельных составляющих этой комбинации.

Следует помнить, что данные типы взаимодействия могут проявляться как в отношении основного терапевтического эффекта, так и в отношении побочных реакций препаратов.

Способы назначения комбинированной терапии.

Существуют разные способы использования комбинированной терапии. Два, три препарата и более можно назначать последовательно, постепенно титруя дозы компонентов. Очень ценными для рационального лечения являются фиксированные комбинированные препараты, для создания которых применяют усовершенствованные лекарственные формы. К достоинствам низкодозовых комбинированных препаратов можно отнести следующие: простота и удобство приема для пациента; облегчение титрования доз; простота прописывания препарата; повышение приверженности пациентов к лечению; уменьшение частоты нежелательных явлений за счет снижения доз компонентов; снижение риска использования нерациональных комбинаций; уверенность в оптимальном и безопасном дозовом режиме; уменьшение цены. Недостатками являются фиксированные дозы компонентов, трудности в идентификации причины нежелательных явлений, отсутствие уверенности в необходимости всех применяемых компонентов. Дополнительными требованиями к комбинированным препаратам являются отсутствие непредсказуемых фармакокинетических взаимодействий и оптимальное соотношение остаточного и максимального эффектов. Рациональный подбор компонентов создает предпосылки для назначения один раз в сутки препаратов, которые при монотерапии приходится применять два или даже три раза в сутки (некоторые БАБ, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция).

В тех случаях, когда терапия должна проводиться длительно (например, при вторичной профилактике ССО у кардиологических больных высокого риска), врач обязан подходить к выбору лекарственных препаратов крайне ответственно. Необходимо отметить, что практика решения этих вопросов может значительно отличаться в разных ситуациях и разных странах. FDA (Food and Drug Administration) решает этот вопрос весьма строго, исходя из данных КИ с конкретным лекарственным препаратом, не экстраполируя их на другие препараты этого же класса и другие лекарственные формы этого

же препарата. Такой подход наиболее полно соответствует общим принципам доказательной медицины.

Делая выбор между лекарственными препаратами, врач в первую очередь должен отдавать предпочтение тем из них, для которых доказано влияние на прогноз заболевания. Выбирая лекарства внутри того или иного класса препаратов, врач обязан следовать тому же принципу: учитывать доказательную базу конкретного препарата во влиянии на исходы болезни и ни в коем случае не переносить свойства одного препарата на другой. Следует помнить, что на получение эффекта (в отношении улучшения прогноза заболевания) можно, как правило, рассчитывать только в тех случаях, когда лекарственный препарат используется в тех же дозах, в которых он использовался в крупных рандомизированных исследованиях. В свою очередь выбор воспроизведенного препарата (дженерика) должен быть обоснован доступными данными о его фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности, аналогичными показаниями к назначению, производством по стандартам GMP, а также данными соответствия по эффективности и безопасности оригинальному препарату, полученными на основании методически грамотно проведенных клинических исследований по изучению терапевтической эквивалентности.

Проблема приверженности назначенной терапии

Проблема недостаточной приверженности терапии, по данным ВОЗ, является одной из самых актуальных проблем современной медицины и общества. Особенно остро эта проблема проявляется при терапии хронических заболеваний, требующих длительного, часто пожизненного приема лекарственных препаратов и соблюдения целого ряда врачебных рекомендаций.

Считается, что низкая приверженность является главной причиной уменьшения выраженности терапевтического эффекта, существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, ведет к снижению качества жизни больных и увеличению затрат на лечение. По оценкам

специалистов, долгосрочная приверженность любому лечению, независимо от заболевания, низкая и не превышает 50%.

По определению ВОЗ приверженность лечению (комплаентность) – это степень соответствия поведения человека в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни соответственно рекомендациям врача или медицинского работника.

Методы повышения приверженности терапии

В настоящее время единой эффективной стратегии повышения приверженности лечению нет.

Все методы улучшения приверженности можно подразделить на несколько групп.

Способы, связанные с пациентом:

- обучение пациентов,
- вовлечение пациента в процесс контролирования лечения (например, самоконтроль АД),
- поощрение поддержки со стороны семьи, друзей,
- стимуляция нелекарственного лечения (изменение образа жизни).

Способы, связанные с врачом:

- сознавать риск низкой приверженности при неэффективности назначенного лечения,
- четко определять цели лечения,
- разделить ответственность за прием препарата с самим пациентом,
- совместная работа с фармацевтами,
- адаптация лечения и поддержки приверженности нуждам пациента,
- сохранение контакта с пациентами, пропускающими визиты к врачу.

Способы, связанные с лечением:

- стимулировать использование лекарств,
- избегать сложных режимов дозирования,
- подбирать индивидуальные схемы приема препарата (предпочтительней утренний прием),

- назначать пролонгированные препараты с минимумом побочных эффектов, отдавать предпочтение комбинированному лечению перед монотерапией в высоких дозах,
- учитывать стоимость лечения.

Способы, связанные с организацией системы здравоохранения:

- организация удобной медицинской помощи пациентам,
- усовершенствование взаимодействия между работниками разных звеньев оказания помощи, в том числе между врачами и фармацевтами,
- повышение образования, квалификации работников здравоохранения, в том числе по вопросам приверженности лечению.

Главными камнями преткновения на пути достижения приверженности терапии представляются недостаточная информированность как пациентов (о своем заболевании, возможных осложнениях, целях проводимой терапии, возможных побочных эффектах лекарственной терапии), так и врачей (о данных клинических рекомендаций), а также низкая мотивация больных и их лечащих докторов на достижение целей лечения.

Пациенты, которым тяжело удерживать адекватную приверженность лечению, нуждаются в более интенсивных стратегиях и назначении более безопасной схемы лечения.

Таким образом, термин «оптимальная лекарственная терапия» является очень многообразным и предполагает для лечения больного не только выбор группы и конкретного лекарственного препарата, дозы разовой и суточной, длительности применения, комбинированного применения с другими лекарствами, возможного взаимодействия с пищевыми продуктами, лекарственными препаратами, но и оценку противопоказаний, побочных эффектов, путей элиминации препарата с учетом функционального состояния печени и почек, приверженность больного лечению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – Пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с. – Текст: непосредственный.

2. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей / под общей редакцией академика РАМН, профессора Р.Г.Оганова.– М.: Силицея-Полиграф, 2010. – 136 с. – Текст: непосредственный.

3. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. Пер. с англ. под редакцией И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова, В.П. Леонова. – 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 34 с. – Текст: непосредственный.

4. Бубнова М.Г. Основы доказательной медицины: уч. пособие / М.Г. Бубнова, Е.К. Бутина, В.А. Выгодин [и др.] – М.: ММА им. И.М. Сеченова, ГНИЦПМ, 2010. – 133 с. – Текст: непосредственный.

5. Андреева Н.С. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации / Н.С. Андреева, О.Ю. Реброва, Н.А. Зорин [и др.] – Текст: непосредственный // Медицинские технологии. – 2012. – № 4. – С. 10-24.

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации». – Текст: непосредственный.

7. Канорский С.Г. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса: лечение в условиях ограниченных доказательств / С.Г. Канорский, Ю.В. Борисенко, А.Ф. Середа. – Текст: непосредственный // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – №25(4). – С. 106-114.

8. Агеев Ф.Т. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН / Ф.Т. Агеев, Ю.Н. Беленков, И.В. Фомин

[и др.] – Текст: непосредственный // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2006. – №7 (1). – С. 112–115.

9. «Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов» / Т.А. Ланг, М. Сесик. – Перевод с англ.; под ред. Леонова В.П. – Изд-во: Практическая Медицина, 2011. – Текст: непосредственный.

10. Gliklich, R.E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide / R.E. Gliklich. – Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010. – 348 p. – Text: visual.

11. Koikov V. Good practice in writing a research publication. Part 1. Original research article / V. Koikov. – Text: visual // Journal of Health Development. – 2017. – No 4(25). – P. 29-36.

12. Porta M. (ed.) A dictionary of epidemiology / Porta M. (ed.) – Text: visual // Oxford university press. – 2014.

13. Бубнова М.Г. Статины в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Возможности розувастатина / М. Г. Бубнова, М.Ю. Ильченко, П. А. Лебедев. – Текст: непосредственный // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12. – № 2. – С. 110-118.

14. Власова В.Н. Организация научно-исследовательской работы студентов в медицинском университете / В.Н. Власова, Н.Ю. Таирова. – Текст: непосредственный // Гуманитарные и социальные науки. – 2016. – № 4. – С. 173-182.

15. Глушанко В.С. «Основы медицинской статистики»: учеб. - метод. Пособие / В.С. Глушанко, А.П. Грузневич, С.Л. Гараничева [и др.]. – Витебск: ВГМУ, 2011. – 155 с. – Текст: непосредственный.

16. Гриднев В.И. /Методологические аспекты Регистров сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Гриднев, Е.В. Ощепкова, А.Р. Киселев [и др.] – Текст: непосредственный // Кардиологический вестник. – 2012. – Т. 7. – № 2(19). – С. 5-10.

17. Марцевич С.Ю. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине / С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко, Ю.В. Лукина [и др.] – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 61-66.

18. Переверзева К.Г. Регистровое исследование больных ишемической болезнью сердца как метод совершенствования

тактики ведения пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе: специальность 14.01.04 «Внутренние болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / К.Г. Переверзева. – Рязань, 2016. – 22 с. – Текст: непосредственный.

19. Бойцов С.А. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности / С.А. Бойцов, С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутищенко [и др.] – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – Т. 12. – № 1. – С. 4-9.

20. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – «13(6). – С. 4–11.

21. Бойцов С.А. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова, С.А. Шальнова [и др.] – Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – №4. – С. 4-14.

22. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии / И.Е. Чазова, Ю.В. Жернакова. – Текст: непосредственный // Системные гипертензии. – 2019. – № 16 (1). – С. 6–31.

23. Артериальная гипертензия у взрослых // Клинические рекомендации. – Министерство здравоохранения Российской Федерации. – М., 2020. – Текст: непосредственный.

24. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. – Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №23(12). – С. 143–228

25. Кобалава Ж.Д. Современные рекомендации по артериальной гипертонии: согласованные и несогласованные позиции / Ж.Д. Кобалава, Е.А. Троицкая, Э.Л. Колесник. – Текст: непосредственный // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2019. – №15(1). – С. 105-111

26. Ионов М.В. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с

артериальной гипертензией: первый взгляд / М.В. Ионов, Н.Э. Звартау, А.О. Конради. – Текст: непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2018. – №24(3). – С. 351–358.

27. Остроумова О.Д. Новый пересмотр Европейских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г.: важнейшие аспекты применения в реальной клинической практике / О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков. – Текст: непосредственный // Consilium Medicum. – 2019. – №21 (1). – С.9–16.

28. Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / Е.В. Шляхто; под ред. Е. В. Шляхто. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 816 с.: ил. – Текст: непосредственный.

29. Муртазин А.И. Кардиология. Стандарты медицинской помощи. Критерии оценки качества / А.И. Муртазин. – Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2019. – 480 с. – Текст: непосредственный.

30. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. – Текст: непосредственный // Клинические рекомендации. – 2020. – 108 с.

31. Брадиаритмии и нарушения проводимости. – Текст: непосредственный // Клинические рекомендации. – 2020. – 76 с.

32. Наджелудочковые тахикардии. – Текст: непосредственный // Клинические рекомендации. – 2020. – 82 с.

33. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. – Текст: непосредственный // Клинические рекомендации. – 2020. – 104 с.

34. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. – Текст: электронный // Российский кардиологический журнал. – 2018. – №(6). – С. 7-122. –URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> (дата обращения 14.06.2022).

35. Кутишенко Н.П. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний / Н.П. Кутишенко, С.Н. Толпыгина, Ю.В. Лукин [и др.] – Текст: электронный // РФК. – 2011. – №5с. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-lekarstvennoy-terapii-pri-pervichnoy-i-vtorichnoy-profilaktike-serdechno-sosudistyh-zabolevaniy> (дата обращения 14.06.2022).

36. WorldHealthOrganization. – Requirements for adverse reaction reporting. – Text: visual. – Geneva, Switzerland. – 1975.
37. Edwards IR. Harmonisation in pharmacovigilance / IR. Edwards, C. Biriell. – Text: visual // Drug Saf. Feb. – 1994. – №10 (2). –P. 93-102.
38. Mallet L. The challenge of managing drug interactions in elderly people / L. Mallet, A. Spinewine, A. Huang. – Text: visual // Lancet. –July. – №4. – 2007. – P. 185- 191.
39. Adherence to long-term therapies: evidence for action. – Text: visual // Geneva. – WHO. – 2003.
40. Артериальная гипертензия у взрослых. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/62_2 (дата обращения 14.06.2022).
41. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/290_1 (дата обращения 14.06.2022).
42. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/382_1 (дата обращения 14.06.2022).
43. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/569_1 (дата обращения 14.06.2022).
44. Брадиаритмии и нарушения проводимости. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/160_1 (дата обращения 14.06.2022).
45. Гипертрофическая кардиомиопатия. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/283_1 (дата обращения 14.06.2022).
46. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/159_1 (дата обращения 14.06.2022).
47. Хроническая сердечная недостаточность. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/156_1 (дата обращения 14.06.2022).
48. Родионова Ю.В. «Основные ошибки при подготовке научной статьи в журнал международного уровня» / Ю.В.

Родионова. – Текст: электронный. – URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/announcement/view/20> (дата обращения 15.06.2022).

49. Федеральный закон от 23.08.1996 N 127-ФЗ (ред. от 16.04.2022) «О науке и государственной научно-технической политике». – Текст: электронный. – URL ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_11507/c0a49fc869aeeb5b28ca88d3d37b7d8f7474375f/?ysclid=l4sidjkh4o287477586 (дата обращения 15.06.2022).

50. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом РФ 10.08.2020). – 2020. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/154_3 (дата обращения 15.06.2022).

51. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации (утверждены Минздравом РФ). – 2020. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/157_4 (дата обращения 15.06.2022).

52. Стабильная ИБС. Клинические рекомендации МЗ РФ, М., 2020. – Текст: электронный. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/155_1 (дата обращения 15.06.2022).

53. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Национальные рекомендации. – М., 2017. – Текст: электронный. – URL: <https://scardio.ru/content/Guidelines/Cardiovascular-prof-2017.pdf> (дата обращения 15.06.2022).

54. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации (одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ). – 2020. – Текст: электронный. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_HSN-unlocked.pdf (дата обращения 14.06.2022).

55. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European. – Text: electronic // Heart Journal. – (2021)00. – P. 1-128. – URL: <https://academic.oup.com/> (date of application 15.06.2022).

56. Packer M. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection

Fraction: EMPEROR-Preserved Trial / M. Packer, J. Butler, F. Zannad. – Text: visual // *Circulation*. – 2021. – Oct 19. – № 144(16). – P. 1284-1294.

57. Mant J. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care / J. Mant, J. Doust, A. Roalfe [et al.] – Text: visual // *Health Technol Assess*. – 2009. – №13:1. – P. 207.

58. Mareev V. Possible mechanisms of positive beta-blocker effects in the treatment of dilated cardiomyopathy / V. Mareev, Yu. Lopatin, Gh. Pervez. – Text: visual // *Eur Heart J*. – 1993. – №14. – P. 94.

59. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). – Text: visual // *Lancet*. – 1999. – №353 (9169). – P. 2001–2007.

60. Cleland J.G. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial): randomised controlled trial / J.G. Cleland, D.J. Pennell, S.G. Ray [et al.] – Text: visual // *Lancet*. – 2003. – 362 (9377). – P. 14-21.

61. Poole-Wilson P.A. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial / P.A. Poole-Wilson, K. Swedberg, J.G. Cleland [et al.] – Text: visual // *Lancet*. – 2003. – 362 (9377). – P. 7–13.

62. Flather M.D. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats [et al.] – Text: visual // *Eur Heart J*. – 2005. – № 26 (3). – P. 215–225.

63. Кобалава Ж.Д. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HR / Ж.Д. Кобалава, В.В. Медовщиков, Н.Б. Ешниязов. – Текст: непосредственный // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – №25(5). – С. 3870.

64. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative

North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). – Text: visual // N Engl J Med. – 1987, Jun. – №4; 316(23). – P. 1429-1435.

65. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. – Text: visual // N Engl J Med. – 1987. – №316 (23). – P. 1429–1435.

66. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. – Text: visual // Lancet. – 1999. – №353 (9146). – P. 9–13.

67. Gattis W.A. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure / W.A. Gattis, C.M. O'Connor, J.D. Leimberger [et al.] – Text: visual // Am J Cardiol. – 2003. – №91 (2). – P. 169–174.

68. Виноградов А.В. / Мочегонные средства в клинике внутренних болезней / А.В. Виноградов. – М.: Медицина, 1969. – 151 с. – Текст: непосредственный.

69. Zannad F. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum [et al.] – Text: visual // N Engl J Med. – 2011. – №364 (1). – P. 11–21.

70. Granger C.B. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left -ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial / C.B. Granger, J.J. McMurray, S. Yusuf [et al.] – Text: visual // Lancet. – 2003. – №362. – P. 772–776.

71. Swedberg K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm [et al.] – Text: visual // Lancet. – 2010. – №376. – P. 875–885.

72. Soga. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure / Soga [et al.] – Text: electronic // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – 17:132. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0775-z> (date of application 15.06.2022).

73. Wiviott S.D. The design and rationale for the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)-TIMI 58 / S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca [et al.] – Text: visual // Trial. Am Heart J. – 2018. – №200. – P. 83-89.

74. Wiviott S.D. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes / S.D. Wiviott, I. Raz, M.P. Bonaca [et al.]. – Text: visual // *N Engl J Med.* – 2019. – №380 (4). – P. 347-357.

75. Cohn J. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure / J. Cohn, I. Anand, R. Latini. [et al.] – Text: visual // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108, № 11. – P. 61-64.

76. Pitt B. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejection fraction / B. Pitt, M. Gheorghiu, F. Zannad [et al.] – Text: visual // *Eur J Heart Fail.* – 2006, May. – №8 (3). – P. 295-301.

77. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом (ERS), 2019 / Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC). – Текст: электронный // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – №25(8). – С. 3848. – URL: <https://doi:10.15829/1560-4071-2020-3848> (дата обращения 14.06.2022).

78. Панченко Е.П. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов для практических врачей (2021) / Е.П. Панченко, Т.В. Балахонова, Н.М. Данилов [и др.] – Текст: электронный // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2021. – №(1). – С. 44-77. – URL: <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-44-77> (дата обращения 14.06.2022).