

Н.И. Яблучанский, Н.В. Макиенко

Атеросклероз и артериальная гипертензия: две болезни - одна стратегия



В помощь практическому врачу

Атеросклероз и артериальная гипертензия две болезни – одна стратегия

Н.И. Яблучанский, Н.В. Макиенко

Библиографическое описание

Яблучанский Н.И., Макиенко Н.В. Атеросклероз и артериальная гипертензия две болезни – одна стратегия. 2011, Харьков.

Изложены эпидемиология, факторы риска, этиология, механизмы, клиника, лечение, прогноз атеросклероза и артериальной гипертензии в современном понимании.

Для кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, семейных врачей, студентов медицинских факультетов вузов.

Содержание

Одна стратегия для двух болезней.....	5
Эпидемиология.....	9
Атеросклероз	9
Артериальная гипертензия	11
Атеросклероз и артериальная гипертензия	13
Факторы риска.....	17
Атеросклероз и артериальная гипертензия имеют одни факторы риска	17
От общего (глобального) кардиоваскулярного риска к общему соматическому риску	23
Оценка общего кардиоваскулярного риска	27
Ключевое замечание	30
Этиология.....	31
Атеросклероз	31
Артериальная гипертензия	35
Атеросклероз и артериальная гипертензия	36
Механизмы	37
Атеросклероз	39
Артериальная гипертензия	60
Атеросклероз и артериальная гипертензия	73
Клиника	76
Атеросклероз	76
Артериальная гипертензия	100
Лечение	131
Цель и задачи	131
Пути достижения цели и задач	131
Подход к пациенту	133
Сотрудничество с пациентом и микроокружением	133
Модификация образа жизни	135
Медикаментозная терапия	148
Прогноз, или вместо заключения.....	193
Рекомендуемая литература	194

*Не принимай на веру услышанное только потому,
что ты это слышал.
Не следуй традициям только потому,
что многие следовали им до тебя.
Не следуй за своими учителями только из уважения
к их авторитету и возрасту.
Лишь все изучив, лишь самостоятельно узнав,
что твое деяние послужит благу других, -
тогда прими его и живи ради него.*

Будда

Одна стратегия для двух болезней

Существует единая болезнь, которая проявляется в одних случаях клинико-анатомическим синдромом гипертонии, в других случаях — клинико-анатомическим синдромом атеросклероза, а чаще и тем, и другим болезненным процессом одновременно.

А.Л. Мясников

Неужели не заметили? Радикальных перемен. В философии предмета. Философии клинической медицины. На одном из ее рубежей – в кардиологии?

Начался синтетический этап. Мы возвращаемся в госпитальную клинику, в которой есть пациент, и болезни в чистом виде нет, ибо рассматривается болезнь только в системе координат здоровья пациента.

Доказательная медицина, построенная на многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых ... исследованиях, вовлекающая в свои орбиты тысячи и десятки тысяч пациентов, подтвердила философию предмета предков, реализованную в госпитальной клинике.

С первой ласточкой встречаемся в пересмотре «Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии европейских обществ гипертензии и кардиологии» 2007 года, которым их функция теперь ограничена исключительно образовательной. Пересмотр обращает особо внимание, что врач имеет дело с индивидуальным пациентом, которого в «привычные мерки» не вогнать, и решения по лечению, поэтому, исключительно за ним (врачом).

Больше всего в кардиологии исследований, построенных на принципах доказательной медицины, посвящено лечению атеросклероза и артериальной гипертензии. И стали приходить факты, что противоатеросклеротические лекарственные средства эффективны при артериальной гипертензии, а противогипертензивные лекарственные



Атеросклероз - системное заболевание, и одним из его клинических признаков является наличие атеросклеротических изменений в сосудах различных отделов артериального бассейна

Выделенными участками артериальной системы не исчерпывается все возможное множество мест атеросклеротических изменений;
В каком артериальной бассейне (первыми) проявятся результаты хронической ишемии, зависит от соотношения просвета сосуда и степени его стеноза атеросклеротической бляшкой, развитости коллатерального кровообращения, др. факторов;
Где в следующее обострение будут появляться новые бляшки, где они будут интенсивно «расти», где и как они дестабилизируются, это будет локальный тромбоз с тромбозом или атеротромбоз, как системное явление, определяется также значительным числом взаимодействующих факторов
Атеросклеротическое поражение артерий, тем более с эндоситно растущими бляшками, в зонах контроля артериального давления – достаточное условие развития атерогенной (эссенциальной?) артериальной гипертензии

Атеросклероз и артериальная гипертензия: две болезни – одни исходы

- ишемия миокарда
- инфаркт миокарда
- гипертрофия сердца
- хроническая сердечная недостаточность

- инсульт
- транзиторные ишемические атаки
- «малый инсульт»



средства эффективны при атеросклерозе.

Как так может быть? Такие разные болезни, а лечатся одинаково!

Ларчик открывается проще, чем можно было ожидать. Найдено пристойное объяснение в общей мишени для атеросклероза и артериальной гипертензии – сосудистой стенке. Изменившаяся парадигма механизмов атеросклероза (с нарушений липидного обмена на нарушения липидного обмена + воспаление) и осознание роли механизмов воспаления в ремоделировании сосудистой стенки при артериальной гипертензии стали хорошей тому базой.

Но есть еще одно объяснение, почему при атеросклерозе и артериальной гипертензии работают одни и те же лекарства.

Во-первых, атеросклероза не миновать никому. Его истоки – уже в раннем детстве, а в зрелом возрасте – он у каждого. Другое дело, протекает бессимптомно или манифестирует клинически: цереброваскулярным, коронарным, атеросклерозом сонных артерий, почечных артерий, артерий нижних конечностей разными комбинациями перечисленных. И раз так, артериальная гипертензия у взрослого – на все сто на фоне атеросклероза. И скажите, что при ней будут работать только антигипертензивные препараты. Как бы не так – будут работать и статины!

Во-вторых, все больше фактов, что у взрослого артериальная гипертензия может быть одной из клинических манифестаций атеросклероза – бляшка в «пикантном» месте, тех же почечных артериях. Но почему только в них, ведь регуляция артериального давления рассредоточена! И если так, так может, эссенциальная (скажем вся – не поверят) артериальная гипертензия – это та, которая атеросклеротическая? И тогда вообще искать различия в атеросклерозе и артериальной гипертензии – все равно, что искать «иголку в стоге сена». Ведь в цепи причинно-следственных отношений на определенном этапе сосуществования этих состояний разве можно найти, что причина и что следствие? И вообще, разве это теперь уже важно?

Ради справедливости заметим, что обе идеи витали в клинической кардиологии в середине прошлого века. И подзабыты, оказывается, зря.

Авторов идей, наверное, было много. Но в Советском Союзе первым был А.Л. Мясников. Он в одной из своих книг писал так: «... сочетание гипертонической болезни с атеросклерозом ... настолько часто встречается в практике и так преобладает над “чистыми” формами, что возникает задача рассматривать эти патологические состояния ... в часто

встречающемся комплексе».

В ларчике еще одна интересная вещь, и она снова ведет к госпитальной терапии.

Наконец-то! Оказывается, в чистом виде атеросклероз и артериальная гипертензия – что «картинки с выставки». Чаще – вместе. А еще чаще – вместе со множеством других состояний, делимых условно на факторы риска, клинические варианты самого атеросклероза и артериальной гипертензии и множество других сопутствующих явлений, как тот же сахарный диабет, например.

Пришлось не просто придумывать, а потом считать общий кардиоваскулярный риск, но еще и найти, как его положить в основу стратегии лечения артериальной гипертензии. Это мы об упомянутом пересмотре «Рекомендаций по лечению артериальной гипертензии».

Для нас же общий кардиоваскулярный риск на то и общий, чтобы с артериальной гипертензией перенести его на всю кардиологическую клинику. Понять, наконец, что она «до мозга костей» госпитальная. И что имеем дело в клинике с Его Величеством Пациентом, а не построенными в нашем «воспаленном» воображении моделями.

В общем, вроде теперь понятно, что надо все по полочкам. Чтобы не просто лучше понять суть атеросклероза и артериальной гипертензии, но решать клинические задачи, которые перед нами в лице пациентов ставит сама Жизнь.

Каждый раздел книги состоит из текстового и иллюстративного блоков, раскрывающих тему разделов, но прямой функциональной связи между блоками нет. Ведущим является текстовый блок, иллюстративный дополняет и расширяет его. По тексту ссылки на иллюстрации благодаря этому не делаются, что, с нашей точки зрения, облегчает чтение книги.

Мы старались. Ждем ваших отзывов по адресу
mydoctorlife@gmail.com

Н.И. Яблучанский

Н.В. Макиенко

Атеросклероз и артериальная гипертензия – два наиболее важных по распространенности, клиническому и социально-экономическому значению патологических состояния.

Сердечно-сосудистые заболевания – «прима» в общей заболеваемости и смертности; атеросклероз и артериальная гипертензия – «прима» в сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Атеросклероз

Атеросклероза не миновать никому. В раннем возрасте практически у каждого под эндотелием артерий появляются первые одиночные липидные отложения, число которых с возрастом имеет склонность умножаться. Эти отложения не инертный материал, ибо, если они не элиминировали, далее следуют события, получившие название атеросклероза.

Возможные неблагоприятные последствия формирования атеросклеротических бляшек:

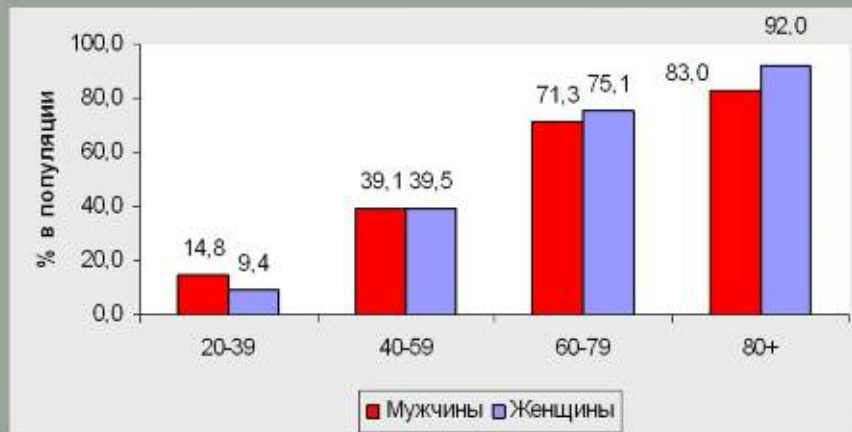
- рост бляшек с нарастающей окклюзией сосудов и последующей ишемией в зоне их кровоснабжения, дающей многочисленные клинические формы хронической сосудистой недостаточности (хроническая ишемическая болезнь сердца, хроническая сосудистомозговая недостаточность, хроническая ишемическая болезнь кишечника, болезнь периферических артерий, др.);
- дестабилизация и разрушение бляшек с образованием тромбов (атеротромбоз) часто с исходом в острые сосудистые события (острые коронарные синдромы, инфаркт миокарда, транзиторные

Вклад сердечнососудистых заболеваний в общую смертность от всех причин смерти (включая травмы, голод, инфекции, др. причины) в мире, %



ВОЗ, 2007

Распространенность основных сердечнососудистых заболеваний у взрослых



- включены коронарные заболевания сердца, артериальная гипертензия, инсульт и сердечная недостаточность

• NHANES, 1999/2004

ишемические мозговые атаки, мозговой инсульт, инфаркт почек, гангрена нижних конечностей, др.).

Раз атеросклероза не миновать, он все равно что судьба, у каждого своя.

У долгожителя, здорового телом и душой и умершего просто от старости, на вскрытии все равно “живого места” в артериях нет. Все в бляшках, в том числе изъязвленных, с тромботическими наложениями, вторичным заживлением, кальцифицированными. Аорту, другие артериальные сосуды без хорошего усилия не рассечь. Атеросклероз у него, получается, протекал так, что на общем здоровье и не сказывался: бляшки росли, но просвет сосудов не суживали; бляшки изъязвлялись, но покрывались пристеночными тромбами с эпителизацией...

Чаше, однако, атеросклероз манифестирует перечисленными и, на много большим числом, непечисленными хроническими и острыми клиническими формами, понижающими качество жизни, инвалидизирующими и приводящими к преждевременной смерти.

Артериальная гипертензия

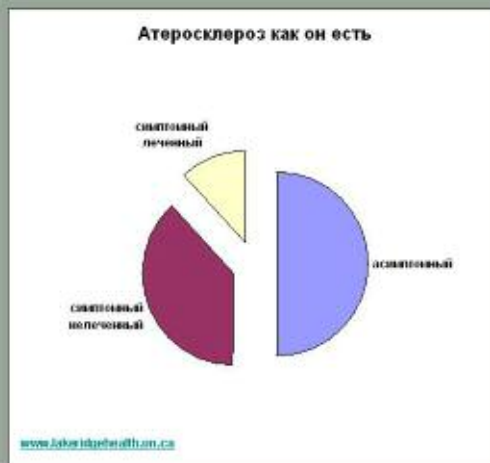
Примерная картина вырисовывается с артериальной гипертензией. По усредненным мировым статистическим данным, повышенное артериальное давление имеет почти каждый четвертый взрослый. Причем каждый третий не знает об этом, каждый шестой из знающих никаких действий по этому поводу не предпринимает, каждый пятый – принимает, но от случая к случаю, и только оставшиеся лечатся адекватно.

Повышенное артериальное давление называют «безмолвным убийцей». Весьма часто, никак не проявляясь, оно приводит к тяжелым последствиям с ранней инвалидизацией и преждевременной смертью. «Прерванный полет» - это не только в связи с последствиями атеросклероза, но и артериальной гипертензии тоже.

Исторически больше внимания при артериальной гипертензии уделялось диастолическому, а не систолическому артериальному давлению как предиктору сердечно-сосудистой смертности и фатальных событий. Сегодня парадигма сменилась, и в заболеваемости и смертности от артериальной гипертензии одинаковое значение придается и систолическому, и диастолическому артериальному давлению.

Артериальную гипертензию условно классифицируют на первичную (эссенциальную) и вторичную. Первичная артериальная гипертензия та, в основе которой лежит первичное повышение артериального давления, более точ-

Атеросклероз: с диагностикой и лечением плохо



- Ожидаемая жизнь пациента сокращается на 10 лет
- Существует точка зрения, что атеросклероз хуже рака
- Высокий уровень смертности:
 - 25% в первые 5 лет
 - 50% в последующие 10 лет
 - 75% в последующие лет
 - В 75% причина смерти – сердечные и мозговые атаки

Атеросклероз фундамент закладывается в детстве



Berenson GS et al, N Engl J Med, 1996

но – природу которой установить не удалось. «Установить не удалось» не означает, что природа именно в первичном повышении артериального давления.

Статинотерапия достоверно снижает артериальное давление, независимо от уровней холестерина. На фоне приема статинов систолическое артериальное давление снижается в среднем на 1.9 мм рт. ст., особенно при исходном уровне выше 130 мм рт. ст. (в среднем на 4.0 мм рт. ст.), и диастолическое, соответственно, на 0.9 и 1.2 мм рт. ст. (при исходном диастолическом АД выше 80 мм рт. ст.), соответственно. Чем выше исходное артериальное давление, тем сильнее эффект статинов, независимо от возраста, динамики холестерина сыворотки и продолжительности наблюдения.

Strazzullo P Hypertension 2007; advance online publication.

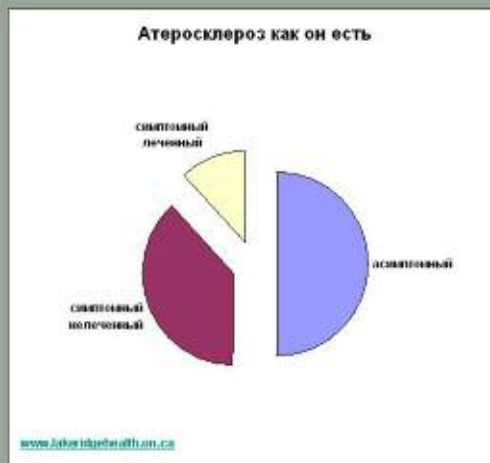
С развитием методов визуализации все более сдает свои бастионы первичная артериальная гипертензия, уступая место в первую очередь атеросклеротической, порожденной атеросклерозом в сосудистых бассейнах, кровоснабжающих системы регуляции артериального давления, не имеет значение, на уровне головного мозга, сонных, надпочечниковых, почечных, др. артерий.

Атеросклероз и артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия при атеросклерозе обусловлена не только нарушениями регуляции в зоне (ах) хронической ишемии, но и простым повышением жесткости подвергнутых атеросклеротическим изменениям стенок артерий, а также дистрофическими и иными нарушениями размещенных в стенках сосудов барорецепторов и всего эндотелиального покрова, также относящихся к ключевым игрокам в контроле артериального давления.

Как атеросклероз, даже когда он не есть первопричина артериальной гипертензии, при манифестации стимулирует ее прогрессирование, артериальная гипертензия, единожды возникнув, потенцирует развитие атеросклероза и приближает его исходы. Повышенное артериальное давление имеет своим следствием хроническое напряжение артериальной стенки с более ранними и серьезными дистрофическими изменениями – благодатной почвой не только для развития и прогрессирования атеросклероза, но и более раннего развития его осложнений от простой дестабилизации бляшки до генерализованого атеротромбоза. Эти

Атеросклероз: с диагностикой и лечением плохо



- Ожидаемая жизнь пациента сокращается на 10 лет
- Существует точка зрения, что атеросклероз хуже рака
- Высокий уровень смертности:
 - 25% в первые 5 лет
 - 50% в последующие 10 лет
 - 75% в последующие лет
 - В 75% причина смерти – сердечные и мозговые атаки

Атеросклероз фундамент закладывается в детстве



Berenson GS et al, N Engl J Med, 1996

изменения в первую очередь возникают в областях бифуркации артерий. При повышении артериального давления риск мозговых атак возрастает в 7 раз, развития хронической ишемической болезни сердца – в 4 раза, поражений сосудов конечностей – в 2 раза. И эти данные, следует полагать, заниженные. По грубым оценкам, повышение артериального давления на каждые 10 мм рт. ст. увеличивает риск развития только одних заболеваний сердца на 30%.

Пересечение и взаимное отягощение судеб атеросклероза и артериальной гипертензии находится не только в плоскости ассоциации этих патологических состояний с возрастом, хроническим дистрессом любой природы, регуляторными нарушениями, но и большинством общих для них механизмов, и не имеет значения, идет ли речь о регуляции, метаболизме, тромбоцитарном гомеостазе или даже воспалении.

Атеросклероз и артериальная гипертензия, получается, с одной стороны – разные, с другой – взаимозависимые, а у взрослых, весьма часто, и неотделимые друг от друга патологические состояния, ключик к разгадке и овладению которыми оказывается общим.

Атеросклероз и артериальная гипертензия – две болезни, подвластные одной стратегии.

Атеросклероз и ассоциированные состояния

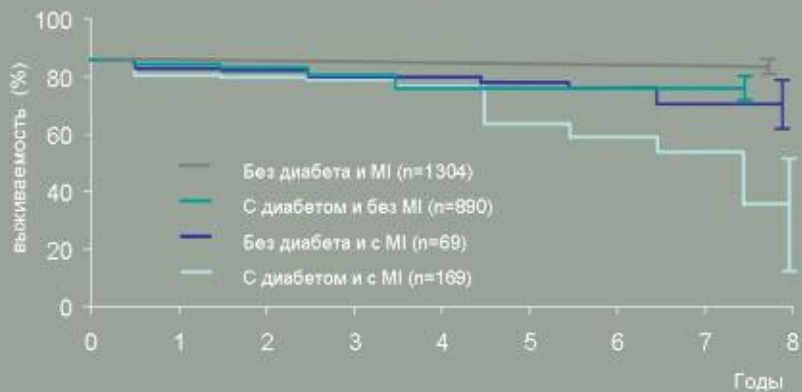


Исследование MRFIT: риск ИБС (читай – атеросклероза) у лиц с диабетом возрастает в 3 раза

American Diabetes Association, Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes Care. 1993;16:434-444

Атеросклероз и ассоциированные состояния

Пациенты с диабетом без перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) имеют такой же риск ИМ, как пациенты без диабета с перенесенным ИМ



Haffner SM, Lehto S, Ronnamaa T, et al. N Engl J Med. 1998;339:229-234

Факторы риска

Все факторы риска делят на две большие группы: неконтролируемые и контролируемые. На неконтролируемые, вроде бы, повлиять нельзя, контролируемые – в нашей власти.

Атеросклероз и артериальная гипертензия имеют одни факторы риска

При атеросклерозе и артериальной гипертензии (и не только) факторы риска оказываются одинаковыми.

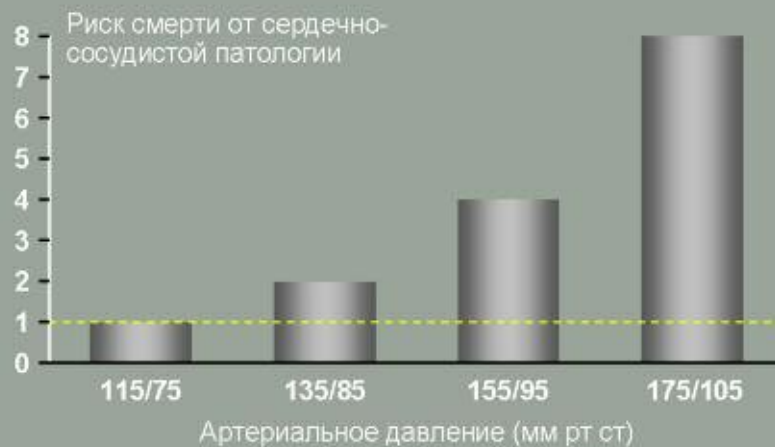
К неконтролируемым относят пол и семейный (наследственный) анамнез (наследственность).

Контролируемые факторы риска:

- высокий холестерин крови,
- высокое артериальное давление,
- курение, пассивное тоже,
- злоупотребление алкоголем,
- гипергликемии, сахарный диабет,
- избыточный вес,
- воспалительные заболевания,
- низкая физическая активность,
- психосоциальный дистресс,
- возраст (биологический).

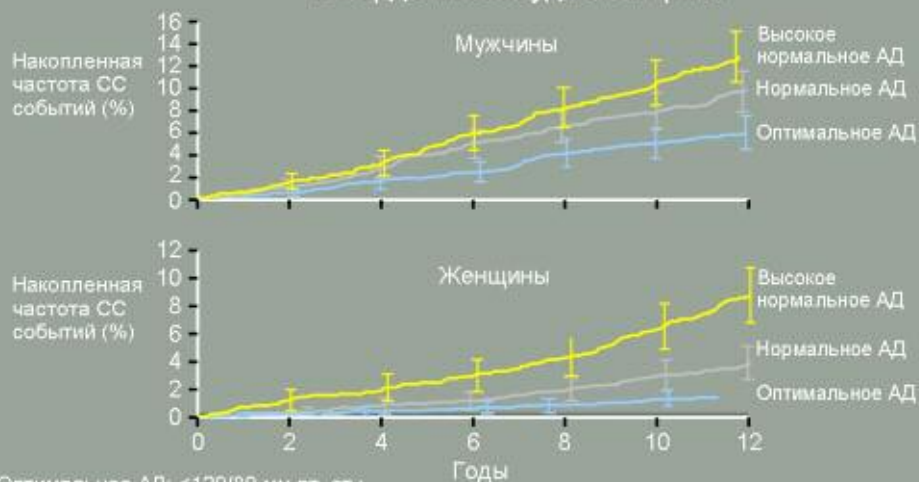
На пол повлиять нельзя. Операции по его изменению не в счет. Они – изменения по форме, но не содержанию. Но учитывать пол как фактор риска и вмешиваться в модифицируемые факторы риска «с высоты пола» надо. Атеросклероз у лиц женского пола прогрессирует с патологическим климаксом, и артериальная гипертензия имеет повышенный риск развития с патологией беременности и тем же патологическим климаксом. Если избыточное употребление алкоголя утяжеляет течение ар-

Риск смерти от сердечно-сосудистой патологии
удваивается с увеличением артериального
давления на каждые 20/10 мм рт. ст.*



* Лица в возрасте 40-70 лет, начиная с АД 115/75 мм рт. ст.

Вклад высокого нормального артериального давления
в сердечнососудистый риск



Оптимальное АД: <120/80 мм рт. ст.;
Нормальное АД: 120-129/80-84 мм рт. ст.;
Высокое нормальное АД: 130-139/85-89 мм рт. ст.

Vasan et al. N Engl J Med 2001

териальной гипертензии, а склонность к алкоголизму больше в мужской популяции, этот факт не обойти никак.

Толщина интимы-медии каротидных артерий, эндотелиальная функция и артериальная эластичность могут использоваться в стратификации кардиваскулярного риска среди молодежи. Половые отличия в маркерах субклинических форм атеросклероза по большей части объясняются отличиями в факторах риска и размере сосудов. Важно контролировать факторы риска в профилактике атеросклероза у молодых людей

Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, et al. European Heart Journal.- 2008.-Vol. 29(9).- P.1198-1206.

С холестерином разобрались. Знаем даже о “плохом” и “хорошем”. Нарушения его обмена – необходимое и достаточное условие развития и прогрессирования атеросклероза, источник липидных отложений и последующих за ними событий в артериальной стенке. Но последние, если не причина (в очень многих случаях причина), то фактор утяжеления течения и ухудшения прогноза для артериальной гипертензии наверняка.

Общий холестерин положительно связан со смертностью от ишемической болезни сердца в среднем и пожилом возрасте при любом уровне артериального давления. Отсутствие независимой положительной связи общего холестерина с внезапной смертью, особенно у пожилых или с высоким артериальным давлением, необъяснимо, и требует дальнейшего исследования.

Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Lancet.- 2007.- Vol.370(9602).-P.1829-1839.

«Тенью» курения является облитерирующий эндартериит и хронический обструктивный бронхит – хороший плацдарм для клинической манифестации атеросклероза и артериальной гипертензии.

У курящих женщин вероятность смерти от всех причин достоверно выше, чем у некурящих (относительный риск 2,81). Особенно велика вероятность смерти от ишемической болезни сердца (относительный риск 3,91). У бросивших курить в течение последних 5 лет наблюдается снижение риска смерти от всех причин на 13% по сравнению с теми, кто продолжал курить.

Stacey K. JAMA.- 2008.-Vol. 299.-P. 2037-2047.

Исходное артериальное давление и риск возникновения артериальной гипертензии

4-летняя заболеваемость АГ, %



4-летняя заболеваемость АГ, %

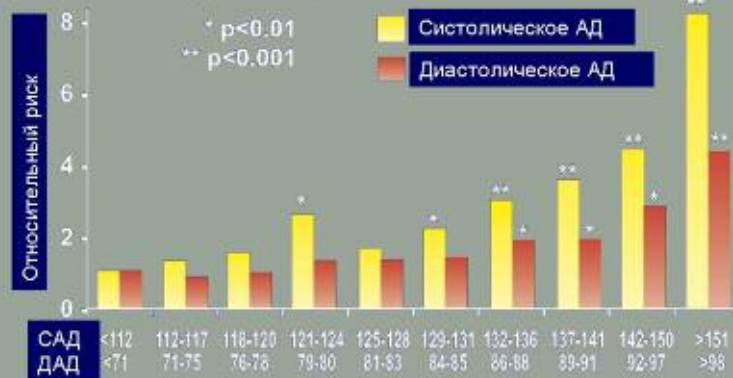


Оптимальное АД: <120/80 мм рт. ст.;
Нормальное АД: 120-129/80-84 мм рт. ст.
Высокое нормальное АД: 130-139/85-89 мм рт. ст.

Vasan, Lancet 2001

Уровень артериального давления и риск инсульта

Исследование MRFIT продемонстрировало сильную корреляцию между риском инсульта и повышением артериального давления, особенно систолического



Stamler J, et al. Arch Intern Med 1993;153:598-615

Атеросклероз и артериальная гипертензия ни при каких других патологических состояниях так не утяжеляются, как при нарушениях углеводного обмена. Беда при сахарном диабете не только в ангиопатиях, но глубоких иммунных нарушениях. Иммунологический гомеокинезис – базис неосложненного воспаления, иммунные нарушения причина осложненного воспаления, которое суть сам атеросклероз и роль которого в артериальной гипертензии еще по достоинству не оценена.

Более общей формой является сахарный диабет 2-го типа, который в последнее время “помолодел” и стал чаще встречаться и в подростковом и юношеском возрасте.

Резистентность к инсулину ассоциируется с жировыми накоплениями в артериях, важной составляющей атеросклероза, когда еще сахарный диабет не диагностирован. Резистентность к инсулину и жировые накопления, в артериях в том числе, ассоциируются еще с одной разновидностью нарушений обмена веществ – ожирением. С ожирением прямо связаны и атеросклероз, и артериальная гипертензия.

Соотношение окружностей талии и бедра независимо от индекса массы тела или одной окружности талии ассоциируется с преобладающим атеросклерозом,. Ассоциация между измерениями ожирения и атеросклероза есть зеркальное отображение связи между ожирением и кардиоваскулярной смертностью. Ожирение способствует кардиоваскулярной смертности через увеличение атеросклеротического процесса.

See R, Abdullah SM, McGuire DK at al. J Am Coll Cardiol. – 2007.-Vol.50(8).-P.752-759.

В популяции с высоким преобладанием ожирения и сахарного диабета, гипертензия и предгипертензия ассоциируются с увеличением сердечного и периферического индексов сопротивления с прогностически неблагоприятными преклиническими кардиоваскулярными состояниями, включая гипертрофию левого желудочка и очевидное увеличение артериальной жесткости.

Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR at al. Circulation 2007;115:221–227

Атеросклероз, артериальная гипертензия и гипергликемии

Увеличение рисков при мультипликации состояний



Kannel WB, In: Hypertension: Pathophysiology and Treatment 1977, 888-910.

Частоты встречаемости факторов риска сердечнососудистых заболеваний



Nesbitt, Am J Hypertens 2005

Высокое артериальное давление – нагрузка на сосудистую стенку. В первую очередь, самых крупных артерий. Именно тех и именно там, в которых и где “любимые места” липидных отложений. А еще высокое артериальное давление – серьезные регуляторные нарушения.

Избыточный вес – внешние проявления нарушений жирового обмена. С которыми нога в ногу и атеросклероз, и диабет, и артериальная гипертензия, и иммунные нарушения.

Те же последствия имеют воспалительные заболевания.

Низкая физическая активность – удар по здоровью вообще. Родились то, считай, чтобы двигаться. Ее ассоциации – сниженный жизненный тонус, ожирение...

С психосоциальным дистрессом связана хроническая симпатическая гиперактивация, как важный фактор повреждения эндотелия сосудов, с последующим развитием лежащих в основе атеросклероза и артериальной гипертензии событий.

Физический стресс может быть важной детерминантой коронарной болезни сердца в популяции работоспособного возраста, понижая ресурсы здоровья через изменения эндокринных систем.

Chandola T., Britton A., Brunner E. et al. European Heart Journal.- 2008.- Vol. 29(5).- P.640-648.

Что касается возраста, наконец, стали понимать, что первым является возраст биологический, и раннее старение чревато утяжелением атеросклероза и артериальной гипертензии, равно как и наоборот. Разве не цель – продлить и сохранить молодость!

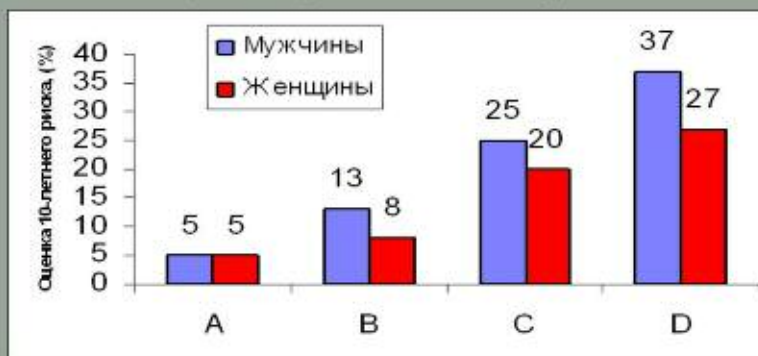
Возраст, повышенное артериальное давление и сахарный диабет - существенные факторы риска для интракраниального церебрального атеросклероза в асимптомной популяции.

Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O et al. Cerebrovasc Dis. - 2007.-Vol.24(4).-P.355-360.

От общего (глобального) кардиоваскулярного риска к общему соматическому риску

Чем больше здоровья, чем оно качественнее, тем проще и легче с болезнями, атеросклерозом и артериальной гипертензией в первую оче-

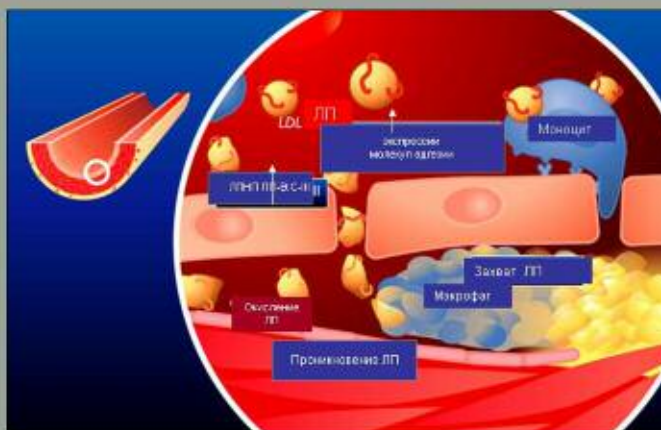
Десятилетний риск у 55-летних взрослых в зависимости от уровней общего сердечнососудистого риска (Framingham Heart Study)



	A	B	C	D
АД (мм рт ст)	120/80	140/90	140/90	140/90
Общий холестерин (mg/dL)	200	240	240	240
Холестерин ЛПНП (mg/dL)	50	50	40	40
Диабет	нет	нет	да	да
Курение	нет	нет	нет	да

Wilson et al., Circulation. 1998;97:1837-47

Факторы риска.
Дислипидемии



Атерогенные липопротеины (ЛПНП, ЛПОНП) проникают в артериальную стенку, и, накапливаясь в ней, вызывают увеличение экспрессии молекул адгезии, что приводит к миграции моноцитов в интиму с дифференцировкой в макрофаги, выделяющие провоспалительные цитокины

www.etherav.org/wide/library/fruchard/database/presentations/05_Risk_factors.zip

редь. Нет факторов риска – больше шансов, что если заболевания разовьются, то в более позднем возрасте, и если разовьются, то будут и протекать легче, и легче поддаваться лечению.

Каждый фактор риска вносит свою лепту в вероятность развития и модифицирует в худшую сторону развитие атеросклероза и артериальной гипертензии. Один фактор – одна лепта, два фактора – больше, чем две лепты, просто потому, что влияние комбинации факторов мультиплицируется. И с числом комбинаций факторов опасность развития, тяжесть течения, опасность ранних неблагоприятных исходов все неотвратимее. И атеросклероза, и артериальной гипертензии.

В отношении артериальной гипертензии предложен замечательный интегральный показатель, учитывающий влияние совокупности имеющихся у пациента факторов риска, так называемый Общий (Глобальный) Кардиоваскулярный Риск (ОКВР). Естественным является распространение этого показателя и на пациентов с атеросклерозом, у которых нет сегодня артериальной гипертензии, потому что, показали, факторы риска для обоих состояний одни и те же. Более того, не нужно убеждать, что ОКВР правильно переименовать в ОСР – Общий (Глобальный) Соматический Риск просто потому, что все факторы риска атеросклероза и артериальной гипертензии – одновременно и факторы риска других соматических заболеваний. Ну, если и не переименовать, то взять за основу, дополнить не вошедшими в ОКВР важными для ОСР факторами риска.

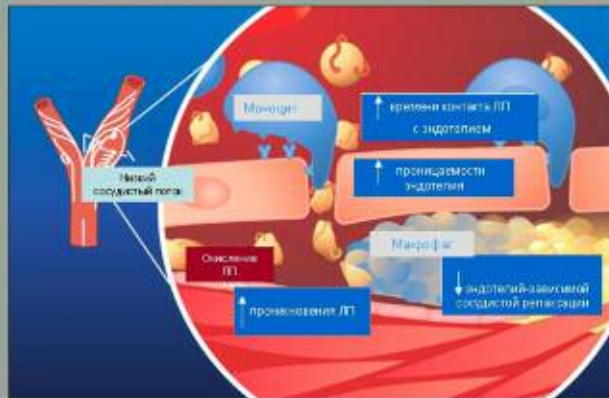
Оценивать ОКВР и методику его оценки предложено Европейским обществом артериальной гипертензии и Европейским обществом кардиологов. Методика уточнена в рекомендациях 2007 г. по ведению артериальной гипертензии. Никто не мешает, однако, оценивать ОКВР у каждого пациента и с атеросклерозом тоже, вне зависимости от того, есть у него или нет артериальная гипертензия.

Гиперлипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет являются значимыми факторами риска окклюзии вен сетчатки.

Arch Ophthalmol 2008; 126: 692-699.

Рекомендации Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в оценке общего сердечно-сосудистого риска основываются на рекомендациях Всемирной организации

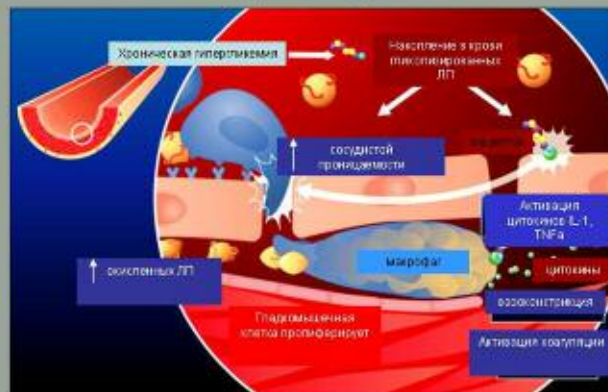
Факторы риска. Артериальная гипертензия



- увеличение проницаемости эндотелия;
- увеличение времени контакта липопротеинов с эндотелием;
- увеличение проникновения липопротеинов;
- снижение защитных функций эндотелия.

www.athero.org/idealibrary/fruchart/database/presentations/05_Risk_factors.zip

Факторы риска. Сахарный диабет



- Диабетические макро-, микроангиопатии способствуют развитию атеросклероза.
- Иммунные нарушения при СД ведут к осложнениям течения атеросклероза.
- При СД I типа дефицит инсулина приводит к *снижению активности липопротеинлипазы и, соответственно, увеличению синтеза триглицеридов.*
- СД II типа часто сочетается с *гиперлипидемией IV типа и увеличением синтеза ЛПНП и ЛПОНП.*
- СД II типа ассоциируется с развитием ожирения.
- Стойкая гипергликемия приводит к образованию гликозилированных форм липопротеинов. Это приводит к уменьшению их удаления из сосудистой стенки и выделению провоспалительных цитокинов.

www.athero.org/idealibrary/fruchart/database/presentations/05_Risk_factors.zip

здравоохранения и Международного общества артериальной гипертензии, выделяющих «низкий», «умеренный», «высокий» и «очень высокий» риск в терминах сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в ближайшие 10 лет.

Оценка общего кардиоваскулярного риска

Оценка ОКВР довольно проста у пациентов с диагностированными ранее сердечно-сосудистыми заболеваниями, первым и вторым типом сахарного диабета, при явных отдельных факторах риска. У всех таких субъектов общий кардиоваскулярный риск является высоким. Разработаны даже компьютеризированные методы оценки ОКВР, притом что методика является довольно простой.

Классы отнесения артериальной гипертензии по ОКВР и степени повышения артериального давления по методике Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов в ближайшие 10 лет отделяются в таблице пунктирной линией.

Клинические признаки, используемые в классификации (стратификации) риска, основываются на демографических, антропометрических, анамнестических данных, артериальном давлении, факторе курения, уровне глюкозы и липидов, показателях повреждения «органов-мишеней», диагнозе сахарного диабета и ассоциированных клинических состояний.

Стратификация риска

(Четыре критерия по группам риска)

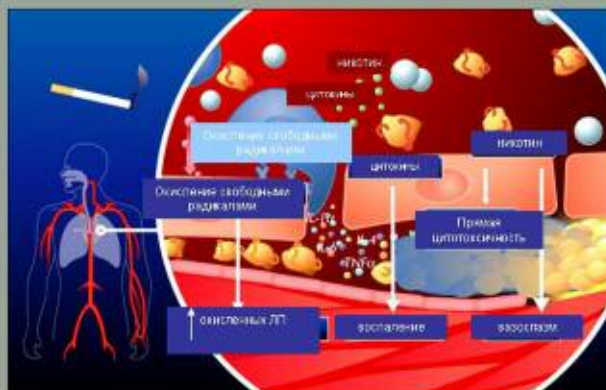
- наличие установленных факторов риска
- наличие других факторов риска неблагоприятно влияющих на прогноз
- наличие поражения органов-мишеней
- наличие сочетанных (ассоциированных) заболеваний.

Установленные факторы риска

- возраст свыше 55 лет у мужчин
- возраст свыше 65 лет у женщин
- курение
- повышение уровня холестерина $> 6,5$ ммоль/л
- неблагоприятный семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний.

Другие факторы, неблагоприятно влияющие на прогноз

Факторы риска. Курение



- Курение увеличивает количество свободных радикалов, что приводит к увеличению окисления ЛПНП.
- Эффекты никотина:
 - увеличение уровня провоспалительных цитокинов;
 - прямая цитотоксичность;
 - спазм сосудов.

www.etherm.org/wide/library/rhachad/database/presentations/15_Risk_factors.zip

Стратификация сердечно-сосудистого риска

Артериальное давление (мм рт. ст.)

Другие ФР, ПОМ или заболевания	Нормальное САД 120/129 или ДАД 90/84	Высокое нормальное САД 130/139 или ДАД 95/89	АГ 1-й степени САД 140/159 или ДАД 90/99	АГ 2-й степени САД 160/179 или ДАД 100/109	АГ 3-й степени САД ≥180 или ДАД ≥110
Нет других ФР	Незначительный риск	Незначительный риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
1-2 ФР	Низкий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный риск	Очень высокий риск
3 или более ФР, МС, ПОМ или диабет	Умеренный риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
Развившееся СС или почечное заболевание	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

САД, систолическое артериальное давление; ДАД, диастолическое артериальное давление; СС, сердечно-сосудистое; АГ, артериальная гипертензия. Низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск означает 10-летний риск развития СС фатального или нефатального события. ПОМ, субклиническое поражение органов-мишеней; МС, метаболический синдром. 4Ф – факторы риска

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

- низкий холестерин лпвп
- высокий холестерин лпнп
- микроальбуминурия (при сопутствующем диабете)
- нарушение толерантности к глюкозе
- ожирение
- высокий фибриноген
- малоподвижный образ жизни
- высокий этнический, социально-экономический, географический риск.

Признаки поражения органов-мишеней

- гипертрофия левого желудочка (электро-, эхокардиограмма, рентгенологические или радионуклидные данные)
- протеинурия и/или умеренное повышение уровня креатинина (1,2-2,0 мг/дл)
- атеросклеротические бляшки (в сонных, подвздошных, бедренных артериях или аорте) при ультразвуковом или радиологическом исследовании генерализованное или местное сужение артерий сетчатки.

Сочетанные (ассоциированные) заболевания

- цереброваскулярные (ишемический, геморрагический инсульт; преходящее или динамическое нарушение мозгового кровообращения, или так называемые транзиторные ишемические атаки)
- сердечные заболевания (инфаркт, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность - хсн)
- почечные заболевания (диабетическая нефропатия, хроническая почечная недостаточность - хпн - при креатинине > 2,0 мг/дл)
- сосудистые заболевания (расслаивающая аневризма аорты, заболевания периферических артерий)
- тяжелая ретинопатия (геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва)

Рекомендациями Европейского общества артериальной гипертензии и Европейского общества кардиологов 2007 г. делается акцент на следующих факторах:

- метаболический синдром, представляющий кластер факторов риска, связанных с высоким артериальным давлением:
- повреждение органов-мишеней, как фактора прогрессирования континуума сердечно-сосудистых заболеваний,
- расширение перечня маркеров повреждений почек за счет показателей клиренса креатинина и клубочковой фильтрации,

- микроальбуминурия как первичный компонент органного повреждения, легко и точно определяемый,
- концентрическая гипертрофия левого желудочка как фактор значимого сердечно-сосудистого риска,
- определение, когда возможно, повреждения разных органов, принимая во внимание ухудшение прогноза при мультиорганных повреждениях,
- повышение скорости аортального кровотока как свидетельство больших изменений стенок сосудов,
- низкое отношение лодыжечно-плечевого давления (менее 0.9) как простой маркер общей оценки тяжести атеросклероза и повышения кардиоваскулярного риска,
- оценка повреждения органов не только перед, но и во время лечения,
- высокая частота сердечных сокращений, для которой есть доказательства значения как фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Ключевое замечание

Не все просто с факторами риска. Значение имеют и абсолютный уровень количественной меры фактора риска, и его продолжительность, хотя не всегда их удастся учесть.

Не всегда удастся также идентифицировать и количественно оценить все факторы риска, хотя стремиться к максимальному учету факторов риска и наиболее точной оценке ОКВР надо. Чем точнее оценен ОКВР, тем точнее прогноз, тем больше оснований на использование конкретной терапевтической стратегии, тем яснее стратегия.

Но медицина оперирует нечеткими множествами, и не смертельно, если не все факторы риска определены сегодня. Завтра в систематической работе с пациентом они будут, несомненно, дополнены или модифицированы. Ведь договорились, что модифицируемые факторы риска на то и модифицируемые, чтобы быть такими сделанными. В сторону уменьшения влияния на ОКВР.

Этиология

Атеросклероз

Ядром атеросклеротической бляшки в прямом и переносном смысле являются отложения холестерина под эндотелием сосудов.

Холестерин - одна из наиболее важных липидных субстанций, без которого невозможно представить себе клеточные мембраны, равно как некоторые гормоны, другие структуры и функции, саму жизнь.

Виды липидов в плазме крови человека:

- неэстерифицированные жирные кислоты,
- триглицериды (ТГ),
- фосфолипиды,
- холестерин (ХС),
- сфингомиелин.

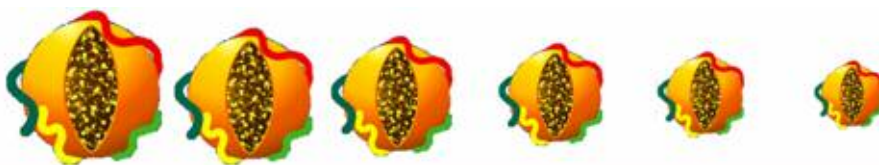
Неэстерифицированные жирные кислоты связаны с альбумином, остальные липиды - с альфа- и бета-глобулинами, образуя с ними липопротеины. Все они вместе - это хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) или пре-бета-липопротеины, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) или бета-липопротеины, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) или альфа-липопротеины.

Холестерин - мягкая воскообразная субстанция, как и другие жиры, не растворима в крови. Вместе с другими жирами он транспортируется в клетки и из клеток специальными переносчиками - липопротеинами.

Одна из основных транспортных систем холестерина – ЛПНП. До 2/3 холестерина крови транспортируется именно ими, и с их нарушениями в значительной мере связывают проблемы атеросклероза.

Считается, что условием развития атеросклероза является высокий уровень ЛПНП. Снижение их уровня до последнего времени считалось

Свойства основных классов липопротеинов



	Хиломикроны	ЛПОНП	ЛППП	ЛПНП	Лп-а	ЛПВП
Плотность, г/мл	< 0,95	< 1,006	1,006 - 1,019	1,019 - 1,063	1,050-1,090	1,063 - 1,210
Диаметр, нм	80 - 120	30 - 80	23 - 35	18 - 25	21 - 26	5 - 12
Состав от общей массы,						
Белок	2 % (B48, E, C2, C3, A1, A2)	10 % (B100, E, C2, C3)	18 % (B100, E)	25 % (B100)	30 % (apo(a)-B100)	55 % (A1, A2, C3, E)
ТГ	85%	50%	26%	10%	6%	4%
ХС	1%	7%	12%	8%	8%	2%
Эфиры ХС	3%	13%	22%	37%	36%	15%

Классификация дислипидемий по Фредриксону

Фенотип	Уровень каких липопротеинов повышен	Атерогенность	Встречаемость	Первичные причины	Вторичные причины
I	Хиломикроны	Не доказана	< 1%	Дефицит липопротеинлипазы, дефицит apo C-II	СКВ (редко)
IIa	ЛПНП	+++	10%	Семейная гиперхолестеринемия	Гипотиреоз
IIb	ЛПНП и ЛПОНП	+++	40%	Комбинированная семейная гиперхолестеринемия	Диабет, нефротический синдром, анорексия
III	Хиломикроны и ЛП промежуточной плотности	+++	1%	Семейная гиперлипопротеинемия III типа	Гипотиреоз, ожирение
IV	ЛПОНП	+	45%	Комбинированная гиперлипидемия, семейная гипертриглицеридемия	СД, хроническое заболевание почек
V	Хиломикроны и ЛПОНП	+	5%	Семейная гипертриглицеридемия, дефицит apo C-II	Алкоголь, β-блокаторы, диуретики, гормональные контрацептивы

едва ли не единственным действенным методом решения проблемы атеросклероза.

До 1/3 холестерина крови транспортируется ЛПВП. Существует точка зрения, что ЛПВП имеют тенденцию транспортировать холестерин обратно из мест отложений в артериях в печень с последующим выведением из организма вообще. Некоторые эксперты даже полагают, что ЛПВП, выводя холестерин из бляшек, замедляют их рост. Поэтому высокая концентрация ЛПВП в крови рассматривается как индикатор низкой вероятности манифестации клинически значимых проявлений атеросклероза.

Понятия “плохого” и “хорошего” холестерина более чем упрощение. В жизни все сложнее. ЛПНП нужны и важны, как все в природе человека, и “плохими” они, вернее их часть, становятся по генетическим, фенотипическим либо одним и другим обстоятельствам, вместе взятым. Например, во время или после перенесенной инфекции - возможная этиологическая роль в атерогенезе.

Резонный вопрос адвокатам ЛПВП, почему холестерин ЛПВП обязательно “хороший”? ЛПВП не лишены проблем, подобных ЛПНП. С ними также происходят структурные изменения, гено- и фенотипически детерминируемые, когда “хорошие” функции так “хорошо” они выполнять уже и не могут.

Человек получает холестерин двумя путями. С одной стороны, он синтезируется самим организмом. Главная фабрика – печень. В сутки синтезируется, по скромным оценкам, около 1000 мГ холестерина. С другой – много холестерина поступает в организм извне с принимаемой животной пищей. Особенно много его в яичном желтке, мясе млекопитающих, птицы, рыбы, морепродуктах, цельномолочных жирных продуктах.

Какой холестерин синтезируется в нашем организме, какой потребляем, — вопрос. Из памяти настойчиво пословица: “Где тонко, там и рвется”. В смысле, что если “карта легла” и клинической манифестации атеросклерозу не миновать, так даже не то что нормальные, но и низкие концентрации ЛПНП вершат “плохие” дела. Иначе почему Европейское общество кардиологов внесло коррективы в рекомендации по лечению дислипотеинемий – при активном коронарном атеросклерозе (понимаем,

Классификация дислипидемий ВОЗ

Тип	ХС плазмы	ХС ЛПВП	Триглицериды плазмы	Нарушение соотношения липопротеинов
I	↑	↓ или N	↑	Избыток хиломикронов
IIa	↑ или N	↑	N	Избыток ЛПНП
IIb	↑	↑	↑	Избыток ЛПНП и ЛПОНП
III	↑	↓ или N	↑	Избыток ремнантов хиломикронов и ЛППП
IV	↑	N	↑	Избыток ЛПОНП
V	↑ или N	N	↑	Избыток хиломикронов и ЛПОНП

активном атеросклерозе, вне зависимости от места манифестации) не то что гиполипидемическая, но агрессивная гиполипидемическая тактика показана даже при изначально низком уровне ЛПНП.

Итак, считается, причиной атеросклероза является нарушение метаболизма холестерина (самой разной природы) с его отложениями под эндотелием сосудов.

Но не все так просто с атеросклерозом, и примером того являются другие кандидаты в его этиологические факторы. Один из них - гомоцистеин. Есть гомоцистеин в крови, есть и в тканях. Если его уровень в крови повышается, риск клинической манифестации атеросклероза резко возрастает.

Организм - система целостная. Общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП гомоцистеин, многие другие факторы, фетишизированные, возведенные в ранг самых важных, несомненно, играют важную роль в развитии атеросклероза, и здесь нас еще ждут открытия.

Для нас же важно, что сами по себе они – только этиологические, но никак не патогенетические.

Отложения под эндотелием холестерина – первый шаг до повреждения и первые признаки повреждения стенки сосудов, за которыми будет развиваться типовая защитно-приспособительная реакция - воспаление.

Артериальная гипертензия

Как явной, очевидной, локальной причиной атеросклероза являются липидные отложения под эндотелием артерий, за локальную причину артериальной гипертензии естественно принять стабильное (на известных временных интервалах) повышение артериального давления (АД) с превышением физиологических нормативов (в покое и при стрессе) и связанные с ним изменения сосудистой стенки.

Причиной повышения систолического артериального давления (САД) является рост давления выброса крови сердцем, в основе которого лежит повышение скорости и силы сердечного выброса. Это возможно при хронической активации (хронический дистресс) системных и локальных адренергических (симпатическое звено вегетативной нервной системы, мозговое вещество надпочечников, СИФ-клетки миокарда, барорецепторы сосудов, др.) и связанных с ними (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазоактивные пептиды) структур.

И повышение диастолического артериального давления (ДАД) в самом начале развития АГ, и гипертрофия гладких мышц артерий мышечного и эластомышечного типа связано с хроническим повышенным сосудистым тонусом, в котором значительная роль принадлежит, как оказалось, эндотелию сосудов — ключевому регулятору сосудистых функций. Эндотелиоциты в числе многочисленных других функций (многосторонняя гуморальная регуляция: тканевой ангиотензинпревращающий фермент, эндотелий-зависимый релаксирующий фактор, др.) как механосенсоры (реакция на напряжение сдвига, как функцию объемной скорости кровотока, вязкости крови, внутреннего диаметра сосуда, др.) локально реализуют нейрогуморальные механизмы в обеспечении кровью кровоснабжаемой ткани.

Частое долговременное повышение сосудистого тонуса является необходимым и достаточным условием утолщения их стенок с формированием структурных механизмов стойкого повышения периферического сосудистого сопротивления, с которым ассоциируется высокое ДАД. От этих процессов неотделимы дистрофические изменения сосудов — самые первые признаки повреждения, за которым неизбежно следует типовая защитно-приспособительная реакция, получившая название воспаления. Как и при атеросклерозе.

Атеросклероз и артериальная гипертензия

Изменения сосудистой стенки при артериальной гипертензии – благодатная почва для развития и прогрессирования атеросклероза, как и изменения сосудистой стенки при атеросклерозе такая же почва для развития и прогрессирования артериальной гипертензии.

Атеросклероз и артериальная гипертензия имеют общую мишень – артериальную стенку. Здесь пересекаются «интересы» их механизмов, и этим объясняется, почему при этих состояниях работает одна стратегия.

Механизмы

Атеросклероз и артериальная гипертензия «на все сто» разные состояния. И тем не менее, объединяет их очень многое.

Прежде всего – одна мишень, с которой начинают стартовать при обоих состояниях все процессы.

Далее, и атеросклероз и артериальная гипертензия, как любые другие патологические состояния, реализуются в целостном организме и обеспечиваются одними системными явлениями, регуляцией прежде всего, которая одна на случа и здоровья и болезни тоже.

Если при атеросклерозе все начинается с нарушений метаболизма и отложений липидов с ранним повреждением сосудистой стенки и присоединением воспаления, на определенных этапах развития артериальной гипертензии нарушения метаболизма и повреждения стенок сосудов с присоединением воспаления также становятся неизбежными, пусть и по другим механизмам.

И атеросклероз, и артериальная гипертензия имеют одни факторы риска, а потому очень высока вероятность их комбинирования. И в реальной жизни именно так и происходит, когда и атеросклероз, и артериальная гипертензия.

При атеросклерозе прима – нарушения метаболизма + воспаление, и при артериальной гипертензии – ее природа (например, та же атеросклеротическая бляшка в почечной артерии) + нарушения регуляции.

Исходя из последнего, естественно в механизмах атеросклероза акцентироваться на первых двух, при артериальной гипертензии – на последнем типовом патологическом процессе, принимая гипотезу, что читатель и первое и второе в работе с пациентом обязательно отнесет к обоим рассматриваемым состояниями.

Атеросклероз «новое» понимание природы «новое» понимание природы

Так понимали атеросклероз при становлении медицины

Rayer (1825) - связь атеросклероза и воспаления

Virchow (1855) – клеточно-воспалительная гипотеза атеросклероза







Так учат врачей теперь

Robbins Pathologic basis of disease (2000) - атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия



Кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку

Стадии атерогенеза(на уровне артерий)(на уровне артерий)

I	II	III	VI	V	VI
					
Пенистые клетки	Жировые полосы	Внеклеточные жировые полосы	Липидное ядро	Атеросклеротическая бляшка покрывается фиброзной покрывкой	Осложненная атеросклеротическая бляшка
Внутри- и внеклеточное накопление ЛП Формирование липидного ядра			Развитие фиброзной ткани вокруг липидного ядра		Увеличение бляшки Атеротромбоз Разрыв бляшки

Бессимптомный процесс

Клинические проявления

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/02_Development_of_atherosclerosis.zip

Атеросклероз

*...не следует ли возрастные изменения
в артериальной системе и атеросклероз рассматривать
как по существу своему единый процесс?*

И.В.

Давыдовский

Не только этиологию, но и патогенез атеросклероза до последнего времени связывали (многие продолжают связывать) исключительно с нарушениями метаболизма холестерина.

Понадобилось почти двести лет, чтобы после впервые высказанной Rayer гипотезы о существовании связи между атеросклерозом и воспалением страсти улеглись и в ее справедливости перестали сомневаться.

В знаменитой Robbins Pathologic basis of disease (2000), по которой учится большинство врачей Запада, декларируется: “Атеросклероз есть хронический воспалительный ответ артериальной стенки, инициированный некоторыми формами повреждения эндотелия”.

Слабость этого определения в сужении понимания атеросклеротического воспаления до “...ответа артериальной стенки...”, когда воспаление на самом деле есть системное явление, сила – в признании атеросклероза воспалением.

Атеросклероз как воспаление

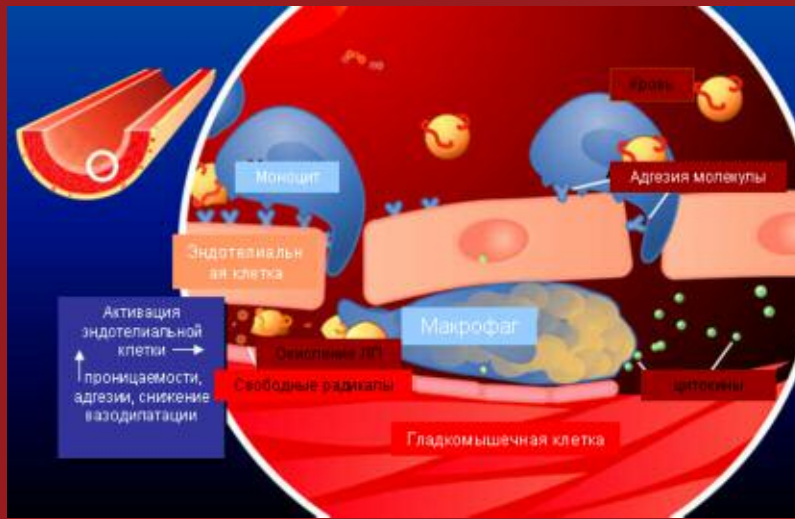
Ключевым в атеросклеротическом воспалении многими считается снижение рецепторного поглощения клетками липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Его прямые следствия – накопление в крови и тканях, прежде всего в стенке артериальных сосудов, ЛПНП с дефицитом в клетках эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот.

На снижение поступления в клетки эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот в них компенсаторно синтезируется собственная, но только эйкозатриеновая кислота и, как результат, не противовоспалительные, но провоспалительные лейкотриены.

Накапливающиеся в избыточном количестве ЛПНП могут быть метаболизированы главным образом через фагоцитоз моноцитами крови и тканей (макрофаги, купферовские клетки печени). Для этого необходимо их предварительное модифицирование с последующим возможным связыванием иммуноглобулинами.

Этот процесс требует участия нейтрофильных лейкоцитов, которые через “метаболический взрыв” (возможен при достижении в крови кри-

Изменение эндотелия

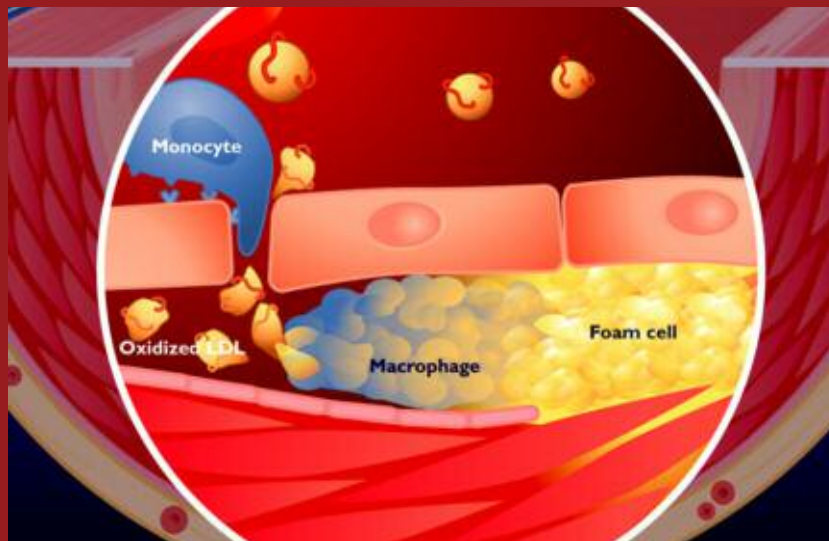


Нарушение функционального состояния эндотелия приводит к:

- увеличению проницаемости для атерогенных липопротеинов;
- увеличению адгезии, что облегчает миграцию моноцитов в интиму;
- снижению вазодилатации, что нарушает местную гемодинамику.

Образование бляшки:

1 – жировые полосы



Моноцит проникает в интиму и превращается в макрофаг, затем, поглотив окисленные липопротеины низкой плотности, - в пенистую клетку. Накопленные липиды образуют жировую полосу.

тического числа нейтрофилов) высвобождают большое число активных радикалов, участвующих в реакциях перекисного окисления липидов.

Именно этими реакциями, системой комплемента, изменением числа связанных с рецепторами сиаловых кислот в конечном итоге обеспечивается окисление накапливаемых в крови липопротеинов.

В лизосомах моноцитов происходит деградация этих структур, но гидролизовать они не могут. Для этого требуется, чтобы на мембране моноцитов имелись соответствующие рецепторы. Негидролизированные структуры накапливаются вначале в лизосомах, далее занимают цитоплазму моноцитов (“пенистые” клетки), нарушают функции и, в конечном итоге, предопределяют их гибель.

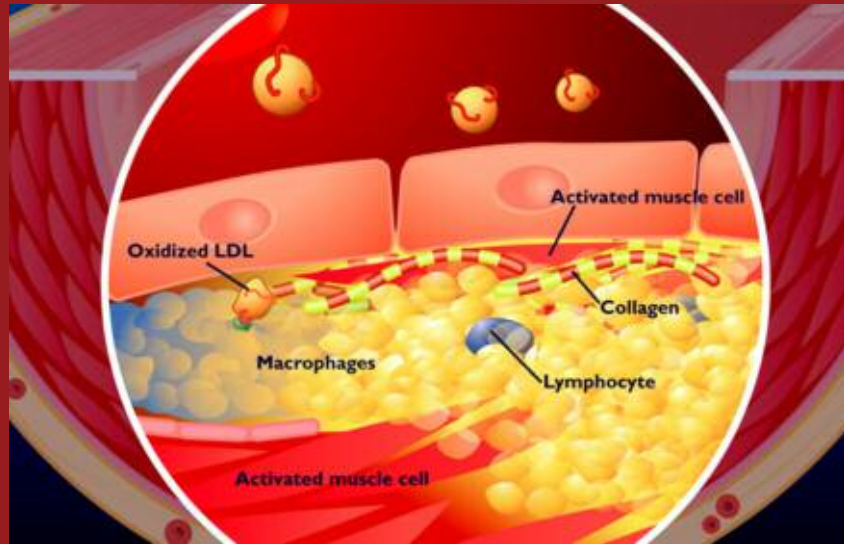
Провоспалительные лейкотриены и продукты аутолиза погибших клеток - хорошая основа для развития и самоподдержания атеросклеротического воспалительного процесса, если принять во внимание “притягательность” артериальной стенки для ЛПНП. Именно в стенке артерий эластического и мышечного типов они преимущественно накапливаются, и именно здесь разворачиваются самые важные в атеросклерозе события.

Причин несостоятельности системы ЛПНП много. Одна из распространенных – нарушение соотношения числа апопротеинов апоВ-100 с числом других структур ЛПНП. Полагают, что когда соотношение равно 10:1, ЛПНП имеют конформацию, позволяющую апоВ-100-лиганду занимать активное положение и взаимодействовать с апоВ-100-рецепторами клеток. Такие ЛПНП получили название ЛПНП-в. Когда отношение меньше 10:1, ЛПНП имеют большие размеры и более низкую плотность (ЛПНП-а), их лиганды не занимают в них активное положение и не взаимодействуют с апоВ-100-рецепторами клеток. Если оно больше 10:1, ЛПНП (ЛПНП-в) становятся меньшими по размерам и более плотными, лиганд снова не взаимодействует с апоВ-100-рецептором клеток. Получается, транспортная система ЛПНП несостоятельна всегда, если он не ЛПНП-в.

Другие возможные причины несостоятельности связаны с проблемами рецепторов, вторичных переносчиков, модификацией ЛПНП в крови и тканях самыми разными факторами. В том числе и обсуждаемым ниже инфекционным фактором.

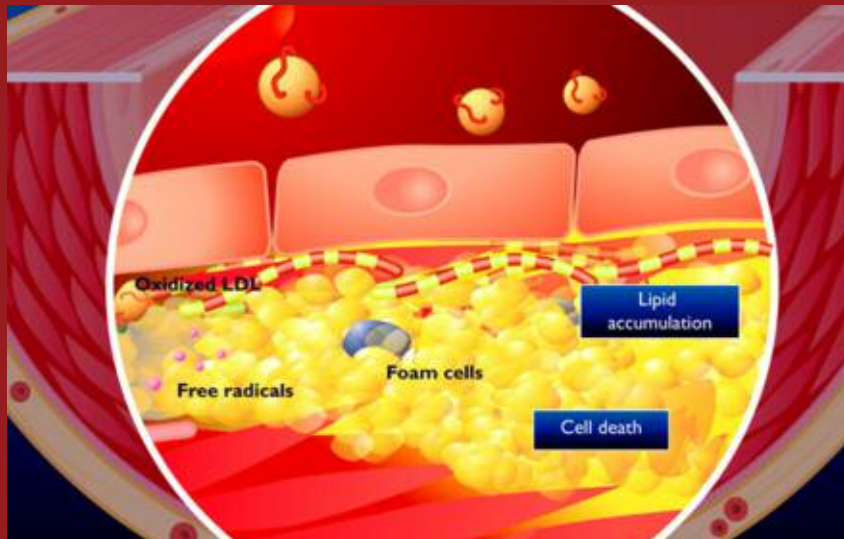
Преобладание в крови ЛПНП-а - проявление приобретенной, и ЛПНП-в - генетически детерминированной (гомо-, гетерозиготной) дислипидопроteinемии. Риск приобретенной дислипидопроteinемии связан с

Образование бляшки: 2 – фиброзная капсула



Увеличивающаяся жировая полоса формирует липидное ядро, которое в дальнейшем изолируется фиброзной капсулой. В ее состав входят коллаген, протеогликаны и активированные гладкомышечные клетки.

Образование бляшки: 3 – липидное ядро



Дальнейшая аккумуляция липопротеинов приводит к гибели клеток (апоптозу).

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/02_Development_of_atherosclerosis.zip

генетическими проблемами иммунологического и/или метаболического гомеостатиза.

Одна из наиболее важных фаз “локального” (в артериальных сосудах) атеросклеротического воспаления, с которым связаны формирование, развитие и исходы атеросклеротической бляшки, это клеточные реакции. Они формируют пролиферативный пул на месте воспаления и фактически создают всю конструкцию атеросклеротической бляшки.

Клетки эти не “местного” происхождения и мигрируют в зону интереса по механизмам положительного хемотаксиса. Факторами положительного хемотаксиса выступают продукты распада разрушенных “пенистых” моноцитов, а также секретируемые ими и эндотелиоцитами интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, др. цитокины. Первыми на них реагируют моноциты, лимфоциты и, частично, нейтрофилы крови, гладкомышечные клетки артериальных сосудов. Задача цитокинов не ограничивается хемоаттрактантными свойствами, еще они стимулируют синтез гепатоцитами белков острой фазы.

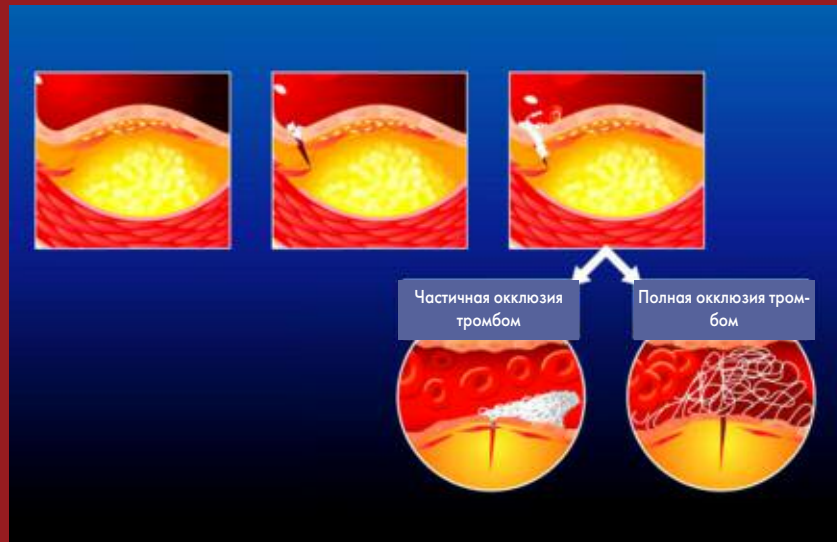
Аттрактантами для воспалительных клеток являются также отложения в сосудах самих модифицированных ЛПНП, которые, к тому же, могут регулировать экспрессию генов для колониестимулирующего фактора макрофагов. Это способствует увеличению воспалительного ответа в сосудистой стенке.

В свою очередь специфические медиаторы воспаления повышают связывание ЛПНП с эндотелием и гладкомышечными клетками, усиливают транскрипцию гена-рецептора ЛПНП. Получается, воспалительный цикл, модификация липопротеинов и дальнейшее атеросклеротическое воспаление в сосудистой стенке являются “заложниками” модифицированных ЛПНП.

Локальное отложение холестерина в стенке артерии запускает далеко не локальные процессы, суть которых и есть воспаление.

Прролиферативный пул клеток атеросклеротической бляшки претерпевает фазовые изменения. Наиболее ранние и короткоживущие - нейтрофилы, базофилы, эозинофилы (тучные клетки в тканях), далее моноциты (макрофаги), фибробласты, иммунокомпетентные Т- и В-лимфоциты (плазматические клетки), гладкомышечные клетки. Функция первых - “утилизация” продуктов разрушения на месте повреждения, а остальных - формирование, созревание и организация соединительнотканного остова бляшки.

От бляшки к тромбозу: разрыв бляшки



Атеросклеротическая бляшка может внезапно переходить в нестабильную форму. Результатом этого является частичная или полная окклюзия тромбом.

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/02_Development_of_atherosclerosis.zip

Стабильная атеросклеротическая бляшка – результат успешно разрешившегося местно воспалительного процесса



Медиальные гладкомышечные клетки
(контрактивный фенотип)

Нейтрофилы, моноциты, иммунокомпетентные клетки приходят на место повреждения из периферической крови. Они или их предшественники (для иммунокомпетентных, ряда других клеток) имеют костномозговое происхождение. Такой же природы оказываются и фибробласты, в которые трансформируются мигрирующие сюда по хемотаксису костномозговые полипотентные клетки-предшественницы.

В атеросклеротическом процессе, конструировании отдельно взятой атеросклеротической бляшки “задействована” вся система клеток крови, начиная со стволовых клеток. Воспаление не есть местная реакция.

Стволовые клетки – мишень для вирусов, и еще на этом этапе они могут модифицировать через их изменения развитие атеросклероза, в особенности это касается его клинической манифестации и развития самых разных осложнений.

Атеросклеротическая бляшка

Бляшка - холестериновое ядро в соединительнотканной оболочке. Оболочка - продукт воспаления и представлена основным веществом, коллагеновыми и др. волокнами, клеточными элементами.

Клеточный пул на разных фазах формирования бляшки разный. В зрелой бляшке преобладают гладкомышечные клетки, меньше фибробластов, иммунокомпетентных клеток.

Интимальная поверхность бляшки (фиброзный купол - “шапка”) испытывает динамические пульсирующие напряжения от воздействия потока крови. В этих условиях ее соединительнотканная оболочка быстро стареет и нуждается в постоянном обновлении за счет пролиферативного пула клеток, что в организованной оболочке представляется довольно сложным. Свою “лепту” вносит отнюдь не инертный материал липидного пятна.

Эндотелиоцитам на такой подложке “неуютно”, и все время существует высокий риск деэндотелизации.

Возникающие в постоянно реконструируемой бляшке внутренние напряжения вместе с совокупностью отмеченных и других возможных факторов - реальная основа ее дестабилизации. Ее последствия - деэндотелизация и разрыв фиброзного купола с освобождением в кровоток содержимого ядра и микроэмболизацией, развитие тромботических процессов на интимальной поверхности

Нестабильность бляшки.

Роль макрофагов



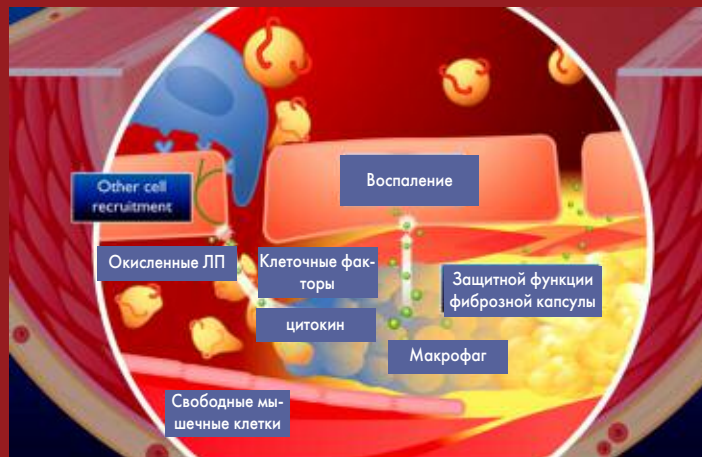
Важнейшие факторы неустойчивости бляшки:

- Продолжающееся накопление ЛП;
- Хроническое воспаление в бляшке;
- Истончение фиброзной капсулы;
- Тромбообразование.

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/03_Role_of_macrophages.zip

Нестабильность бляшки.

Ключевая роль макрофагов в сосудистом воспалении



- Выделение провоспалительных цитокинов.
- Выделение тканевого фактора, ведущее к дальнейшему увеличению количества клеток.
- Снижение защитной функции фиброзной капсулы.

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/03_Role_of_macrophages.zip

поврежденной бляшки с тромбозами, исходом в некроз кровоснабжаемых тканей.

В благоприятных условиях разрушившаяся и освободившаяся, полностью или частично, от липидного ядра бляшка заживает через механизмы воспаления. Но и здесь поджидают неприятности – такая бляшка, во-первых, становится более уязвимой для описанных процессов, во-вторых – часто кальцифицируется, при эндофитном росте существенно ограничивая просвет сосуда вплоть до полной облитерации.

Клетки гладкой мускулатуры играют ключевую роль в образовании фиброзной бляшки и ее стабильности, однако меньше известно об их роли в инициации и прогрессии атеросклероза. Клетки гладкой мускулатуры играют важное значение в раннем атерогенезе.

Doran AC, Meller N, McNamara CI Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.- 2008.-Vol. 28.-P.812.

Атеросклероз - все новые бляшки, каждую из которых потенциально ожидает описанная участь. При всей возможной фатальности неблагоприятного исхода подавляющее большинство бляшек проходят описанный цикл бессимптомно.

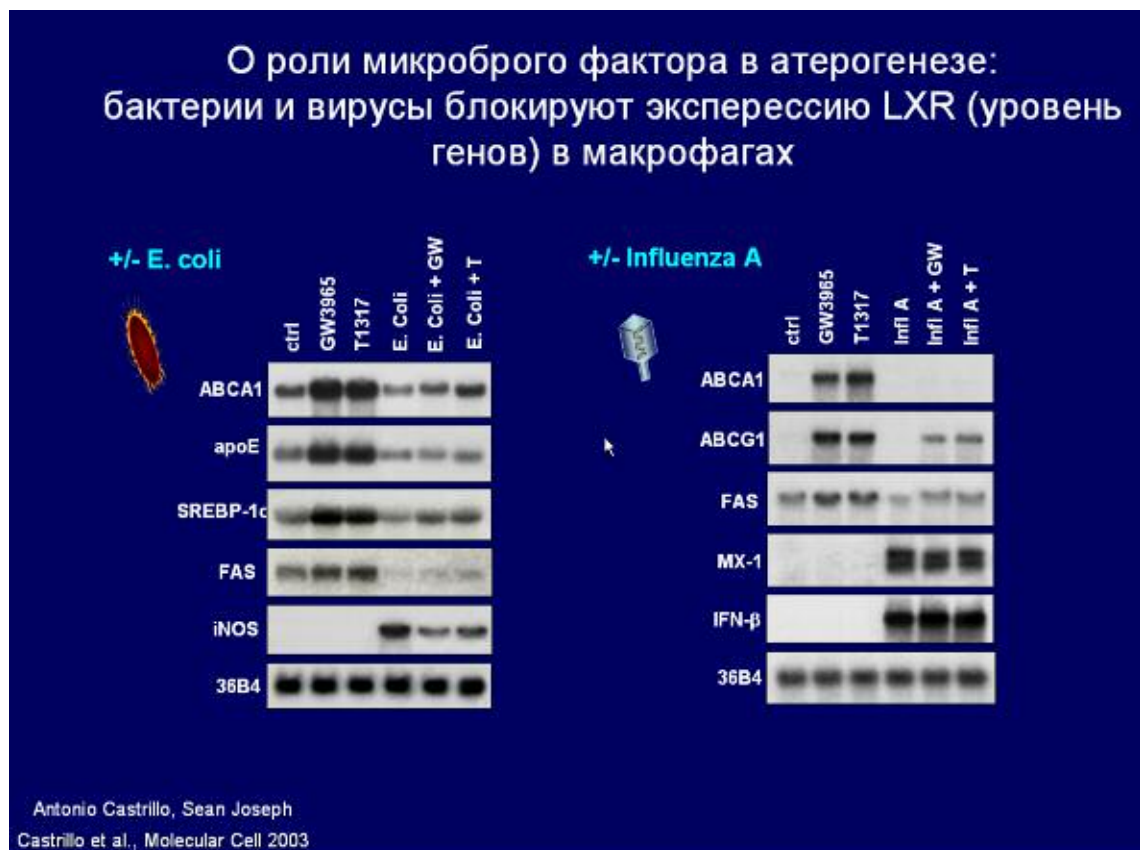
Если атеросклероз – рождение новых и драматичный жизненный цикл каждой бляшки с опасностью катастрофических последствий разрушения, становится очевидной роль в его исходах качества воспалительного процесса.

Для долгой качественной жизни воспаление на уровне бляшек должно быть стабилизирующим, при обязательном участии других компенсаторных механизмов.

Атеротромбоз

Атеротромбоз – один из наиболее тяжелых вариантов атеросклероза. Его причина – в разрушении эндотелиальной части (покрышки) атеросклеротических бляшек, когда их оголяющиеся (раневые) поверхности обязательно будут покрываться тромбами.

Факторов, определяющих разрыв бляшки и его последствия, много. Наиболее важные среди них – локализация, размер, возраст, состояние



происходящих в бляшках по механизмам воспаления процессов самообновления.

Клиническое значение атеротромбоз приобретает, когда тромбообразование, естественное и необходимое в заживлении оголившейся бляшки, по каким-либо причинам нарушается и образующиеся тромбы утрачивают частично или полностью заместительную на время реэндотелизации бляшки функцию с вытекающими последствиями.

Факторы и механизмы атеротромбоза

- Генотип
- Тип дислипидемии
- Нарушения кроветворения (тромбоцитопатии)
- Нарушения системы свертывания крови
- Нарушения иммунитета
- Др. факторы

Фенотип

- Вирусная инфекция
- Микробная инфекция
- Интоксикации эндо- и экзогенные немикробной природы
- Др. факторы (старание врачей – модификация генотипических факторов!)

Механизмы

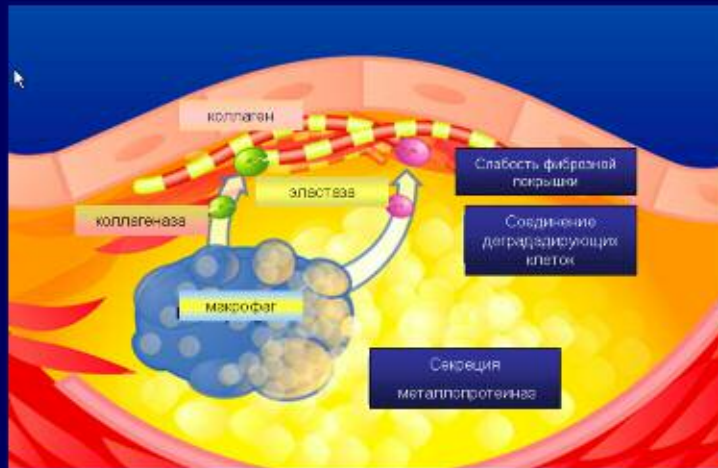
- Осложнения заживления разрушенной бляшки
- Системный характер процесса

Закрытие оголенной (раневой) поверхности бляшки тромбом представляет собой аварийную фазу ее заживления. Через пристеночный тромб организуется иммиграция сюда из крови клеток воспаления, где они дифференцируются в зрелые формы, обеспечивающие формирование новой покрышки. В благоприятных случаях на месте тромба формируется такой же, как и в первичной атеросклеротической бляшке, покрывающийся эндотелием соединительнотканый рубец с отмеченной возможностью последующей кальцификации.

В тромботических процессах важную роль играют тромбоциты, их гликопротеиновые рецепторы, принадлежащие к надсемейству интегринов адгезирующих рецепторов. Они присутствуют на поверхности тромбоцитов во время их активации и тромбообразования. Один из естественных активных участников в этом процессе - фибриноген. Получается, при атеротромбозе фибриноген не только и не столько маркер нарушений системы свертывания крови, сколько маркер активности восстановительных процессов.

Нестабильность бляшки.

Ключевая роль макрофагов в разрушении фиброзной капсулы

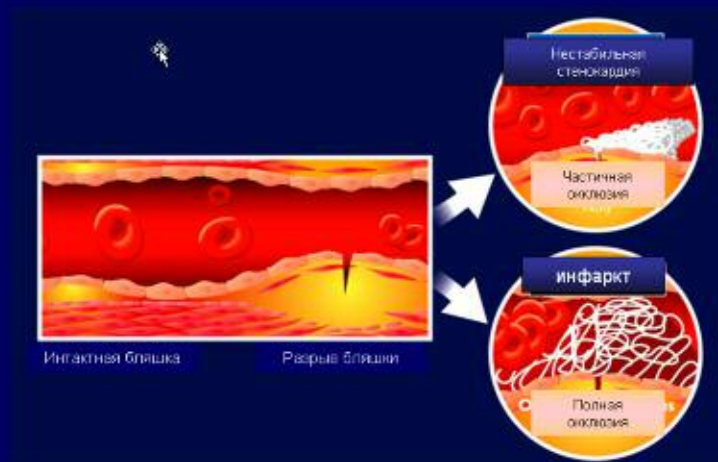


Макрофаги ослабляют фиброзную капсулу выделяя металлопротеазы. Это приводит к:

- Разрушению фиброзной капсулы возле липидного ядра;
- Разрушению соединительной ткани вне липидного ядра.

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/03_Role_of_macrophages.zip

Разрушение бляшки



- Разрыв бляшки приводит к тромбозу. Окклюзия может быть
 - частичной (например, пристеночный тромб, содержащий много фибрина и ТЦ) и привести к нестабильной стенокардии. Частичная окклюзия чревата эмболизацией.
 - полной, что является причиной инфаркта (тромб, богатый тромбином).

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/03_Role_of_macrophages.zip

У многих умерших в старческом возрасте без клинических проявлений атеросклероза, обращали внимание, могут находить зарубцевавшиеся или находящиеся на разных этапах заживления после оголения разрушенной поверхности бляшки, в том числе на этапе покрытия тромбом. Наиболее обширные поля атеротромбоза определяются в аорте и других магистральных артериях.

Атеротромбоз, как и атеросклероз, для клинической манифестации требует выполнения ряда условий. Часть из них, что и при атеросклерозе. Другие связаны с особенностями атеротромбоза.

Присоединение микробной инфекции (например, хламидии, хеликобактер), др. модифицирующие факторы с высокой вероятностью обуславливают нарушения в восстановительных процессах разрушившихся бляшек, равно как и стимулируют прогрессирование атеросклероза.

Наиболее частый вариант осложненного атеротромбоза - низкая адгезия формирующегося тромба к поврежденной сосудистой стенке, рыхлые тромботические образования со способностью к тромбозу и тромбозболии. Получается, при атеротромбозе нужно бояться не фибринообразования, но нарушений в фибринообразовании.

Сам же уровень гиперфибриногенемии является маркером тяжести атеросклероза и должен нацеливать на контроль за качеством тромбообразования в подвергшихся разрушению бляшках.

При атеротромбозе нужно бояться не атеротромбоза, но нарушений в атеротромбозе!

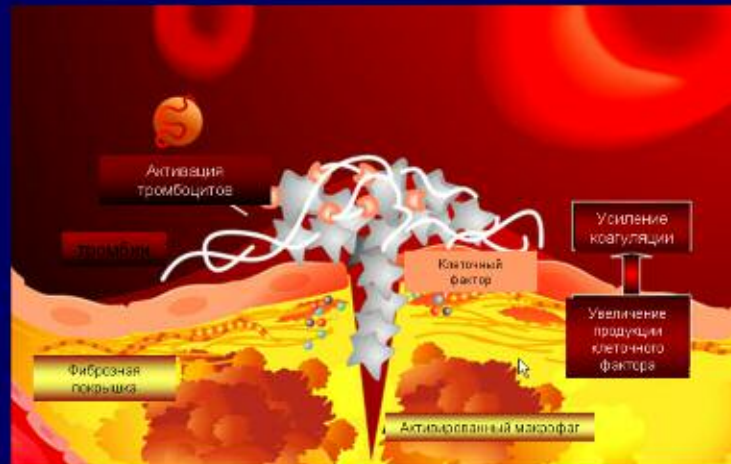
Атеросклероз и гемодинамика

С атеросклеротической бляшкой связаны локальные нарушения кровообращения, вплоть до фатальных, с исходом в инфаркт миокарда, мозговой инсульт, гангрену конечностей, внезапную смерть.

Бляшки имеют свойство увеличиваться в размерах с существенным снижением кровотока в артериях.

Большинство проблем, однако, возникает, когда бляшки фрагментируются и разрываются. Такие бляшки тромбируются, и тромбы могут прекращать кровоток местно или, через эмболию, в других частях тела. На чем стоит акцентировать внимание – большинство клинически “немых” бляшек псевдонемые.

Образование тромба. Макрофаги выделяют факторы свертывания

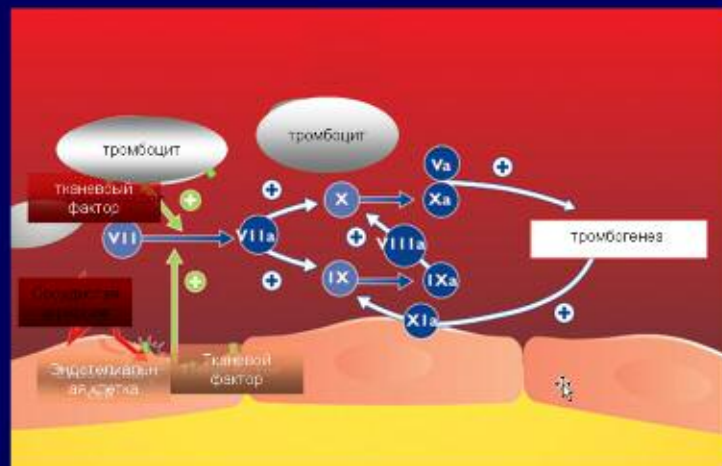


Выделенные активированными макрофагами тканевые факторы вызывают:

- Дальнейшее накопление клеток (моноциты и ТЦ);
- Увеличение свертываемости, что способствует тромбозу;
- Увеличивают предрасположенность к разрыву бляшки.

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/03_Role_of_macrophages.zip

Тканевой фактор: начало свертывания и тромбогенеза



- Тканевой фактор инициирует свертывание, результатом чего является формирование тромба.

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/03_Role_of_macrophages.zip

Есть и другая сторона нарушений кровообращения при атеросклерозе – это когда бляшки в бассейне структур, например, регулирующих артериальное давление, не имеет значения, на уровне мозга, почек, надпочечников ...

Последствие здесь, в дополнение к описанным, – синдром артериальной гипертензии, кстати, стоящий отдельной главой в нашей книге.

Циклический характер атеросклероза

Атеросклероз – хроническое воспаление с волновыми новыми отложениями холестерина в стенке сосудов, формированием новых бляшек, их повреждением и неизбежными за этим восстановительными процессами, завершенными и не очень.

Но и в отдельно взятой бляшке воспаление более чем часто носит волновой характер, которое суть именно хроническое. Каждая дестабилизация - потребность в восстановительных процессах, реализуемых исключительно механизмами воспаления.

Хорошо известное сезонное обострение клинических проявлений атеросклероза, например, коронарного синдрома, не результат ли его воспалительной природы?

Овладение циклическим характером течения атеросклероза является основой более рационального ведения пациента.

Атеросклеротическое “ядро”

Ядро – соль, самые важные определяющие события. Коль вся «каша» при атеросклерозе «заваривается» нарушениями холестеринового обмена, речь в первую очередь идет о гиперлиппротеинемиях в генетически и фенотипически детерминированных вариантах.

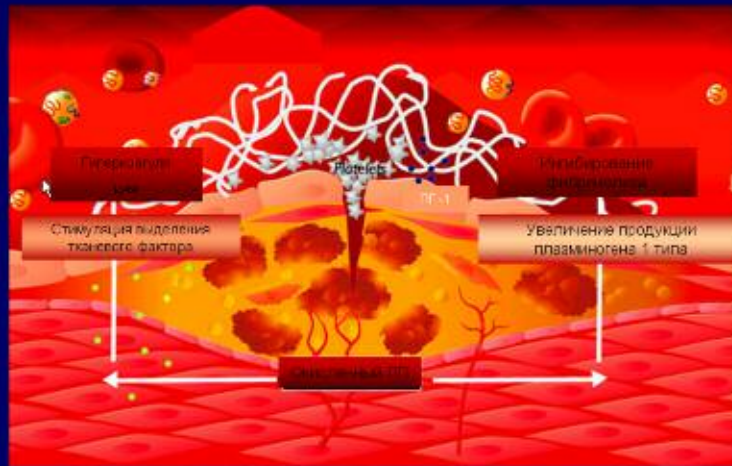
Из выделяемых принятой в 1970 г. ВОЗ классификацией Д. Фредриксона пяти гипов наибольшее клиническое значение имеют II и IV.

Тип II наблюдается примерно у 1/3 лиц с клинически манифестированным атеросклерозом и проявляется усиленным синтезом и сниженным распадом бета-липопротеинов, тип IV – у 2/3 и связан с нарушением обмена эндогенных триглицеридов.

Типы I, III и V редкие и обусловлены, соответственно, дефицитом липопротеиновой липазы, аномальным липопротеином и замедлением асимилиции эндогенных и экзогенных триглицеридов.

Клиническая классификация условно выделяет первичные (генетически детерминированные) и вторичные (фенотипические) гиперлипо-

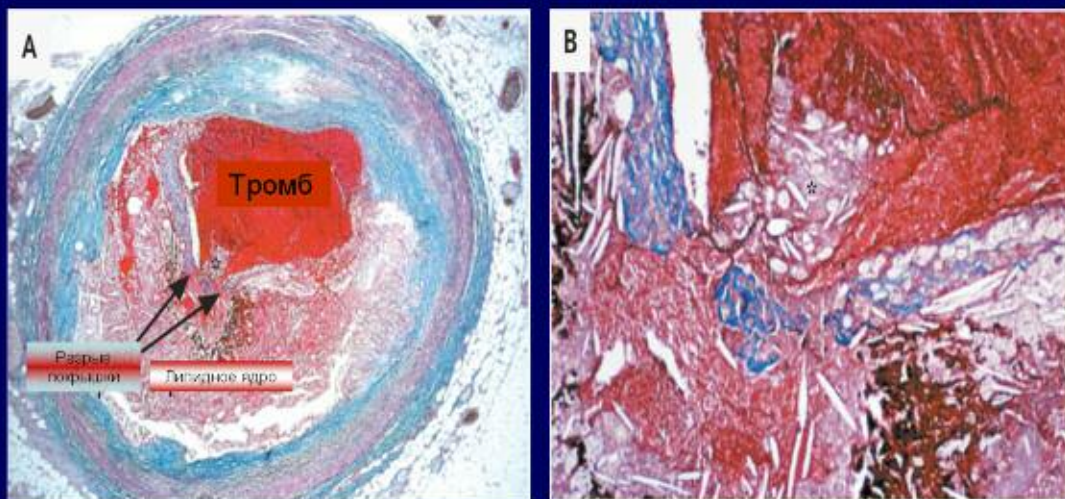
Окисленные липопротеины низкой плотности и тромбогенез



- Окисленные ЛПНП активируют макрофаги чем стимулируют выделение тканевого фактора и способствуют образованию ингибитора активации плазминогена (1 типа)
- Конечным результатом является гиперкоагуляция возле бляшки, что играет главную роль в образовании тромба при её разрыве

www.athero.org/slidelibrary/fruchart/database/presentations/03_Role_of_macrophages.zip

Морфология артерий при атеротромбозе



протеинемии.

Первичные – поли- (обычные) и моногенные (семейные). Причем подавляющими именно являются полигенные, наследуемые не какой-либо локальной генетической аномалией, но изменениями каждый раз разной совокупности генов. Что касается моногенных, они встречаются не чаще чем в 15% случаев и наследуются по аутосомно-доминантному или рецессивному механизму. Различают семейную гиперхолестеринемию, семейную комбинированную гиперлипидемию, семейную эндогенную гипертриглицеридемию, дисбеталипопротеинемию, семейную хиломикронемию.

Вторичные развиваются при многих патологических состояниях, нарушениях обмена веществ и воспалительных процессах в первую очередь. Классификация на первичные и вторичные условна, так как всегда или почти всегда имеет место сочетание гено- и фенотипических факторов.

Роль вирусной инфекции в атеросклеротическом воспалении

Главной мишенью при вирусных заболеваниях являются стволовые и полипотентные клетки из системы соединительной ткани, которые формируют и пролиферативный пул атеросклеротических бляшек.

Наиболее показательны в этом отношении такие заболевания, как вирусный гепатит С, В, СПИД, верифицированные вирусной этиологии формы лейкоза.

С таким же успехом эти клетки прямо или опосредованно модифицируют вирус герпеса, цитомегаловирус, др.

“Инфицированная” стволовая клетка порождает себе подобные клоны “инфицированных” клеток.

“Мягким” нарушением функций системы стволовых клеток могут быть “дефектные” зрелые клеточные формы, формирующие пролиферативный пул воспалительного процесса, в том числе в атеросклеротических бляшках, и т.д. Так закладываются основы хронического, воспалительной природы, атеросклероза.

Какой клон, каким вирусом “инфицирован”, как это отражается на функциях порождаемого им пролиферативного пула клеток атеросклеротической бляшки, зависит от многих факторов, прежде всего от свойств самого вируса.

Важно понимать, что формирование клеточных пулов разных атеросклеротических бляшек может происходить из разных клонов, и каждая

из них несет “печать” своего клона.

Новый клон привносит свою лепту на этапе ремоделирования бляшки, в том числе по следам разрушения.

Вирусное “инфицирование” не ограничивается стволовой клеткой крови и ее производными, в том числе активно пролиферирующими непосредственно в атеросклеротической бляшке (ее фиброзной капсуле), но распространяется на гладкомышечные и эндотелиальные клетки.

Получается, не проходит моноэтиологическая вирусная теория атеросклероза. С данным вирусом возможно именно данное обострение, которое в цепи причинно-следственных отношений может затеряться на годы, если не навсегда.

Место микробного фактора в атеросклеротическом воспалении

В атероматозных повреждениях артерий, равно как и других тканях, находят разные микробы, наиболее часто стрептококк, стафилококк, *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*.

При том что повышенный титр антител к этим организмам используют даже как предвестник осложнений атеросклеротического процесса, прямого доказательства, что они вызывают атеросклеротические повреждения, нет.

Тем не менее, присоединение микробной инфекции утяжеляет атеросклероз.

С нею связаны серьезные метаболические и иммунные нарушения, с которыми вполне ожидаемы осложнения лежащего в его основе воспаления.

Эрозированная поверхность разрушившейся бляшки может быть “хорошим” местом для присоединения инфекции и стать причиной не просто атеротромбоза, но тромбозмболических осложнений.

Интересный момент - метаболизирование ЛПНП и микробов моноцитами осуществляется через фагоцитоз. Это означает, например, что “нагруженные” ЛПНП “проблемные” моноциты не в состоянии решить проблему микробов, равно как фагоцитировавшие микробы моноциты не очень способны к фагоцитированию и последующему метаболизированию ЛПНП.

“Проблемные” моноциты крови → “проблемные” макрофаги, “про-

блемные” макрофаги в атеросклеротических бляшках→серьезные проблемы с обновлением бляшек – благодать для атеротромбоза и присоединения в местах тромбообразования микробной инфекции.

С другой стороны, присоединение микробной инфекции означает высокую вероятность образования “химерных” иммунных комплексов, одновременно, с ЛПНП и фрагментами микробов. Иммунопатологический процесс обеспечен на все сто.

Микробная инфекция нередко означает глобальные нарушения системы свертывания и, в терминах атеросклероза, высокую вероятность осложненного атеротромбоза.

Помним – нет другого пути заживления деэндотелизированной бляшки, как через пристеночный тромбоз.

Тему следует рассматривать шире, так как и другая, например, грибковая, инфекция предусматривает развитие воспаления, что не может не отразиться на атеросклеротическом процессе.

«Ятрогенный» атеросклероз

Ятрогенных причин резкого изменения в течении атеросклероза хватает. Необъятное не объять, посему – отдельные мазки. Достойный пример – нарушающие иммунологический гомеостаз, и воспаление тоже, прививки.

Другие примеры – недолеченные воспалительные заболевания, внутрибольничная инфекция, злоупотребление (можно так говорить?) полипрагмазией, любовью к капельницам, модными вмешательствами по очень специфическим показаниям.

Плата за ятрогению бывает слишком высока. Поэтому стоит задумываться каждый раз, принимая решения о вмешательствах, еще лучше – принимая решения о принятии решений ... о вмешательствах.

Роль “малого” параметра

При том что атеросклероз судьба и его не избежать никому, договорились, до клинических проявлений дело доходит далеко не всегда.

С одной стороны, играют роль высокие компенсаторные возможности нашего организма. С другой – для клинической манифестации атеросклероза необходимы не просто гено- и фенотипическая предрасположенность, но и благоприятные, если можно так выразиться, условия для их реализации, равно как и нарушения системных механизмов лежащего в его основе воспалительного процесса.

Генотип, фенотипические факторы, взаимодействие со средой не в пользу здоровью. Накапливающиеся нарушения в регуляторных системах, иммунном гомеостазе, все вместе приближает, создает условия, при которых поворот в судьбе, манифестирование атеросклеротического воспаления становится неотвратимым.

Все внешне стабильно, но жизнь, отягощенная суперпозицией этих факторов, как на пороховой бочке. Неустойчивое равновесие – и любой “малый” параметр “взрывает” ситуацию. Этот параметр – физический и эмоциональный дистресс. Как результат, при кажущемся благополучии – или сосудистые катастрофы, на любом уровне, или даже внезапная смерть.

Одна из частых причин катастроф – дестабилизация атеросклеротической бляшки в жизненно важном сосудистом бассейне с нарушенными восстановительными процессами.

Дестабилизация бляшки – обычно дело привычное. Факторы, рассмотренные выше, рано или поздно имеют следствием разрушение ее “шапки”. Но в благоприятных условиях организованный пристеночный тромб решает локальные задачи: раневая поверхность на месте изъязвившейся бляшки надежно ограждена от кровотока временной заплатой, через заплату организовываются локально механизмы заживления, диаметр просвета сосуда на месте разрушенной бляшки даже больше, чем до разрушения, а потому кровоток и кровоснабжение эффективнее. И дестабилизация, и клиники нет.

Если же “патологический” тромб, атеротромбоз, присоединение инфекции, “проблемные” клетки-предшественницы, в общем, нарушения в механизмах воспаления, клинически манифестирующей дестабилизации не миновать. Тяжелее атеросклероз – больше роль “малого” параметра, неотвратимее “малый параметр”.

Получается, что о судьбе атеросклероза беспокоиться стоит. И как можно ранее, когда критическая масса отяжеляющих факторов еще не накопилась.

Атеросклероз и другие заболевания воспалительной природы

Если речь касается острых заболеваний, могут оказывать возмущающее влияние на атеросклероз. Могут, однако, обусловить более быстрое и качественное разрешение воспалительного процесса в отдельно взятых бляшках. Все определяется конкретными обстоятельствами.

Если речь о хронических заболеваниях – в их основе всегда нарушения воспаления, наиболее часто его иммунных механизмов, и потому более глубокие нарушения в атеросклеротическом процессе.

На серьезные размышления наталкивают системные заболевания соединительной ткани, при которых пациенты вынуждены систематически прибегать к использованию противовоспалительных препаратов и когда при всей серьезности конкретного системного заболевания клинические проявления атеросклероза в большинстве своём более гладкие.

Две стороны медали

«Противопоставление патологического физиологическому, как и противопоставление здоровья болезни ... не выдерживает критики, и только во время болезни можно познать всю полноту и весь диапазон физиологических реакций, – писал И.В. Давыдовский. – Все естественно возникающие заболевания, будучи формально “нарушениями” адаптации ... по своей биологической сущности, являются приспособительными ... с самого начала ...»

Как понять И.В. Давыдовского в приложении к атеросклерозу, который в терминах воспаления также является “...компенсаторно-приспособительной реакцией целостного организма”?

Понять так, что все, что есть в атеросклерозе, с самых первых липидных отложений, как две стороны медали. И проявления патологического процесса, и адаптационных реакций, неделимых.

Курица или яйцо?

Нарушения обмена липопротеинов или воспаление? Если атеросклероз - воспаление, в чем сегодня убежден ученый мир, проблема первичности нарушений обмена липопротеинов и порожденных ими реакций, вкладывающихся в стандартную схему воспаления, не более чем притча о курице и яйце. Это двуединая неделимая проблема с вытекающими клиническими задачами.

Системное заболевание

Собрав изложенное в предыдущих пунктах, приходим к выводу, что атеросклероз – системное заболевание не только по объему поражений, но и вовлеченным в его реализацию структурам и явлениям.

В механизмах атеросклероза и нарушения обмена веществ, и воспа-

ление ... и многие другие явления.

Во всех этих явлениях, на всех их этапах и уровнях задействована регуляция в ее гуморальном, нервном и психическом измерениях.

Это первый серьезный намек, почему при атеросклерозе также эффективны группы лекарственных препаратов, которые используются в лечении артериальной гипертензии. Равно как и на оборот.

Артериальная гипертензия

При первичной артериальной гипертензии нарушения регуляции, как источник высокого артериального давления, считаются первичными.

При вторичной артериальной гипертензии нарушения регуляции, без которых повышение артериального давления невозможно, вторичные. Это обязательно патологические процессы в системах, контролирующих артериальное давление, и в зависимости от того, какое заболевание, или, более верно, на уровне какой системы контроля артериального давления, те модальности в механизмы и клиническую картину артериальной гипертензии будут привноситься.

Но первичная артериальная гипертензия, договорились, имеет свою природу, и в материальном объекте, которым и есть организм человека, она не может быть эфемерной, не привязанной к конкретному субстрату, функциональному или морфологическому. С теми, однако, замечаниями, что функциональный субстрат всегда временный, и при развитии заболевания «организуется», другими словами, структурируется.

С другой стороны, надо еще разобраться с функциональным субстратом, такой ли он на самом деле. Все больше убеждаемся, что функциональный он до поры до времени, пока не овладеваем новыми методами диагностики. Так, с развитием методов визуализации и значительным расширением их разрешающей способности все чаще «ларчик раскрывается», и причины первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии материализуются конкретным субстратом, в конкретном месте и конкретных размеров.

Какая бы артериальная гипертензия не была, вторичная или первичная, в ней всегда присутствуют зримо в тех или иных вариантах нарушения регуляции. Без их идентификации и понимания не просто и с клиникой артериальной гипертензии, равно как и без идентификации и понимания факторов, контролирующих артериальное давление.

Факторы, определяющие артериальное давление

К гемодинамическим факторам, определяющим уровень артериального давления, относятся сердечный выброс и сосудистое сопротивление.

Систолическое артериальное давление (САД) есть результат и мера оценки силы прокачивания крови сердцем (давление выброса) по крупным артериям, диастолическое артериальное давление (ДАД) - силы сопротивления крупных артерий (сосудистое сопротивление) потоку крови. Артериальное давление измеряется в миллиметрах ртутного столба (мм рт. ст.). Запись АД 120/80 мм рт. ст. означает, что САД равно 120 мм рт. ст., а ДАД - 80 мм рт. ст.

Сосудистое сопротивление в аорте и артериях эластического типа обеспечивается за счет вязко-упругих свойств их стенок, а в артериях мышечного типа – за счет мышечного тонуса. С возрастом сосудистое сопротивление повышается из-за уплотнения стенок аорты и крупных артерий эластического типа.

Нейрогуморальная регуляция артериального давления по А. Гайтону сосредоточена в двух основных системах: кратковременного действия (адаптационная, пропорциональная) и длительного действия (интегральная).

Система кратковременного действия

Система кратковременного действия представлена двумя основными контурами биологической обратной связи:

- барорецепторы крупных артерий и центры головного мозга и симпатические нервы и резистивные сосуды, емкостные сосуды, сердце и изменение артериального давления,
- почечный (плазменный) эндокринный контур (юктагломерулярный аппарат) и ангиотензин II и резистивные сосуды и изменение артериального давления.

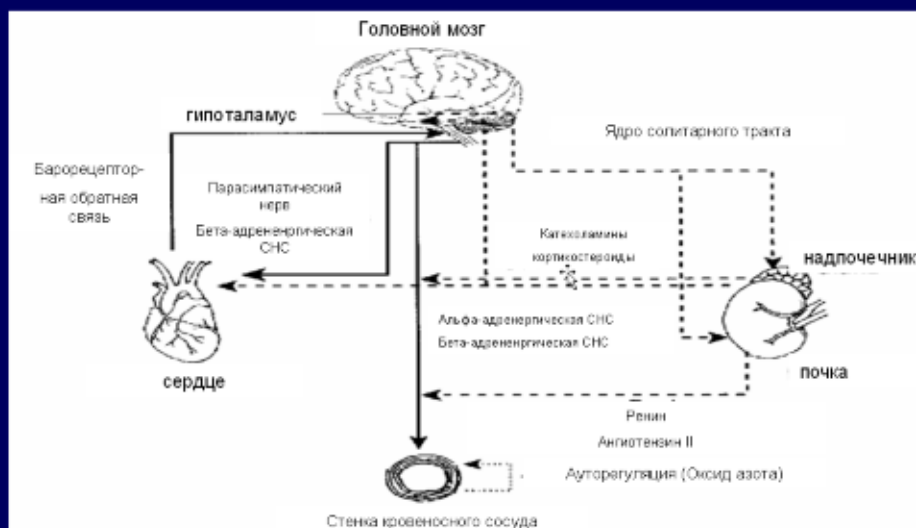
Барорецепторные рефлексy достигают максимума через 10-30 секунд после начала воздействия и отвечают за изменения артериального давления в диапазоне 100 – 125 мм рт. ст.

Почечный эндокринный контур представлен юктагломерулярным аппаратом (ренин, эритропоэтин), интерстициальными клетками мозгового вещества и нефроцитами собирательных трубок (простагландины),

Основные системы регуляции АД

Системы	
Прессорная	Депрессорная
Симпатоадреналовая система Ренин-ангиотензин-альдостероновая система Антидиуретический гормон Прессорные простагландины (тромбоксан A_2 , простагландин $F_{2\alpha}$) Эндотелины	Барорецепторы синусов аорты Каллкреин-кининовая система Депрессорные простагландины (A , D , E_2 , простагландин J_2) Предсердный натрийуретический пептид Эндотелийзависимый фактор релаксации Допамиnergическая депрессорная система

Главная физиологическая система регуляции артериального давления



Пунктирная линия отражает локальную клеточную ауторегуляцию; сплошной линией изображено нервное воздействие, пунктиром обозначено нейроэндокринное влияние; СНС – симпатическая нервная система

калликреин-кининовой системой, клетками APUD-системы (серотонин).

Ренин в норме на 80% находится в неактивном состоянии (проренин). Активизация проренина осуществляется почечным калликреином. В результате взаимодействия ренина с плазменным белком α_2 -глобулином (тетрадекапептид - субстрат ренина, ангиотензиноген) образуется ангиотензин I (декапептид), который под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) превращается в ангиотензин II. АПФ находится также в адвентиции крупных сосудов.

Ангиотензин II через AT_1 -рецепторы опосредует следующие физиологические эффекты:

- вазоконстрикция,
- стимуляция синтеза и секреции альдостерона,
- реабсорбция натрия в почечных канальцах,
- гипертрофия кардиомиоцитов,
- пролиферация гладкомышечных клеток сосудов,
- усиление периферического действия норадреналина,
- усиление активности центральных звеньев симпатoadреналовой системы,
- усиление высвобождения вазопрессина,
- снижение почечного кровотока,
- торможение секреции ренина.

AT_1 -рецепторы на мембранах гепатоцитов и клеток юкстагломерулярного аппарата почек опосредуют механизмы обратной отрицательной связи в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе.

Ангиотензин II через AT_2 -рецепторы опосредует следующие физиологические эффекты:

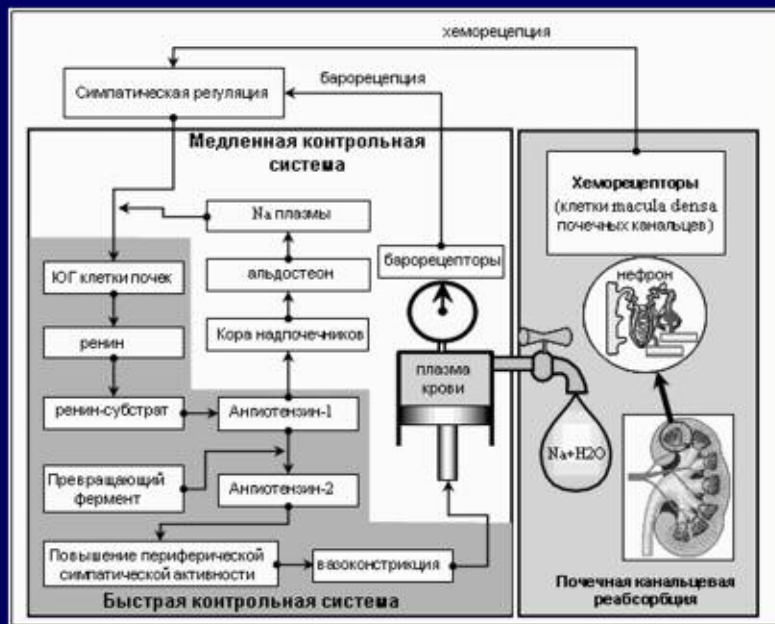
- стимуляция апоптоза,
- антипролиферативный эффект,
- дифференцировка и развитие эмбриональных тканей,
- снижение пролиферации клеток эндотелия,
- вазодилатация.

Почечный эндокринный контур проявляет активность в диапазоне 100 – 65 мм рт. ст. и включается при острой гипотензии.

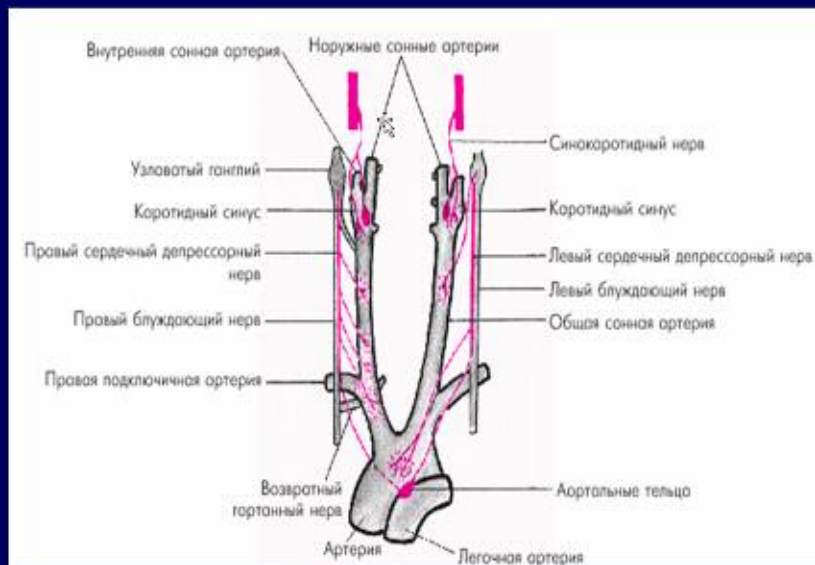
Система длительного действия

Система длительного действия представлена следующим контуром биологической обратной связи: цепь почки \Rightarrow кора надпочечников

Гуморальное звено контроля артериального давления



Баро- и хеморецепторы аорты и каротидного синуса



(альдостерон) \Rightarrow консервация ионов натрия \Rightarrow жидкая среда организма.

Депрессорные механизмы, сосредоточенные в мозговом слое почек и стенках резистивных сосудов.

Помимо циркулирующей в крови (эндокринной системы) имеются местные системы ренин – ангиотензин АII, оказывающие аутокринные («на себя») и паракринные («на соседние клетки») влияния. Местные системы способны оказывать длительное воздействие на резистивные сосуды, изменяя периферическое сопротивление и диастолическое артериальное давление.

Воздействие ангиотензина II на баланс натрия и жидкой среды организма считается одной из важнейших функций в системах длительного действия и обеспечивается как его непосредственным влиянием на почечные канальцы, так и опосредованным усилением секреции альдостерона клетками клубочкового слоя коры надпочечников.

«Натрий-, гидроурез» в контроле артериального давления

В физиологических условиях при повышении артериального давления натрийурез и гидроурез возрастает. В его основе лежат изменения канальцевой реабсорбции в тубулярных сегментах почечной медуллы. Например, при повышении АД от 100 до 150 мм рт. ст. натрий-, гидроурез возрастает в целых 3 раза.

При артериальной гипертензии с повреждением внутривисочных механизмов для удаления с мочой равновеликого (со здоровыми лицами) количества натрия и воды требуется более высокое артериальное давление. Как результат, артериальная гипертензия стабилизируется с переключением внутривисочных механизмов на более высокий уровень регуляции, в силу чего и происходит задержка натрия и воды.

Ведущие механизмы артериальной гипертензии

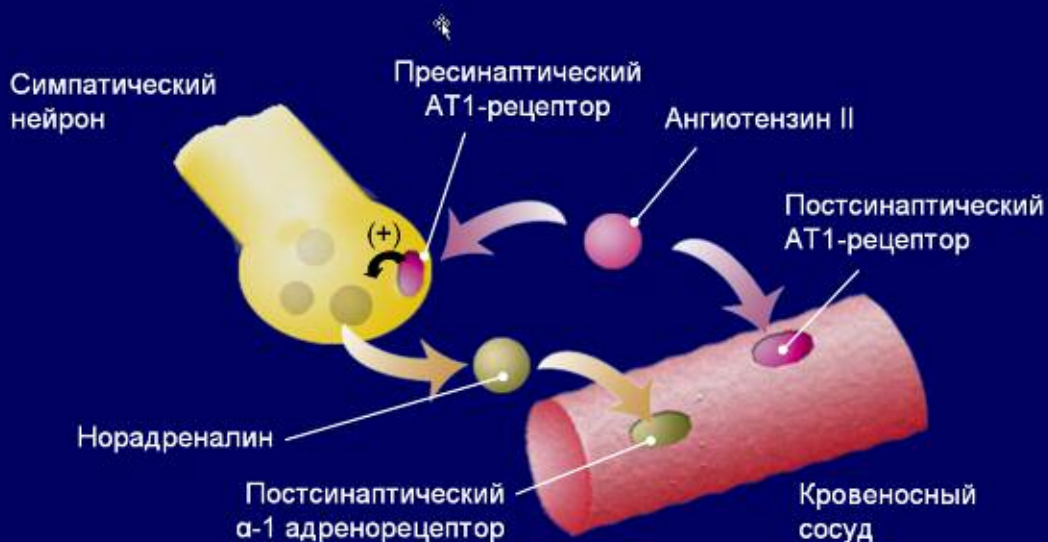
В развитии артериальной гипертензии всегда придавалось значение психосоциальному фактору с реализацией в хронический психосоматический дистресс.

Психосоматический фактор является в большинстве случаев иницирующим, и после развития артериальной гипертензии включаются (другие) механизмы самоподдержания высокого артериального давления.

Допускается, однако, что первичная артериальная гипертензия может

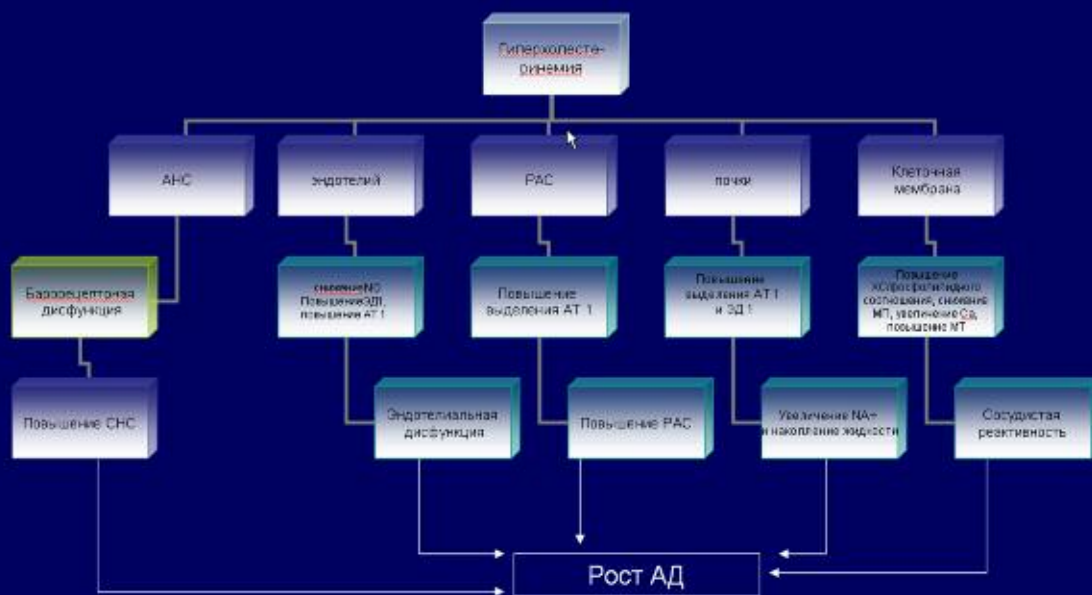
Нейроэффекторная связь в контроле артериального давления

Постсинаптические и пресинаптические эффекты ангиотензина II



Brooks DP, Ruffolo RR. *J Hypertens* 1999;17(Suppl 2):S27-S32

Гиперхолестеринемия и рост артериального давления



СНС- симпатическая нервная система, ЭД эндотелий, РАС- ренин-ангиотензиновая система, АТ –ангиотензин, NO- оксид азота, МП- мембранная проницаемость, МТ –мышечный тонус, АД – артериальное давление
www.medscape.com Br J Cardiol 2004

быть следствием и проявлением дисбаланса в различных отделах мозга с повышением центральной симпатической активности. Его причиной может стать, например, дефект синтеза норадреналина в соответствующих нейронах мозга.

Повышение активности симпатoadреналовой системы имеет следствием рост артериального давления по ряду механизмов:

- периферическая вазоконстрикция с увеличением венозного возврата крови к сердцу и ростом ударного выброса,
- увеличение частоты сердечных сокращений, которое в сочетании с возрастающим ударным объемом увеличивает минутный объем крови,
- спазм мелких артерий и атериол с увеличением периферического сопротивления за счет стимуляции расположенных в их стенке альфа-1-адренорецепторов,
- увеличение синтеза и секреции ренина в ответ на сужение сосудов почек с механизмами образования ангиотензина II и дальнейшим повышением артериального давления,
- стимуляция выделения надпочечниками альдостерона с усилением синтеза антидиуретического гормона и дальнейшей задержкой натрия и воды,
- рекрутирование из депо форменных элементов крови, активация системы свертывания и повышение вязкости крови,
- другие механизмы.

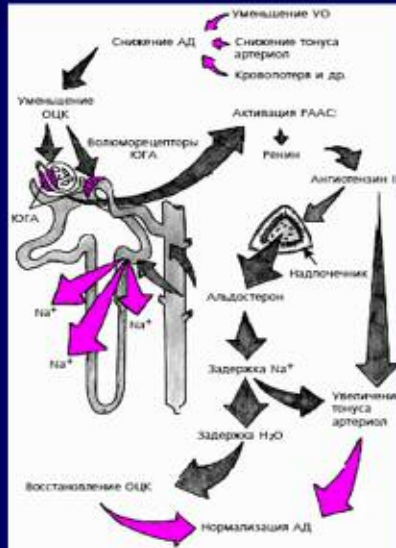
Большое значение в развитии артериальной гипертензии принадлежит местной тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Эта система имеет сродство, в первую очередь, к эндотелию, с местными дистрофическими, а значит, и воспалительными изменениями миокарда и стенок сосудов с исходом в фиброзирование и склерозирование. Все это является важным фактором не только устойчивого повышения артериального давления, но и повреждения органов-мишеней с развитием их (органной) недостаточности.

Интерлейкин-6 играет важную роль в ангиотензин II-индуцированном увеличении содержания супероксида с развитием эндотелиальной дисфункции и сосудистой гипертрофии.

Schrader LI, Kinzenbaw DA, Johnson AW et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. -2007.- Vol.27(12).-P.2576-2581.

Если мы уж коснулись эндотелия, его стойкая дисфункция на этом фоне становится дополнительным важным фактором устойчивой вазо-

Место юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГА) в контроле артериального давления



Нейрогормональная активация



Факторы риска

Депрессорное звено:

Простагландины
(PgI_2 , PGE_2 ,
простациклин)
Каллекреин-кининовая
система
(брадикинин)

Прессорное звено:

СНС (норадреналин)
РААС (ангиотензин-II,
альдостерон)
Эндотелин

Факторы риска

СНС – симпатическая нервная система,
РААС – ренин ангиотензин адреновая
система, PG - простагландин

констрикции как одного из механизмов артериальной гипертензии. Эндотелиоциты в избытке вырабатывают прессорные эндотелины, совместно с ангиотензином -II и тромбоксаном A_2 опосредующие вазоконстрикторные реакции и подавляющие депрессорные простагландины.

От эндотелия до ЦНС

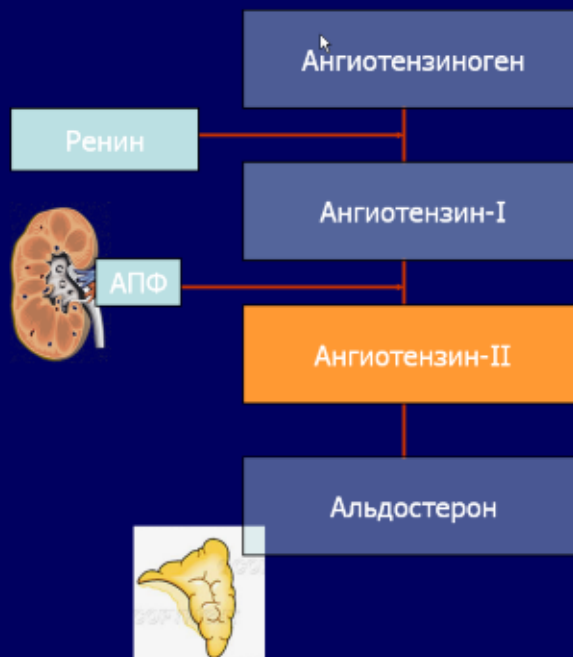
- Эндотелий - не пассивный барьер между кровью и тканями, но активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, а также участвует в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, диабете, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей и т.д.
- Действие медиаторов и нейrogормонов осуществляется через специфические рецепторы, расположенные на поверхности клеток эндотелия; ряд веществ (арахидоновая кислота, A_{23187}) воздействует на эндотелиальную клетку, минуя рецепторы, непосредственно через клеточную мембрану.

В развитии артериальной гипертензии Ю.В. Постнов и С.Н. Орлов (1987) показали значение генетически детерминированной патологии транспорта ионов через полупроницаемую мембрану с избытком накопления ионизированного кальция в цитоплазме мышечных волокон как еще одним важным компонентом периферической вазоконстрикции с повышением периферического сопротивления и диастолического артериального давления.

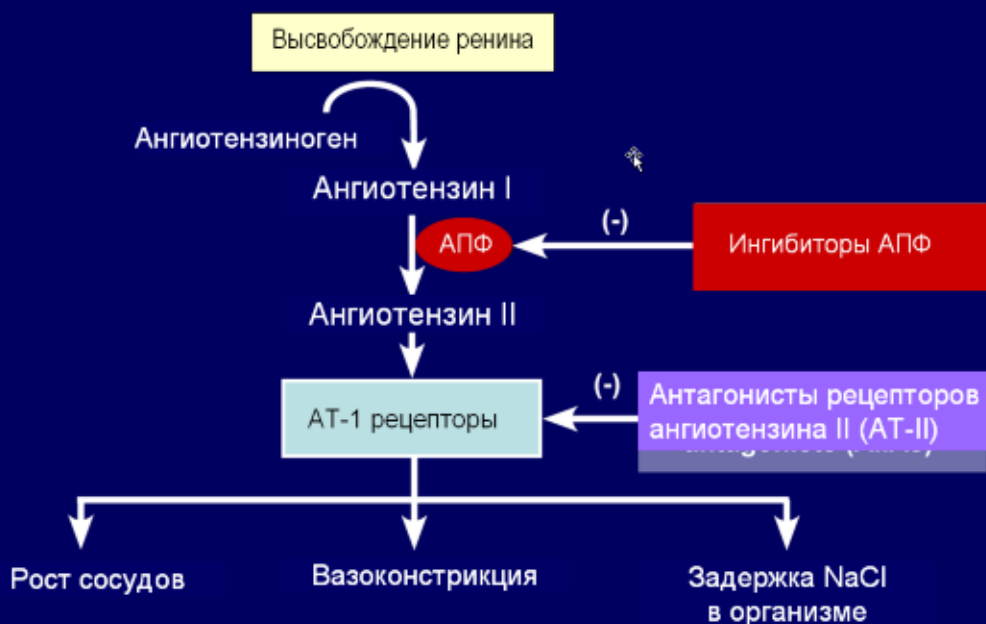
При артериальной гипертензии происходит смещение регуляции концентрации свободного кальция цитоплазмы в область более высоких значений с развитием так называемого клеточного ресетинга – функциональной адаптации клеток к кальциевой перегрузке.

Ионы кальция являются универсальным мессенджером во внутриклеточной передаче нервно-гуморальных влияний, и клетки, сохраняя функцию в условиях нарушенной мембранной регуляции кальция, начинают работать в новом режиме клеточно-гормональных отношений, названном «перенастройкой» или ресетингом клетки. Как результат, повышается активность симпатической нервной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а также инсулярного аппарата. Установочная точка (set-point) артериального давления вследствие этого смещается в сторону более высоких значений и артериаль-

Ренин ангиотензин альдостероновая система



Ренин-ангиотензиновая система (РАС)



ное давление стабилизируется на постоянно повышенном уровне. Ресеттинг системы контроля артериального давления и сосудистого тонуса происходит под воздействием гуморальных систем (эндотелин – оксид азота, ренин-ангиотензин-альдостероновая, калликреин-кининовая и др. системы).

У мужчин риск развития артериальной гипертензии, если ее имели их родители, повышен. Если артериальной гипертензией страдала мать, относительный риск развития данного заболевания составляет 1,5, если отец - 1,8, если оба родителя – 2,4 против мужчин с артериальной гипертензией, чьи родители не имели ее.

Wang N-Y et al Arch Intern Med.-2008.-Vol.168.-P.643-648.

Гипертензия становится необратимой, и за нею следует структурная перестройка с повреждением органов-мишеней (мозга, сердца, почек, надпочечников и т.д.).

Ведущие варианты повышения артериального давления

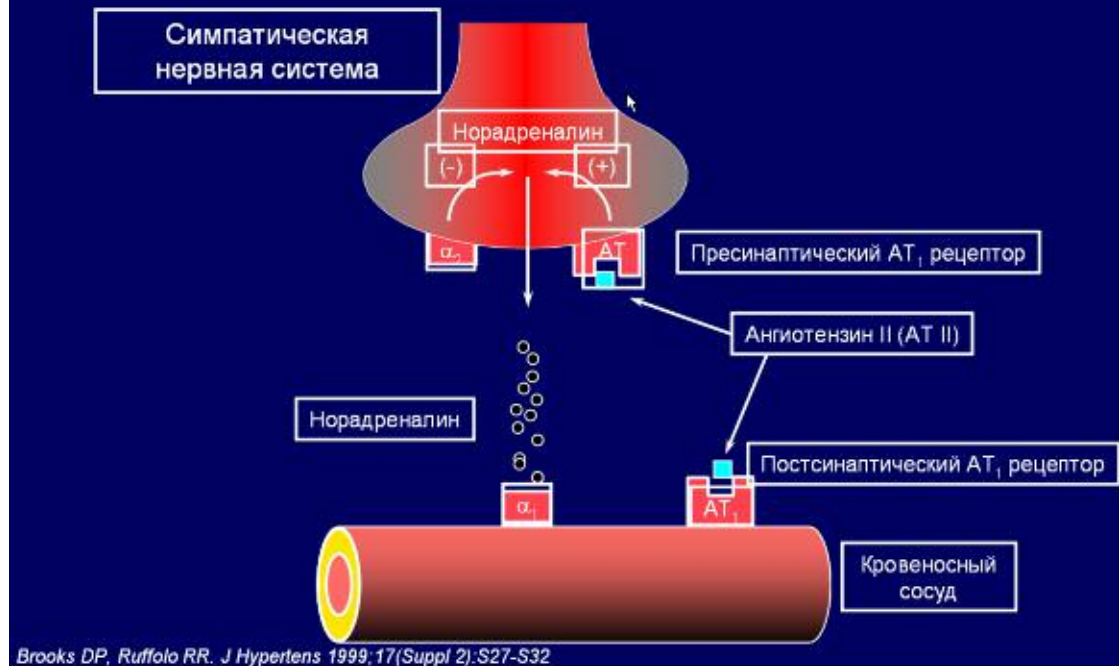
Вазоспастический вариант: активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-адреналовой систем имеет следствием повышение сердечного выброса и увеличение периферического сосудистого сопротивления. Рано развивается гипертрофия миокарда и стенок эластомышечных и мышечных артерий, повышается чувствительность к вазопрессорным факторам. Повышается систолическое и диастолическое (при более существенном росте диастолического) артериальное давление, в ранние стадии сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений. Высокая вероятность развития в ближайшем периоде острых мозговых и коронарных событий.

«Объём (натрий)»-зависимый вариант: характеризуется задержкой натрия и воды с развитием гиперволемии, увеличением притока крови к сердцу с повышением сердечного выброса и ростом периферического сосудистого сопротивления. Повышается и систолическое, и диастолическое артериальное давление, характеризуется более медленным, чем вазоспастический вариант развитием.

Гиперкинетический: по механизмам подобен вазоспастическому, однако активация депрессорных систем тормозит повышение диастолического артериального давления, и при нем больше повышено систолическое артериальное давление при одновременно высокой частоте сердечных сокращений.

Кроме того, по уровню ренина плазмы выделяют норморенинный (в 55-60% случаев) с гиперкинетическим типом кровообращения, лабиль-

Эффекты ангиотензина II



Роль циркулирующей и тканевой ренин ангиотензин альдостероновой системы



ным артериальным давлением, сердцебиениями, повышенной потливостью и красным кожным дермографизмом; гипоренинный (в 25-30% случаев) – эквивалент «объём (натрий)» зависимого варианта; гиперренинный (в 15-20% случаев) – эквивалент вазоспастического варианта с высоким диастолическим артериальным давлением.

Значение воспаления

Вовлечение в механизмы артериальной гипертензии воспалительных путей на сегодня доказано. Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, и не только, стимулируют на местном уровне провоспалительные молекулы, такие как циклооксигеназу-2, макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1, фактор некроза опухоли-альфа. Последние рекрутируют из депо синусов костного мозга колониеобразующие клетки, активируют многие формы лейкоцитов крови и тканей. Эти клетки формируют пролиферативный пул воспаления, в отягощенных условиях выступающий важным фактором соединительнотканного замещения подвергающихся дистрофии и деструкции стенок артериальных сосудов, сосудов и органоспецифичных тканей мозга, миокарда, почек, других органов-мишеней.

Атеросклероз и артериальная гипертензия

Атеросклероз, договорились, судьба, и его не миновать никому. Вопрос только, как будет протекать и какие будет иметь исходы.

Артериальная гипертензия, поэтому, в терапевтической (не педиатрической) клинике всегда развивается на фоне атеросклероза, за исключением случаев, когда не вследствие него. Но частоту этих случаев не подсчитал никто.

Пересечение рискованных и причинных факторов, в значительной мере общие механизмы, от уровня мишени – сосудистой стенки до характера участия регуляторных систем и типовых патологических, саногенетических процессов, делает комбинацию атеросклероза и артериальной гипертензии фатальной, когда риски утяжеления течения обоих состояний, появления жизнеопасных осложнений и неблагоприятных исходов резко возрастают.

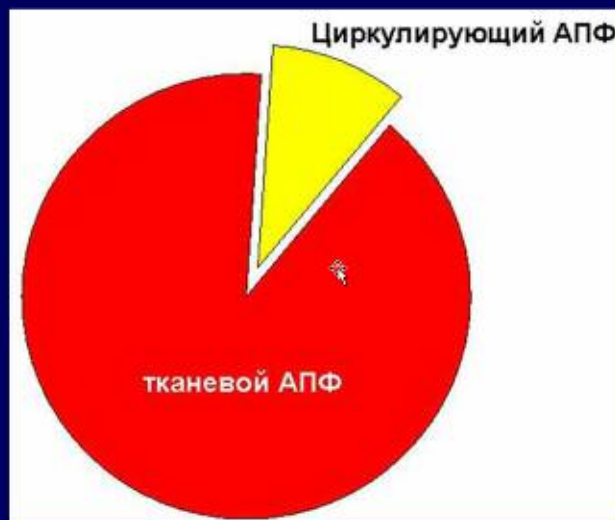
Как найдя коронарный, каротидный, любой другой клинически манифестировавший атеросклероз мы должны подумать об атеросклерозе как системном явлении, точно так же у взрослого, поставив диагноз артериальной гипертензии, мы должны обязательно подумать об атеро-

Циркулирующий и тканевой ангиотензин II



Циркулирующий ангиотензин II - плазма крови
Тканевой ангиотензин II - эндотелий сосудов центральной нервной системы, надпочечники, почки, репродуктивные органы, легкие, другие ткани

Циркулирующий и тканевой ангиотензин превращающий фермент



Циркулирующий ангиотензин превращающий фермент - плазма крови
Тканевой ангиотензин превращающий фермент - эндотелий сосудов центральной нервной системы, надпочечники, почки, репродуктивные органы, легкие, другие ткани

Уровень САД регулируется как РАС, так и СНС



РАС = ренин-ангиотензиновая система; СНС = симпатическая нервная система;
 АГ = артериальная гипертензия; ХСН = хроническая сердечная недостаточность;
 ТСПН = терминальная стадия почечной недостаточности;
 ИБС = ишемическая болезнь сердца; ГЛЖ = гипертрофия левого желудочка

по Brooks DP, Ruffolo RR. J Hypertens 1999;17(Suppl 2):S27-S32 с нашими изменениями

склерозе и начать работу с пациентом с расчета общего кардиоваскулярного риска.

Терапия статинами, об этом еще будем говорить, у многих пациентов не просто оказывает «громадье» протективных эффектов, но и снижает артериальное давление, если только у них имеет место артериальная гипертензия. Более сильно, определенно, во всех случаях, когда в артериальной гипертензии в числе других факторов повинна не к месту размещившаяся атеросклеротическая бляшка, которая, однако, подвластна действию статинов и «тает» на фоне их систематического применения. Это к тому, что причиной первичной артериальной гипертензии во многих случаях все-таки, наверное, является атеросклероз.

Атеросклероз и артериальная гипертензия – возможно и разные состояния, но в них настолько много общего, и они настолько часто комбинируются друг с другом, что просто по-другому в подходах к их лечению не может быть, как только не одной стратегии.

Атеросклероз

С диагностикой атеросклероза просто. Просто потому, что если с которого возраста его не миновать никому, гипердиагностики не будет. Диагноз можно ставить каждому взрослому, и подтверждения тому сегодня найти не проблема. Простейшие доказательства в ультразвуковом исследовании сосудов. Современные ультразвуковые камеры имеют настолько высокое разрешение, что позволяют идентифицировать в сосудах образования линейным размером до 3 мм. Например, в аорте, других крупных магистральных артериях (сонные, общие подвздошные), когда до гемодинамических нарушений и, тем более, их последствий еще далеко. Атеросклероз, договорились, заболевание системное, и бляшки, причем не в одном сосудистом бассейне, у взрослого всегда найдутся. Так называемый нормальный уровень холестерина не будет препятствием для постановки диагноза. Знаем, развивается и прогрессирует атеросклероз при любом, в том числе низком, уровне холестерина. И не только потому, что помимо понятия количества есть еще и понятие качества холестерина, но и потому, показали в предыдущем разделе, что с холестерином может быть все нормально, а вот с системами его утилизации - нет, и этого уже достаточно, чтобы атеросклероз развился.

С диагностикой атеросклероза сложно. Он - как судьба, и его не миновать никому. Но как распорядится судьба, далеко не всегда удастся предсказать. Человек может умереть от старости, обсуждали, а в аорте и артериях на секции «живого места не найти». Человек внешне может быть здоров, никакой клиники, и манифестация инсультом, инфарктом миокарда, гангреной нижней конечности ... и, если не внезапной, то ожидаемой смертью - прерванный полет. У человека может быть коронарный атеросклероз с клиникой стабильной хронической ишемической

болезни сердца (ИБС), а беда придет обширным инсультом в бассейне одной из мозговых артерий...

Атеросклероз как системное явление

Раньше с атеросклерозом было проще. Рассматривался он в рамках единой клиники внутренних болезней с характерными для нее общетерапевтическими подходами.

В свое время А.Л. Мясников предложил классификацию атеросклероза, в которой выделял два периода с тремя стадиями второго периода в его развитии. Эта классификация при всей схематичности достаточно реально отражает положение вещей в клинической манифестации атеросклероза и широко использовалась на практике. Сам автор классификации отмечал, что выделяемые им периоды и стадии характеризуют скорее степень связанных с атеросклерозом поражений органов, чем периоды и стадии его развития.

Классификация периодов и стадий атеросклероза (по А.Л. Мясникову)

I. Доклинический (скрытый) период (нервные, вазомоторные, метаболические нарушения).

II. Клинический (клинических проявлений) период:

стадия I – ишемическая (сужение сосудов, приводящее к нарушению питания и дистрофическим изменениям в соответствующих органах);

стадия II – тромбонекротическая (некрозы, мелкоочаговые или крупные (с тромбозом сосудов или без них));

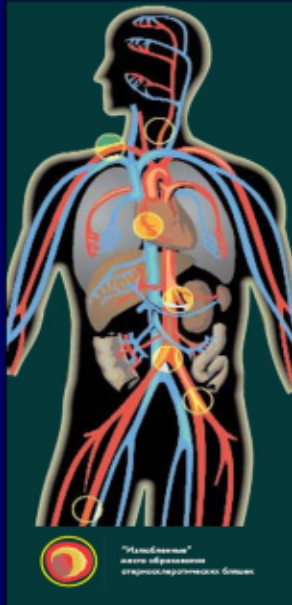
стадия III – склеротическая или фиброзная (развитие фиброзных (рубцовых) изменений в органах с атрофией их паренхимы).

Заслуживает внимания и классификация атеросклероза И.М. Ганджа, выделявшего в его течении три стадии. Она в чем-то подобна классификации А.Л. Мясникова, в чем-то отличается от нее.

Классификация стадий атеросклероза (по И.М. Ганджа)

- стадия I – нейрометаболическая (невроз, изменения липидного обмена, повышение продукции глюкокортикоидов, увеличение активности альдостерона, снижение продукции дегидроэпиандростерона, изменения функционального состояния печени, свертывающей и противосвертывающей систем крови, мукополисахаридов сосудистых стенок с повышением их проницаемости) - патологический процесс обратим, поэтому лечебно-профилактические мероприятия наиболее эффективны;
- стадия II – органическая (отложения холестерина в сосудистую стенку и развитие в ней фиброзной ткани):

Атеросклероз как единое заболевание



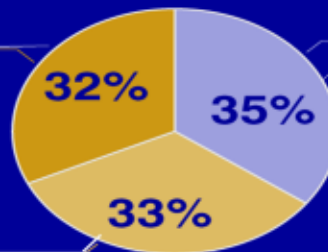
- Поражение артерий системное
- Рост бляшек повсеместно
- Преобладающие изменения в «излюбленных местах»
- Клиническая манифестация в руках «его Величества случая»
- Занимайтесь локальным атеросклерозом так, чтобы «из-за деревьев не потерять леса», чтобы видеть за локальными изменениями системное явление

Атеросклероз мультисистемное заболевание

Большинство «коронарных» пациентов имеют проблемы с проявлениями атеросклероза других локализаций

Сочетание коронарных синдромов с синдромами поражения мозговых артерий

Сочетание коронарных синдромов с синдромами поражения артерий нижних конечностей



Коронарные Синдромы в «чистом» виде

подстадия скрытых клинических проявлений (кроме невроза и нарушений липидного обмена, органические изменения сосудов), подстадия явных клинических проявлений (отчетливые признаки атеросклеротического поражения сосудов с нарушениями кровоснабжения сердца, головного мозга, почек, органов брюшной полости в виде либо преходящей ишемии, либо стойких нарушений кровоснабжения (инфаркт, инсульт, геморрагический некроз) - возможна тенденция к нормализации показателей обменных процессов, особенно липидного обмена;

- стадия III - исхода (остаточные необратимые изменения головного мозга, сердца, почек, др. органов):

подстадия компенсации (отсутствуют признаки стойкой сердечно-сосудистой недостаточности, нарушения функционального состояния почек и резко выраженного атеросклероза мозговых сосудов со старческим слабоумием), подстадия декомпенсации (преобладают проявления необратимой сердечно-сосудистой и почечной недостаточности, выраженного атеросклероза сосудов мозга с необратимым нарушением психики, др.).

Классификации важны в том отношении, что определяют атеросклероз как системное явление.

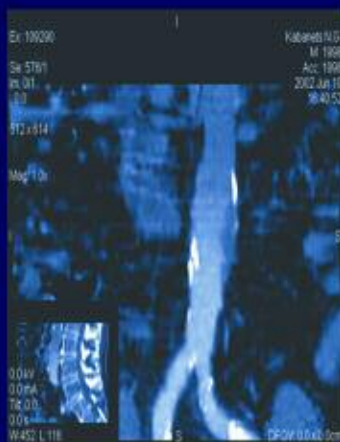
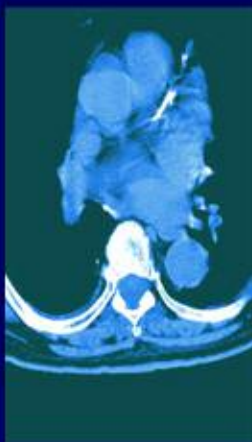
В диагностике атеросклероза важными считаются следующие моменты, каждый из которых должен быть оценен:

- объективизация наличия или отсутствия атеросклеротических изменений сосудов,
- объективизация мест локализации стенозов, оценка их степени (вплоть до окклюзии) и протяженности,
- оценка степени развития и эффективности коллатерального кровообращения в окрестности стенозов,
- оценка функционального и структурного состояния «органов-мишеней», значения в нем стенозов и коллатерального кровообращения,
- выявление факторов развития и прогрессирования атеросклероза, для планирования вмешательств по снижению их влияния вплоть, если возможно, до полного устранения,
- разработка наилучшей тактики ведения пациента, вплоть до хирургических методов лечения.

Многообразие клинических манифестаций атеросклероза

При всей системности атеросклероза в силу ряда факторов (в первую очередь гемодинамических) он имеет «сродство» (более часто поражает) к определенным сосудистым бассейнам, а неравномерный рост бляшек

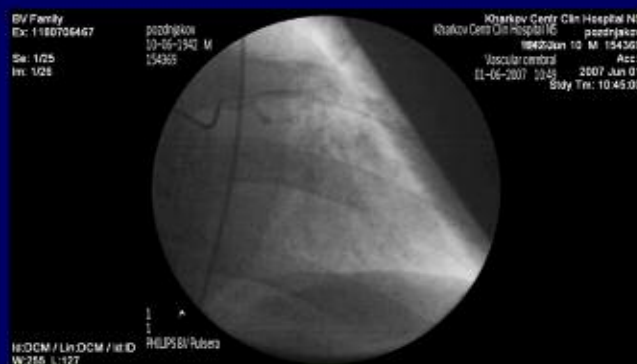
Атеросклероз - системное явление



Три, полученные методом спиральной компьютерной томографии, в последнем случае с трехмерной реконструкцией, изображения одного пациента:

- Мультисистемное поражение
- где манифестирует атака, воля его величества случая

Клиническая манифестация атеросклероза коронарной болезнью сердца



- Коронарография - правый тип коронарного кровоснабжения. Стеноз огибающей и передней нисходящей артерии 50%. Окклюзия правой коронарной артерии в среднем сегменте.

становится причиной клинической манифестации

Атеросклероз хотя и системный процесс, все же чаще более существенно поражает определенные сосудистые области, и его клинические проявления обычно носят локальный характер, ограничиваясь одной из регионарных систем кровообращения.

Тяжесть клинических проявлений и исходы обуславливаются не только и не столько степенью структурных изменений, сколько локализацией. Единичная атеросклеротическая бляшка в коронарных или внутримозговых артериях может привести к фатальному инфаркту миокарда или инсульту, а тяжелый распространенный атеросклероз аорты, уже неоднократно обращались к теме, может никак не проявляться.

Наиболее важными клиническими формами атеросклероза являются коронарный атеросклероз; аорты и ее ветвей на разных уровнях (дуга аорты, грудная аорта, брюшная аорта, почечные артерии, брыжеечные артерии, общие подвздошные артерии и их ветви); сонных, мозговых, бедренных артерий.

Эластичность артерий мелкого калибра может стать новым суррогатным маркером эндотелиальной функции.

J Tao et al J Hum Hyperten 2006;21:149-53.

С развитием атеросклероза повышается артериальное давление (АД). При атеросклерозе аорты больше за счет систолического (САД), атеросклерозе мозговых - систолического и диастолического (ДАД), почечных артерий — диастолического артериального давления с возможностью самых разных комбинаций. Нетрудно догадаться, что у взрослого часто истинной причиной «эссенциальной» артериальной гипертензии (АГ) является атеросклероз с манифестировавшей повышением артериального давления атеросклеротической бляшкой в «проблемном» месте — зоне кровоснабжения имеющих отношение к его регуляции структур. Сегодня благодаря развитию томографических методов мы все более часто находим истинные причины так называемой первичной (эссенциальной) артериальной гипертензии, а гипотензивный эффект противоатеросклеротических средств находит свое логическое объяснение.

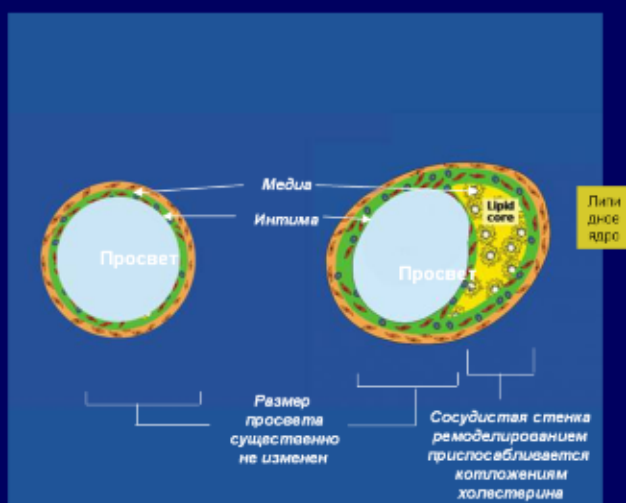
С атеросклерозом сонных и мозговых артерий связаны хроническая мозговая недостаточность, транзиторные ишемические атаки и мозговой инсульт; коронарных артерий — бессимптомные формы хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), стабильная стенокардия в самых

Клиническая манифестация атеросклероза болезнью периферических артерий



- Справа: окклюзия правой общей подвздошной артерии. Стеноз устья правой глубокой артерии - 50%. Окклюзия поверхностной бедренной артерии в проксимальной половине.
- Слева: подвздошный сегмент проходим. Окклюзия левой поверхностной бедренной артерии до Гунтерова канала. Подколенная и артерии голени проходимы.

Необходимые условия неосложненного атеросклероза



- здоровый образ жизни
- профилактика иммунных нарушений
- контроль холестерина обмена
- стабильная атеросклеротическая бляшка
- сохранение просвета сосуда вне зависимости от объема липидных отложений

Strong JP, et al. JAMA. 1999;281:727-735. Glagov S, et al. N Engl J Med. 1987;316:1371-1375.

разных вариантах, острые коронарные синдромы и острый инфаркт миокарда (ОИМ) с их последствиями; брыжеечных, почечных, бедренных артерий и их ветвей – подобные клинические варианты на уровнях кровоснабжениями этими сосудами. Так, никто не «отменял» атеросклероз брыжеечных артерий и его манифестацию в виде хронической ишемической болезни кишечника от функциональных расстройств пищеварения на разном уровне и в разных проявлениях до приступов «брюшной жабы» и тромбоэмболий с некрозом кишечника.

Подход к пациенту

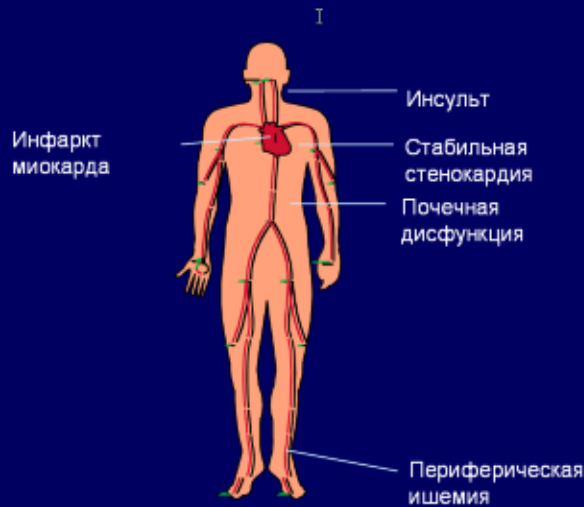
Системный характер атеросклероза, несмотря на «локальность» клинических манифестаций, требует от врача такого же систематизированного подхода к пациенту вне зависимости от того, в какую клинику пациент обратился или (что одно и то же) какую клинику врач представляет.

Многое в диагностике дают оценка психического статуса, конституции, уровня и ресурсов здоровья, соотношений биологического и астрономического возраста пациента, наличных факторов риска, самих клинических проявлений атеросклероза, если таковые имеются. И только за этими клиническими данными должны следовать функциональные и лабораторные прецизионные исследования. Психический статус - ключик к интеллигентности. Стойкость к ударам судьбы и беспомощность перед трудностями, уверенность и неуверенность в себе, адекватная реакция на психоэмоциональный стресс и нет, простое беспокойство о социальных условиях и здоровье являются важными детерминантами реального положения дел с атеросклерозом. Они же позволяют прогнозировать его развитие на ближайший и отдаленный периоды.

Д.Д. Плетнев писал, что нет “...соматических болезней без психических из них вытекающих отклонений ...”. А это означает, что атеросклероз “деформирует” психический статус, и в деформациях нужно особенно тщательно “копаться”, где и как они с этим атеросклерозом связаны.

Конституция, с одной стороны, носитель информации о генетической предрасположенности. С другой - отражение “фенотипического” благо- или неблагополучия. Гиперстенический тип телосложения, ранняя седина, ксантомы, избыточный вес, плетора, телеангиэктазии, акромегалия, сниженный кожный тургор, многие другие внешние признаки

Атеросклероз стабильные бляшки



Стабильная бляшка может приводить к системным осложнениям, связанным с сужением и обтурацией, включая стабильную стенокардию, инсульт, почечную дисфункцию, инфаркт миокарда и периферическую ишемию

Virmani R et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1262-1275
Libby P. *Circulation.* 1995;91:2844-2850

Атеросклероз рост стабильной бляшки может приводить к сосудистой окклюзии



Стабильная бляшка, просвет сужен, но не забываем про коллатерали

Libby P. *Lancet.* 1996;348:S4-S7

позволяют заподозрить, что с атеросклерозом не совсем “благополучно”.

Уместно напомнить о простом критерии оценки “благополучности” атеросклеротической судьбы по длине окружности талии. Считается, она понижается, если последняя более 88 см у женщин и 94 см у мужчин.

Отличным критерием конституции считается индекс массы тела, который находят как отношение веса в кг к росту в квадратных метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Индекс менее 18.5 - вес пониженный, от 18.5 до 24.9 - нормальный, от 25.0 до 30.0 - повышенный, более 30.0 ($\text{кг}/\text{м}^2$) - ожирение. Когда индекс начинает превышать 40 $\text{кг}/\text{м}^2$, говорят о крайнем ожирении.

Но и астеничный, «аскетичный» тип телосложения может быть всего лишь маской, ибо знаем сегодня, что существует «внутреннее» ожирение с отложением жира в грудной и брюшной полостях и/или за грудиной и забрюшинном пространстве. Этот вид ожирения ничуть не легче манифестирующего внешними проявлениями, и при идентификации должен нацеливать врача на более тщательное обследование пациента.

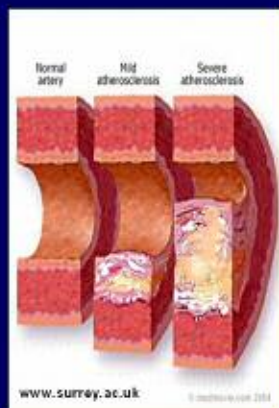
Уровень и ресурсы здоровья говорят сами за себя, и без их оценки не обойтись. Много информации о них в психическом статусе и конституции, которых, однако, мало. Нужны еще стресс-тесты. Не обязательно прибегать к велоэргометрии, тредмилу. Достаточно тестов на быструю (допустимую для данного пациента) ходьбу, приседание. Результат должен оцениваться не только по приросту частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления, но и времени их возвращения на исходный уровень. Задержка времени возвращения на исходный уровень ЧСС и артериального давления - более ранний признак нарушений здоровья, чем степень их приращения на высоте стресс-теста.

В психическом статусе и конституции кроится важная информация о биологическом возрасте пациента. Насколько он соответствует астрономическому?

Наличные факторы риска, немодифицируемые и модифицируемые, в их совокупности отражают реальную ситуацию с атеросклерозом, позволяют прогнозировать повороты в его судьбе. В них необходимо тщательно разбираться.

Важным исключительно является интервьюирование. Его результаты - не только самочувствие, самовосприятие пациента, история атеросклероза и его конкретных осложнений (форм, если удобно, коронарного, каротидного, др.), но и история других факторов, с атеросклерозом связанных и на атеросклероз влияющих. Многие врачев-

Атеросклероз атеротромбоз



**разрывы нестабильной бляшки с атеротромбозом
(результат осложненного заживления бляшки) могут
приводить к серьезным осложнениям**

Glagov S, et al. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-1375.

Hackell D. *Eur Heart J*. 1999;9:1317-1323. Libby P. *Lancet*. 1998;349:54-57.

Место психического «Я» в болезни



- Нет соматических болезней без психических из них вытекающих отклонений, как нет психиатрических заболеваний, изолированных от психических симптомов...
- Болезнь начинается с того момента, когда нарушается равновесие психического "Я", что выражается рядом симптомов, обнаруживающихся субъективно и объективно

Д.Д. Плетнев, 1930

ные ошибки, с которыми приходится встречаться, в подавляющем большинстве связаны с “легким” к нему отношением.

Принятие гипотезы о воспалительной природе атеросклероза не позволяет в работе с пациентом пройти мимо:

- аллергологического и иммунологического анамнеза, особенно что касается темы вакцинации, оценки общей (неспецифической) и иммунологической реактивности,
- “воспалительного” анамнеза в широком понимании, от острых инфекционных до системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, существующих “локальных” очагов хронической инфекции, включая аллергизирующие грибковые и микробные процессы,
- возможных сезонных обострений атеросклеротического процесса и их связи с динамикой неспецифической и специфической иммунологической реактивности,
- специально не мотивированного повышения активности или содержания маркеров воспалительного процесса в крови, например, СРБ, особенно что касается их динамики и связи с общим состоянием здоровья пациента.

Если нашли коронарный атеросклероз

Клинические проявления атеросклероза - специальная тема. “Коронарный” пациент склонен акцентировать внимание на “делах сердечных”. Таким же образом поступают пациенты “каротидные”, другие.

На «все сто» надо вникнуть во все детали, связанные с местными проявлениями, более точно - клинической манифестацией атеросклероза, в части, которая беспокоит пациента.

Но забывать не следует, что атеросклероз есть именно системное заболевание. Потому важно внимание уделить состоянию других доступных для исследования артерий, соответствующим образом расставив акценты на интервьюировании, физикальном и инструментальном исследованиях.

В электронном журнале кардиологической практики Европейского кардиологического общества в начале и конце 2002 г. опубликованы две близкие по духу статьи.

Первая принадлежит D.L.Clement из Бельгии и называется “Ишемия нижних конечностей: маркер болезней коронарной и каротидной артерий”, вторая написана Р. Poredos из Словении и называется “Взаимоотношения между окклюзивной болезнью периферических артерий и

Клиника

Внешние признаки атеросклероза

- Внешние признаки преждевременного старения:
 - раннее поседение
 - снижение тургора кожи.
- Ксантомы и ксантелазмы.
- Старческая корнеальная дуга
- Обильный рост волос на ушных раковинах (*симптом Габриелли*)
- Вертикальная или диагональная складка на мочке уха (*симптом Франка*)
- «*Симптом червячка*» - движение склерозированной плечевой артерии в нижней трети плеча при сгибе на 90° в плечевом суставе



Ксантомы

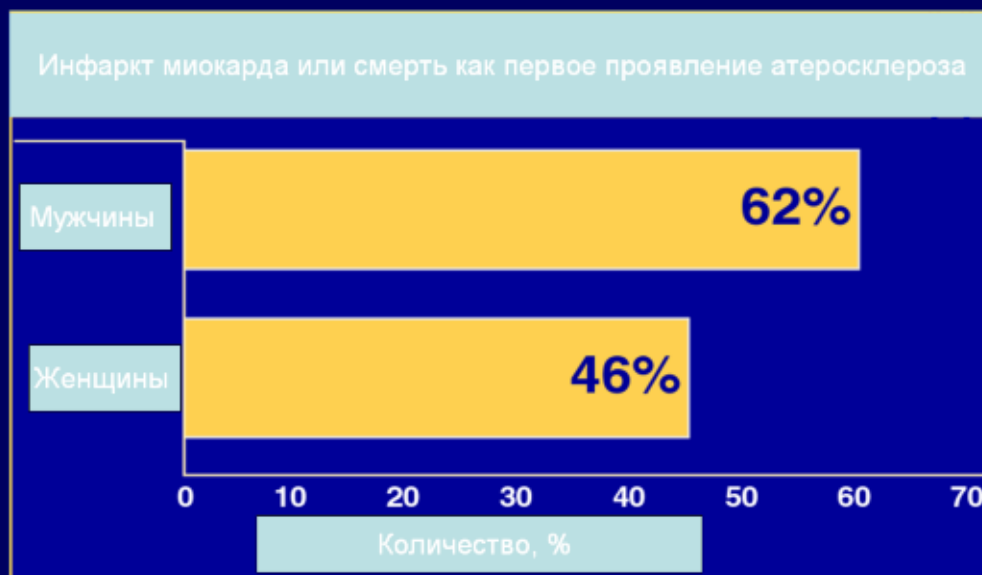


Старческая корнеальная дуга

Ройтберг. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. Глава 4

Атеросклероз

диагноз ставится поздно



Levy D et al in Textbook of Cardiovascular Medicine, 1998

каротидным атеросклерозом”. D.L.Clement так начинает свою статью: “Пациенты с болезнью периферических артерий (БПА) имеют высокий риск нераспознанной болезни коронарной и/или каротидной артерий. Кардиологи должны уделять важное внимание этому опасному состоянию”.

Примерно такое же начало статьи у P. Poredos: “Имеются тесные взаимоотношения окклюзивной БПА и каротидного атеросклероза, включая преклинические повреждения (увеличение толщины интимы-медии и нестенотические бляшки)”.

Идея этих двух и многих подобных им статей, которыми пестрят страницы большинства современных кардиологических журналов, проста. Атеросклероз периферических артерий часто сочетается с коронарным и каротидным атеросклерозом. Смертность у таких пациентов в большинстве ассоциируется не с самой манифестированной БПА, но с имеющимися у них одновременно асимптоматическими болезнями коронарной и/или каротидной артерий.

Как замечает D.L.Clement, у 65% пациентов с БПА причиной смерти является коронарная, а у 10% каротидная болезнь. Именно поэтому авторы этих статей призывают рассматривать БПА как жесткий индикатор болезней коронарной и/или каротидной артерий.

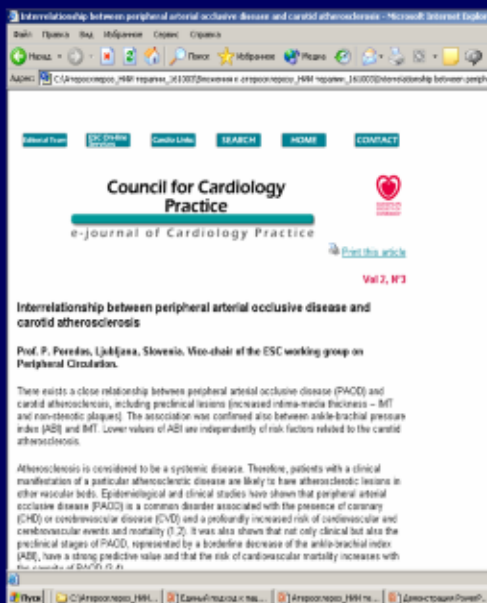
P. Poredos даже называет БПА суррогатным маркером. “Кардиологи должны понимать, - вторит ему D.L.Clement, - что границы области их влияния не ограничиваются сердцем, но распространяются на всю кардиоваскулярную патологию”. Что это за БПА, которая часто сочетается с коронарной и каротидной болезнями, и почему границы области влияния кардиологов не должны ограничиваться сердцем?

Ответ на вопрос не спрятан за семью печатями. БПА, коронарная и каротидная, другие болезни - локальная манифестация атеросклероза как системного явления.

В своей статье P. Poredos так и пишет: “Атеросклероз является системной болезнью... и пациенты с клинической манифестацией атеросклероза отдельных артерий имеют его и в других сосудистых бассейнах”.

Не ишемия нижних конечностей является маркером болезней коронарной и каротидной артерий, и даже не коронарная и/или каротидная болезни являются маркерами ишемии нижних конечностей. Если нашли коронарную болезнь или болезнь любой другой периферической арте-

Атеросклероз какому совету следовать



- **Нам советуют**
«Если нашли атеросклероз нижних конечностей, подумайте о каротидном»
- **Совет воспринимаю**
«Если нашли каротидный атеросклероз, подумайте об атеросклерозе нижних конечностей»
- **Усиливаем совет**
«Если нашли местные атеросклеротические изменения, не пропустите атеросклероз как системное заболевание!»
- **Наши рекомендации**
аторвастатинвне зависимости от исходного уровня холестерина

На атеросклеротический процесс можно посмотреть, не касаясь его и не видя

Псевдо-негативная коронарная ангиография *Atherosclerosis Concealed by Diffuse Disease*



Nissen S. Am J Cardiol. 2001;87(suppl):15A-20A

рии, самое время вспомнить об атеросклерозе как хроническом системном воспалительном заболевании. И действия врача должны быть такими, чтобы не оборачивалась она острыми ишемическими событиями, неотложными, пограничными со смертью состояниями. Именно потому, что чаще всего атеросклероз клинически манифестирует коронарной и каротидной болезнями, и именно с ними связан высокий риск ранней инвалидизации и даже смерти, этим его клиническим проявлениям уделяется больше внимания, чем каким-либо другим. Но также фатальными могут быть и являются исходы болезни периферических артерий и других клинических манифестаций атеросклероза. Пациенту, у которого случилась беда с более редкими манифестациями, не легче, что доктор в работе с ним ориентировался на кардиальные или мозговые проявления атеросклероза.

Чувствуете ренессанс интегральной клиники?

Смеем заметить, врачам узких специальностей сегодня мало распространять свои влияния только "...на всю свою патологию...".

Какой бы специальности не был врач, ему лечить больного, но не болезнь. А лучше еще - пациента.

Если нашли коронарный атеросклероз, в самый раз пациента направлять на консультацию к врачу общей практики. Или врачом общей практики становиться. С небольшим кардиологическим ... "флюсом".

В зоне особого интереса

Протекать атеросклерозу благоприятно или сделать "крутой поворот" - зависит от совокупности рискованных и патогенетических факторов, генетических и фенотипически детерминированных.

Первый важный фактор - психическое здоровье. Должны настораживать и требуют активных действий хроническая усталость, потеря энергии, мотивации, ясности мышления, трудности концентрации внимания, нарушения памяти, сниженный интерес к жизни, цинизм, агрессивность. Особенно если сопровождаются низкой социальной активностью и проблемами в личной жизни.

Уровень психического здоровья - это прежде всего качество регуляции, без которой жизнь простое пожелание, и в нарушениях которой глубокие изъяны в адаптационных процессах, основу болезней адаптации составляющих.

На атеросклеротический процесс можно посмотреть, не касаясь его и не видя



Nissen S. Am J Cardiol. 2001;87(suppl):15A-20A

На атеросклеротический процесс можно посмотреть, не касаясь его и не видя



Nissen S. Am J Cardiol. 2001;87(suppl):15A-20A

Хорошо знаем - для здоровья нарушения регуляции имеют разрушительную силу. Мишень для психического дистресса - артерии сердца и мозга в первую очередь, с которыми связаны наиболее серьезные клинические манифестации атеросклероза.

Уровень психического здоровья - зона особого интереса, вне его рассчитывать на результативную помощь пациенту с атеросклерозом не приходится.

Доказано, что “простое беспокойство о социальных условиях, здоровье или даже о финансах, значительно увеличивает риск заболеваемости” не болезнями сердца, но клиническими манифестациями атеросклероза, где болезням сердца место “почетное” среди других “почетных” мест уготовано.

Лучше один раз увидеть

В объективизации атеросклероза важное место занимают исследования артерий.

Простейшие - обычное рентгеновское и двухмерное ультразвуковое. Обычная правильно поставленная рентгенография позволяет увидеть места кальцификации артерий, например, коронарных, каротидных, бедренных, других.

Многое дает измерение толщины интимы-медии каротидных и бедренных артерий, в среднем отражающее интенсивность атеросклеротического процесса как целостного явления.

Состояние интимы-медии каротидных артерий считается “окном” тяжести атеросклеротического процесса и независимым предиктором таких острых событий, как инфаркт миокарда и мозговой инсульт. Ее изменения тесно коррелируют с индексом массы тела, уровнем холестерина крови, степенью артериальной гипертензии и маркерами тромботического риска. Она является инструментом контроля эффективности врачебных вмешательств, в первую очередь при лечении статинами.

В ответственных случаях требуется контрастная рентгеноангиография.

Контрастная рентгеноангиография рекомендуется по крайней мере в двух случаях, а именно:

- нет уверенности, есть у пациента проблема локального нарушения кровообращения или нет (радость снятия психоэмоционального напряжения, если нет; фактические данные для ответственного

решения проблемы социальной и физической опасности клинической формы атеросклероза, если есть);

- вне зависимости от клинической формы манифестации атеросклероза имеют место тяжелые нарушения функции соответствующего органа и низкое качество жизни.

Право принятия решения о проведении контрастной ангиографии принадлежит пациенту, но следует ознакомить его с этой возможностью.

Он принимает решение и о проведении интервенционного лечения, если оно после этого исследования понадобится.

Лабораторная диагностика

В клинико-лабораторных исследованиях в свете представлений об атеросклерозе как воспалении важным становится соотношение друг с другом привычных для него показателей нарушения холестеринового обмена с традиционно используемыми в ежедневной практической работе, все еще больше “по другому назначению”, маркерами воспалительного процесса.

Определение уровней холестерина липопротеинов высокой плотности может быть более информативным маркером субклинического атеросклероза по сравнению с традиционными липидными параметрами.

Orakzai S et al. Atherosclerosis.- 2008; Advance online publication.

Повторные измерения уровня холестерина в течение первых лет после ответа на терапию статинами могут давать ложноположительные результаты.

Physician's First Watch May 6, 2008.

Диагностика дислипидемий.

1. Первичные дислипидемии

Приобетенная (полигенная) гиперхолестеринемия является главной причиной повышения уровня ХС крови у лиц без патологии функционирования рецепторной системы удаления из крови ЛПНП. Она обусловлена сочетанным действием каждый раз разных дефектных генов, из-за чего создаются условия умеренному нарастанию уровня ХС крови, особенно на фоне метаболических сдвигов в организме. В манифестации главная роль принадлежит фенотипическим факторам, таким как переедание, низкая физическая активность, избыточная масса тела, др.

Их коррекция является основной задачей профилактики атеросклероза. При том что риск ускоренного развития атеросклероза меньше, чем при первичных гиперхолестеринемиях, тем не менее он манифестирует раньше, чем обычно. Ксантоматоз не характерен, но может встречаться липоидная дуга роговицы. Диагностируется у всех членов семьи путем исключения других разновидностей повышения уровня ХС крови. Семейная комбинированная гиперлипидемия (СКГ) наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается в 1 случае из 100.

Распространенность и клинические проявления мутантной формы апоВ близки к таковым при гетерозиготной форме семейной ГХС с дефицитом рецепторов апо В, Е. В основе ее лежит повышенный синтез ЛПНП, обусловленный дефектом апо-В-100. Этот дефект вызван заменой глутамина аргинином в положении 3500. Липидный спектр плазмы крови отличается полиморфизмом. У большинства определяется изолированная гиперхолестеринемия, у части - повышение уровней ХС и ТГ или изолированная гипертриглицеридемия. Такой же полиморфизм характерен для родственников пациентов. Как правило, наблюдается стойкая гипо-альфа-липопротеидемия. На протяжении жизненного периода липидный спектр может неоднократно меняться. От семейной гиперхолестеринемии отличает отсутствие ксантоматоза сухожилий. Диагностируется по данным детального анализа функционирования рецепторной системы удаления ЛПНП из кровотока. Диагноз подтверждается обнаружением у родственников различных фенотипов гиперлипопротеинемий (ГЛП).

Семейная дис-бета-липопротеинемия (СБЛП) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, связана с мутантной формой апоЕ. Встречается в 1 случае из 5000. Проявляется главным образом в зрелом возрасте. Характерно увеличение в плазме крови ХС и ТГ. ЛПОНП при СБЛП характеризуются большей подвижностью при электрофорезе, чем обычные, откуда и произошло ее название. Обязательные дополнительные условия - гипотиреоз, сахарный диабет, ожирение, злоупотребление алкоголем, др. состояния, при которых повышается секреция богатых ТГ липопротеинов, либо снижается экспрессия рецепторов, через которые осуществляется ЛПОНП. Развивается при избыточном употреблении богатой жирами пищи. Характерные внешние признаки: плоские ксантомы желтого цвета в складках ладоней, пальцев, локтевых областях, других местах. Отличается распространенным атеросклеротическим поражением множества периферических артерий, от головы до нижних ко-

нечностей, включая коронарные. Диагноз подтверждается при выявлении мутантных изоформ апоЕ.

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) наследуется по аутосомно-доминантному типу и вызвана дефектом гена, кодирующего структуру и функцию рецептора к апопротеинам В, Е. Известно более 300 мутаций этого гена, с которыми сопряжены нарушения катаболизма ЛПНП и, как результат, резкое повышение уровня ХС крови. СГХС является наиболее серьезной среди всех дислипидопроteinемий. Гетерозиготная форма встречается в 1 случае из 350-500. При ней уровень ХС повышается примерно в 2 раза. Она возникает с момента рождения и сохраняется на протяжении всей жизни. В большинстве случаев выявляется изолированная гиперхолестеринемия, но в части случаев может сочетаться с повышением уровня ТГ. Внешние характерные признаки: ксантоматоз сухожилий (ахиллово, экстензоры кисти) с утолщением и нарушением функции. Может выявляться липидная дуга роговицы. Атеросклероз клинически манифестирует у мужчин к 40-50 и у женщин к 60-70 годам. Гомозиготная форма встречается в 1 случае из 1000000. При ней полностью отсутствуют рецепторы к апопротеинам В, Е, и уровень ХС может возрасть на порядок. Атеросклероз клинически манифестирует уже в пубертатном периоде. Характерны не только ксантоматоз сухожилий, но и ксантомы на ягодицах, коленях, локтях, слизистой оболочке полости рта. Высока вероятность ранней (в возрасте до 30 лет) смерти. Семейная хиломикронемия (СХМ) наследуется по аутосомно-рецессивному типу, встречается относительно редко. Повышенный уровень циркулирующих ХМ в плазме крови сохраняется даже спустя 12 ч голодания. Его свидетельство - сливкообразный слой над супернатантом плазмы крови. Уровень ТГ плазмы может повышаться до 4000 и даже 10 000 мг/дл. Уровень ХС может нарастать, но незначительно. Уровень ЛПОНП может повышаться, но ЛПНП и ЛПВП - снижается. Возникает в детском возрасте. Проявляется абдоминальными болями, панкреатитом, гепатоспленомегалией, кожными ксантомами без определенной локализации. ХМ накапливаются также в костном мозге. При спленомегалии причиной абдоминальных болей часто является инфаркт селезенки. При СХМ атеросклероз не развивается.

Семейная гиперхиломикронемия (СГХМ) встречается также сравнительно редко и также не приводит к развитию атеросклероза. В атеросклеротических отложениях не обнаруживается характерный исключительно для ХМ апобелок - апо В-48. Из-за крупного размера

они не способны проникать в интиму артерий через эндотелиальный барьер с вытекающими последствиями. Причиной СГХМ выступают генетическое отсутствие липопротеинлипазы в капиллярах жировой ткани и в плазме крови, а также дефицит их активатора апо С-II. Семейная эндогенная гипертриглицеридемия (СЭТГ) встречается в 1 случае из 300 и характеризуется повышением уровня ТГ плазмы крови за счет ЛПОНП. Причина - повышение синтеза и/или замедление катаболизма ЛПОНП. Определенную роль может играть резистентность к инсулину, которая обнаруживается у большинства из этих пациентов. Уровень ТГ составляет от 200 до 500 мг/дл, общего ХС - не изменен и ЛПНП понижен. Риск развития атеросклероза умеренно повышен. В редких случаях, когда уровень ТГ становится более 1000 мг/дл и уровень ХС также возрастает, риск развития атеросклероза значительно увеличивается. Может наблюдаться поражение коронарных, каротидных и других артерий, изменения развиваются медленно. Кожные ксантомы появляются только при очень высоком (более 1500 мг/дл) уровне ТГ. Существует риск развития острого панкреатита.

2. Вторичные дислипидемии

Вторичные дислипидемии осложняют течение большинства заболеваний и состояний, связанных так или иначе с разнообразными нарушениями обмена веществ. Наиболее часто это сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром (Х), гипотиреоз, менопауза, др. Причиной может быть также длительный прием анаболических стероидов, бета-блокаторов, гестагенов, секвестрантов желчных кислот, тиазидов, тиклодипина, др. При вторичных дислипидемиях атеросклероз в той или иной мере ускоряется и более рано клинически проявляется.

Постпищевая липидемия состоит во временном повышении уровня ТГ плазмы крови после приема жирной пищи. Она развивается практически у каждого, но степень и продолжительность ее сильно варьируют. С возрастом ее проявления усиливаются. У лиц мужского пола она выражена больше, чем у женщин. Постпищевая липидемия - один из важных факторов в повороте “атеросклеротической судьбы”.

3.О “чистоте” дислипидемий

Где есть первичные, там и вторичные дислипидемии. При первичных, их особенных формах, роль первичных “перевешивает” роль вторичных.

При всех оговорках, чем точнее диагностика, тем точнее прогноз, тем

правильнее лечебная тактика, тем лучше результаты.

Так что при всей проблемности “чистоты” дислипидемия у пациента должна быть верифицирована.

Маркеры атеросклеротического воспаления

Если атеросклероз воспаление, его визитная карточка - маркеры воспаления. Маркеров много, наиболее доступные из них в многообразии клинико-лабораторных, биохимических, иммунных показателей крови.

В воспалении, в зависимости от тяжести, фазового развития, маркеры претерпевают соответствующие изменения. Атеросклеротическое воспаление не есть исключение.

При том что нейтрофильные лейкоциты мало представлены в атеросклеротических бляшках, в крови они одни из самых активных участников метаболизирования ЛПНП. Их функциональное состояние определяется активностью атеросклеротического процесса и отражает эту активность. Маркеры функционального состояния нейтрофилов крови - показатели перекисного окисления липидов, из которых наиболее часто определяемые - малоновый диальдегид и диеновые конъюгаты. Как и должно быть, в фазу обострения атеросклероза они возрастают.

В ответ на секрецию воспалительными клетками формирующихся бляшек интерлейкина-6, др. факторов гепатоциты синтезируют протеины, получившие название белков острой фазы. Степень повышения их содержания в крови тесно связана с общей площадью формирующихся на момент исследования атеросклеротических бляшек, потому также отражает текущие особенности атеросклеротического, воспалительного по природе, процесса.

Наиболее известные маркеры атеросклеротического воспаления, как и всякого другого, СРБ, гаптоглобин, фибриноген, сывороточный амилоид А. Сегодня достаточно много публикаций, посвященных мониторингу, например, СРБ при атеросклерозе, снижение которого при лечении статинами считают одним из важнейших показателей их высокой клинической эффективности.

Закономерное в этих условиях комплексирование белков острой фазы с липопротеинами порождает провоспалительные свойства последних, чем еще более обостряется атеросклеротический процесс.

Липопротеины в дополнение к белкам острой фазы сами становятся при этих обстоятельствах и маркерами активности атеросклеротиче-

ского воспаления. Естественность иммунных нарушений, одно из проявлений которых - формирование комплексов ЛПНП+IgG, предполагает изменения клеточного и гуморального иммунитета, которые обязательно наблюдаются.

Получается, при атеросклерозе имеют место изменения характерных для воспаления маркеров, в том числе и в периферической крови. Эти изменения четко привязаны к фазовому течению атеросклероза, периодам его обострений и ремиссий, определяются общей массой вовлеченных в воспалительный процесс сосудов, другими признаками.

При неосложненном атеросклерозе, особенно когда в наблюдаемый промежуток времени образуется ограниченное количество бляшек, изменения в крови маркеров воспаления статистически незначимы. Напротив, когда атеросклероз осложняется интенсивным бляшкообразованием или трансформируется в атеротромбоз, изменения данных структур резко усиливаются. Именно на этом феномене построено их использование как маркеров распространенности и активности воспалительного процесса при атеросклерозе. Можно и нужно даже связывать фибриноген, многие другие факторы с агрегатным состоянием, свертыванием крови. Но помнить следует, что в “скупой” природе человека гиперфибриногемия и другие предназначения имеет. А если ей возражать по этим другим предназначениям, то в процессах, к которым интерес особенный, таких, как свертывание крови, например, сработают механизмы, которые просто переведут эти процессы на другой равновесный уровень. И не надо потому запугивать тромбоэмболическими рисками, еще чем-то. Они часто ятрогенную природу и имеют.

Точно таким же образом должно настораживать и механистическое толкование тех или иных изменений крови в клинической практике, в том числе что касается терапии атеросклероза и атеротромбоза статинами.

Импонирует, когда транзиторная гиперфибриногемия при атеросклерозе в процессе лечения статинами оценивается позитивно. Отдавать отчет себе надо, что у атеросклероза судеб много, и у каждой из них свои уровни и свои закономерности изменений маркеров воспаления.

Неудачные “атеросклеротические судьбы” в значительной мере являются следствиями ошибок в воспалении, которое в идеале есть “...защитной компенсаторно-приспособительной реакцией

целостного организма...”. Число разумных гипотез, более точно, спекуляций, бесконечно. Теорией становится, однако, самая разумная.

СРБ и активность атеросклеротического воспаления

Принято говорить о низком, среднем и высоком уровнях СРБ крови, с которыми связывают, соответственно, низкую, среднюю и высокую активность атеросклеротического воспаления.

Уровень С-реактивного белка, но не уровни холестерина, триглицеридов, возраст, статус курения или индекс массы тела, достоверно предсказывает тяжесть цереброваскулярного стеноза. Более чувствительные и специфичные, хотя и дорогие инвазивные методы (ангиография) рекомендуются при его повышенном уровне. У лиц с высоким уровнем С-реактивного белка следует активно выявлять цереброваскулярный стеноз.

Zlata Flegar-Mestric et al. Cerebrovasc Dis 2007; advance online publication.

Отмечена положительная корреляция уровня С-реактивного белка с показателями артериальной жесткости, толщиной “интимы-медии” сонных артерий и средним артериальным давлением.

Priit Kampus et al. J Hypertens 2007;25:819-25.

Низкий уровень СРБ менее 1.0, средний между 1.0 и 3.0, высокий более 3.0 (мг/л).

Средний и высокий уровни СРБ, несомненно, являются свидетельствами активного атеросклеротического воспаления, если одновременно нет других причин для воспаления.

Низкий уровень СРБ, однако, не всегда свидетельство отсутствия активного атеросклеротического воспаления. Если процессом охвачено относительно малое число бляшек, локально активный воспалительный процесс может не подтверждаться соответствующими изменениями СРБ крови.

Артериальная гипертензия

Под артериальной гипертензией понимают клинический синдром. Ведущий при эссенциальной (первичной) артериальной гипертензии (гипертонической болезни) и один из синдромов при вторичных (симпто-

матических) артериальных гипертензиях.

Содержание клинических проявлений синдрома может быть разным. От упорно регистрируемого вне других проявлений повышения артериального давления, если зарегистрировать удастся (безмолвный убийца), до яркой палитры клинических симптомов (с разными красками головной боли, нарушениями зрения, др.). От стабильного (со стабильно высоким уровнем артериального давления) до кризового (со свечкообразными подъемами уровня артериального давления) течения. О высокой восприимчивости до абсолютной рефрактерности к осуществляемым вмешательствам. Другими словами, всякая артериальная гипертензия – повод. Серьезный. Страждущему и его врачу, чтобы темой специально заниматься. Профессионально.

С артериальной гипертензией, как и атеросклерозом, в силу отмеченных и не отмеченных обстоятельств тоже и просто, и сложно. Как и атеросклероз, она может клинически не проявляться, быть случайной находкой, а изменения в так называемых «органах-мишенях» в пору тяжелому и длительному течению. Может, повторим, манифестировать яркими клиническими проявлениями при явном объективном только одном клиническом признаке – повышенном артериальном давлении. Между этими вариантами общего возможного их разнообразия не считать – исключительная индивидуальность.

Артериальная гипертензия – и заболевание, и синдром. Заболевание, когда первичная (эссенциальная), во всех остальных случаях – синдром основного заболевания, в результате которого развилась.

Диагноз первичной артериальной гипертензии ставится методом исключения. Если не нашли конкретную природу, означает, имеем дело с первичной артериальной гипертензией.

Здесь назвать бы артериальную гипертензию идиопатической – не установленной (на данный момент, при данном ограничении методами объективизации) природы. Потому что с развитием методов, в первую очередь визуализации, все чаще природа артериальной гипертензии, естественно, как синдрома, устанавливается. И природой этой, тоже уже писали, все чаще оказывается атеросклероз.

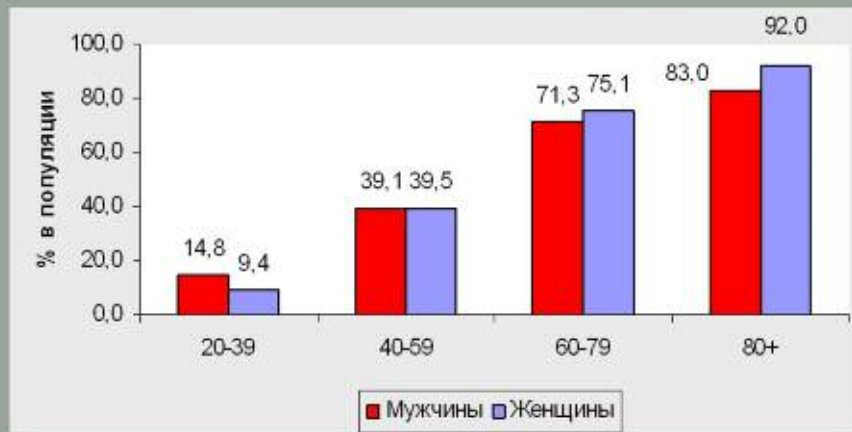
Диагноз – идиопатическая, и тема «окончательного диагноза» не закрыта. Диагноз – первичная, и успокоились, ведем как первичную. При том, что уточнение диагноза всегда означает более обоснованное лече-

Вклад сердечнососудистых заболеваний в общую смертность от всех причин смерти (включая травмы, голод, инфекции, др. причины) в мире, %



ВОЗ, 2007

Распространенность основных сердечнососудистых заболеваний у взрослых



- включены коронарные заболевания сердца, артериальная гипертензия, инсульт и сердечная недостаточность

• NHANES: 1999/2004

ние.

Касаясь артериальной гипертензии, как и атеросклероза, всякого другого хронического соматического заболевания, впору обратиться к проблеме причинности в медицине с позиций И.В. Давыдовского.

И.В. Давыдовский настойчиво утверждал, что в развитии любого заболевания имеем цепь причинно-следственных отношений, когда следствие становится причиной нового следствия и когда первопричина утрачивает свое решающее для заболевания значение.

На определенном этапе развития артериальной гипертензии (и заболевания и синдрома) связанные с нею изменения организма оказываются одинаковыми, и первопричина, в определенной мере, утрачивает свое значение. Когда при артериальной гипертензии как синдроме уже невозможно устранить вызвавшую ее причину и когда это устранение является запоздалым, без явных положительных клинических результатов.

В диагностике артериальной гипертензии ключевыми являются уровень артериального давления и изменения «органов-мишеней».

Уровни артериального давления

Руководящие принципы Европейских обществ артериальной гипертензии и кардиологии по ведению артериальной гипертензии выделяют оптимальное, нормальное, высокое нормальное артериальное давление, а также артериальную гипертензию трех степеней и изолированную систолическую артериальную гипертензию. Из рекомендаций выпали по понятным причинам (видно из названия) низкое артериальное давление, артериальная гипотензия и ортостатическая артериальная гипотензия.

В популяции артериальное давление характеризуется унимодальным распределением и падением кардиоваскулярного риска при систолическом артериальном давлении в 115-110 мм рт. ст. и диастолическом артериальном давлении 75-70 мм рт. ст. соответственно.

В соответствии с рекомендациями 2007 г. граница определения артериальной гипертензии (и начала лечения) должна быть гибкой и учитывать уровень и профиль общего кардиоваскулярного риска.

Приятно заметить, что в числе имплементировавших на своем пространстве руководящие принципы национальных профессиональных организаций и Ассоциация кардиологов Украины.

Нормальное артериальное давление. Естественно считать уровнями

**Определение и классификация уровней артериального давления
(мм рт ст) у лиц в возрасте более 18 лет в рекомендациях Европейских
обществ артериальной гипертензии и кардиологии по ведению
артериальной гипертензии с нашими изменениями и дополнениями***

Категория	Систолическое	Диастолическое
<i>Ортостатическая артериальная гипотензия (степень падения артериального давления спустя 3 минуты после перехода с горизонтального в вертикальное положение)</i>	<i>>20 мм рт. ст.</i>	<i>>10 мм рт. ст.</i>
<i>Низкое, артериальное давление</i>	<i>< 90</i>	<i>< 60</i>
Оптимальное	90-120	60-80
Нормальное	121-129	81-84
Высокое нормальное	130-139	85-89
Артериальная Гипертензия	Степень 1 (мягкая)	140-159 / 90-99
	Степень 2 (умеренная)	160-179 / 100-109
	Степень 3 (тяжелая)	≥ 180 / ≥ 110
	Изолированная систолическая	≥ 140 / < 90

* - по данным офисных измерений, если систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление оказываются в разных категориях, выбирается высшая категория. Для диастолического артериального давления в положении лежа табличные данные на 5 мм рт. ст. ниже. Изолированная систолическая артериальная гипертензия классифицируется по систолическому артериальному давлению, но при этом низкое диастолическое артериальное давление (например, 60-70 мм рт.ст) рассматривается как дополнительный риск.

Тоны Короткова

Фаза	Признаки на этапах при выпусканния воздуха из раздуваемой части манжеты тонометра
1	Диапазон падения артериальному давлению, на котором слышны постоянные тоны. Первый из двух последовательных тонов определяется как систолическое артериальное давление
2	Появление шума и "шуршащего" звука I
3	Нарастающий по интенсивности хрустящий звук
4	Приглушение и появление мягкого "дующего" звука. Фаза используется для определения диастолического артериального давления при слышимости тонов до нулевого деления
5	Исчезновение последнего тона - соответствует уровню диастолического артериального давления

нормального артериального давления оптимальное, нормальное и высокое нормальное. Классификация уровней условна по одной причине - нормы артериального давления строго индивидуальны и определяются совокупностью гено- и фенотипических факторов. Они ниже для человека низкого роста и астенического телосложения и выше – высокого роста и атлетического телосложения. На его текущие значения влияет множество факторов, таких как физический и психический стресс, диета, погодные условия, прием лекарств и многие другие.

Считается, однако, что у взрослого в покое артериальное давление не должно превышать 120/80 мм рт. ст. Добавим, что не должно быть ниже и 90/60 мм рт. ст.

Вы заметили, 120/80 мм рт. ст. и 90/60 мм рт. ст. – это систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление.

Если найти разницу между ними, получим пульсовое артериальное давление (П АД), а именно, П АД = САД - ДАД (мм рт. ст.). Нормальным пульсовым артериальным давлением является давление в диапазоне 30-50 мм рт. ст. Не только большее, но и меньшее пульсовое артериальное давление является гемодинамически неблагоприятным, и за его выявлением должна следовать адекватная реакция врача.

Нормальным является пульсовое артериальное давление, не просто попавшее в указанный диапазон колебаний систолического и диастолического артериального давления при офисном измерении, но и обязательно имеющее четкую суточную (циркадианную) периодичность с повышением в дневное и понижением в ночное время в соответствии с приведенным выше критерием нормальной (оптимальной) степени ночного снижения (“dippers”).

У здоровых ранним утром с пробуждением и активностью артериальное давление резко повышается до характерного для дневного времени уровня.

По данным мета-анализа Staessen et al., основанном на обследовании 2638 субъектов, отвечавших критериям нормального артериального давления, среднесуточное давление составляло 117/72 (± 2 SD) мм рт. ст. (97-137/57-87), дневное - 122/77 мм рт. ст. (mm Hg (101-143/62-91) и ночное - 106/64 мм рт. ст. (86-127/48-79). Если по ним рассчитать СИ, он составит 26%, несколько превысив уровень 20%. Надо учитывать, что эта оценка есть усреднение для приведенной совокупности пациентов, тем более по взятым из разных источников данным (мета-анализ), тогда как нормы СИ для артериального давления у здоровых касаются кон-

Граничные значения артериального давления (мм рт. ст) для определения артериальной гипертензии при разных способах измерений (руководящие принципы европейских обществ артериальной гипертензии и кардиологии по ведению артериальной гипертензии , 2007)

Место измерения АД	САД	ДАД
Офис	140	90
Дома	135	85
СМАРТ	125	80

Изолированная систолическая гипертония (ИСГ)

- ИСГ – повышение систолического АД в сочетании с нормальным или низким диастолическим АД
- У большинства больных гипертонией в пожилом возрасте имеется ИСГ (или более выраженный подъем систолического АД)



Степень 1 ИСГ = 140-159/<90 мм рт. ст.

Степень 2 ИСГ = ≥ 160 / <90 мм рт. ст.

кретного субъекта.

Повышенное артериальное давление как признак артериальной гипертензии. Об артериальной гипертензии говорят, когда в покое систолическое давление более 139 мм рт. ст. и/или диастолическое - 89 мм рт. ст. регистрируются по крайней мере при двух отдельных по времени измерениях. Поэтому диагноз артериальной гипертензии должен основываться на результатах многократного измерения (мониторирования) артериального давления, выполненного в разные дни. При незначительном превышении уровня высокого нормального артериального давления (мягкая, 1-й степени, артериальная гипертензия) измерения должны повторяться на протяжении нескольких месяцев, так как весьма часто отмечается его возврат к нормальным величинам.

По уровню повышения артериального давления выделяют артериальную гипертензию трех степеней. Чем степень повышения артериального давления больше, тем дела со здоровьем обстоят более серьезно. Но обольщаться не надо. Какой бы мягкой артериальная гипертензия не была, последствия ее всегда неблагоприятные с финалом в сердечную, мозговую, почечную недостаточность, рисками острых сосудистых событий в бассейнах мозговых, сердечных, почечных и иных сосудов, нарушениями ритма сердца, многими другими осложнениями, в том числе (называем не для того, чтобы напугать) внезапная сердечная смерть. Именно поэтому и в этих целях, прежде всего, был введен рассмотренный выше так называемый общий кардиоваскулярный риск (ОКВР), к которому мы еще обязательно обратимся.

Перечисленные осложнения артериальной гипертензии – результат поражения «органов-мишеней», которых у нее очень много и последствия которого существеннейшим образом влияют на качество жизни и прогноз в широком смысле.

Поражение органов-мишеней

Как и при атеросклерозе, страдают все органы и системы, в первую очередь играющие ключевую (хотя какие органы и системы не несут такой роли?) роль в жизнеобеспечении – мозг, сердце, почки ...

Человек существо социально-биологическое, и естественно остановиться в первую очередь на мозге.

Хроническая цереброваскулярная недостаточность, развивающаяся на определенном этапе артериальной гипертензии, неизбежно приводит к дисциркуляторной энцефалопатии с морфологической основой в мозге в виде множественных мелкоочаговых некрозов. Наиболее часто - это

Факторы, влияющие на прогноз (1)

Факторы риска

Уровень САД и ДАД

Уровень пульсового АД (у пожилых)

Возраст (М > 55 лет; Ж > 65 лет)

Курение

Дислипидемия

• ОХС > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или

• ХС-ЛНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или

• ХС-ЛВП: М < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл),

Ж < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) или

• ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)

Глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл)

Ожирения в тесте толерантности к глюкозе

Абдоминальное ожирение

(Окружность талии > 102 см (М), 88 см (Ж))

Семейный анамнез ранних СС заболеваний (М в возрасте < 55 лет, Ж в возрасте < 65 лет)

Субклиническое поражение органов-мишеней

Гипертрофия левого желудочка:

ЭКГ – признак Соколова-Лайона > 38 мм;

Корнелльское произведение > 2440 мм²·мс или

ЭхоКГ – ИММЛЖ М ≥ 125 г/м², Ж ≥ 110 г/м²

Утолщение стенки сонной артерии (интима/медия > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки

Скорость пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте > 12 м/с

Небольшое повышение уровня сывороточного креатинина:

М: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл);

Ж: 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл)

Снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (< 60 мл/мин/1,73 м²) или клиренса креатинина (< 60 мл/мин)

Индекс АД лодыжка-плечо < 0,9

Микроальбуминурия 30–300 мг/24 ч или отношение альбумин/креатинин: ≥ 22 (М), или ≥ 31 (Ж) мг/г

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

Факторы, влияющие на прогноз (2)

Сахарный диабет

Глюкоза плазмы натощак ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторном измерении, или

Глюкоза плазмы после нагрузки > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл)

Сердечно-сосудистые заболевания или поражение почек

Церебро-васкулярная болезнь: ишемический инсульт; геморрагический инсульт; транзиторная ишемическая атака

Заболевание сердца: инфаркт миокарда; стенокардия; коронарная реваскуляризация; ХСН

Поражение почек: диабетическая нефропатия; почечная недостаточность (сывороточный креатинин

М > 133, Ж > 124 ммоль/л); протеинурия (> 300 мг/24 ч)

Заболевание периферических артерий

Выраженная ретинопатия: кровоизлияния или экссудаты, отек соска зрительного нерва

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия с поражением белого вещества полушарий мозга из-за изменений стенок мелких перфорирующих артерий вследствие резких колебаний артериального давления. При дисциркуляторной энцефалопатии у пациента с артериальной гипертензией, как и атеросклерозом вне артериальной гипертензии, наблюдается медленное прогрессирование нарушений памяти, на финальных стадиях со снижением интеллекта, вплоть до глубокой деменции. На этом этапе присоединяются тазовые расстройства, ухудшение ходьбы, др. При компьютерной томографии определяется разрежение белого вещества, наиболее часто в области передних рогов боковых желудочков, получившее название лейкоараоза. При том, что краниальная компьютерная томография является стандартной процедурой, она может быть заменена магниторезонансной томографией, более чувствительной в отношении так называемых немых инсультов, в большинстве лакунарных.

Как и при атеросклерозе, возможны транзиторные ишемические атаки с развитием очаговой неврологической симптоматики, ишемический и геморрагический инсульт, субарахноидальные кровоизлияния, др.

Резко возникшая головная боль, возможно, с головокружением, рвотой и изменением уровня сознания при повышении артериального давления – четкий признак мозговой формы гипертензивного криза, играющего важную роль в вероятности острых нарушений мозгового кровообращения и неотвратимом развитии дисциркуляторной энцефалопатии.

Наиболее ранние изменения со стороны сердца – признаки так называемой асимптоматической диастолической дисфункции левого желудочка (АДЛЖ). Далее неизбежно следует гипертрофия миокарда левого желудочка, вначале концентрическая, затем эксцентрическая, уже с присоединением систолической дисфункции, которую рассматривают как фактор риска острых коронарных событий до инфаркта миокарда включительно, всего разнообразия аритмий сердца и хронической сердечной недостаточности.

О гипертрофии у мужчин свидетельствует индекс массы миокарда левого желудочка более 125 г/м^2 и у женщин – более 110 г/м^2 .

Признаком концентрической гипертрофии считается отношение толщины стенки к внутреннему диаметру левого желудочка более 0.42 и

Доступность, прогностическая значимость и стоимость определения некоторых маркеров поражения органов-мишеней

Маркеры	СС прогностическая значимость	Доступность	Цена
Электрокардиография	++	++++	+
Эхокардиография	+++	+++	++
Толщина ИМ сонной артерии	+++	+++	++
Артериальная жесткость (скорость пульсовой волны)	+++	+	++
Индекс лодыжка/плечо	++	++	+
Содержание кальция в коронарных артериях	+	+	++++
Состав тканей сердца/сосудов	?	+	++
Маркеры циркулирующего коллагена	?	+	++
Эндотелиальная дисфункция	++	+	+++
Лакуны в головном мозге / поражения белого вещества	?	++	++++
Расчетная СКФ или клиренс креатинина	+++	++++	+
Микроальбуминурия	+++	++++	+

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

эксцентрической – менее 0.42, а концентрического ремоделирования – более 0.42 при нормальной массе миокарда левого желудочка.

Последующие нарушения в структуре сердца с дилатацией и ремоделированием левого желудочка влекут митральную регургитацию с увеличением размеров левого предсердия и, в последующем, вовлечение в процесс системы легочной артерии и правых камер сердца с прогрессированием хронической сердечной недостаточности.

Присоединение хронической ишемической болезни сердца (ХИБС), если последняя развилась не до манифестации артериальной гипертензии, есть не что иное, как результат уже сформулированного нами и в неявной форме фигурирующего практически во всех публикациях на эту тему правила, в соответствии с которым артериальная гипертензия у взрослых всегда развивается на фоне атеросклероза. Поэтому появление ХИБС у пациента с артериальной гипертензией – всего лишь свидетельство ееотяжеляющего влияния на атеросклероз, в том числе его клиническую манифестацию, если она не наступила ранее. Ситуация, как при артериальной гипертензии и церебральном и иной локализации атеросклерозе. С тем, однако, важным замечанием, что церебральный и др. виды атеросклероза имеют право на существование тогда и только

тогда, когда в «уме держится» атеросклероз как системное явление.

Хроническая цереброваскулярная (от ранних психических нарушений), сердечная (от асимптоматической диастолической дисфункции левого желудочка) и др. в своем перечислении имеют, естественно, и хроническую почечную недостаточность. Микроальбуминурия считается признаком гипертензивной нефропатии, которая может появиться задолго до развития почечной недостаточности. Классическим тестом на микроальбуминурию является 30 мг/г и на альбуминурию - 300 мг/г креатинина.

Считается, что протеинурия менее 1 г/сут при одновременном поражении других «органов-мишеней» у пациента с артериальной гипертензией исключает ее почечную природу.

Нарушения функции почек у пациента с артериальной гипертензией являются важным предиктором будущих кардиоваскулярных событий и смерти, равно, как нарушения функции мозга, сердца и других «органов-мишеней».

Изменения сетчатки, на основе которых еще в 1930-х гг. Keith, Wagener и Barker была предложена классификация стадий артериальной гипертензии, и сегодня имеют диагностическое значение, одинаково, при артериальной гипертензии и атеросклерозе. Они – удобное «окно» в изменения артерий при обоих состояниях, притом что сегодня с общим кардиоваскулярным риском связывают изменения только уровня 3 (геморрагии, экссудация) и 4 (отек сосочка).

Исследованиям сетчатки уделяется меньше внимания потому, повторим, что с развитием ультразвуковой техники стали доступными практически все кровеносные сосуды. Если при атеросклерозе «окном» в состояние артерий считаются сонные, при артериальной гипертензии стоит в дополнение к ним исследовать и бедренные артерии. Сонные артерии – артерии эластического типа, бедренные – артерии эластомышечного типа. Их исследование позволяет в дополнение к оценке состояния атеросклеротических бляшек получить оценку о состоянии гладких мышц артерий. Признаком атеросклеротических изменений артерий считается толщина интимы-медии более 0.9 мм, при этом бляшки определяются при толщине интимы-медии более 1.3 мм. То, что во всех рекомендациях по артериальной гипертензии уделяется внимание данным факторам, – еще одно подтверждение парадигмы о том, что у взрослых атеросклероз может быть без артериальной гипертензии, а вот артериальная гипертензия всегда развивается на фоне атеросклероза.

Исследованию сонных и бедренных артерий особенное внимание следует уделять на ранних стадиях развития артериальной гипертензии, когда изменения этих сосудов могут иметь место при отсутствии повреждения других органов.

Признаком повреждения артерий является оцениваемый методом постоянного Доплера или манометрическим измерением артериального давления индекс лодыжечно-плечевого давления менее 0.9. Снова заметим, что низкий индекс ассоциируется с общим и коронарным атеросклерозом, а значит, и риском коронарных, мозговых и др. событий.

Обращается внимание на колебания стенки аорты, кровоток в сонных и бедренных артериях, отложения кальция в коронарных артериях при компьютерной томографии – дорогим методе.

Касаясь состояния стенок артерий при артериальной гипертензии (и атеросклерозе), можно было бы обратиться еще к методам оценки эндотелиальной дисфункции, но они еще пока не стандартизованы, а потому пока не приняты в клинической практике.

Как следует понимать общий кардиоваскулярный риск, или о стадиях артериальной гипертензии

Вспомним признаки (симптомы и синдромы), по которым оценивается общий кардиоваскулярный риск (ОКВР). Не считая демографических, антропометрических, анамнестических данных, курения, уровней артериального давления, глюкозы (до сахарного диабета включительно) и липидов, это еще и признаки повреждения «органов-мишеней». Причем, чем больше «органов-мишеней» повреждено и чем повреждения эти сильнее, тем выше общий кардиоваскулярный риск. Другими словами, не только более интенсивно должен лечиться, но и как более тяжелый должен оцениваться пациент с артериальной гипертензией.

Уровни кардиоваскулярного риска сродни стадиям артериальной гипертензии. С одной стороны, классификация стадий как бы входит в классификацию уровней общего кардиоваскулярного риска. С другой – в общем кардиоваскулярном риске стадийность в развитии артериальной гипертензии выступает в неявном виде.

Следует если не ожидать, то, по крайней мере, надеяться, что спустя некоторое время обе классификации получат обобщение. Потому что как-то не совсем, когда в диагнозе и степень, и стадия артериальной гипертензии, и общий кардиоваскулярный риск. «Маслом каши не испор-

тишь», но все же.

Стадии артериальной гипертензии (ВОЗ)

- I - нет поражения органов-мишеней,
- II - по крайней мере один из следующих признаков поражения «органов-мишеней»:
 - гипертрофия левого желудочка,
 - локальное или генерализованное сужение артерий сетчатки,
 - микроальбуминурия (выделение с мочой более 50 мг/сутки альбумина), протеинурия, небольшое повышение концентрации креатинина в плазме (12-2,0 мл/дл),
 - атеросклеротическое поражение аорты, коронарных, сонных, подвздошных или бедренных артерий,
- III - признаки нарушения функции или повреждения «органов-мишеней»
 - сердце: стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность,
 - головной мозг: преходящие нарушения мозгового кровообращения, инсульт, гипертоническая энцефалопатия,
 - глазное дно: кровоизлияния и экссудаты с отёком диска зрительного нерва или без него,
 - почки: концентрация креатинина в плазме более 2 мг/дл, хроническая почечная недостаточность,
 - сосуды: расслаивающаяся аневризма, окклюзионное поражение периферических артерий.

Нельзя обойти молчанием эту классификацию хотя бы в том отношении, что трудно представить взрослого здорового человека, у которого не было бы найдено по крайней мере единичных атеросклеротических бляшек в крупных и средних магистральных артериях. С использованием современных ультразвуковых камер они находят практически у каждого.

Приборы для неинвазивного измерения артериального давления

Первый прибор для неинвазивного измерения артериального давления был предложен 110 лет тому назад итальянским врачом Scipione Riva-Rocci. Прибор состоял из ртутного манометра, соединенного резиновой трубкой с эластичной манжетой, надевавшейся пациенту на верхнюю часть руки. С использованием мехов манжета надувалась, перекрывая кровоток в плечевой артерии. Замер артериального давления производился при выпуске воздуха из манжеты. В качестве манжеты Riva-Rocci использовал кусок баллона велосипедной камеры.

Русский ученый Н.А. Коротков (1905) предложил замеры артериального давления на приборе Riva-Rocci проводить аускультативным спо-

собом, в основу которого он положил описанные им и вошедшие в историю медицины под его же именем тоны Короткова.

Приборы для неинвазивного измерения артериального давления на основе ртутного манометра без конкуренции просуществовали на медицинском пространстве до конца 70-х прошлого века, пока не появились первые автоматические измерители, работающие на осциллометрическом методе.

Ртутный манометр, «золотой стандарт» измерителей артериального давления, выводится из клинической практики только по одной серьезной причине - из-за опасностей загрязнения окружающей среды ртутью.

Рынок приборов для неинвазивного измерения артериального давления постоянно расширяется, и покупатель стоит перед выбором – какому прибору отдать предпочтение. Ответ простой – основным параметром в выборе прибора должна быть его точность.

Профессиональными медицинскими организациями рекомендуются приборы, прошедшие оценку точности в соответствии с признанными на сегодня протоколом Британского общества гипертензии (BHS, 1990) и стандартом Американской ассоциации прогрессивного использования медицинского оборудования (AAMI, 1987).

Приборы для измерения артериального давления делятся на ручные и автоматические. Автоматические, в свою очередь, на приборы для офисного использования, самостоятельного измерения и измерения в амбулаторных условиях. Автоматические приборы в подавляющем большинстве основаны на осциллометрическом методе. К приборам с манжетой на плечо добавились приборы с манжетой на запястье и палец. Разновидность автоматических – приборы для амбулаторного неинвазивного суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

Метод Короткова

Осуществляется с использованием прибора, состоящего из механического манометра, манжеты с грушей и фонендоскопа. Метод основан на выслушивании тонов (тоны Короткова), возникающих при медленном выпуске воздуха из манжеты после полного пережатия ею плечевой артерии. Считается официальным эталоном неинвазивного из-

мерения артериального давления для диагностических целей и при верификации автоматических измерителей артериального давления.

Осциллометрический метод

Метод основан на электронной регистрации пульсаций давления воздуха, возникающих в манжете электронного прибора при прохождении крови через сдавленный участок артерии. Он не зависит от «человеческого фактора», позволяет производить определение артериального давления при «аускультативном провале», «бесконечном тоне» и слабых тонах Короткова, без потери точности через тонкую ткань одежды, не требуется специального обучения. При измерении артериального давления осциллометрическим методом рука пациента должна быть неподвижна. Каждый из приборов имеет подробную инструкцию для практического применения.

Какой метод выбрать?

Измерители, основанные на использовании метода Короткова, требуют специального обучения и достаточных практических навыков. Поэтому сегодня практическое распространение получают автоматические электронные приборы.

Правила измерения артериального давления

Правила на то и существуют, чтобы их ... или не знать, или, по крайней мере, нарушать. Иначе как объяснить, что даже в уважаемой Стране Европы и со знанием правил, а тем более — их выполнением, тоже проблемы. Может и поменьше, чем у нас. Но если, как показывает анализ публикаций на эту тему, на уровне, близком к 60% , — то ведь с посылкой все правильно.

И тем не менее, правила лучше знать — в юриспруденции «незнание законов не освобождает от ответственности».

Правила достаточно простые, чтобы набраться терпения и один раз обстоятельно прочитать. Они написаны для положения сидя в покое. В жизни артериальное давление измеряется и во многих других положениях: лежа и стоя, при переходе из положения лежа в положение стоя (для определения ортостатических реакций), при физических или психоэмоциональных нагрузках, фармакологических пробах, в интервалах между различными видами активности, при амбулаторном мониторинге на протяжении суток и более.

Но изложенные ниже правила легко распространяются на все эти случаи.

Правила измерения артериального давления.

1. Стандартизация условий:

- не принимать пищу за 1-2 часа, употреблять кофе, крепкий чай за 1 час, не курить за 30 минут, отдыхать не менее 5 минут (при предшествовавшей физической нагрузке - 30 минут) до измерения;
- не принимать симпатомиметики (в том числе назальные и глазные капли);
- использование тонометра, поверенного метрологической службой;
- измерение проводится в тихой, спокойной, удобной обстановке при комфортной температуре в удобной позе сидя, рука на столе;
- во время проведения измерений разговаривать не рекомендуется;
- манжета на обнаженном плече на уровне сердца, середина раздуваемой части манжеты должна находиться точно над артерией, нижний край манжеты на 2.5 см выше локтевого сгиба, раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% длины и 40% окружности плеча, между манжетой и поверхностью плеча должен проходить палец;
- мембрана стетоскопа должна плотно всей поверхностью прилегать к поверхности плеча сразу над локтевой ямкой по внутренней поверхности плеча без сильного давления, чтобы не вызвать дополнительную компрессию плечевой артерии; головка стетоскопа не должна касаться манжеты или трубок - звук от соприкосновения с ними может нарушить восприятие тонов Короткова;
- указатель давления должен находиться на нулевой отметке;
- точность измерения составляет 2 мм рт. ст.;
- повторные измерения артериального давления не ранее чем через 5 минут;
- у лиц в возрасте старше 65 лет, с сахарным диабетом и принимающих антигипертензивные препараты измерения следует проводить через 2 минуты после пребывания в положении стоя.

2. Кратность измерений: не менее двух измерений (первичное измерение на обеих руках с последующими измерениями на руке, где давление выше; если разница в давлении на обеих руках не более 2 мм рт. ст. - измерения на правой руке) с интервалом не менее 1 минуты; при разнице в результатах более 5 мм рт. ст. дополнительное измерение с принятием за регистрируемое значение среднего из двух последних измерений;

3. Измерения:

- Быстро повысить давление в манжете до уровня, на 20 мм рт. ст. превышающего систолическое артериальное давление (по исчезновению пульса);
- снижать давление в манжете со скоростью 2 мм рт. ст. в секунду;
- уровень давления появления первого тона соответствует систолическому артериальному давлению (фаза 1 тонов Короткова) -

при выраженных нарушениях сердечного ритма (например, мерцательная аритмия) величина систолического артериального давления от сокращения к сокращению варьирует и для его более точного определения следует произвести дополнительное измерение;

- уровень давления исчезновения тонов (фаза 5 тонов Короткова) соответствует диастолическому артериальному давлению; при отсутствии фазы 5 тонов Короткова (может отсутствовать у детей, при тиреотоксикозе, лихорадке, при аортальной недостаточности, во время беременности – феномен «бесконечного тона»; при высоком сердечном выбросе – «аускультативный провал») за диастолическое артериальное давление принимают начало фазы 4 тонов Короткова (резкое приглушение звука, появление мягкого “дующего” звука); при диастолическом артериальном давлении более 90 мм рт. ст. измерение продолжают на протяжении 40 мм рт. ст., и менее - 10-20 мм рт.ст. после исчезновения последнего тона, чтобы избежать определения ложно повышенного диастолического артериального давления при возобновлении тонов после аускультативного провала;
- при слабых тонах перед измерением рекомендуется поднять руку и выполнить ряд сжимающих движений кистью с повторением измерения без сильного надавливания на область прослушивания артерии мембраной фонендоскопа;
- после измерения записывают, на какой руке проводилось измерение, размер манжеты, положение пациента, фазы тонов Короткова, по которым зарегистрировано давление, например, К1/К5 или К1/К4; если полное исчезновение тонов не наблюдается, фаза 5 тонов считается равной 0.

Особенности измерения артериального давления электронными приборами с манжетой на запястье

Запястье освобождается от часов или браслета, после расстегивания и отгибания рукава одежды прибор надевают на запястье и располагают дисплеем вверх на расстоянии 1 см от кисти. Рука с прибором кладется на противоположное плечо ладонью вниз и находится в этом положении до завершения процедуры измерения давления.

Приборы с манжетой на запястье используются обычно у молодых людей без выраженных изменений стенок сосудов и нарушений периферического кровоснабжения.

Четкое выполнение правил способствует предупреждению ошибок измерений артериального давления.

Возможные осложнения измерения артериального давления

Измерение артериального давления может вызвать болезненную чувствительность поврежденного и отекающего плеча. Могут появляться кровоподтеки при измерениях артериального давления у пациентов с

ломкими сосудами и нарушениями функционального состояния кровяных пластинок (тромбоцитов).

Офисное (на приеме у врача) измерение артериального давления

В соответствии с руководящими принципами ряда международных и национальных организаций артериальной гипертензии офисное артериальное давление - измеренное в офисе медицинского работника, но надо понимать шире - которое измерено медицинским работником, и не обязательно в его офисе. Смысл «офисного» - в самом измерении медицинским работником.

Медицинский работник – стрессовый фактор и шлейф проблем, медицинским работником привносимых: вселенская занятость, не позволяющая выполнить с точностью изложенные выше правила; не подвергнутый вовремя метрологической поверке прибор для измерения артериального давления ...

В результате ошибки офисного измерения артериального давления могут составлять от 4 до 13 мм рт. ст.

Артериальная гипертензия «белого халата» на деле есть «офисной» артериальной гипертензии. По скромным оценкам специалистов, эффект «белого халата» как офисное давление может завышать истинное систолическое артериальное давление на 20 и диастолическое артериальное давление на 10 мм рт. ст. у 73% находящихся на лечении пациентов с артериальной гипертензией. Более часто он наблюдается у лиц женского пола и не может быть установлен только при одном клиническом исследовании. Артериальную гипертензию «белого халата» находят в 35% случаев, в том числе примерно у 30% беременных с «верифицированным» диагнозом артериальной гипертензии.

Врачи не измеряют артериальное давление качественно, но даже когда они делают это, полезность этих измерений артериального давления является значительным компромиссом с эффектом «белого халата».

Am J Hypertens. 2004;17(4):354–360.

В силу влияния на результаты офисного измерения артериального давления множества факторов специалисты все более склоняются в пользу того, что оно в лучшем случае является скрининговым тестом и никак не может квалифицироваться как диагностический тест.

Офисные цифры артериального давления нередко не позволяют су-

доть об истинном уровне артериального давления, поэтому возрастает роль домашнего и амбулаторного измерения, к описанию которых плавно переходим ниже.

Домашнее измерение артериального давления

В специальной литературе все больше высказываний о преимуществах домашнего измерения артериального давления (ДИАД) наряду с амбулаторным (см. ниже) по сравнению с офисным.

Специалисты вынуждены согласиться, что ДИАД инструктированным пациентом дает оценку артериального давления в реальных условиях, исключает “синдром белого халата” (повышение артериального давления при визите к врачу), дисциплинирует пациента и повышает его приверженность лечению.

При измерении артериального давления на дому затраты на лекарства и на визиты к врачу снижаются по самым скромным оценкам на 10%.

Опубликованным онлайн-заключением American Heart Association, American Society of Hypertension и Preventive Cardiovascular Nurses Association рекомендуется обучить пациентов с артериальной гипертензией технике измерения артериального давления для мониторинга на дому.

Physician’s First Watch, May 23, 2008, <http://hyper.ahajournals.org>

Лицу, приступившему к контролю своего артериального давления в домашних условиях, первую неделю рекомендуются ежедневные измерения – по два раза утром, в середине дня и вечером, каждый раз в одно и то же время и в соответствии с описанными выше правилами, чтобы получить реальную картину его колебаний в опорные моменты времени.

Результаты измерений записываются в дневник, который может быть оформлен на основе простой ученической тетради.

Лицу с симптоматикой, не обязательно связанной с артериальной гипертензией, рекомендуются дополнительные измерения артериального давления при ее появлении и на высоте симптоматики с соответствующими пометками в дневнике. Результаты измерений следует проанализировать вместе с врачом.

Минимальное количество ДИАД при установленной индивидуальной картине изменений - дважды утром и дважды вечером, если нет специальных указаний врача, не менее трёх дней в неделю.

Результаты ДИАД в первые дни пользования прибором обычно выше как простая стрессовая реакция на новый метод собственного обследования, и не могут считаться диагностическими.

Документы американской ассоциации сердца определяют отношение к домашнему (самостоятельному) измерению артериального давления как методологии, позволяющей улучшить терапевтический комплайнс и контроль артериального давления.

Пересмотр отношения к ДИАД является объективным отражением появления на рынке современных недорогих высококачественных приборов для автоматического измерения артериального давления. ДИАД проводится в соответствии с «Правилами измерения артериального давления». Используемые в домашних условиях приборы должны подвергаться проверке не реже чем один раз в 1-2 года.

Мониторирование артериального давления

Под мониторингом понимают многократное измерение артериального давления на протяжении определенного периода времени: суток, недели, месяца, года, лет.

Мониторирование позволяет наблюдать за эволюцией артериального давления, контролируя изменения в здоровье, эффективность осуществляемых вмешательств, не имеет значения, на уровне модификации образа жизни или дополнения медикаментозной терапией.

Так, врачебный менеджмент пациента с артериальной гипертензией предполагает контроль артериального давления в обычной жизни на протяжении суток многие месяцы и годы, что невозможно без мониторинга.

Мониторирование артериального давления может быть офисным и, сегодня все более широко, домашним, осуществляемым самим пациентом.

Правилом хорошего тона становится иметь автоматический прибор для неинвазивного измерения артериального давления для каждой семьи, как это принято, например, с тонометром.

Мониторирование артериального давления в узком смысле слова есть суточное (СМАРТ). Именно его обычно и подразумевают, когда говорят о мониторинге артериального давления.

Суточное мониторирование артериального давления

СМАРТ является неинвазивной технологией, позволяющей проводить автоматическое измерение артериального давления на протяжении суток и более с минимальным вмешательством в обычную жизнь пациента. Первые приборы СМАРТ появились в 1962 г., в них фонендоскоп заменял микрофон, укрепленный в ямке локтевого сустава, запись производилась на магнитную ленту. Современные приборы отличаются лег-

ким весом, низким шумом, основаны на аускультативных или осциллометрических методах, построены на цифровых технологиях, сохраняют в памяти данные большого числа измерений (до 100 и более) артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС), привязывая их к дате и времени измерений. После проведения процедуры мониторинга информация передается в персональный компьютер для обработки специальными программами.

В некоторых приборах моменты тонов Короткова уточняются по измерениям пиков R ЭКГ, что уменьшает ошибки измерений. Для многих приборов существует проблема измерений артериального давления у пациентов с фибрилляцией предсердий и другими вариантами частых эктопических сокращений сердца.

СМАРТ позволяет определить суточные колебания артериального давления и его результаты имеют большую прогностическую ценность, чем разовые измерения.

СМАРТ проводится при значительных колебаниях артериального давления у пациента во время одного или нескольких визитов, при подозрении на “гипертонию белого халата” у лиц с низким риском ССЗ, наличии признаков, позволяющих заподозрить наличие гипер- и гипотензивных эпизодов, при резистентной к лечению артериальной гипертензии, артериальной гипертензии на рабочем месте, для оценки эффективности медикаментозной терапии. Абсолютных противопоказаний к СМАРТ нет. Около 20% пациентов с диагностируемой артериальной гипертензией средней степени при офисном измерении артериального давления при СМАРТ показывают нормальное артериальное давление.

СМАРТ предусматривает дневной (06.00—24.00) и ночной (00.00—06.00) периоды. Кратность измерений в дневной период - 1 раз в 15 минут, ночной - 1 раз в 30 минут. Оба периода фиксируются пациентом нажатием на кнопку “событие” на мониторе. Начало ночного периода (для расчетов) - через 1 час после “события”, дневного - за 1 час до “события”. Редактирование продолжительности дневного и ночного периодов возможно после переноса данных из монитора в компьютер.

Для СМАРТ монитор помещается в футляр и закрепляется на теле пациента. Манжета подбирается как и при простом измерении артериального давления, но для предотвращения неприятных ощущений может накладываться поверх тонкой сорочки, футболки с рукавом. Манжета закрепляется так, чтобы штуцер трубки или метка “arteria” находились примерно над плечевой артерией. Выходная трубка должна быть на-

правлена вверх, чтобы пациент имел возможность надевать поверх манжеты другую одежду.

Во время СМАРТ ритм жизни не изменяется, но моменты физического и ментального стресса, отдыха, приема пищи, лекарств и других событий фиксируются в дневнике.

На период измерения давления монитором рекомендуется остановиться, а руку с манжетой опустить вдоль туловища, максимально расслабив мышцы руки и не шевелить пальцами. Мониторы оснащены кнопкой “внеочередное измерение”, которую пациент может нажать при возникновении приступа головной боли, боли в области сердца, головокружении и т.д. В этот момент произойдет внеочередное измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений.

СМАРТ позволяет определить средние значения систолического, диастолического и пульсового артериального давления за сутки, день и ночь; максимальные и минимальные значения в различные периоды суток; вариабельность; суточный индекс (СИ - степень ночного снижения); утренний подъем (величину и скорость утреннего подъема артериального давления); показатели «нагрузки давлением» (индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии) за сутки, день и ночь; длительность гипотонических эпизодов (индекс времени и индекс площади гипотензии) в различные периоды суток.

Суточный индекс оценивается как степень превышения средним дневным среднего ночного уровня артериального давления в процентах от среднего дневного уровня.

Типы суточного изменения артериального давления:

- нормальная (оптимальная) степень ночного снижения артериального давления (“dippers”) – суточный индекс в диапазоне 10-20%;
- недостаточная степень ночного снижения артериального давления (“non-dippers”) – суточный индекс от 0% до 10%;
- повышенная степень ночного снижения артериального давления (“over-dippers”) – суточный индекс более 20%;
- устойчивое повышение ночного артериального давления (“night-peakers”) – суточный индекс < 0 .

Необходимо обратить внимание на необходимость дифференцирования “non-dippers” от “non-sleepers”, которое без мониторингирования мозговой активности невозможно.

Вариабельность артериального давления оценивается по стандартному отклонению среднего значения артериального давления.

Утренний подъем артериального давления оценивается по разнице

между максимальным и минимальным артериальным давлением в период с 4.00 до 10.00 часов утра. Скорость утреннего подъема артериального давления оценивается как отношение его величины ко времени утреннего подъема.

Индекс времени гипертензии позволяет оценить время повышения артериального давления в течение суток. Рассчитывается по проценту измерений, превышающих нормальные показатели артериального давления за 24 часа или отдельно для каждого времени суток.

Индекс площади рассчитывают как площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного артериального давления и уровнем нормального артериального давления.

Возможные осложнения SMART - отек предплечья и кисти, петехиальные кровоизлияния, контактный дерматит в области наложения манжеты.

Телемониторинг

Современные измерители артериального давления имеют возможность передачи результатов определения артериального давления по телефонным каналам на центральный компьютер и далее поставщику медицинских услуг, обладающего потенциалом контроля за артериальным давлением и оказания помощи пациенту.

Центральное артериальное давление

Неинвазивно может оцениваться по скорости кровотока в соответствующих сосудах и их сегментах. Имеются данные, что нет полного соответствия в величине центрального артериального давления с измеренным на плечевой артерии. Однако оно более точно отражает реальное артериальное давление и его прогностическое значение более четкое.

Офисное артериальное давление, домашнее артериальное давление или суточное мониторирование артериального давления?

Интенсивное лечение пациентов с артериальным давлением высоким офисным и низким при SMART считается неправильным. Напротив, пациенты с артериальным давлением низким офисным и высоким при SMART требуют интенсивного лечения.

Ориентация на офисное артериальное давление вне домашнего и мониторного артериального давления не считается профессиональной. Она связана не только с издержками, но и чревата негативным влиянием на здоровье пациентов как в отношении недо- так и перелечения.

Измерение артериального давления у детей

Для измерения артериального давления у детей лучше использовать электронные приборы со специальной детской манжетой.

Измерение артериального давления у беременных

Измерения проводятся в положении полулежа или лежа на левом боку. Требуется регулярный контроль уровня артериального давления.

Измерение артериального давления у пожилых

У пожилых имеется тенденция к нестабильности артериального давления, изолированной артериальной гипертензии и часто наблюдается ортостатическая артериальная гипотензия, диагностируемая при понижении систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. и более и диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст., спустя 3 минуты после перехода из горизонтального в вертикальное положение. Эти обстоятельства требуют выполнения нескольких последовательных измерений с оценкой средних значений артериального давления, причем не только в положении сидя, но и в ортостатической пробе – в положениях лежа и стоя.

У пожилых и лиц с давним сахарным диабетом могут быть неподатливые плечевые артерии, симулирующие артериальную гипертензию.

Измерение артериального давления при аритмиях сердца

Проводится несколько измерений, отбрасываются очевидные неверные результаты (систолическое артериальное давление менее 40 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление менее 30 мм рт. ст., ПД менее 15 мм рт. ст.), по остатку вычисляются средние значения артериального давления. В механических измерителях воздух из манжеты следует выпускать более медленно.

Измерение артериального давления при большой окружности плеча

Рекомендуется использовать приборы с манжетой на запястье, при этом учитывается возможная разница давлений на плече и на запястье.

Синдромы отсутствия пульса

При окклюзивных болезнях артерий всех четырех конечностей - артериите Такаясу, гигантоклеточном артериите, атеросклерозе, др. иногда нет возможности измерить артериальное давление описанными методами. В этих случаях измеряют ретинальное давление, по которому с использованием номограмм рассчитывают систолическое артериальное давление.

Ортостатическая артериальная гипотензия

Ортостатическая артериальная гипотензия может быть одним из кли-

нических синдромов артериальной гипертензии, очень часто протекает на фоне повышенного артериального давления. Ее причиной у таких пациентов может быть просто антигипертензивная терапия, например, бета-адреноблокаторами, что диагностируется временной отменой соответствующих препаратов с повторным контролем ортостатических реакций артериального давления.

Артериальной гипотензии уделяется значительно меньше внимания, чем артериальной гипертензии, и зря. Она чревата такими же неблагоприятными последствиями, как и артериальная гипертензия. Что касается ортостатической артериальной гипотензии, в тяжелых случаях она проявляется синкопальными нарушениями и тогда ее необходимо дифференцировать с другими синкопальными состояниями. Такая «запущенная» форма артериальной гипертензии чревата серьезными опасностями для личного здоровья. И здоровья окружающих, если страдающий, например, к тому же автолюбитель и не отказывается от желания «подержаться за баранку».

Изменения артериального давления во время физических упражнений

У здорового субъекта при физическом и психическом стрессе систолическое артериальное давление повышается и после прекращения действия стрессорного фактора в период активного восстановления возвращается на исходный уровень в ближайшие 5-10 минут. При пассивном восстановлении оно может резко снизиться с депонированием крови в периферических частях тела. Одновременно с этим может резко снизиться и диастолическое артериальное давление. Если снижение систолического артериального давления по времени задерживается, это также может говорить о нарушениях кровообращения. С другой стороны, повышение диастолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. после нагрузки является проявлением нестабильных форм артериальной гипертензии и может ассоциироваться с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом.

Стандартом контроля изменений артериального давления во время физических упражнений является стресс-тест в пробе с велоэргометром или тредмилом.

Чрезмерно быстрые рост или падение систолического артериального давления при физической нагрузке могут быть индикаторами нарушений кровообращения. Их признаками выступают головокружение и одышка, которые документируются. Так, повышение систолического артериального давления более 200 мм рт.ст. в первые 6 минут физической нагрузки пред-

сказывает увеличение кардиоваскулярного риска у мужчин среднего возраста в 2 раза. Точно так же абнормальной является неспособность систолического артериального давления к росту при увеличении нагрузки (гипотензия напряжения). При указанной эволюции изменений диастолического артериального давления остается на одном уровне или имеет тенденцию к снижению, но не более чем на 10 мм рт. ст. Если оно падает больше, упражнения необходимо приостановить до консультации с врачом. Иначе можно пропустить ортостатическую артериальную гипотензию.

Лица, принимающие лекарственные средства, могут показывать разные реакции на упражнения.

Больше о диагностике атеросклероза и артериальной гипертензии

После изложенного убедились – в клинике атеросклероза и артериальной гипертензии много общего, и тому много оснований.

Атеросклероз у каждого взрослого: от асимптомных и ориентированных на «органы-мишени» вариантов до генерализованного атеротромбоза и их осложнений.

По уровню триглицеридов можно судить о развитии систолической гипертонии, предсказывать сердечно-сосудистый риск и оценивать эффективность терапии. У здоровых мужчин уровни триглицеридов ассоциируются с артериальной жесткостью и отражением пульсовой волны - важными детерминантами сердечно-сосудистого риска.

Aznaouridis K Heart.- 2007.- Vol. 93.-P.613-614.

Артериальная гипертензия у взрослых всегда на фоне атеросклероза и потому, все, что к атеросклерозу, имеет отношение и к ней тоже.

Атеросклероз и артериальная гипертензия через одинаковые «органы-мишени» имеют следствием одинаковые нарушения их функций просто потому, что Природа скупа и не придумала одних функций «органов-мишеней» для одного и других – для другого состояния.

При общей оценке проблемы взаимоотношения гипертонической болезни и атеросклероза можно сформулировать две точки зрения. Согласно одной из них, гипертоническая болезнь и атеросклероз являются двумя совершенно разными нозологическими единицами: одна (гипертония) - болезнь нервная, другая (атеросклероз) - преимущественно метаболическая; одна - чисто функциональная (усиление тонуса сосудов), другая - органическая (липоидоз, бляшки). Частое сочетание этих

двух различных заболеваний обусловлено некоторыми общими для обеих форм этиологическими и патогенетическими факторами. Оба заболевания взаимно влияют друг на друга. Практически мы встречаемся и с чистыми случаями обоих заболеваний, и со случаями комбинированными, с преобладанием то одного, то другого заболевания. Словом, это две разные, но взаимовлияющие болезни... Другая точка зрения на взаимоотношения гипертонической болезни и атеросклероза может быть сформулирована так: существует единая болезнь, которая проявляется в одних случаях клинико-анатомическим синдромом гипертонии, в других случаях - клинико-анатомическим синдромом атеросклероза, а чаще и тем и другим болезненным процессом одновременно.

Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Москва, Медгиз, 1964.

Естественно поэтому затронутые в атеросклерозе диагностические подходы распространить на артериальную гипертензию, равно как затронутые в артериальной гипертензии - на атеросклероз. Следует максимально широко использовать методы визуализации, прежде всего современные эхокамеры с возможностью оценки кровотока. Не отказываться никак и от проверенных временем методов, таких как разные виды электрокардиографии. Последние имеют исключительное значение в диагностике и контроле аритмий – «спутников» и атеросклероза, и артериальной гипертензии.

Здесь считаем необходимым сделать лишь некоторые важные акценты на диагностике атеросклероза и артериальной гипертензии.

Семейный анамнез

И атеросклероз, и артериальная гипертензия являются полигенными состояниями. Возможные наследуемые варианты дислипидемий, как причины и важного патогенетического фактора атеросклероза, уже разобраны. Что касается артериальной гипертензии, в ее развитии значение придают генам ангиотензинпревращающего фермента, ангиотензиногена, рецепторов к ангиотензину-II, аполипопротеинов, аддуцина, эндотелиальной NO-синтетазы, др.

По мере того, как будут находиться новые важные участники контроля артериального давления, а они будут находиться – мир болезней познаваем так же, как мир вообще, будут с ними приобретать значение и новые кодирующие их гены.

Описаны также формы артериальной гипертензии, развивающиеся в результате мутаций одного гена - синдром Лиддла, синдром GRA, синдром Гордона, синдром кажущегося избытка минералокортикоидов.

Семейный анамнез следует изучить и в отношении ассоциированных

с атеросклерозом и артериальной гипертензией состояний, а также других, имеющих место у пациента, влияющих на общий, если и не соматический, то кардиоваскулярный риск наверняка.

Генетические нарушения могут иметь значение не только в дислипидемиях и повышении артериального давления, но и чувствительности пациента к лекарственным препаратам и побочным эффектам их действия.

Опыт предшествовавшего лечения

В большинстве случаев имеем дело не с первичным пациентом, но уже лечившимся ранее у других специалистов. Этот опыт естественно проанализировать.

Важно обратить внимание, не принимал ли пациент биологически активные вещества и лекарственные препараты, негативно влияющие на развитие атеросклероза и/или артериальной гипертензии: наркотики, пероральные контрацептивы, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, эритропоэтин, циклоспорин, др.

Минимальный лабораторный «пакет»

Минимальный набор лабораторных исследований:

- Кровь:
 - глюкоза натощак,
 - общий холестерин и его фракции,
 - ураты,
 - креатинин,
 - калий,
 - гемоглобин и гематокрит,
- Моча:
Анализ на микроальбуминурию,
микроскопическое исследование осадка.

Плазменный креатинин (кр, мкмоль/л) неточно отражает функцию почек, и его обычно используют так базовый показатель в формуле Cockcroft Gault для оценки клиренса креатинина (kk):

$$kk = k \cdot (140 - t) \cdot m^{-2.2} / \text{кр},$$

где $k=1$ для мужчин и $k=0.85$ для женщин, t - возраст (лет) и m – масса (кг) пациента.

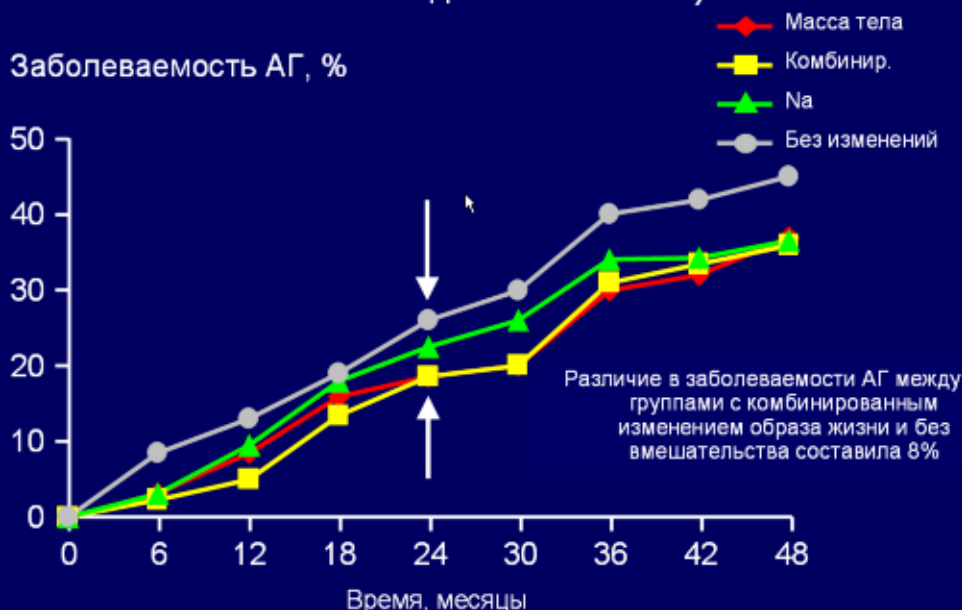
Существует связь между лабораторной аспиринорезистентностью и неблагоприятными клиническими исходами у больных с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Arch Intern Med. 2007;167:1593-1599

Когда уровень глюкозы крови натощак выше 6.6 ммоль/л, рекомендуется тест с углеводной нагрузкой. Повторные уровни глюкозы плазмы натощак более 7 ммоль/л и абнормальный тест с углеводной нагрузкой свидетельствуют о сахарном диабете.

Значение имеет уровень С-реактивного белка, с которым связывают не просто повышенный общий сердечно-сосудистый риск, но активность воспалительного процесса, имеющего значение на определенном этапе в развитии обоих состояний. Другие воспалительные маркеры (фибриноген, цитокины, гомоцистеин, мозговой натрийуретический пептид, др.) активно исследуются, но пока еще не рекомендуются клиническими рекомендациями для практического использования.

Значение образа жизни в уровне здоровья (на примере заболеваемости артериальной гипертензией - исследование ТОНР)



Arch Intern Med 1997

Классификация статинов по гидрофильности, метаболизму системой цитохрома Р450 и силе гиполипидемического действия

Статин	Суточная доза (мг)	Натуральный или синтетический	Гидрофильность
Ловастатин	10-80	Натуральный – из грибка <i>Aspergillus terreus</i>	Нет
Симвастатин	5-80	Полусинтетический	Нет
Флувастатин	20-80	Синтетический	Нет
Правастатин	10-40	Полусинтетический	Да
Аторвастатин	10-80	Синтетический	Нет
Розувастатин	5-40	Синтетический	Да

Лечение

Цель и задачи

Врач лечит не болезнь, но самого пациента.

Цель лечения всегда одна и определяется как достижение наилучшего клинического результата с максимально возможным повышением качества и удлинением продолжительности жизни пациента.

Цель достигается через решение конкретных задач, которые, однако, должны соотноситься с ней. В атеросклерозе и артериальной гипертензии многие задачи совпадают.

Пример задач:

- профилактика развития и/или прогрессирования состояний;
- устранение или облегчение проявлений (симптомов);
- профилактика и/или замедление структурных (функциональных и морфологических) изменений в заинтересованных системах (прежде всего мозге, сердце, почках, сосудах);
- увеличение физической активности;
- улучшение клинического отклика;
- снижение числа госпитализаций, заболеваемости и смертности;
- улучшение прогноза с продлением жизни;
- повышение качества жизни;
- уменьшение финансовых потерь за счет снижения потребности в госпитализациях и комплайнсной рациональной фармакотерапии.

Пути достижения цели и задач

Пути, как и цель, являются стандартными для клинической практики и состоят из следующих элементов:

- сотрудничество врача с пациентом и микроокружением;

Атеросклероз статины – основа патогенетической терапии



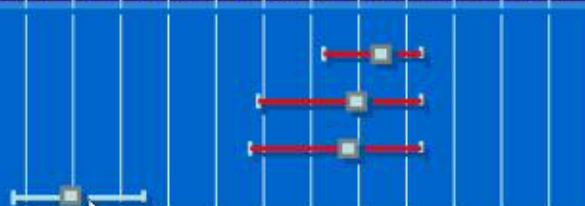
Атеросклероз статины – основа патогенетической терапии

Конечные точки

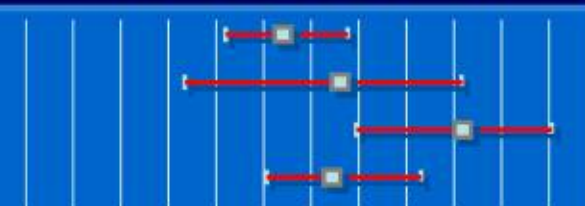
Относительное падение рисков (%)

+20 0 -5 -10 -15 -20 -25 -30 -35 -40 -45 -50

Главные коронарные события
Коронарная смерть
Кардиоваскулярная смерть
Некардиоваскулярные события



Общая смерть
Инсульты
Перемежающаяся хромота
Боль



La Rosa JC et al. JAMA 1999;282:2340-2346. | Crouse JR III et al. Arch Intern Med 1997;157:1305-1310. | Pedersen TR et al. Am J Cardiol 1998;81:333-335

- модификация образа жизни;
- медикаментозная терапия;
- интервенционные методы лечения.

Подход к пациенту

- Сотрудничество с пациентом
- Сотрудничество со службами и специалистами (социальный сервис, кардиолог, диетолог, психолог, физиотерапевт, фармацевт, гериатрист, медицинская сестра)
- Образование пациента и семьи
- Диета
- Стил жизни
- Наблюдение медицинской сестры
- Ведение на дому
- Амбулаторное ведение
- Оптимизация расходов на лечение

Сотрудничество с пациентом и микроокружением

Достижение цели и задач лечения пациента невозможно при неустановленном или недостаточном контакте со всем микроокружением без создания вокруг него доброжелательной конструктивной ауры.

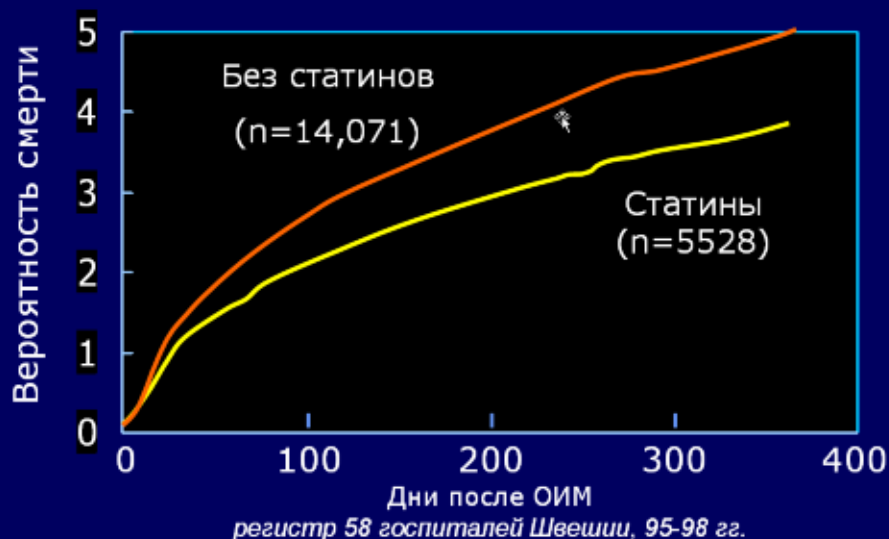
Врачу рекомендуется всесторонне обсуждать с пациентом во время визитов состояние и изменения в состоянии его здоровья; совместно с ним планировать вмешательства, в том числе это касается выбора конкретных лекарственных препаратов и схем их назначения с учетом всего комплекса фармакотерапевтических, экономических и иных факторов, включая хирургические методы лечения.

В лечебный процесс вовлекается все микроокружение, чтобы рекомендации не оказались простым добрым пожеланием. Так, в семье могут продолжать готовить продукты с избыточным содержанием соли и животных жиров.

Следует оказывать помощь пациенту и его микроокружению в доступе к информации по особенностям его состояния и существующим на настоящем этапе развития клиники подходам и методам лечения атеросклероза и артериальной гипертензии.

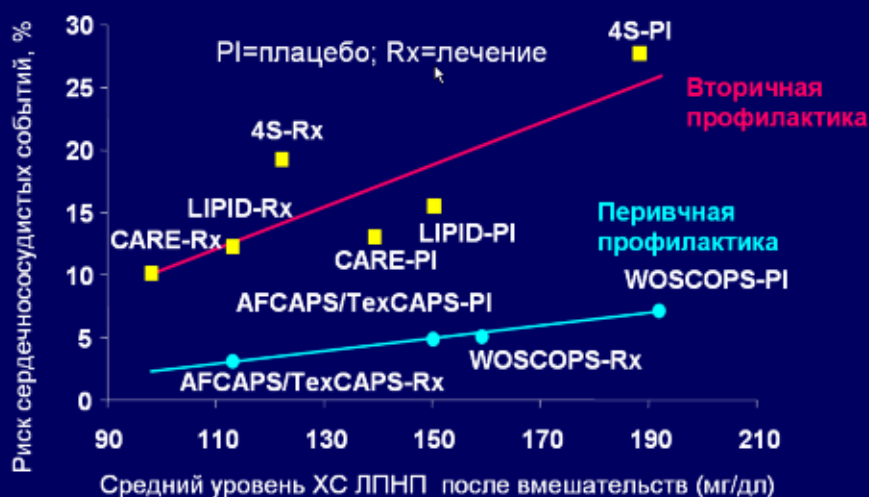
Пациенту следует помочь в выборе режима физических нагрузок, организовывать его физическую активность, осуществлять психологическое консультирование, проводить совместно с другими специалистами школы по атеросклерозу и артериальной гипертензии.

Атеросклероз статины – основа патогенетической терапии



Stenestrand U, Wallentin L. JAMA 2001;285:430-436

Атеросклероз статины – основа патогенетической терапии



Shepherd J et al. N Engl J Med. 1995;333:1301-1307. 4S Study Group. Lancet. 1995;345:1274-1275. Sacks FM et al. N Engl J Med. 1996;335:1001-1009. Downs JR et al. JAMA. 1998;279:1615-1622. Tonkin A. Presented at AHA Scientific Sessions, 1997

Следует ознакомливать пациента с его правами на получение медико-социальной помощи, включая выплату пенсий, пособий и льгот, получение различных видов помощи.

Нуждающимся должно быть обеспечено социальное обслуживание на дому, трудовое обучение и трудовая занятость, помощь в реадaptации в семье и обществе с адекватными стереотипами поведения.

Пациент – собственник своего здоровья, равноправный партнер в лечебном процессе и рассчитывает не на директивные указания, но коллегиальное принятие решений с врачом по каждому своему шагу.

Успех в значительной мере определяется приверженностью пациента к лечению, и она не создается директивными методами.

Модификация образа жизни

Профилактические мероприятия

Здоровый образ жизни с отказом от курения, умеренным употреблением алкоголя, контролем массы тела (индекс массы тела - ИМТ) показаны всем. Здоровый образ жизни (средиземноморская диета, отказ от курения, достаточная физическая активность) снижает уровни липидов и гомоцистеина у клинически здоровых лиц.

Fransecso Sofi et al. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2007; advance online publication.

Пациенты с атеросклерозом и артериальной гипертензией – не исключение.

Так как атеросклероза не миновать никому, в системе профилактических мероприятий важное место занимает контроль холестерина мена.

Контроль артериального давления важен для каждого пациента с артериальной гипертензией, а также и без артериальной гипертензии, если были перенесены инфаркт миокарда, мозговой инсульт или другие острые события.

Во всех случаях зарегистрированной асимптомической дисфункции левого желудочка следует думать о высокой вероятности в ближайшем будущем осложнения атеросклероза и артериальной гипертензии сердечной недостаточностью, принимая для этого необходимые меры.

Контроль массы тела

Теперь не закон

Европейские рекомендации целевых уровней липидов сыворотки в первичной и вторичной профилактике атеросклероза

Общий холестерин mmol/l (190 mg/dl)	до 5.0
Холестерин ЛПНП mmol/l (115 mg/dl)	до 3.0
Холестерин ЛПВП (40 mg/dl)	свыше 1.0 mmol/l
Триглицериды mg/dl)	до 2.0 mmol/l (180

У пациентов с активным атеросклеротическим процессом (в смысле воспаления) статины назначаем при нормальном и низком уровне холестерина

Атеросклероз аторвастатин - лучший из статинов



Аторвастатин подвергает атеросклероз обратному развитию
-исследование ASAP

Smilde TJ et al. Lancet. 2001;357:577-581

Рекомендуется всем пациентам. Массу тела целесообразно измерять ежедневно в одно время, лучше всего утром после туалета. Желательно пользоваться электронными (напольными) весами с функцией расчета ИМТ.

Физиологическим уровнем индекса массы тела для взрослых принят диапазон в 22-25 кг/м².

Считается, что во всех случаях его значений более 25 кг/м² требуется повышение физической активности (в возможных пределах) с обязательным ограничением калорийности принимаемой пищи. Индекс массы тела в пределах 25-30 кг/м² расценивается как избыточная масса тела и более 30 кг/м² – как ожирение.

Умеренное снижение массы тела с ограничением употребления соли или без него не может предотвращать гипертензию у тучных лиц с высоким нормальным артериальным давлением и способствовать уменьшению применяемых доз антигипертензивных препаратов, и действия в этом отношении должны быть более активными. Поскольку в среднем возрасте масса тела увеличивается примерно на (0,5-1,5) кг/год, ее стабилизация является важной целью.

Физическая активность

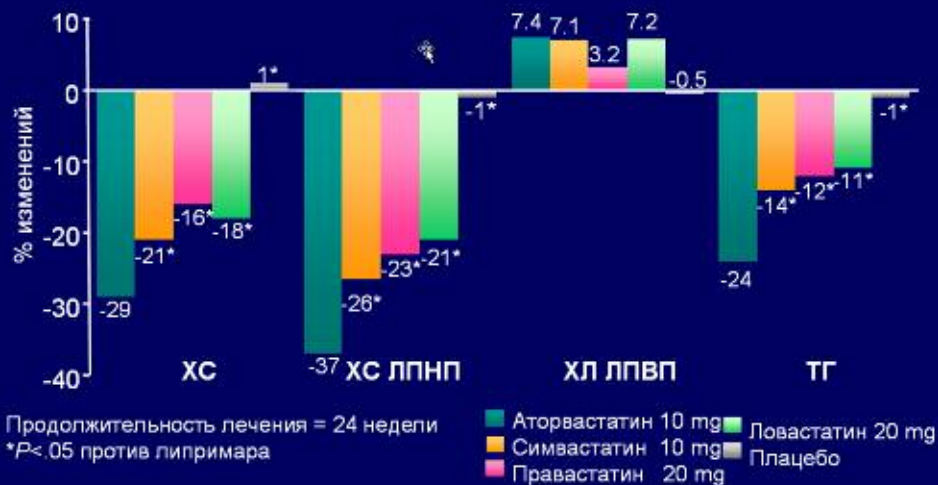
Регулярная умеренная физическая активность, по крайней мере 30 минут в день на протяжении 5 дней, или энергичная физическая активность 20 минут в день на протяжении 3 дней в неделю критически важны для поддержания здоровья физически здоровым лицам. В молодом возрасте надо стремиться заниматься физическими упражнениями не менее 1 часа в день.

Регулярная физическая активность положительно влияет на состояние многих органов и систем и позволяет предупредить серьезные нарушения в здоровье. Она ассоциируется со снижением смертности в любом возрасте, позволяет снизить риски болезней мозга, сердца, почек, нижних конечностей и связанных с ними состояний, сахарного диабета, а также рака толстого кишечника и грудной железы, способствует снижению веса, улучшает энергетический баланс. А еще позволяет «построить» здоровые кости, мышцы и суставы, стать стройнее и мобильнее взрослым, снижает депрессию и тревогу, способствует лучшему психическому самочувствию.

Все это дает основание призывать сделать физическую активность составной частью повседневной жизни.

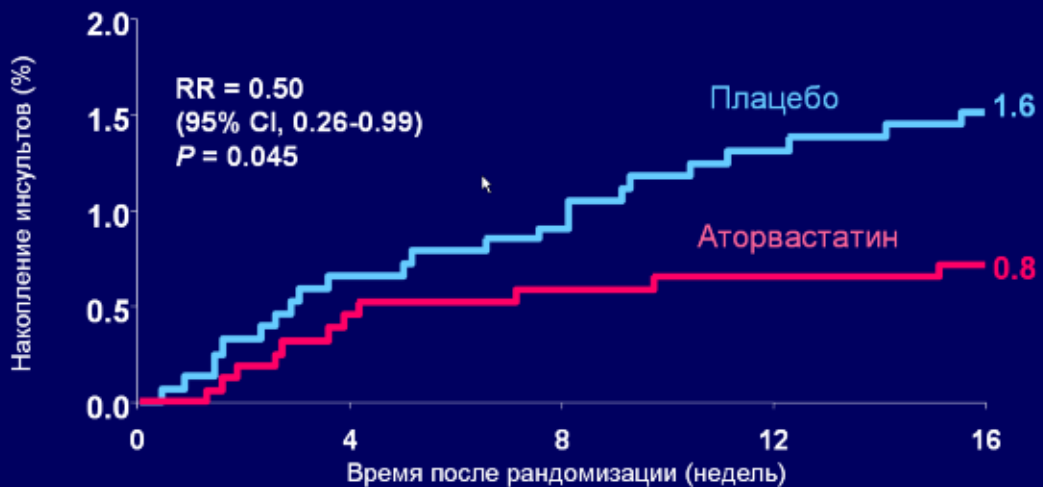
Физические упражнения не только положительно влияют на обмен

Атеросклероз аторвастатин - лучший из статинов



Gentile S, Turco S, Guarino G, et al. Diabetes Obes Metab. 2000;2:355-362

Атеросклероз аторвастатин - лучший из статинов



MIRACL - первое рандомизированное, плацебо контролируемое исследование, показавшее, что раннее агрессивное лечение липримаром после ОКС способствует понижению риска повторных событий на протяжении более, чем 16-недельного периода

Data from Schwartz GG et al. JAMA. 2001;285:1711-1718

липопротеинов, но и на уровень артериального давления, способствуя в равной мере понижению высокого и повышению низкого до 10 мм рт. ст., причем в независимости от степени понижения веса.

Даже небольшое понижение артериального давления имеет важное позитивное влияние на снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности, и нужно бороться «за каждый мм рт. ст.».

Физическая активность может снижать активность воспаления, которое является критическим процессом в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Epidemiology. 2002 Sep;13(5):561-8.

С упражнениями уменьшается потребность в медикаментах. Напротив, лица, не занимающиеся физическими упражнениями, демонстрируют гораздо чаще эпизоды драматического изменения АД с гипер- и гипотоническими кризами.

Систематические физические упражнения нужны всем. Единственное замечание - перед их началом каждый взрослый должен быть обследован для оценки кардиоваскулярного риска с измерением АД. Необходимо поощрять указания пациентов на абнормальные знаки и симптомы во время физических упражнений.

Существуют правила, которым при выполнении упражнений должны следовать больные (в отличие от здоровых).

Правила выполнения упражнений больными:

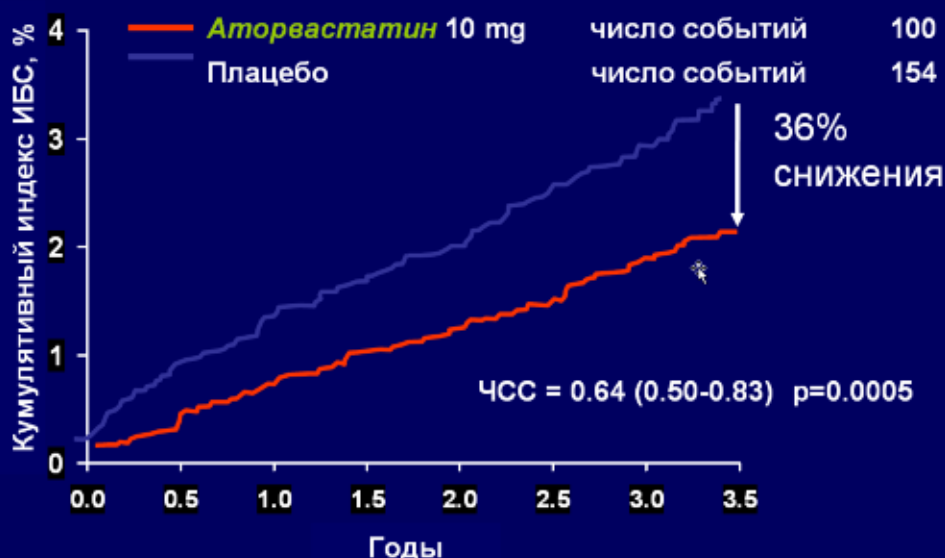
- 1) удлинение разминки,
- 2) более медленный переход из горизонтального в вертикальное положение,
- 3) начало с защитных аэробных упражнений низкой интенсивности,
- 4) недопустимость задержки дыхания при выполнении упражнений,
- 5) тщательный контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений до, во время и после выполнения упражнений с фиксацией момента возвращения на исходный уровень,
- 6) меньшая мощность и частота силовых упражнений,
- 7) удлинение восстановительного периода.

Если изменения стиля жизни, требуется присоединение медикаментов.

Постоянная физическая активность показана всем пациентам за исключением эпизодов дестабилизации, обострений основного заболевания и его осложнений.

Атеросклероз

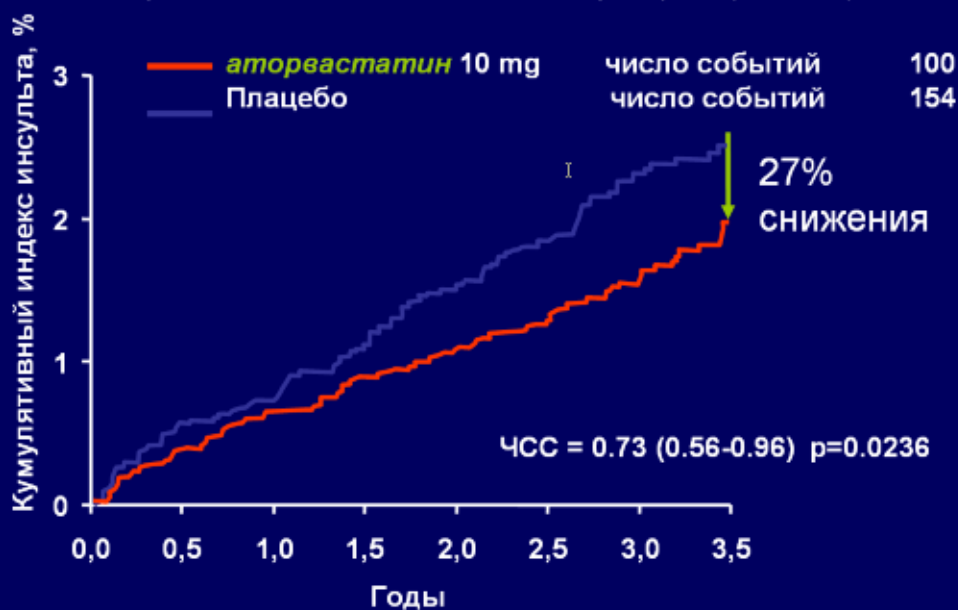
аторвастатин без липидснижающей цели (ASCOT)



Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, et al, for the ASCOT Investigators. *Lancet*. 2003;361:1149-58

Атеросклероз

аторвастатин без липидснижающей цели (ASCOT)



Аторвастатин 10 мг и плацебо: без фиксированной липидснижающей цели (ASCOT)

Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, Wedel H, et al, for the ASCOT Investigators. *Lancet*. 2003;361:1149-58

Программы с расширением физической активности допускаются при стенокардии напряжения и сердечной недостаточности не выше ФК III. Правильный менеджмент предполагает отслеживание связи в изменениях здоровья пациента с уровнем физических нагрузок.

Важным критерием эффективности физических упражнений является частота сердечных сокращений. Рекомендуется, чтобы пиковая (на высоте нагрузки) частота сердечных сокращений не превышала 50-75% от максимальной. Максимальная определяется как результат вычитания из 220 числа, равного возрасту в годах. Желательная мощность нагрузок – удовлетворительное самочувствие вне утяжеления физического состояния, при этом пациент в состоянии общаться с окружающими без особого напряжения.

Не рекомендуются энергичные динамические и статические нагрузки.

Постоянная физическая активность – необходимое условие сохранения и укрепления здоровья пациента, повышения его восприимчивости к лечению и, что немаловажно, эффективности любых врачебных рекомендаций.

Сон

Полноценный сон является важным условием поддержания физического и психического здоровья. Следует рекомендовать пациенту последний прием пищи за 1,5-2,0 часа до сна, ограничение жидкости и отказ от кофе и чая за 3,0-4,0 часа. Храпящим пациентам могут помочь рекомендации не спать на спине и использовать помещенный в пришитый на спинку пижамы (ночной рубашки) кармашек теннисный мячик.

Пациенту с частыми ночными апноэ сна следует рекомендовать консультацию у специалиста.

Диета

Пища должна быть вкусная и здоровая, но в меру. Только таким образом можно снизить высокий уровень холестерина крови, массу тела и высокое артериальное давление, повысив одновременно общий иммунитет.

Предложения Американской ассоциации кардиологов по питанию лицам вне клинической манифестации атеросклероза:

- разнообразные фрукты и овощи, употреблять 5 и более раз в день,
- разнообразные злаковые продукты, желательно и необработанные злаки, употреблять 5 или 6 раз в день,

Атеросклероз

аторвастатин вместо ангиопластики
исследование AVERT

Пациенты с рекомендацией ангиопластики
КС ≥ 1 повреждения $\geq 50\%$ стенозирование
ХС ЛПНП ≥ 3.0 ммоль/л; ТГ 5.6 ммоль/л; ФИ ЛЖ $\geq 40\%$;
Тредмил тест по Брюсу или 20-вт/мин
велоэргометрия ≥ 4 мин

Аторвастатин 80 мг/сут+
обычная терапия (n=164)

Ангиопластика +
обычная терапия и липидов (n=177)

18 месяцев

- Ишемические события (сердечная смерть, нефатальный ИМ с госпитализацией, успешная реанимация после остановки сердца)
- Время до первого ишемического события, функциональный класс стенокардии
- Изменения уровня липидов
- Безопасность
- Качество жизни
- Экономические показатели

Pitt B et al. *N Engl J Med.* 1999;341:70-76

McCormick LS et al. *Am J Cardiol.* 1997;80:1130-1133

Атеросклероз

аторвастатин вместо ангиопластики
исследование AVERT

События	аторвастатин (164)	ангиопластика (177)	% Δ
В целом	22 (13)	37 (21)	-36*
Смерть	1 (0.6)	1 (0.6)	
Реанимация	0 (0.0)	0 (0.0)	
Нефатальный ИМ	4 (2.4)	5 (2.8)	
Сердечнососудистые осложнения	0 (0.0)	0 (0.0)	
Коронарное шунтирование	2 (1.2)	9 (5.1)	
Реваскуляризация	18 (11.0)	21 (11.9)	
Объективное утяжеление КС	11 (6.7)	25 (14.1)	

*P=0.048 против установленного уровня значимости в 0.045

Pitt B et al. *N Engl J Med.* 1999;341:70-76

- рыба не менее 2 раз в неделю, акцент на жирных сортах,
- молочные продукты только обезжиренные или с пониженным содержанием жира,
- бобовые (бобы),
- нежирные сорта мяса, не более 2 г жира и масла в виде маргарина и жидких форм, а также злаковое масло,
- ограничение высококалорийной малопитательной пищи, как, например, напитков с большим содержанием сахара,
- ограничение пищи с насыщенными жирами с большим содержанием ХС, такими как цельные молочные продукты, жирное мясо, тропические масла, частично гидратированные овощные масла и яичные желтки,
- употребление менее 6 г соли в день,
- ограничение алкоголя, не более 15 г женщинам и 30 г мужчинам в расчете на чистый спирт.

При клинической манифестации атеросклероза ограничения усиливаются.

Дополнение к предложениям Американской ассоциации кардиологов по питанию лицам с клинической манифестацией атеросклероза:

- насыщенных жиров в пище не больше 10% от общей калорийности пищи,
- ХС не более 200 мг в день.

Принимая во внимание, что ХС содержится во всех пищевых продуктах животного происхождения, в сутки рекомендуется употреблять в пищу не более 175 г нежирного мяса, рыбы и домашней птицы. Бобовые хороший заменитель животного белка.

Имеются данные, что добавка в пищу фолиевой кислоты через оптимизацию обмена гомоцистеина приводит в конечном итоге к уменьшению смертности от инсульта, уменьшает риск развития острых коронарных синдромов, способствует уменьшению числа рестенозов после ангиопластики, предупреждает манифестацию других грозных проявлений и осложнений атеросклероза. Согласно рекомендациям ВОЗ суточная потребность ФК для взрослых и детей с 12 лет составляет 400 мкг.

Известно, что уменьшение употребления поваренной соли (NaCl) на 4,7-5,8 г в сутки от исходного уровня 10,5 г сопровождается снижением артериального давления в среднем на 4-6 мм рт. ст., хотя существует выраженная вариабельность между пациентами. Снижение употребления NaCl может оказывать более выраженный гипотензивный эффект при сочетании с другими способами коррекции образа жизни и фармакотерапией. Такое влияние более заметно у лиц среднего и пожилого воз-

Атеросклероз современные стратегии терапии



ISHNE/ISCP INTERNET SYMPOSIUM ON CURRENT APPROACHES FOR THE ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF MYOCARDIAL INFARCTION AND ISCHEMIA

Home | Contact us

REGISTRATION

PROGRAMME

Instructions | Directors | Opening Speech | Programme | Faculty & Experts | Archives | Library | Lectures | Acute CAD | Chronic CAD | Prevention

Lectures

Роль статинов – новые подходы

Ray, Kausik

Интерпретация результатов

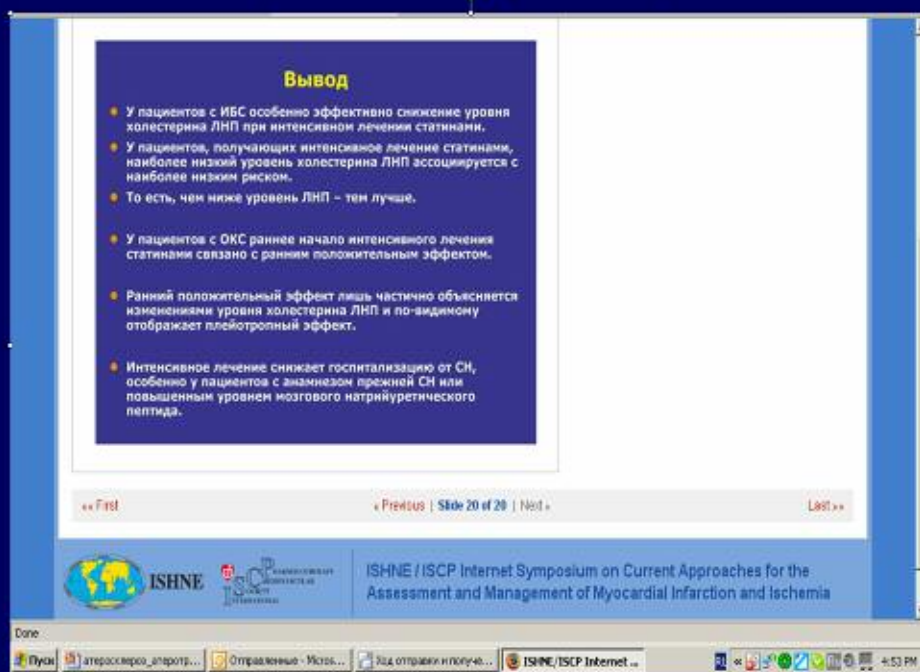
- Лишь интенсивная терапия статинами при ОКС оказывает ранний положительный эффект.
- Ранний положительный эффект лишь в незначительной мере зависит от снижения уровня холестерина ЛНП.

Done

История | Атеросклероз_атероск... | Отправленные - Исток... | Ход отправки и получе... | ISHNE/ISCP Internet ...

4:45 PM

Атеросклероз современные стратегии терапии



Вывод

- У пациентов с ИБС особенно эффективно снижение уровня холестерина ЛНП при интенсивном лечении статинами.
- У пациентов, получающих интенсивное лечение статинами, наиболее низкий уровень холестерина ЛНП ассоциируется с наиболее низким риском.
- То есть, чем ниже уровень ЛНП – тем лучше.
- У пациентов с ОКС раннее начало интенсивного лечения статинами связано с ранним положительным эффектом.
- Ранний положительный эффект лишь частично объясняется изменениями уровня холестерина ЛНП и по-видимому отображает плейотропный эффект.
- Интенсивное лечение снижает госпитализацию от СН, особенно у пациентов с асимптомом прежней СН или повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида.

« First

« Previous | Side 20 of 20 | Next »

Last »

ISHNE

ISCP

ISHNE / ISCP Internet Symposium on Current Approaches for the Assessment and Management of Myocardial Infarction and Ischemia

Done

История | Атеросклероз_атероск... | Отправленные - Исток... | Ход отправки и получе... | ISHNE/ISCP Internet ...

4:53 PM

раста, пациентов с гипертензией, диабетом, хроническим поражением почек, то есть в группах пациентов, у которых система “ренин-ангиотензин-альдостерон” менее реактивна. Ее активация наряду с повышением активности симпатической нервной системы может противодействовать гипотензивным эффектам ограничения употребления соли. Избыточное поступление соли с пищей может стать причиной резистентной гипертензии.

У пациентов с осложнившейся атеросклероз и артериальную гипертензию сердечной недостаточностью усиливаются ограничения по NaCl и жидкости.

Ограничения употребления поваренной соли и жидкости у пациентов с манифестировавшей сердечной недостаточностью:

- Ограничение NaCl: при функциональном классе I - отказ от соленой пищи (до 3 г/сут), II – недосаливание несоленой пищи (до 1,5 г/сут), III– использование продуктов с пониженным содержанием NaCl и приготовление пищи без ее использования (до 1,0 г/сут).
- Обычное употребление жидкости (1,5-2,0 л/сут) с ограничением и контролем баланса при декомпенсации до 1,5 л/сут и менее.

Пациентам, принимающим ИАПФ и/или АРА, рекомендуется проявлять осторожность в отношении пищевых продуктов, содержащих в значительном количестве калий.

В последние 10 лет появились новые диеты, в частности DASH (много овощей, фруктов и продуктов с низким содержанием холестерина, насыщенных и общих жиров), способствующие понижению как уровня липидов, так и артериального давления.

Имеются данные, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (содержащиеся преимущественно в рыбьем жире) способствуют снижению уровня липидов и артериального давления при поступлении их с пищей в количестве более 3 г/сут. При этом показатели среднего систолического и диастолического артериального давления снижаются на 4,0 и 3,0 мм рт. ст.

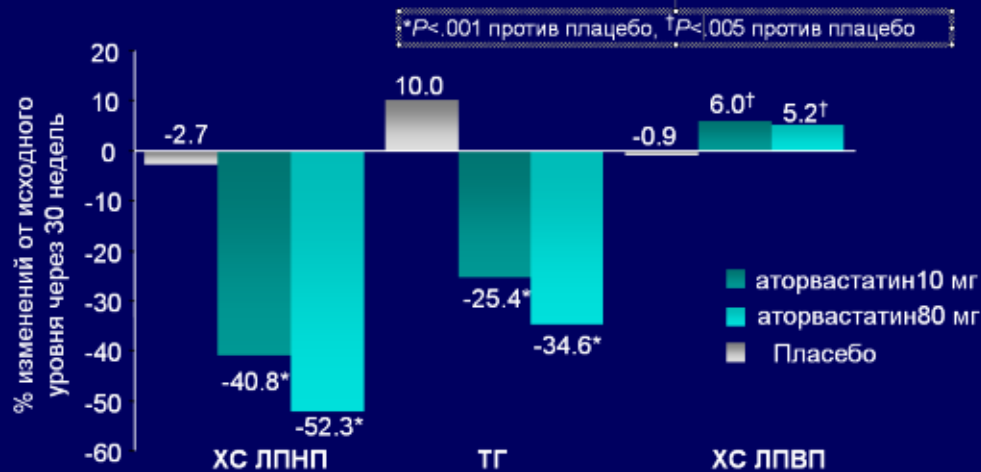
Что касается употребления в пищу растительных волокон в большом количестве, то доступных данных для рекомендации подобного подхода недостаточно. То же касается кальция и магния.

Консультация диетолога всегда полезна.

Психическая сфера

Необходимо способствовать формированию адекватных личностных установок пациента в восприятии и овладении СН. Рекомендуйте аутогенную тренировку, используйте арсенал других психотерапевтических

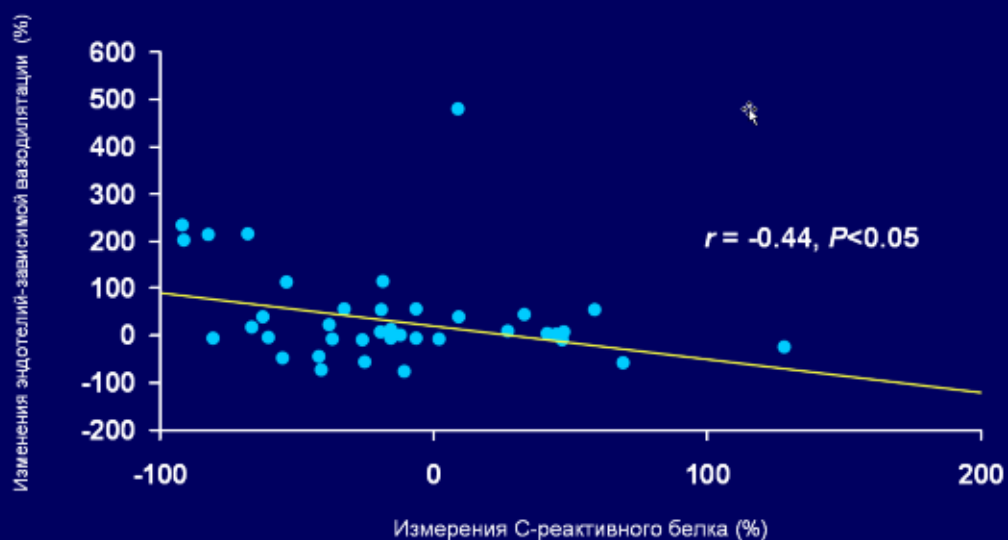
Атеросклероз и ассоциированные состояния - аторвастатин



Исследование DALI: аторвастатин у пациентов с диабетом типа 2 оптимизирует холестериновый обмен

Группа по изучению аторвастатина (липримар) при диабете (DALI). *Diabetes Care*, 2001;24:1335-1341

Атеросклероз и ассоциированные состояния - аторвастатин



Аторвастатин при диабете типа 2: изменения СРБ и вазодилатации спустя 6 месяцев терапии

Tan KCB et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87:563-568

вмешательств.

Алкоголь

Здоровый образ жизни предполагает возможность употребления алкоголя в расчете на этанол до 20 мл/сут. Алкоголь снижает эффективность антигипертензивной терапии, но это его влияние вполне обратимо через 1-2 недели после прекращения употребления. У алкоголиков отмечается повышение артериального давления при синдроме отмены. Следует обращать внимание, что употребление пива связано к тому же с перегрузкой объемом жидкости.

Курение

Если проблему отказа от курения не удастся решать организационными методами, может быть предложена заместительная терапия. Важно обратить внимание, что пассивное курение, как и активное, повышает риск коронарных, мозговых и иных событий, связанных с влиянием табачного дыма, в равной мере при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Так как у нас законы по запрету курения в общественных местах не работают, остается пока советовать пациентам избегать этих мест.

Половая активность

Требуется консультация врача-сексопатолога. Виагра не противопоказана, за исключением сочетаний с длительно действующими нитратами.

Вакцинация

Противогриппозная вакцинация снижает риск инфекционных заболеваний в период эпидемий, поэтому широко используется у пациентов с осложнившейся атеросклероз и артериальную гипертензию сердечной недостаточностью и просто в пожилом возрасте.

Пациенту может быть также предложена вакцинация против пневмококковых заболеваний.

Путешествия и вождение автотранспорта

Рекомендуется избегать мест непривычной климатической зоны, высокогорья, высокой температуры и влажности. В других случаях требуется коррекция медикаментозной терапии.

При выборе транспорта предпочтение отдается кратковременным авиационным перелетам. Длительные перемещения с фиксированным положением тела чреваты обезвоживанием, усилением отеков, тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Во время перемещения рекомендуется вставание, ходьба, легкая гимнастика каждые 30 минут.

Медикаментозная терапия

Современная медикаментозная терапия построена на принципах доказательной медицины, и в ведении пациента приоритет отдается лекарственным средствам с доказанной эффективностью.

Рекомендации по медикаментозной терапии атеросклероза и артериальной гипертензии формируются специальными комиссиями международных профессиональных обществ и ассоциаций, на базе которых национальные общества или ассоциации готовят национальные.

Современные рекомендации являются не директивным, но именно рекомендательным, даже, более точно, образовательным документом. Они представляют врачу в обобщенном виде самые последние достижения в диагностике и терапии атеросклероза и артериальной гипертензии, но право выбора стратегии и тактики ведения пациента полностью остается за врачом коллегиально с самим пациентом.

Причин тому много, и самая важная среди них, которая сегодня существенно образом трансформирует саму доказательную медицину, состоит в осознании медицинским сообществом как исключительной индивидуальности каждого пациента, так и протекания любого заболевания или клинического синдрома у него на уровне всего организма, от тонких местных реакций до осознания изменений в собственном «Я».

Общий подход к медикаментозному лечению

- показано большинству пациентов с атеросклерозом и артериальной гипертензией
- строго индивидуализировано
- начинается после установления достоверного диагноза
- планируется в тесном сотрудничестве врача и пациента
- реагирует на изменения состояния здоровья пациента и изменяется в соответствии с ним
- предпочтение отдается лекарственным средствам с доказанной эффективностью
- предпочтение отдается комбинациям лекарственных препаратов, в том числе фиксированным
- лечение сопровождается повышением качества жизни и улучшением прогноза для жизни
- в принятии решений учитываются (не обязательно используются) рекомендации специалистов

Обеспечение приверженности пациента к медикаментозной терапии

- назначение финансово доступных лекарственных средств (иначе не будет принимать)
- рекомендация лекарственных средств, допускающих максимально упрощенные режимы дозирования (целые таблетки, максимально редкий прием на протяжении суток)
- максимальная информированность пациента о рекомендованных лекарственных средствах (в т.ч. в сравнении с аналогами)

Замечания по ведению пациента

- необходимо учитывать большую чувствительность к лекарственным препаратам и более высокую вероятность побочных эффектов в старших возрастных группах
- в менеджменте пациенток репродуктивного возраста требуется сотрудничество с акушером-гинекологом
- ввиду волнообразного течения и атеросклероза, и артериальной гипертензии требуется постоянное наблюдение пациентов с коррекцией лечения
- у пациентов с фибрилляцией предсердий необходимо решить вопрос о целесообразности контроля частоты сердечных сокращений или синусового ритма
- пациенты с частыми острыми ишемическими атаками, атеротромбозом, кризовым течением артериальной гипертензии, диастолической дисфункцией, сердечной недостаточностью, проблемами контроля артериального давления должны находиться под контролем специалистов
- пациенты с высоким общим кардиоваскулярным риском требуют более тщательного мониторингового контроля и более интенсивного лечения
- соблюдение принципов медицинской этики и деонтологии, отношения врача и пациента должны быть партнерскими
- обязательное обучение пациента и его микроокружения
- мультидисциплинарный подход в ведении пациента

Основные лекарственные средства при атеросклерозе и артериальной гипертензии

Мы специально ограничили название пункта основными лекарственными средствами, так как атеросклероз и артериальная гипертензия сами по себе в развитую клиническую фазу, а тем более с появлением осложнений, требуют использования их широкого спектра, который выходит за тему книги.

Продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость конъюгированной вакцины СУТ006-AngQb из ангиотензина II (АП), химически связанного с рекомбинантными вирусоподобными частицами из

РНК-фага Q β , введение которой индуцировало образование специфических антител к ангиотензину II в высоком титре.

Tissot A.C., Maurer P., Nussberger J. et al. Lancet. March 8, 2008; 371: 821–27.

Под основными лекарственными средствами будем понимать одинаково эффективные при атеросклерозе и артериальной гипертензии, оказывающие к тому же свои влияния через общие для них механизмы.

При атеросклерозе первыми такими препаратами являются статины, потому что антигипертензивные ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов, блокаторы кальциевых каналов (в первую очередь амлодипин), бета-блокаторы и диуретики (антиальдактоновые препараты пока еще относятся к диуретикам) оказывают позитивное действие на атеросклеротически измененную сосудистую стенку как в целом, так и на атеросклеротические бляшки, способствуя если не уменьшению их размеров, то, по крайней мере, стабилизации или замедлению роста.

Добавление селективного ингибитора кишечной абсорбции Хс эзетимиба (ezetimibe) к высокой дозе симвастатина не дает дополнительного замедления прогрессирования атеросклероза. Назначение максимально одобренной дозы статина приводит лишь к небольшому дополнительному снижению холестерина липопротеидов низкой плотности, но сопровождается увеличением частоты побочных явлений.

Kastelein J.J.P., Akdim F., Stroes E.S.G. et al. N Engl J Med. April 3, 2008;358:1431-43.

Перечисленные группы препаратов являются первыми в лечении артериальной гипертензии, но у взрослых теперь сюда, и мы объяснили почему, начинают относиться и статины.

Рекомендации европейских обществ артериальной гипертензии и кардиологии 2007 г. внесли ряд важных изменений и в стратегию лечения этих пациентов, напрямую связывая ее с общим кардиоваскулярным риском, в котором нарушения липидного обмена и степень повышения артериального давления, как и связанные с ними другие факторы, имеют одинаково важное значение. Учитывая изложенное, есть смысл посмотреть на эти Рекомендации через призму атеросклероза и артериальной гипертензии, тем более что в них обращение к теме атеросклероза является ключевым.

В соответствии с Рекомендациями для первичного и поддерживающего лечения как в форме монотерапии, так и комбинированных схем подходит пять основных классов гипотензивных средств — тиазидные

диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина и бета-блокаторы. По телу рекомендаций, однако, уже четко прослеживается идея тандема артериальной гипертензии и атеросклероза с позитивным влиянием на качество жизни и прогноз у пациентов.

Поскольку в подавляющем большинстве случаев пациенту назначается более одного препарата, выделение средств первой линии утрачивает смысл. При этом в выборе или отказе от определенного препарата или комбинации предлагается учитывать отношение пациента к ним (по опыту предыдущего лечения), их влияние на его факторы сердечно-сосудистого риска, степень поражения «органов-мишеней», возможные противопоказания, в том числе связанные с межмедикаментозными взаимодействиями. Приоритетными считаются антигипертензивные препараты с околосуточным периодом действия.

Объем лечения сегодня планируется не в соответствии с одной степенью артериальной гипертензией, но и общим кардиоваскулярным риском, в котором она, степень артериальной гипертензии, в таком подходе оказывается погруженной в общий кардиоваскулярный риск. Чем больше общий кардиоваскулярный риск, тем более ранним и многосторонним должно быть лечение. Так, даже при высоком нормальном ((130-139/85-89) мм рт. ст.) давлении в случаях диабета и в анамнезе манифестированных форм атеросклероза с клиникой поражения мозговых, коронарных или периферических артерий антигипертензивная терапия ассоциируется со снижением острых сердечно-сосудистых событий. В таких случаях считается правильным начало медикаментозной терапии даже у пациентов без повышения артериального давления, то есть, артериальной гипертензии как таковой, и не имеет значения – синдром она или заболевание. В принятии решений о начале медикаментозного лечения хорошим помощником является соответствующая таблица упомянутых Рекомендаций, если только подразумеваемые в ней группы препаратов дополнить статинами.

Касаясь допустимых в контроле артериальной гипертензии верхних уровней артериального давления, споры о том, нужно ли понижать систолическое – ниже 140 мм рт. ст. и диастолическое – ниже 90 мм рт. ст., не завершены. При том обстоятельстве, что имеются данные о линейной положительной зависимости частоты сердечно-сосудистых катастроф от уровней артериального давления. Частота катастроф

оказывается наиболее низкой при систолическом давлении 110-115 мм рт. ст. и диастолическом - ниже 70-75 мм рт. ст. Но это статистика, врач же имеет дело с живым пациентом со своими физиологическими нормативами, в том числе и артериального давления.

НА сегодня целевым уровнем артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и диабетом считается уровень ниже 130/80 мм рт. ст. Высказывается точка зрения, что такие же цели должны преследоваться и в отношении пациентов с протеинурией.

Базируясь на парадигме развития и/или течения артериальной гипертензии у взрослых пациентов на фоне атеросклероза, рассмотрение имеющих отношение к этим состояниям лекарственных препаратов естественно начать со статинов.

Критерии выбора статинов и антигипертензивных препаратов

Статины

- Подтвержденный (в том числе асимптоматический) атеросклероз
- Тиазидные диуретики
- Изолированная систолическая гипертензия (у лиц пожилого возраста)
- Сердечная недостаточность

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

- Сердечная недостаточность
- Дисфункция ЛЖ
- Состояние после инфаркта миокарда
- Диабетическая нефропатия
- Недиабетическая нефропатия
- Гипертрофия ЛЖ
- Атеросклероз сонных артерий
- Протеинурия/микроальбуминурия
- Фибрилляция предсердий

Метаболический синдром

Бета-блокаторы

- Стенокардия
- Состояние после инфаркта миокарда
- Сердечная недостаточность
- Тахикардия
- Глаукома
- Беременность

Антагонисты рецепторов ангиотензина

- Сердечная недостаточность
- Состояние после инфаркта миокарда
- Диабетическая нефропатия
- Протеинурия/микроальбуминурия

- Гипертрофия ЛЖ
- Фибрилляция предсердий
- Метаболический синдром
- Кашель на фоне приема ИАПФ

Антагонисты кальция (группа дигидропиридинов)

- Изолированная систолическая гипертензия (у лиц пожилого возраста)
- Стенокардия
- Гипертрофия ЛЖ
- Каротидный/коронарный атеросклероз
- Беременность

Диуретики (антиальдостероновые)

- Сердечная недостаточность
- Состояние после инфаркта миокарда

Антагонисты кальция (верапамил/дилтиазем)

- Стенокардия
- Атеросклероз сонных артерий
- Наджелудочковая тахикардия

Петлевые диуретики

- Терминальная стадия почечной недостаточности
- Сердечная недостаточность

Статины

Статины или ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А (далее - статины) вошли в 80-х годах прошлого века в клиническую практику как основные гиполипидемические лекарственные препараты, действие которых обусловлено обратимым ингибированием активности указанного фермента, ключевого в биосинтезе холестерина у человека. Позднее оказалось, что они обладают также противовоспалительным действием, и так как сегодня атеросклероз – это нарушения холестеринового обмена + воспаление, они и стали основными в его лечении, начиная от первичной профилактики и заканчивая всем многообразием осложнений.

Артериальная гипертензия у взрослых, постарались показать, если и не есть одно из следствий, одна из клинических манифестаций, то уж на все 100% протекает на фоне атеросклероза, а значит, и здесь статины не просто должны быть хороши, но, как показывают многочисленные исследования, именно такими и оказываются.

Статины умеренно снижают артериальное давление у пациентов с нормальным артериальным давлением и у не получавших антигипертензивные препараты пациентов с артериальным давлением. Снижение систолического и диастолического артериального давления

наблюдается при использовании гидрофильных и липофильных статинов. Эти эффекты статинов могут способствовать уменьшению риска смерти и кардиоваскулярных событий.

Golomb BA, Dimsdale JE, White HL et al. Arch Intern Med. -2008.-Vol. 168.-P.721-727.

А еще, по подобным обстоятельствам, они оказываются «в масть» при гипергликемиях, образующих вместе с атеросклерозом и артериальной гипертензией опаснейший «триумвират» для здоровья человека, и клиническая ценность статинов от этого еще больше повышается.

Уменьшение уровня холестерина низкой плотности крови и снижение уровня систолического артериального давления АД приводят к регрессу толщины интимы-медии сонной артерии и массы левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Howard BV, Roman MJ, Devereux RB et al. JAMA. - 2008. - Vol. 299(14).-P.1678-1689.

В результате правильного (!) клинического использования статинов снижается сердечно-сосудистая и общая смертность, улучшается качество жизни и прогноз для пациентов с любыми проявлениями атеросклероза.

Считается доказанным, что длительное непрерывное лечение статинами (от 2 лет) способствует замедлению прогрессирования атеросклероза.

Низкие дозы правастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у жителей Японии снижают риск развития ишемической болезни сердца в такой же степени, как более высокие дозы статинов у жителей Европы и США.

Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., et al. Lancet. - 2006.-Vol. 368.-P.1155-1163.

По отдельным статинам и на определенных этапах изменения сосудистой стенки (липидные отложения, некальцифицированные бляшки с «молодым» холестериновым ядром) лечение допускает даже частичное обратное развитие атеросклеротических изменений.

При синдромах связанного с атеросклерозом острого локального нарушения кровообращения (хотя сегодня это больше доказано для коронарных артерий сердца) в отдаленном периоде результаты лечения одними статинами равны результатам лечения «ангиопластика + статины».

Вполне правомочно предложение о том, что если у пациента нет ост-

рых показаний для ангиопластики, лечение надо начинать со статинов. В любом случае, без статинов никак не обойтись, ибо прогноз у пациентов, перенесших интервенционные вмешательства по поводу связанных с атеросклерозом стеноза, тромбоза или окклюзии на артериальных сосудах, наверняка лучше при проводимом до и после них лечении статинами.

Первый этап лечения статинами был в истинном ее понимании гиполипидемической терапией с целевыми уровнями холестерина. Через призму времени кажется локальной важнейшая на то время проблема: чья стратегия лечения статинами лучше - американская или европейская. Сегодня мы понимаем, что разницы-то между ними особой и не было. Но это сегодня.

Постепенно парадигма лечения статинами изменялась, так как, с одной стороны, стали понимать, что атеросклероз может быть и при низком уровне холестерина, и клинический опыт показывал, что при тяжелом клиническом атеросклерозе (коронарном, мозговом, любом) и даже низком уровне холестерина высокие дозы статинов оказывают свое лечебное действие. Все стало на свои места, стало понятным, когда осознали, что в атеросклерозе, повторим, как курица и яйцо — и дислипидемии, и воспаление.

Комбинация эзетимиба с аторвастатином 10 мг два раза в неделю может быть терапевтическим выбором для пациентов с высоким риском и пациентов, толерантных к ежедневной монотерапии статинами

Athyros VG, Tziomalos K, Kakafika AI et al. Am J Cardiol. -2008.- Vol. 101(4).-P.483-485.

Противовоспалительное действие статинов реализуется через хемотрактантный протеин-1 моноцитов, синтезируемый последними, базофилами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками полумембранозный G рецептор двойного протеина, СРБ, многие другие факторы воспаления.

С противовоспалительным действием статинов связывают такие конечные результаты лечения, как уменьшение объема и увеличение эластичности липидного ядра с улучшением свойств соединительнотканной оболочки атеросклеротических бляшек, улучшение функционального состояния эндотелия, снижение активности воспалительного процесса с уменьшением толщины интимы и меди и артерий мышечного и мышечно-эластического типов, др.

Статины обладают модулирующим влиянием на воспаление, при

этом не просто понижается частота обострений клинически манифестировавшего атеросклероза, но падает уровень циркулирующих в крови биохимических маркеров воспалительной (растворимые формы Р- и Е-селектина и молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1)) и гемостатической (антиген тканевого активатора плазминогена (tPAag), фактор Виллебранта и тромбомодулин) активности эндотелия.

Эти влияния обусловлены прямым действием статинов, сопоставимы с гиполипидемическим, и их отнесение к плеiotропным имеет исключительно исторический характер. Более того, эти влияния не зависят от гиполипидемического эффекта. Они имеют много путей реализации, один из которых, наиболее интересный для атеросклероза, состоит в их прямом вмешательстве в метаболические пути синтеза эндотелиального оксида азота.

Существует две классификации статинов, по химической структуре и времени начала использования в клинике. Первая выделяет природный ловастатин, статины, полученные ферментацией грибов, и синтетические статины. Вторая выделяет статины I-IV поколений.

Двуединный гиполипидемический и противовоспалительный механизм действия статинов обуславливает множество положительных клинических эффектов, на первый взгляд неожиданных и потому названных плеiotропными. Это и улучшение когнитивных функций, и уменьшение числа и разнообразия аритмий, и улучшение насосной функции сердца, и мочеобразовательной функции почек, и многие другие. Их можно называть плеiotропными, при этом понятно, что раз есть при атеросклерозе нарушение мозгового кровообращения – ожидайте снижения когнитивных и многих и других мозговых нарушений, раз аритмии сердца могут иметь и центральный (мозговой), и непосредственно сердечный генез, а при атеросклерозе и там и там поражение сосудов – ожидайте разнообразных аритмий. Список плеiotропных эффектов, видите, можем сделать большим.

Как показали специалисты из Финляндии, благодаря противовоспалительному действию терапия статинами облегчает течение заболеваний периодонта. Исследование 100 пациентов с запущенным периодонтитом, из которых 21 принимал статины, показало, что у принимающих статины было в среднем 50 зубодесневых карманов глубиной не менее 4 мм и 14 – не менее 6 мм, тогда как у не принимавших – 79 и 28 карманов соответственно.

Reuters Health

Один из примеров перечисления возможных эффектов статинов
дилатация коронарных артерий, предотвращение спазма коронарных артерий

- стимуляция коронарного ангиогенеза
- ингибирование пролиферации гладкомышечных клеток сосудов
- торможение агрегации тромбоцитов, снижение количества тромбоцитов и эритроцитов с уменьшением вязкости крови.
- снижение уровня тромбина и стимуляция фибринолиза, уменьшение уровня ингибитора активатора плазминогена
- увеличение синтеза оксида азота эндотелием
- торможение миграции макрофагов в сосудистую стенку
- антиоксидантное действие
- иммуносупрессивное действие
- уменьшение альбуминурии при сахарном диабете
- уменьшение гипертрофии левого желудочка
- антиаритмическое действие
- замедление прогрессирования болезни Альцгеймера и деменции.

Пациенты с гиперхолестеринемией характеризуются более высокой интенсивностью метаболизма костной ткани с ростом риска развития остеопороза и ассоциированных переломов. Имеется отрицательная корреляция между маркерами метаболизма костной ткани и уровнями липопротеинов высокой плотности у мужчин и положительная - корреляция между маркерами метаболизма костной ткани и уровнями общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у женщин. Коррекция дислипидемии важна не только для профилактики атеросклеротических осложнений, но и остеопороза.

Majima T et al. Endocr J.- 2008; Advance online publication.

Способность розувастатина в дозе 40 мг в сутки вызывать регрессию атеросклероза коронарных артерий подтверждается количественной коронарной ангиографией. Диаметр атеросклеротических стенозов достоверно снижается с 37,3 до 36,0% с увеличением минимального диаметра просвета сосуда с 1,65 до 1,68 мм.

Ballantyne C et al. Circulation.- 2008; Advance online publication.

Эффективность статинов разная. Только, например, в отношении гиполипидемического действия считается, что 10 мг аторвастатина эквивалентны 20 мг симвастатина, 40 мг ловастатина и правастатина, 80 мг

флувастатина. Из получивших распространение в СНГ статинов наибольший не только гиполипидемический, но и противовоспалительный эффект показывает аторвастатин.

Интенсивная терапия аторвастатином позволяет снижать уровни холестерина, частоту основных сердечно-сосудистых событий и смертность более эффективно, чем правастатином.

Deedwania P *Circulation* 2007;115:700-7.

Среди статинов при клинически манифестировавшем атеросклерозе на сегодня наиболее широкое применение на практике имеет аторвастатин, показавший высокую эффективность в диапазоне дозировок от 5 до 80 мг/сут. Уже в низких дозировках он обладает хорошим эффектом как в первичной, так и вторичной профилактике атеросклероза и его осложнений, и в подавляющем большинстве случаев, по-видимому, в этих дозировках и должен использоваться.

Преимущества аторвастатина перед другими статинами у лиц с семейной гиперхолестеринемией вытекают из данных проспективного рандомизированного двойного слепого исследования ASAP. Высокие дозы препарата способствуют существенному понижению уровня атерогенных липопротеидов и обеспечивают значимое уменьшение толщины интимы и меди артерий, что свидетельствует о положительном влиянии препарата на динамику атеросклеротических изменений сосудов.

Также высокую эффективность аторвастатина показывают данные исследований “Лечение ради новых целей” - TNT), “Существенное падение в конечных точках при агрессивном снижении уровня липидов” - IDEAL, “Агрессивное снижение уровня липидов для снижения новых конечных кардиоваскулярных точек” - ALLIANCE, суммарно охвативших в Северной Америке, Западной Европе и Южной Африке более 20 000 пациентов.

Отношение к атеросклерозу как воспалению и идентификация его обострений в виде сосудистых атак самого разного уровня (прежде всего, сердечных) с обострением воспалительного процесса в соответствующих атеросклеротических бляшках, до разрыва и тромбоза включительно, явились основанием агрессивной гиполипидемической терапии статинами при этих атаках.

Как показало первое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование MIRACL, раннее агрессивное лечение аторвастатином в дозе

80 мг/сут после острого коронарного синдрома способствует понижению риска повторных острых коронарных и некоронарных событий на протяжении всего 16-недельного периода наблюдения за пациентами. Интересными являются полученные в результате этого исследования данные, в соответствии с которыми против контроля в значительно большей мере падала частота мозговых инсультов (0,8% против 1,6%) в сравнении с частотой острых коронарных синдромов (14,8% против 17,4%). Статистические показатели на популяционном уровне были одинаковыми в группах пациентов с низким и нормальным уровнями ХС ЛПНП и подкреплялись общим улучшением их состояния здоровья при хорошей переносимости аторвастатина. Эти результаты мало соотносились с гиполипидемическими эффектами препарата, что в свете представленных выше данных является дополнительным свидетельством в пользу большей клинической значимости для атеросклероза его противовоспалительного действия.

Для врача общей практики еще более интересны результаты другого исследования, AVERT, в котором сравнивалась эффективность ангиопластики и терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут у пациентов с рекомендациями для ангиопластики. Для сравнения результатов использовались следующие показатели: количество ишемических событий (сердечная смерть, нефатальный инфаркт миокарда с госпитализацией, успешная реанимация после остановки сердца), время до первого ишемического события, функциональный класс стенокардии, изменения уровня липидов, безопасность, качество жизни, экономические показатели.

В группе аторвастатина ишемические события наблюдались в 13% и в группе ангиопластики - в 21% случаев.

Получается, активное понижение уровня липидов аторвастатином снижает риск ишемических событий, делает значительно более поздней вероятность первого ишемического события, положительно влияет на показатели жизни и откладывает или даже предупреждает необходимость реваскуляризации сердца.

Нет двух одинаковых статинов, как нет других лекарственных препаратов одной фармакотерапевтической группы.

Период полувыведения аторвастатина составляет 14 часов и в среднем в 7 раз дольше других статинов. Аторвастатин обладает также наи-

большей среди использующихся в клинической практике статинов биоактивностью, значительно более сильным гиполипидемическим и более широким противовоспалительным действием. Именно особенности фармакокинетики и фармакодинамики аторвастатина позволяют использовать его безбоязненно в необходимых случаях в дозах до 80 мг/сут, в 8-16 раз превышающих обычно применяемые при первичной профилактике атеросклероза.

Аторвастатин (80 мг) и розувастатин (40 мг) в максимальных дозах достоверно благоприятно изменяют полный спектр липопротеиновых частиц, но розувастатин эффективнее аторвастатина в снижении холестерина липопротеинов низкой плотности и холестерина липопротеинов очень низкой плотности.

Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, Nakajima K et al. Am J Cardiol. 2008;101(3):315-318.

При выраженной гипертриглицеридемии (более 10 ммоль/л) статины дополняются фибратами или никотиновой кислотой.

В соответствии с многочисленными исследованиями, выполненными на принципах доказательной медицины, статины назначают для снижения смертности и улучшения прогноза больных с клиническими проявлениями атеросклероза, а также лечения нарушений липидного обмена при наследственных и вторичных дислипидемиях. Основное показание здесь - первичная гиперхолестеринемия IIa и IIb типа по классификации Фредриксона, рефрактерная к диетотерапии по крайней мере в течение 3 мес. Абсолютное показание для статинов - семейная (наследственная) гетерозиготная гиперхолестеринемия IIa типа с уровнем общего холестерина более 10 ммоль/л.

Смена стратегий терапии статинами

Стратегии позавчера

- Рекомендованные уровни холестерина
- Достижение рекомендованных уровней

Стратегии вчера

- Стратегии позавчера
- У перенесших острые коронарные события терапия вне зависимости от исходного уровня холестерина (при низком холестерине тоже)

Современные стратегии

- Своевременная качественная терапия (лучшие из статинов)
- Всем пациентам с манифестированным атеросклерозом
- Всем пациентам с осложненным атеросклерозом вне зависимости от исходного уровня холестерина
- У пациентов с артериальной гипертензией на фоне атеросклероза.

Статины могут использоваться в лечении артериальной гипертензии у пациентов не только с дислипидемией, но и, возможно, нормальными уровнями холестерина.

Sarkar K, Sinha AK, Mehta JL. The Curr Opin Cardiol.2006.- Vol. 21.-P.-316-321.

Следует проявлять осторожность при назначении статинов пациентам с активными заболеваниями печени в анамнезе, жировым гепатозом с гиперферментемией, при выраженных метаболических заболеваниях.

Статины противопоказаны в активную фазу заболеваний печени и при гиперферментемии любой этиологии с ростом трансаминаз в 3 и более раз.

Их не используют у детей, беременных и кормящих женщин и лиц с повышенной чувствительностью к этим препаратам.

Американская Кардиологическая Ассоциация в новых рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин изменила подход к стратификации риска. Определение высокого риска (диагностированные ишемическая болезнь сердца, атеросклероз другой локализации, хроническая патология почек, сахарный диабет) и оптимального риска (здоровый образ жизни, отсутствие факторов риска, риск по Фрамингемской шкале <10%) не изменились по отношению к рекомендациям 2004 г. Женщины, не входящие в группы высокого или оптимального риска, ранее относились к категории низкого или среднего риска и новыми рекомендациями отнесены к “группе риска”. У таких женщин одной оценки по Фрамингемской шкале недостаточно и необходимо учитывать весь комплекс клинических данных, особенностей образа жизни, семейный анамнез, др. Здоровый образ жизни важен для всех женщин без исключения, так как уровень сердечно-сосудистого риска в среднем возрасте определяет продолжительность жизни и возможность здорового старения. Всех женщин необходимо информировать о важности отказа от курения, здоровой диеты, регулярной физической активности, контроля массы тела. Показания к медикаментозной терапии артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета, а также к медикаментозной вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий соответствуют стандартным национальным рекомендациям. Назначение антиоксидантов, фолата, гормонозаместительной терапии в постменопаузе не может использоваться для сердечно-сосудистой профилактики. Прием ацетилсалициловой кислоты рекомендуется при высоком риске, однако у молодых женщин соотношение пользы и рисков терапии этим препаратом не всегда легко определить. Прием ацетилсалициловой кислоты для профилактики

инфаркта миокарда здоровым женщинам в возрасте до 65 лет не рекомендуется.

Circulation 2007;115(11):1481-1502.

Статины взаимодействуют с антацидами, антипирином, колестиполом, дигоксином, эритромицином, кларитромицином, азитромицином, гормональными контрацептивами, амлодипином, ингибиторами протеиназ.

Ловастатин, симвастатин, аторвастатин и розувастатин катаболизируются изоформой 3A4 цитохрома P450, и их не назначают вместе с эритромицином, сульфаниламидами, тетрациклином, клотримазолом, кетоконазолом, ингибиторами протеиназ, циклоспорином, амиодароном, гемфиброзилом.

В таких случаях средствами выбора являются флувастатин и правастатин.

Крайняя осторожность должна быть при одновременном назначении статинов и фибратов из-за опасности рабдомиолиза.

Антигипертензивные препараты

Рекомендациями европейских обществ артериальной гипертензии и кардиологии постулируется, что тиазидные диуретики (а также хлорталидон и индапамид), бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина способны адекватно снижать артериальное давление и улучшать сердечно-сосудистый прогноз, а потому пригодны для первичного и поддерживающего лечения как в виде монотерапии, так и комбинациях. Здесь термин «диуретики» - дань времени, так как используются они при артериальной гипертензии совсем в других дозах.

Невзирая на то, что двумя многоцентровыми рандомизированными исследованиями и их мета-анализом профилактические свойства бета-блокаторов в отношении инсульта снижены, они эквивалентны препаратам других групп в отношении острых коронарных событий и сердечной смерти. Смеем повторить, что и инсульт, и коронарные события есть клинические манифестации атеросклероза, а значит, данные в отношении инсульта другими исследованиями могут быть и изменены. Сегодня, однако, рекомендуется воздерживаться от препаратов этой группы при метаболическом синдроме, абдоминальном ожирении, гипергликемиях и сахарном диабете.

Диуретики

Рекомендуются в первую очередь:

- пожилым,

- при изолированной систолической артериальной гипертензии,
- лицам с гипергликемией и сахарным диабетом,
- перенесшим транзиторные ишемические атаки и инсульт,
- лицам с признаками застойной сердечной недостаточности,
- при высоком риске ишемической болезни сердца.

Смеем обратить внимание, что пожилой возраст, нарушения мозгового и коронарного кровообращения из перечня клинических манифестаций атеросклероза. Вывод – роль диуретиков в так называемых антигипертензивных дозах при атеросклерозе еще ждет своих открывателей. Одним из играющих здесь роль эффектов может быть противовоспалительный, связанный с экссудативной фазой атеросклеротического воспаления и, следует ожидать, играющий стабилизирующую роль в состоянии атеросклеротических бляшек. Сегодня доказано, что стабильные бляшки – условие стабильного течения атеросклероза, и они являются одной из целей противоатеросклеротической терапии.

Именно в антигипертензивных (малых) дозах диуретики повышают качество жизни пациентов и улучшают прогноз в отношении острых кардиоваскулярных событий.

Диуретики классифицируются на группы по уровню действия в нефроне. На уровне проксимальных канальцев действуют *ингибиторы карбоангидразы* (ацетазоламид), кортикальной части восходящего колена петли Генле и начальной части дистальных канальцев – *тиазидные и тиазидоподобные диуретики* (гипотиазид, индапамид, хлорталидон), всего восходящего колена петли Генле – *петлевые диуретики* (фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид).

У пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 80 лет и старше терапия индапамидом для поддержания нормального давления снижает риски сердечно-сосудистых событий и смерти.

Physician's First Watch April 1, 2008.

Важно отметить, что ингибиторы карбоангидразы и осмотические диуретики в длительной терапии АГ не используются.

В классификации АТС *антагонисты альдостерона* (ААН), обладающие мочегонным действием, конкурентные спиронолактон и эпленон, а также неконкурентный триамтерен относятся к группе так называемых калийсберегающих мочегонных.

Антагонисты альдостерона допускают совместное применение с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ан-

Общий кардиоваскулярный риск и подходы к антигипертензивной терапии

Другие ФР, ПОМ или заболевания	Нормальное САД 120-129 или ДАД 80-84	Высокое нормальное САД 130-139 или ДАД 85-89	АГ 1-й степени САД 140-159 или ДАД 90-99	АГ 2-й степени САД 160-179 или ДАД 100-109	АГ 3-й степени САД ≥180 или ДАД ≥110
Нет других ФР	Вмешательство не требуется	Вмешательство не требуется	Изменение образа жизни несколько месяцев, при не достижении контроля АД – лекарственная терапия	Изменение образа жизни несколько недель, при не достижении контроля АД – немедленная терапия	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно
1-2 ФР	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни несколько недель, при не достижении контроля АД – лекарственная терапия	Изменение образа жизни несколько недель, при не достижении контроля АД – немедленная терапия	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно
3 или более ФР, МС, ПОМ или диабет	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни, рассмотреть возможность лекарственной терапии	Изменение образа жизни + лекарственная терапия	Изменение образа жизни + лекарственная терапия	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно
Сахарный диабет	Изменение образа жизни	Изменение образа жизни + лекарственная терапия			
Развившееся СС или почечное заболевание	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно	Изменение образа жизни + лекарственная терапия немедленно

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

Такие разные ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

Плазма	Ткани
Квинаприлат (400)	Квинаприлат (33)
Силазаприлат (28)	Беназеприлат (27)
Беназеприлат (17)	Периндоприлат (17)
Фозиноприлат (14)	Рамиприлат (11)
Рамиприлат (12)	Лизиноприл (6)
Лизиноприл (5)	Эналаприлат (2,3)
Эналаприлат (5)	Фозиноприлат (1,7)
Каптоприл (1)	

Сродство разных ингибиторов ангиотензин превращающего фермента к плазме крови и тканям

гиотензина, статинами, бета-блокаторами, амиодароном, метопрололом без коррекции дозировок. Не рекомендуется их комбинирование с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и/или рецепторов ангиотензина только у пациентов с нарушениями функции почек из-за одинакового влияния на экскрецию калия. Не выявлены межлекарственные взаимодействия с варфарином, дигоксином, оральными контрацептивами.

Не рекомендуют назначать антагонисты альдостерона при уровне калия крови выше 5,5 мэкв/л, креатинина крови - 2,0 мг/дл у мужчин и 1,8 мг/дл у женщин или его клиренсе ниже 50 мл/мин, а также сахарном диабете 2-го типа с микроальбуминурией. Не назначаются они также с калийсберегающими диуретиками и друг с другом.

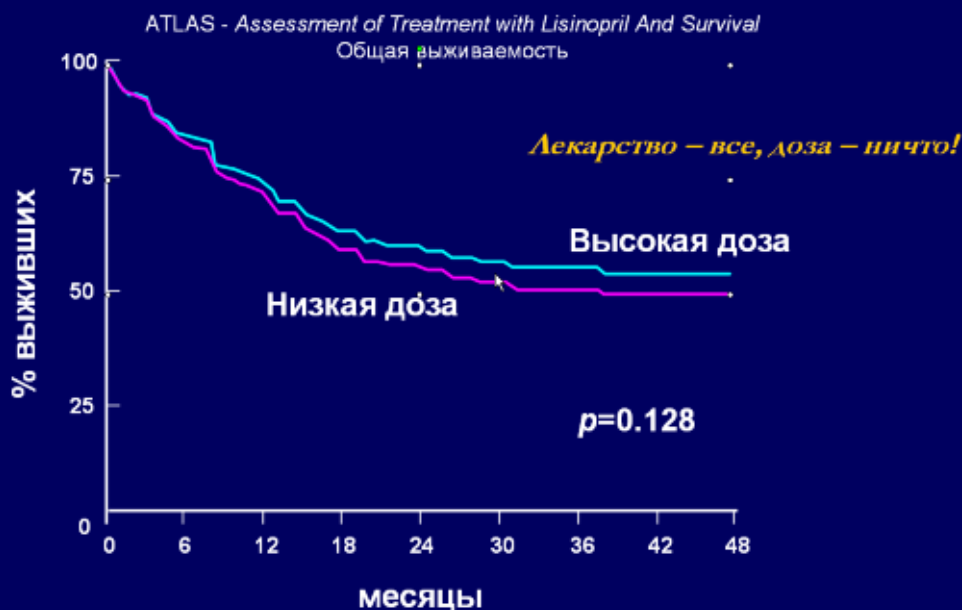
Антагонисты альдостерона показаны при гиперальдостеронизме и при осложнении атеросклероза и артериальной гипертензии сердечной недостаточностью III-IV ФК NYHA. Назначение в последних случаях предотвращает ремоделирование и обратное развитие гипертрофии миокарда, через благоприятное влияние на воспаление и препятствие развитию фиброза миокарда и меди артерий, положительное влияние на системную гемодинамику. Обратите внимание, какие близкие для понимания роли воспаления в атеросклерозе термины!

В комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией при систематической терапии сердечной недостаточности антагонисты альдостерона используются в дозе 25-50 мг/сут (спироналактон или эплеренон). В этих дозировках их же назначают пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью в стадии компенсации при фракции изгнания (ФИ) ЛЖ менее 40%. Эплеренон доказанно способствует повышению выживаемости пациентов и снижению риска смерти.

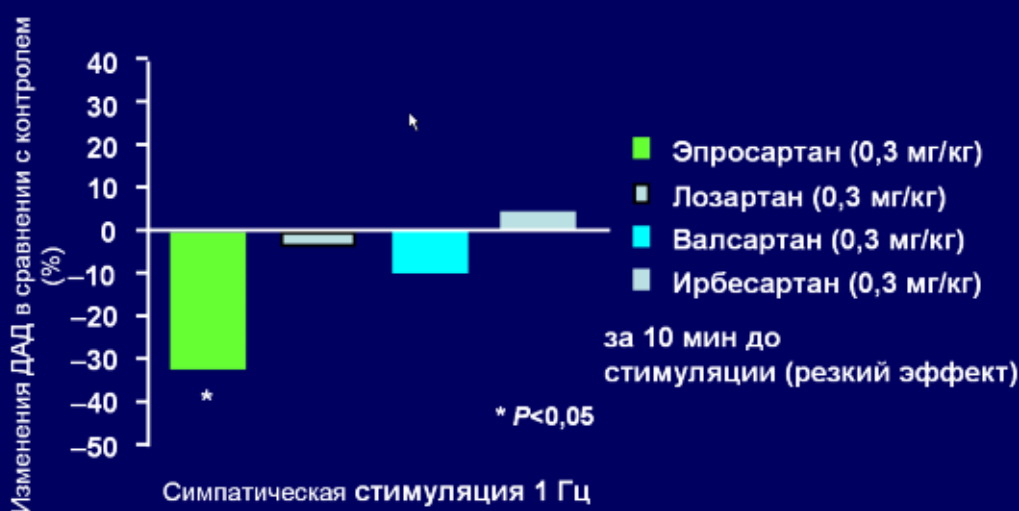
Тиазиды и тиазидоподобные препараты являются основной подгруппой диуретиков, применяемой в терапии АГ.

Тиазидные диуретики через нарушение реабсорбции натрия повышают диурез и натрийурез на 30–50 % и эффективны при фильтрации до 30–50 мл/мин. Поэтому при почечной недостаточности они не применяются. Стартовая доза для гидрохлортиазида – 12,5 - 25 мг и максимальная - 100 мг. В связи со снижением реабсорбции натрия в период их назначения активируется ренин-ангиотензин-адреналовая система с возможной задержкой жидкости, а также вероятны электролитные рас-

Дозы лекарственного препарата и клинический эффект (на примере лизиноприла)



Влияние разных ингибиторов рецепторов ангиотензина на активность симпатической нервной системы



Adapted from Ohlstein O, et al. Pharmacology, 1997;55:244–251.

стройства – гипокалиемия и гипомagneмия. Возможны также метаболические нарушения с повышением уровня глюкозы и ХС.

Тиазидные диуретики применяются у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующими остеопорозом (пожилой возраст, менопауза) и мочекаменной болезнью (нефролитиаз).

Оптимальной является минимально эффективная доза, соответствующая 12,5-25 мг гидрохлортиазида.

Петлевые диуретики показаны пациентам с сопутствующей почечной недостаточностью или хронической сердечной недостаточностью. В расчете на фуросемид стартовая доза составляет 20-40 мг и максимальная – 500-600 мг. Назначаются обычно 1 раз в сутки утром натощак, но у крайне тяжелых пациентов могут назначаться до 3 раз в сутки. При использовании возможны такие же побочные реакции, как и при использовании тиазидных диуретиков.

Одним из лучшим среди петлевых диуретиков на сегодня считается торасемид, который, к тому же, оказывает и блокирующее действие на ренин-ангиотензин-адреналовую систему.

Эффективная доза диуретиков у конкретного пациента подбирается в терапевтическом диапазоне по принципу *quantum satis*.

В лечения артериальной гипертензии диуретики используются, как и препараты других групп, длительно, что требует контроля безопасности с мониторингом возможных нежелательных явлений.

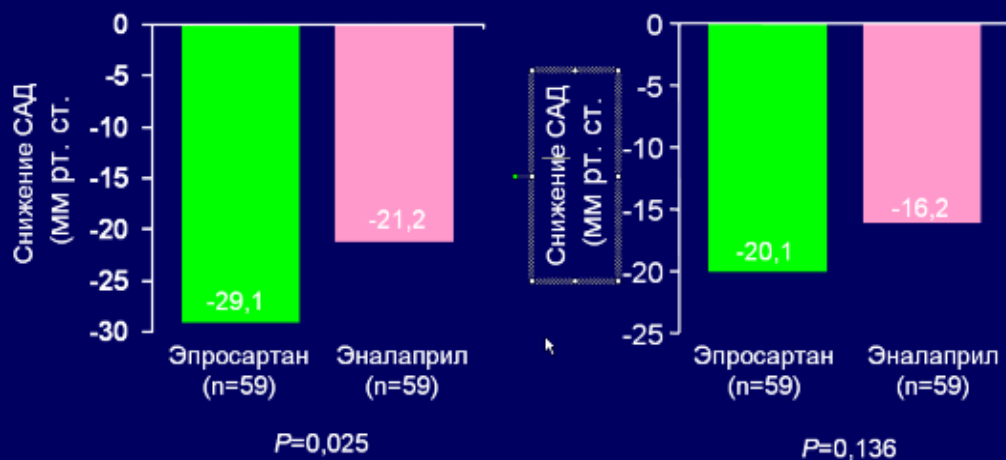
Основными побочными эффектами при длительном неконтролируемом, а также «ударном» назначении диуретиков являются слабость, артериальная гипотензия, диспептические расстройства, аллергические реакции, нарушения электролитного обмена, судороги в нижних конечностях, нарушения слуха, гиперурикемия, гипергликемия, др. С использованием спиронолактона у части пациентов возможно развитие гинекомастии. Однако все эти замечания касаются в большей мере хронической сердечной недостаточности, так как вне последней их используемые дозы, подтвердим, минимальны.

При назначении диуретиков у пациентов с сердечной недостаточностью требуется еженедельный контроль электролитов и креатинина крови до стабилизации состояния пациента, после чего он урежается до 1 раза в 3-6 месяцев.

Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ)

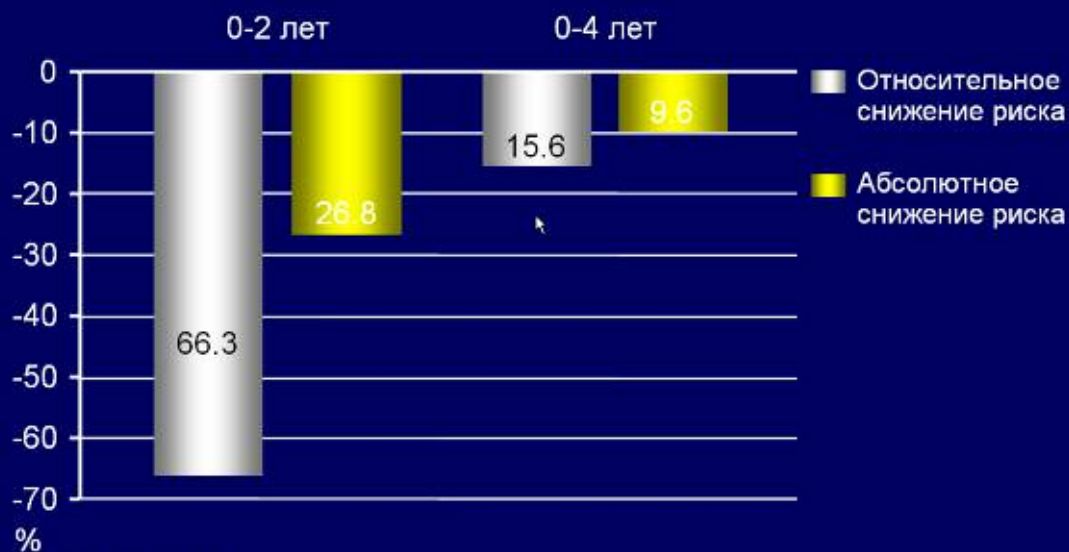
Показания к клиническому использованию препаратов этой группы

Влияние эпросартана и эналаприла на артериальное давление



Adapted from Ohlstein O, et al. Pharmacology, 1997;55:244–251.

Снижение риска развития клинически значимой артериальной гипертензии: сравнение ингибитора рецепторов ангиотензина с плацебо



Julius et al. N Engl J Med 2006

значительно расширились, что связано не просто с их положительным влиянием на многие системы организма пациента с артериальной гипертензией и манифестантным атеросклерозом и его осложнениями (а следовательно, на качество и продолжительность жизни), но и открывающимися новыми тонкостями их фармакодинамики относительно обоих состояний. Так, положительно влияя на обновление соединительной ткани, в том числе обеспечение ею воспалительных процессов в стенках артерий и сердца, эти препараты обладают патогенетическим действием и в отношении артериальной гипертензии, и атеросклероза.

Рекомендованы эти препараты всем взрослым пациентам обоего пола с артериальной гипертензией: молодого, среднего и пожилого возраста с сопутствующими нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов, при любых клинических проявлениях атеросклероза (даже показаны), бронхиальной астме и хронических обструктивных заболеваниях легких, поражениях периферических сосудов, включая феномен Рейно, депрессии и др.

Они используются в лечении разнообразных дисфункций левого желудочка как без клинических признаков сердечной недостаточности, так и с самой сердечной недостаточностью.

Они используются также при остром инфаркте миокарда в первые 24 часа при развитии дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности или просто большом размере зоны инфаркта, а спустя 24 часа – с более широкими показаниями, включая сахарный диабет и другие заболевания.

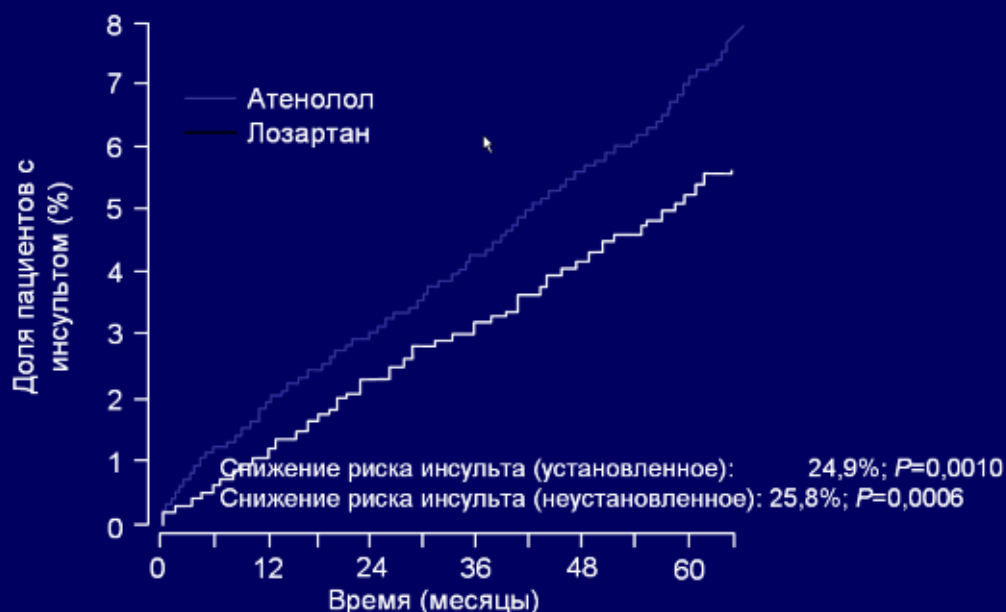
Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента показано в целях профилактики внезапной смерти у больных как с сердечно-сосудистыми заболеваниями и просто высоким общим кардиоваскулярным риском.

Они рекомендуются при сахарном диабете 2-го типа и диабетической нефропатии, т.к. не влияют на углеводный обмен.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента не влияют на обмен холестерина, не угнетают центральную нервную систему, половую и иные функции, не вызывают синдрома отмены. Более того, результатом систематического лечения ими является улучшение когнитивной и иных функций у лиц пожилого возраста.

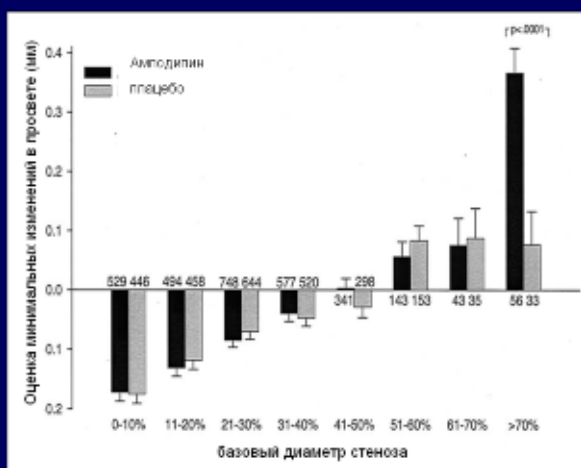
Стабильный максимальный гипотензивный эффект достигается после подбора и корректировки дозы этих препаратов в течение 3 недель. Дозы подбирают индивидуально (начальные минимальные с

Влияние лечения ателололом и лозартаном на риск инсульта у пациентов с артериальной гипертензией (исследование LIFE)



Dahlöf B, et al. Lancet 2002;359:995-1003.

Атеросклероз и ассоциированные состояния - амлодипин (PREVENT)



Ангиографические изменения минимального диаметра просвета коронарных артерий в мм (по оси абсцисс – количество исследованных сегментов артерий) по следам лечения **аторвастатином**

Фармакодинамические эффекты **аторвастатина**

- торможение агрегации тромбоцитов
- Противоатеросклеротическое действие
- Вазопротективное действие,
- Нормализация инсулинового ответа в тесте с глюкозой у инсулинрезистентных больных с гипертензией
- Чем больше исходный стеноз, тем больше последующая дилатация стенозированных коронарных артерий

последующим увеличением до рекомендованных среднетерапевтических).

Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента не назначают при систолическом артериальном давлении ниже 90 мм рт. ст.

При их использовании нужно избегать назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (снижают эффект). Также требует осторожности назначение ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Меньший гипотензивный эффект наблюдается у представителей черной расы.

При недостаточном антигипертензивном эффекте рекомендуется комбинация с диуретиками (имеется много фиксированных комбинированных форм) и антагонистами кальция, возможно сочетание с бета-адреноблокаторами и препаратами центрального действия. Перспективным является сочетание с блокаторами ангиотензиновых рецепторов 1-го типа, когда препараты обеих групп потенцируют действие друг друга.

Фармакодинамические эффекты:

1) гемодинамические:

- артериальная и венозная вазодилатация (снижение постнагрузки и преднагрузки на сердце),
- снижение общего периферического сопротивления и артериального давления без развития тахикардии,
- уменьшение давления наполнения желудочков сердца,
- улучшение регионарного (коронарного, церебрального, почечного, мышечного) кровообращения,
- уменьшение объема циркулирующей крови за счет усиления натрий- и диуреза;

2) органопротективные:

- кардиопротективное (предотвращение и обратное развитие гипертрофии и дилатации желудочков сердца),
- ангиопротективное (предотвращение и обратное развитие гипертрофии гладкомышечных клеток сосудов, улучшение эндотелиальной функции),
- ренопротективное (снижение внутриклубочкового давления и клубочковой проницаемости, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов, уменьшение синтеза компонентов мезангиального матрикса),

3) нейрогуморальные:

Эффекты бета-блокаторов

Мишень	Ткани, органы, системы, обмен веществ	Эффекты
Бета-адренорецепторы	Сердце	Снижение частоты сердечных сокращений снижение атриовентрикулярной проводимости снижение возбудимости миокарда снижение сократимости миокарда
	Экстрамерулярный секрет почек	Снижение секреции ренина
	ЦНС	Слабость, бессонница, депрессия, гиподинамия
	Сосуды скелетных мышц	Повышение тонуса
	Бронхи	Повышение тонуса
	Матка	Повышение сократимости беременной матки
	Глаз	Снижение продукции внутриглазной жидкости
	Жировая ткань	Повышение уровня липолиза, триглицеридов, снижение липолиза высокой плотности
	Углеводный обмен	Снижение гликолиза и окисления глюкозы
	Пресинаптическая мембрана нервных окончаний	Снижение высвобождения катехоламинов
Другие структуры	Кардиомиоциты	Блокада кальциевых и калиевых каналов (иннадиноподобное действие — мембраностабилизирующее действие)
	Тромбоциты	Снижение агрегации и адгезии

<http://old.osp.ru>

Противопоказания к назначению антигипертензивных лекарственных средств

Группа препаратов	Противопоказания	
	Абсолютные	Относительные
Антиальдостероновые диуретики	Почечная недостаточность Гиперкалиемия	
Тиазидные диуретики	Подагра	Метаболический синдром Нарушения толерантности к глюкозе Беременность
Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента	Беременность Артеновротический отек Гиперкалиемия Двусторонний стеноз почечных артерий	
Антагонисты рецепторов ангиотензина		
Бета-адреноблокаторы	Бронхиальная астма Атриовентрикулярная блокада 2-3 степени	Заболевания периферических артерий Метаболический синдром Нарушения толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные лица Хроническое обструктивное заболевание легких
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардии Сердечная недостаточность
Антагонисты кальция (верапамила, дилтиазем)	Атриовентрикулярная блокада 2 - 3 степени Сердечная недостаточность	

Journal of Hypertension 2007;25:1105-1187

- снижение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (понижение уровня ангиотензина II, альдостерона) и симпатoadреналовой (понижение уровня норадреналина, вазопрессина) систем,
 - повышение активности калликреин-кининовой системы (повышение уровня кининов и простагландинов I₂ и E₂),
 - повышение высвобождения оксида азота (NO),
 - повышение уровня предсердного НУП,
 - уменьшение секреции эндотелина-I,
 - повышение фибринолитической активности,
- 4) метаболические:
- повышение чувствительности тканей к действию инсулина и улучшение метаболизма глюкозы,
 - антиоксидантное, антиатерогенное, противовоспалительное действие.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в терапии артериальной гипертензии по влиянию на пульсовое и систолическое артериальное давление эффективнее, чем диуретики и бета-блокаторы.

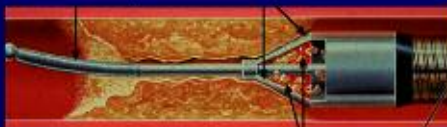
J Hypertens. 2007 May;25(5):1095-9.

Точка приложения действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, повторим, ангиотензинпревращающий фермент, основное место сосредоточения которого - мембраны пронизывающих “все и вся” эндотелиальных клеток кровеносных сосудов. Достаточно заметить, что здесь “собрано” до 90% всего ангиотензинпревращающего фермента. Вывод напрашивается сам собой - эндотелий и есть “поле боя” ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, функции которого управляются ангиотензинпревращающим ферментом. По современным представлениям, эндотелий контролирует вазодилатацию, рост, агрегатное состояние крови, иммунный гомеостаз, обменные процессы в тканях на микроциркуляторном уровне, многие другие функции. В инструментах его влияния - цитокиновый оркестр с “пакетом” цитокинов и интерлейкинов, оксид азота, ангиотензины I, II, простагландин, тромбоксан ... и, наконец, тканевой ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Получается «весь пакет» регуляторов, задействованных в равной мере в механизмах атеросклероза и артериальной гипертензии.

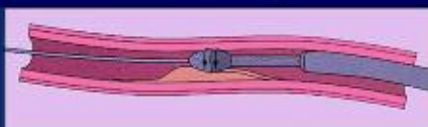
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента благоприятно сказываются на толщине и свойствах артериальной стенки, а также величине кровяного давления в аорте, поэтому являются препаратами первого выбора в лечении артериальной гипертензии.

Атеросклероз инвазивные технологии

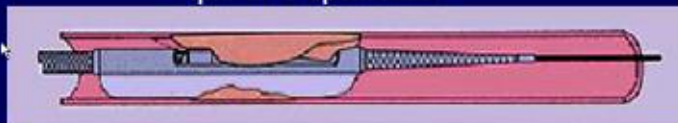
Ротационная атерэктомия



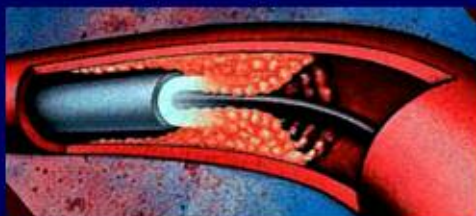
Ротаблатор



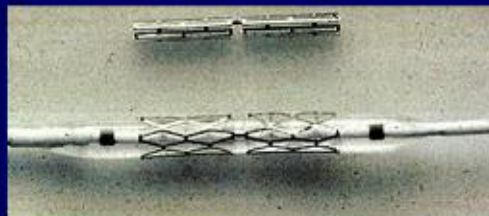
Прямая атерэктомия



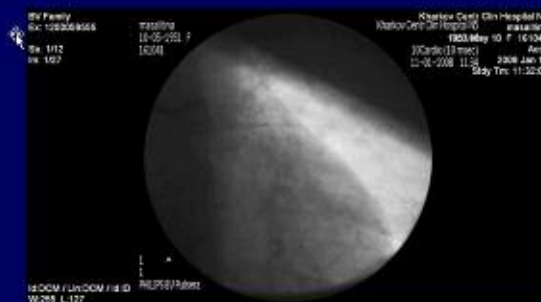
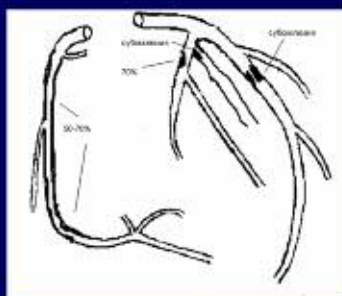
Лазерная атерэктомия



Стент



Клиническая манифестация атеросклероза коронарной болезнью сердца



- Левый тип коронарного кровоснабжения.
- Левая коронарная артерия - ствол без особенностей, локальная субокклюзия в среднем сегменте передней нисходящей артерии, атеросклеротическая рыхлая бляшка до 70% в огибающей артерии после отхождения первой ветви тупого края сердца, субокклюзия устья первой ветви тупого края сердца.
- Диффузное атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии по всем сегментам, с участками стенозов 50% - до 70%.
- Успешное стентирование.

Основные функции сосудистого эндотелия как точки приложения действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

- высвобождение вазоактивных агентов: оксид азота, эндотелин, ангиотензин, простациклин, тромбоксан
- препятствие коагуляции (свертыванию крови) и участие в фибринолизе: тромборезистентная поверхность эндотелия (одинаковый заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов препятствует “прилипанию” - адгезии - тромбоцитов к стенке сосуда), образование простациклина и оксида азота - естественных дезагрегантов, образование тканевого активатора пламиногена, экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина - белка, способного связывать тромбин; и гепариноподобных гликозаминогликанов
- иммунные функции: представление антигенов иммунокомпетентным клеткам, секреция интерлейкина-1 (стимулятора t-лимфоцитов)
- ферментативная активность: экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента, участие в регуляции роста гладкомышечных клеток (гmk), секреция эндотелиального фактора роста (эфр), секреция гепариноподобных ингибиторов роста
- защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний: важность сохранения целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например, ацетилхолина

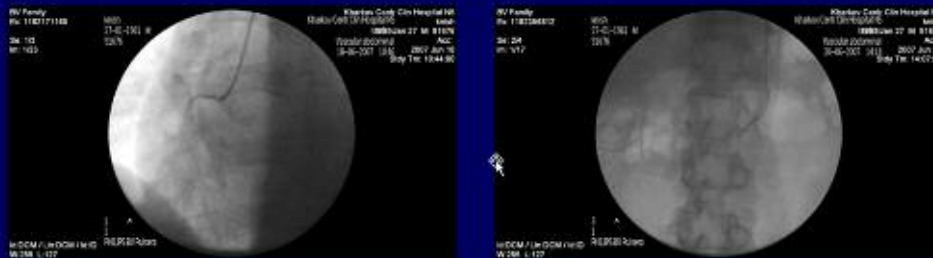
Ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента много. Все они отличаются по химической структуре, а значит, фармакокинетике и фармакодинамике. Важное значение имеет их тропность к эндотелиальному ангиотензинпревращающему ферменту, если, так уж в жизни получается, почти весь он сосредоточен на мембранах эндотелиальных клеток. Так, например, тропность активной формы квинаприла к тканевому ангиотензинпревращающему ферменту в 25 раз больше таковой каптоприла, в 19 - фозиноприла, в 15 - эналаприла, в 5 - рамиприла, в 2 - периндоприла и в 1,4 - беназеприла.

Классификация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента по химической структуре:

- 1) содержащие сульфгидрильную группу (каптоприл, зовеноприл),
- 2) содержащие карбоксиалкильную группу (эналаприл, лизиноприл, квинаприл, моэксиприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл, цилазаприл),
- 3) содержащие фосфинильную группу (фозиноприл).

в зависимости от физико-химических свойств и особенностей метаболизма:

Клиническая манифестация атеросклероза стенозом правой почечной артерии



- Сегментарный стеноз правой почечной артерии - 85%
- Слева – до, справа – после успешного стентирования

Клиническая манифестация атеросклероза коронарной болезнью сердца



- Левый тип коронарного кровоснабжения.
- Левая коронарная артерия - ствол без особенностей, локальная субокклюзия в среднем сегменте передней нисходящей артерии, атеросклеротическая рыхлая бляшка до 70% в огибающей артерии после отхождения первой ветви тупого края сердца, субокклюзия устья первой ветви тупого края сердца.
- Диффузное атеросклеротическое поражение правой коронарной артерии по всем сегментам, с участками стенозов 50% - до 70%.
- Успешное стентирование.

I класс - липофильные лекарства (каптоприл, алацеприл, альтиоприл)

II класс - липофильные пролекарства

подкласс IIa - с преимущественно почечной элиминацией
(беназеприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл,
эналаприл)

подкласс IIb - с двумя основными путями элиминации
(моэксиприл, рамиприл, фозиноприл)

подкласс IIc - с преимущественно печеночной элиминацией
(спираприл, трандолаприл)

III класс - гидрофильные лекарства (лизиноприл, либензаприл,
церонаприл)

по продолжительности клинического эффекта:

- короткого действия (необходимо назначать 2-3 раза в сутки (каптоприл))
- со средней продолжительностью действия (необходимо принимать не менее 2 раз в сутки (эналаприл))
- длительного действия (в большинстве можно принимать 1 раз в сутки (квинаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл и др.)).

Получается, что все ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента вместе – один класс. Но гипотеза, что они обладают классовыми эффектами, верна частично, потому что в их действиях много и отличий. Отличий, которыми не грех воспользоваться.

Значение ренин-ангиотензиновой системы жировой ткани в артериальной гипертензии определяет роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента как препаратов первой линии антигипертензивной терапии у пациентов с ожирением.

Curr Hypertens Rep. 2007 Dec;9(6):491-497.

Препаратами с доказанной эффективностью и рекомендуемыми Европейским обществом кардиологов являются эналаприл, каптоприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл.

Назначение малых доз эналаприла у пациентов после хирургических вмешательств с рассечением и после травм с повреждением кожных покровов снижает риск образования келоидных рубцов и способствует образованию эластичного рубца.

MedGenMed. 2006 Dec 20;8(4):60.

Противопоказания к назначению ограничиваются непереносимостью (ангионевротический отек), двусторонним стенозом почечных артерий и беременностью.

При назначении возможны побочные эффекты: сухой кашель, артериальная гипотензия, нарастание тяжести хронической почечной недостаточности (азотемия, гиперкалиемия, гиперкреатининемия), импотенция, синдром Стивена-Джонсона.

Кашель связывают с нарушением деградации брадикинина. Вероятность возникновения кашля для разных препаратов разная. При тяжелом кашле их рекомендуется заменить антагонистами ангиотензиновых рецепторов.

Артериальная гипотензия наиболее часто возникает как артериальная гипотензия первой дозы. Поэтому первую дозу ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лучше принимать перед сном или после приема достаточное время находиться в лежачем или полужающем положении.

Опасность артериальной гипотензии возрастает при назначении на фоне ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента периферических вазодилататоров, а также в случаях активного диуреза при отеком синдроме.

У пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, равно как и другие лекарственные средства и их комбинации, необходимо измерять артериальное давление не только в положении лежа и сидя, но и спустя 3 минуты после перехода в вертикальное положение для своевременного выявления ортостатической артериальной гипотензии.

При почечной недостаточности со снижением почечной фильтрации ниже 60 мл/мин, а также у всех пациентов пожилого возраста доза должна быть уменьшена вдвое. Исключением являются только препараты со взаимокompенсирующимися путями выведения из организма через почки и желудочно-кишечный тракт, дозу которых у пожилых не снижают.

Средней степени гиперкалиемия не требует отмены ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, однако в этих случаях пациенту не должны назначаться калийсберегающие диуретики.

Все пациенты, получающие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, требуют контроля функции почек до, через 1-2 недели после очередного повышения дозы и каждые последующие 3-6 недель лечения стабильной дозой, если

только при этом не отмечается электролитных расстройств, при которых частота контроля должна быть увеличена.

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов (АРА)

Почти все, сказанное об ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента, можно отнести и к антагонистам (ингибиторам) ангиотензиновых рецепторов. Назначаются при непереносимости ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Возможно комбинирование с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента в целях улучшения контроля артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и сопутствующим сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, а также для снижения смертности и числа госпитализаций.

Антагонист рецепторов ангиотензина телмисартан с такой же эффективностью снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов группы высокого риска, как и ингибитор АПФ рамиприл.

Physician's First Watch April 10, 2008.

Классификация антагонистов рецепторов ангиотензина II (по химической структуре)

- 1) бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан, ольмесартан, тазосартан),
- 2) небифениловые производные тетразола (тельмисартан),
- 3) небифениловые нететразоловые соединения (эпросартан),
- 4) негетероциклические соединения (валсартан, фонсартан).

Антагонисты ангиотензиновых рецепторов одинаково переносимы как лицами молодого возраста, так и пожилыми. Назначение и изменение доз проводится так же, как и для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Половых различий в эффективности их действия не выявлено, что выгодно отличает их от препаратов упомянутой группы.

Кондесартан может снижать степень когнитивных нарушений у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией.

Neurology 2008;70:1858-1866.

Фармакодинамические эффекты:

- блокирование симпатической вазоконстрикции с системной вазодилатацией со снижением общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения ЧСС;
- антипролиферативное и органопротективное действие;

- обратное развитие гипертрофии миокарда и гладких мышц сосудов;
- улучшение эндотелиальной функции сосудов;
- ренопротективное действие.

Побочные эффекты мало выражены, носят преходящий характер и редко являются основанием для отмены препаратов.

Антагонисты кальция

Антагонисты кальция, как и рассмотренные выше группы антигипертензивных лекарственных средств, обладают значительным лечебным потенциалом, отражающемся на здоровье пациента в целом, продолжительности его жизни, строении и функциях сосудов и кровоснабжаемых ими органов, «органов-мишеней» в первую очередь. Имеется много убедительных доказательных данных, в соответствии с которыми один из антагонистов кальция, а именно амлодипин, показывает выраженное не только антигипертензивное и противоатеросклеротическое действие как на уровне сосудов, так и сердца.

Антагонисты кальция особенно хороши в случаях сочетания артериальной гипертензии просто с дислипидемией и, естественное дело, клиническими формами атеросклероза, такими как коронарная болезнь сердца и цереброваскулярная недостаточность. Следует особо акцентировать внимание на показаниях для этих препаратов при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей.

Амлодипин является эффективным лекарственным средством в терапии артериальной гипертензии умеренной и тяжелой степени.

Clin Ter. 1992 Apr;140(4):383-9.

Они эффективны также в случаях коморбидных с артериальной гипертензией хронических обструктивных заболеваний легких, сахарного диабета (диабетическая нефропатия), заболеваний почек (хроническая почечная недостаточность), некоторых нарушений сердечного ритма (верапамил и дилтиазем), у пациентов молодого и среднего возраста с гиперкинетическим синдромом и ее нормо- или гиперрениновой формами (верапамил, дилтиазем), а также у пациентов пожилого возраста с гипокинетическим типом кровообращения или ее низкорениновой формой (нифедипин, другие дигидропиридины).

Фармакологические эффекты блокаторов кальциевых каналов:

- снижение тонуса гладких мышц артерий
- понижение общего периферического сопротивления
- снижение артериального давления
- уменьшение преднагрузки на сердце

- уменьшение агрегации тромбоцитов (снижение риска тромбообразования)
- отсутствие отрицательного влияния на липидный обмен
- сохранение электролитного баланса
- отсутствие отрицательного влияния на течение сахарного диабета
- сохранение бронхиальной проходимости
- сохранение работоспособности
- противоишемическое действие
- антиангинальное действие
- достоверное органопротективное действие
- противоатеросклеротическое действие.

Противоатеросклеротическое действие мы поставили последним, чтобы не просто акцентировать на нем внимание, но использовать как еще один из аргументов в пользу нашего тезиса, в соответствии с которым стратегия при атеросклерозе и артериальной гипертензии еще и по этому пункту действительно одна.

Примеры органопротективного действия антагонистов кальция -кардиопротективное (обратное развитие гипертрофии левого желудочка), нефропротективное (снижение протеинурии, уменьшение почечной гипертрофии, пролиферации мезангиальных клеток, предотвращение нефрокальциноза за счет снижения перегрузки клеток паренхимы ионами кальция, с замедлением прогрессирования хронической почечной недостаточности).

По длительности антигипертензивного действия антагонисты кальция делят на группы:

- короткого действия (до 6-8 часов) - кратность приема 3-4 раза в сутки (верапамил, дилтиазем, нифедипин, др.)
- средней продолжительности действия (8-18 ч) - кратность приема 2 раза в сутки (исрадипин, фелодипин, др.)
- длительного действия - кратность приема 1 раз в сутки (нитрендипин, ретардные формы верапамила, дилтиазема, исрадипина, нифедипина и фелодипина)
- сверхдлительного действия - антигипертензивный эффект продолжается более 24-36 часов (амлодипин).

По химической структуре антагонисты кальция делят на группы:

- производные дигидропиридинов (нифедипин и другие)
- производные фенилалкиламинов (верапамил)
- производные бензотиазепинов (дилтиазем).

Недостатком короткодействующих антагонистов кальция кроме неудобства приема в связи с небольшой продолжительностью действия являются еще и резкие перепады их концентрации в крови, в результате

чего повышается риск острых мозговых, коронарных и иных событий.

Эффект АК не ослабевает при совместном использовании с нестероидными противовоспалительными препаратами.

Побочные эффекты: головная боль, покраснение кожных покровов, периферические отеки, тахикардия (дигидропиридиновые), гипотензия, слабость, диспептические симптомы, брадикардии и блокады (верапамил, дилтиазем).

Антагонисты кальция короткого действия не рекомендуются в лечении артериальной гипертензии, коморбидной с другими патологическими состояниями.

Относительными противопоказаниями для дигидропиридиновых антагонистов кальция являются тахикардия и застойная сердечная недостаточность.

Абсолютные противопоказания - кардиогенный шок, индивидуальная непереносимость, беременность, брадикардия, блокады сердца, острое нарушение мозгового кровообращения.

Блокаторы бета-адренорецепторов (БАБ)

В 2007 году все мы пережили «атаку» на имеющие много оснований оставаться в терапии атеросклероза и артериальной гипертензии бета-блокаторы. В опубликованном в январском номере кокрановском обзоре под названием «Бета-блокаторы для артериальной гипертензии» CS Wiysonge с соавторами сообщили медицинскому миру свой вывод о том, что имеющиеся доказательства не позволяют поддержать эти препараты как лекарственные средства первой линии терапии этого заболевания. По их выводам, бета-блокаторы оказывали слабое влияние на снижение частоты инсульта и совершенно не влияли на частоту коронарной болезни сердца по сравнению с плацебо или случаями, когда лечение вообще не проводилось. Авторами также была отмечена тенденция к более низким конечным результатам лечения бета-блокаторами по сравнению с блокаторами кальциевых каналов, ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы и тиазидными диуретиками.

В обзоре отмечалось, что эти результаты получены в основном из анализа исследований, в которых в качестве бета-блокатора использовался атенолол, и поэтому не известно, существуют ли различия для разных бета-блокаторов и одинаковы ли они для пациентов молодого и пожилого возраста.

Авторы обзора акцентировали внимание, что их результаты совпадают с выводами еще двух недавних систематических обзоров, в кото-

рых было показано, что бета-блокаторы менее эффективны, чем другие вместе взятые антигипертензивные средства разных групп в отношении снижения случаев инсульта, комбинированных конечных точек инсульта и инфаркта миокарда, а также смерти. При этом делалось замечание, что бета-блокаторы могут оказаться лучше или хуже отдельно взятых классов лекарственных средств из этих групп, поэтому проведенное сравнение в упомянутых обзорах не является до конца корректным и могло привести к ложным выводам.

Авторы обзора обращали также внимание на то, что пациенты, принимавшие бета-блокаторы, были склонны чаще прерывать лечение из-за побочных явлений, чем пациенты других групп. По их выводу, бета-блокаторы уступают блокаторам кальциевых каналов по изученным конечным точкам в терапии АГ.

Бета-блокаторы, несмотря на «атаку», устояли и четко прописаны в упоминавшихся уже Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии европейских Обществ артериальной гипертензии и кардиологии, увидевших свет в начале лета 2007 г.

Бета-блокаторы выше первой генерации оказывают положительный гемодинамический эффект, который трансформируется в улучшение клинических исходов у пациентов с артериальной гипертензией.

Vasc Health Risk Manag. 2007;3(6):909-17.

Рекомендованы они всем пациентам с артериальной гипертензией и такими клиническими вариантами атеросклероза, как хроническая ишемическая болезнь сердца со стенокардией и ее вариантами, острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз и др.

Показаны они пациентам с тахикардиями (синусовой тахикардией, над- и желудочковыми тахикардиями, фибрилляцией и трепетанием предсердий), симпатикотонией. Знаем не понаслышке, но по своей ежедневной практике, что клинические формы атеросклероза и артериальная гипертензия сопряжены с симпатикотонией по самым разным механизмам, один из наиболее обычных среди которых – гиперреактивный дистресс.

Рассылка по почте пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда, напоминаний о важности приема бета-блокаторов имеет небольшой, но устойчивый эффект приверженности лечению.

Physician's First Watch March 11, 2008.

Используются они также при осложняющей клинические формы атеросклероза и артериальную гипертензию хронической сердечной недостаточности, если только нет противопоказаний. Они доказанно замедляют ее прогрессирование, уменьшают число госпитализаций, улучшают прогноз и продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По снижению риска смертности декомпенсированных пациентов превосходят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Бета-блокаторы атенолол и небивалол оказывают подобный эффект на снижение напряжений в стенке аорты, а также крупных артерий со снижением артериального давления. Небивалол в отличие от атенолола оказывает влияние также на напряжение в мелких артериях, возможно, за счет повышения секреции оксида азота. В соответствии с этими данными разные бета-блокаторы не могут считаться препаратами гомогенной группы.

Am J Hypertens. 2008 Jun;21(6):663-7. Epub 2008 Apr 10.

Не обойтись без них при сопутствующих тиреотоксикозе (особенно при аллергии на мерказолил), мигрени, паркинсонизме. Последний часто тоже имеет в своем развитии отношение к атеросклерозу.

Ведущие фармакодинамические эффекты бета-блокаторов:

- урежение частоты сердечных сокращений
- нормализация диастолической функции сердца (уменьшение тахикардии)
- восстановление жизнеспособности с уменьшением гипоксии и гибели кардиомиоцитов
- приостановка ремоделирования сердца (уменьшение степени гипертрофии миокарда и размеров полостей сердца)
- повышение плотности и восстановление чувствительности бета-рецепторов сосудов
- восстановление симпатовагального баланса с повышением общего уровня нейрогуморальной регуляции
- блокирование ответственных за прогрессирование сердечной недостаточности эндотелинов и цитокинов
- снижение застойных явлений через блокаду ренин-ангиотензин-адrenalовой системы
- противоаритмическое действие (снижение электрической нестабильности миокарда)
- при длительной терапии увеличение фракции выброса левого желудочка
- снижение общего периферического сопротивления с вазодилатацией

В начале терапии могут возникать преходящие нарушения: гипото-

ния, брадикардия, ухудшение самочувствия с повышением функционального класса сердечной недостаточности, требующие вмешательства с уменьшением дозы вплоть до временной отмены. При развитии гипотонии или брадикардии доза временно уменьшается вплоть до прекращения. После стабилизации состояния терапия возобновляется.

Препаратами с доказанной эффективностью, а потому рекомендуемыми Европейским обществом кардиологов в первую очередь, являются бисопролол, карведилол, метопролола сулцинат в ретардной форме CR/XL.

Противопоказания к назначению: бронхиальная астма, тяжелая патология бронхов, симптомная брадикардия (частота сердечных сокращений <50 уд/мин), артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление <85 мм рт. ст.), атрио-вентрикулярная блокада от II степени, тяжелый облитерирующий эндартериит.

Основные побочные эффекты: брадикардия; атрио-вентрикулярная блокада; артериальная гипотензия; абдоминальные болевые кризы; тошнота; бронхоспазм; провокация гипергликемии при сахарном диабете у пациентов, получающих инсулин; гипокалиемия у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью; сужение артериол; повышение концентрации триглицеридов и снижение – липопротеидов высокой плотности.

На острие антиагрегантной терапии

В терапии атеросклероза и артериальной гипертензии не обойти антиагрегантов. Именно с ними связывают профилактику атеротромбоза и тромбоэмболических осложнений.

Группы антиагрегантов:

- Ингибиторы циклооксигеназы - ацетилсалициловая кислота.
- Ингибиторы фосфодиэстеразы тромбоцитов – дипиридамол.
- Ингибиторы аденозиновых рецепторов тромбоцитов – тиклопидин и клопидогрель.

Пациенты с установленной лабораторной аспиринорезистентностью в сравнении с пациентами с аспириночувствительностью имеют четырехкратное увеличение риска неблагоприятных фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и сосудистых событий. Этот риск не модифицируется с использованием других антиагрегантных препаратов. При назначении ацетилсалициловой кислоты пациента следует информировать не только о возможных по-

бочных реакциях, но и о весьма вероятном четырехкратном риске при аспиринорезистентности.

BMJ. -2008. – Vol. 336.-P.195-198.

Наиболее часто используются препараты ацетилсалициловой кислоты, через подавление синтеза тромбоксана А₂ (ТхА₂), снижающие функциональную активность тромбоцитов и тем самым оказывающие антиагрегантное действие. Есть еще одна важная деталь этих препаратов, а именно – противовоспалительное действие, которое, как теперь понимаем, в самую «масть» и атеросклерозу, и артериальной гипертензии.

Антиагреганты, такие как ацетилсалициловая кислота или клопидогрель, как и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и статины, должны назначаться всем пациентам с болезнью периферических артерий.

Compr Ther. 2007 Winter;33(4):247-56.

Ацетилсалициловую кислоту следует назначать каждому, если только нет противопоказаний, так как в ее эффектах и профилактика осложнений у больных со всем множеством сердечно-сосудистых, сосудисто-мозговых и иных манифестаций атеросклероза и артериальной гипертензии (если она все еще не одно из клинических манифестаций атеросклероза), и стабилизация в состоянии здоровья пациентов с этими заболеваниями.

Весьма интересно, что используется в означенных целях ацетилсалициловая кислота в небольших, всего 30-50 мг в сутки, дозах, которые в отношении подавления тромбоцитарной активности соответствуют дозам в 500-1500 мг в сутки.

Первичная профилактика ацетилсалициловой кислотой в течение 6,4 лет приводит к небольшому снижению частоты основных сердечно-сосудистых событий. Основная польза у женщин состоит в уменьшении частоты инсульта и у мужчин – уменьшении снижения риска инфаркта миокарда (8 предотвращенных случаев на 1000 пролеченных). При назначении ацетилсалициловой кислоты для первичной профилактики должны быть тщательным образом взвешены индивидуальные польза и риск, независимо от пола пациента.

JAMA.- 2006;295:306-313

Дипиридамол как антиагрегант и в виде монотерапии, и при сочетании с ацетилсалициловой кислотой оказывает профилактическое дей-

ствие в отношении множества осложнений атеросклероза и артериальной гипертензии, но комбинированная терапия более эффективна.

Эффект дипиридамола наиболее яркий у больных:

- с нестабильным течением артериальной гипертензии,
- склонных к гипертензивным кризам,
- с язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (вместо ацетилсалициловой кислоты),
- с обструктивными заболеваниями легких (бронхиальная астма),
- с высоким риском кровотечений,
- с непереносимостью АСК.

Так как использование ацетилсалициловой кислоты при атеротромбозе позволяет снижать риск развития острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не более чем у трети пациентов, были предложены также специфические ингибиторы агрегации тромбоцитов – тииенопиридины тиклопидин и клопидогрель. При этом клопидогрель занял лидирующие позиции, т.к. при его длительном приеме побочные действия возникают реже. Биологически активный метаболит клопидогреля не влияет на активность фосфодиэстеразы и не только селективно подавляет связывание АДФ с одноименными рецепторами, но и инактивирует гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa тромбоцитов, которые при этом безвозвратно утрачивают свои агрегантные свойства. Свертывание крови восстанавливается только после обновления кровяного пула тромбоцитов. Максимум действия клопидогреля наступает уже через 2 часа после приема разовой дозы (75 мг). Под действием клопидогреля агрегация тромбоцитов тормозится на 40-60%. Сегодня он является альтернативой ацетилсалициловой кислоте во всех случаях ее частичной или полной непереносимости.

У подавляющего большинства пациентов с атеросклерозом и артериальной гипертензией удастся ограничиться только ацетилсалициловой кислотой.

Долговременное применение комбинации клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты оказалось не более эффективным, чем одной ацетилсалициловой кислоты в снижении риска инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов со стабильной сердечно-сосудистой патологией или с ее множественными факторами риска. Риск кровотечений при двойной антитромбоцитарной терапии увеличивается. Небольшая потенциальная польза комбинированной терапии, отмеченная у симптоматичных пациентов, должна

быть подтверждена в дополнительных испытаниях. Комбинация клопидогреля с ацетилсалициловой кислотой у бессимптомных пациентов с факторами риска не должна использоваться из-за повышения общей и сердечно-сосудистой смертности.

N Engl J Med. Apr. 20, 2006;354:1706-17

О том, что действие ацетилсалициловой кислоты все в тех же малых дозах не просто антиагрегантное, но и противовоспалительное и, возможно, еще и другое неоткрытое, свидетельствует клиническая практика. У таких пациентов не только снижается риск тромботических осложнений, стабилизируется течение атеросклероза и артериальной гипертензии, но и уменьшаются частота и проявления многих хронических воспалительных заболеваний, как, например, остеоартроза (правильно остеоартрита) и даже опухолевых заболеваний толстого кишечника. Что касается последнего пункта, делается замечание, что этот эффект ацетилсалициловой кислоты проявляется только после ее систематического использования на протяжении не менее пятилетнего периода.

Акценты на комбинированной лекарственной терапии

Одно из важных правил медикаментозной терапии и атеросклероза, и сердечной недостаточности — использование лекарственных комбинаций.

Монотерапия потенциально возможна, однако ограничивается начальными стадиями обоих патологических состояний.

Комбинированная терапия против монотерапии:

- Монотерапия позволяет достичь результата у ограниченного числа пациентов
- Большинство пациентов требуют использования нескольких лекарственных препаратов одновременно
- Фиксированные комбинации нескольких лекарственных препаратов упрощают режим лечения и улучшают комплайнс пациентов

Блокаторы кальциевых каналов, не обладая стимулирующим действием на симпатическую нервную систему (такие как медленно освобождаемый верапамил и амлодипин), бета-блокаторы и диуретики являются хорошими партнерами для комбинирования с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, если только одних их не достаточно для контроля артериального давления.

Herz. 2004 May;29(3):255-65.

В реалиях жизни, когда профилактические программы – доброе пожелание, большинство пациентов и с клиническими «лицами» атеросклероза и с такими же «лицами» артериальной гипертензии имеют много коморбидных состояний, «загоняемых» в общий кардиоваскулярный риск. И получается, риск этот начинает «править бал», когда при его высоких грациях и низкий уровень холестерина, и «почти нормальное» артериальное давление не указ, потому что практика показывает – здесь нужна «тяжелая артиллерия». И мы неизбежно приходим к комбинированной лекарственной терапии.

Комбинации амлодипин 5 мг и 10 мг + вальсартан 160 мг и лизиноприл 10-20 мг + гипотиазид 12,5 мг эффективны, хорошо переносятся и ассоциируются с достижением целевого уровня артериального давления у большинства взрослых пациентов с артериальной гипертензией II стадии.

Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S at al. Clin Ther. -2007.- Vol.29(2).- P.279-289.

Принципы, на которых комбинированная терапия строится, сформулированы в самом начале главы – терапия эта должна обеспечить наилучший клинический (!) результат, а не просто изменение какой-либо функции, да еще, не дай боже, в ущерб максимально возможной качественной долгой жизни, и при обязательном учете интересов, прежде всего финансовых возможностей пациента. Просто для того, чтобы следовал вашим рекомендациям, а не делал вид, что лечится. Или не предъявлял вам претензий, что можно было и с лучшим результатом, и за меньшую плату.

Комбинированная терапия амлодипином и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а также комбинирование антигипертензивной и гиполипидемической терапии имеет достоверное преимущество в отношении общей смертности и сердечно-сосудистых событий у пациентов с множественными факторами риска.

ASCOT www.ascot.it

Так как атеросклероз и артериальная гипертензия часто-густо вместе (это только в учебниках они как «топ-модели» с четкими параметрами), комбинируются в первую очередь статины и антигипертензивные препараты. Часто весьма одного антигипертензивного препарата не достаточно, и здесь снова выступают их комбинации. Это комбинации возможны в самых разных вариантах. И еще, важно напомнить, - не увеличиваем дозу, но добавляем новое лекарственное средство, чтобы по-

лучить более полноценное, разностороннее и достоверное действие.

Преимущества фиксированных лекарственных комбинаций

- удобство для пациента и врача
- повышение приверженности пациента к лечению
- потенцирование эффектов: аддитивное или синергическое действие
- возможность лучшего контроля лечения при недостаточном ответе на один из компонентов
- снижение вероятности и ослабление побочных эффектов
- ожидаемая более высокая эффективность лечения
- простота назначения
- простота титрования
- снижение стоимости лечения.

Комбинация лизиноприла и амлодипина в малых дозах экономически обоснована, при этом лизиноприл корректирует побочные влияния амлодипина на центральную нервную систему.

Ter Arkh. 2006;78(5):65-8.

Комбинированная лекарственная терапия подразумевает комбинирование лекарственных средств не только из разных фармацевтических групп, но и одной фармацевтической группы тоже. Например, у пациента с осложнившейся атеросклероз или артериальную гипертензию сердечной недостаточностью с рефрактерными отеками приходится сочетать петлевой диуретик с тиазидным и даже один петлевой диуретик с другим.

Имеются предостережения в отношении комбинирования тиазидного диуретика и бета-блокатора в силу доказанного усиления дисметаболических эффектов. Но это не означает, что комбинация не имеет права на жизнь (при ограничении пациентами с высоким риском сахарного диабета).

Комбинация тиазидных и антиальдостероновых диуретиков имеет длительную историю применения и не только положительно влияет на качество и продолжительность жизни, но и понижает вероятность нарушений толерантности к глюкозе, равно и как развития самого сахарного диабета.

В отношении комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина «сам черт ногу сломит» - в одних

исследованиях все «за», в других - вторые только как замена первых. Одни считают, что комбинация способствует более четкому контролю артериального давления и лучше влияет на прогнозные показатели, другие таких данных не находят. По нашему мнению, секрет в том, что медицина, основанная на доказательствах, а если точнее - на статистике, работает и будет работать на медицину, основанную на клинических случаях, но в жизни «бал правит его величество случай». Просто надо брать и пробовать, и результат не заставит ждать.

Антигипертензивная терапия с комбинированием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов ангиотензина становится все более популярной у пациентов с коморбидными сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

MedGenMed. 2007 Nov 20;9(4):40.

В результате рандомизированного контролируемого испытания ON-TARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) установлено:

1) ингибиторы рецепторов ангиотензина II можно назначать вместо ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом;

2) комбинация препаратов при большем снижении артериального давления не приносит дополнительного клинического эффекта и связана с повышением риска артериальной гипотензии, синкопе и почечной дисфункции;

3) в силу большей стоимости ингибиторов ангиотензиновых рецепторов они должны рассматриваться как альтернатива ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента при непереносимости последних.

N Engl J Med. 2008;358.

Комбинирование должно быть умелым, в точном соответствии с состоянием здоровья пациента и возникающими в соответствии с этим задачами лечения.

Так как атероклероз и артериальная гипертензия, договорились, судьба, и лекарственные комбинации здесь часто назначаются надолго, удобно обращаться к фиксированным лекарственным комбинациям. Восприимчивость пациента к лечению при таком назначении наверняка лучше – и таблеток меньше, и стоимость ниже.

Обсуждение с пациентом медикаментозной терапии

- объясняйте, что действие лекарств разворачивается медленно, и результаты лечения проявляются не сразу, часто спустя недели после его начала
- акцентируйте внимание, что назначаемое лечение способствует улучшению качества жизни и выживаемости
- обращайтесь на все возможные побочные эффекты от назначаемых препаратов и просите информировать вас об их появлении.

Интервенционные методы лечения

Интервенционные методы не заменяют медикаментозного лечения. Они выполняются по особым показаниям и предполагают последующее адекватное медикаментозное лечение. К этим методам относятся операции по реваскуляризации «органов мишеней», стентирование, ряд других.

У пациентов со стенозом сонной артерии и высоким риском послеоперационных осложнений лечение методами стентирования и эндартерэктомии приводит к одинаковым результатам.

Physician's First Watch April 10, 2008.

Возможные причины обострений

- Несоблюдение пациентом рекомендаций по образу жизни и лечению.
- Чрезмерное лекарственное вмешательство.
- Недавние дополнительные лекарственные назначения (антиаритмические и нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы кальциевых каналов, др.).
- Злоупотребление алкоголем
- Инфекции
- Интоксикации
- Тромбоэмболические осложнения

Дисфункция щитовидной железы (в том числе в связи с лечением амиодароном).

- Анемия (скрытое кровотечение)
- Фибрилляция предсердий и другие тахи-, брадиаритмии
- Ишемия миокарда (от бессимптомной до острого инфаркта миокарда)
- Мозговые ишемические атаки
- Другие причины

Прогноз, или вместо заключения

Атеросклероз – судьба, артериальная гипертензия у многих – тоже. Атеросклероз и артериальная гипертензия вместе – судьба для каждого взрослого с артериальной гипертензией. Раз судьба – значит, на всю жизнь.

«Прожить», однако, атеросклероз и артериальную гипертензию можно по-разному. От «прерванного полета» – до долгой плодотворной счастливой жизни.

Влияет, убедились, все – и гено- и фенотипическое, и личное отношение к своей судьбе, и эффективность контакта с врачом, и знания, умения, опыт, старания врача.

Л.Т. Малая любила повторять, что в споре нет правой стороны, обе виноваты. И если что-то с пациентом «недо...» – причину надо искать и в нашем менеджменте тоже.

Сегодня мы обладаем философией здорового образа жизни, имеем замечательнейшие противоатеросклеротические и антигипертензивные лекарственные средства, и этим грех не воспользоваться. Потому что когда умело пользуемся, отступают и атеросклероз, и артериальная гипертензия.

Удачи, коллеги, в работе с пациентом!

Рекомендуемая литература

1. Амосова Е.Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца. // Український кардіологічний журнал.-2002.- № 6.- С. 13-18.
2. Бакшеев В. И, Коломоец Н. М. Клинические и методические аспекты мониторингирования артериального давления. // ВМЖ.- 2001.- Том 322, № 11.- С. 36-38.
3. Березняков И.Г. Некоторые подходы к повышению приверженности к лечению при артериальной гипертензии. // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. - 2007.- №229.- С. 18-21.
4. Бобров В.О., Жарінов О.Й. Стандарти лікування артеріальної гіпертензії на основі досягнень “доказової медицини”: узгоджені та суперечливі позиції // Укр. кардіол. журн. – 2001. – № 3, додаток. – С. 6-14.
5. Бойцов С.А. «Сосуды как плацдарм и мишень артериальной гипертензии». // Consilium Medicum.- 2006.-№3.- С.2-9.
6. Бойцов С.А. Исследование ASCOT как аргумент в борьбе «нового» со «старым» и шаг к переоценке «системы ценностей». // Consilium-Medicum.- 2006.- Т.8, № 11.
7. Визир В.А., Березин А.Е. Роль блокады ренин-ангиотензиновой системы в современной стратегии модуляции кардиоваскулярного риска // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. - 2007.- №229.- С. 13-17.
8. Волков В.И. Артериальная гипертензия и атеросклероз // http://www.medicus.ru/cardiology/spec/?cont=article&art_id=3284
9. Ганджа И.М. Значение иммунных нарушений при атеросклерозе // В кн. Новое в диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы Харьков, 1989. - 84 с.
10. Ганджа И.М., Фуркало Н.К. Атеросклероз. / Монография. Киев: Здоров'я, 1973. - 272с.
11. Давидович И. М., Петричко Т. А. Комбинированная терапия амлодипином и лизиноприлом в лечении больных артериальной гипертензией: эффективность низкодозовой комбинации // Терап. Архив. - 2006, № 5.- С. 1–4.
12. Давыдовский И.В. Атеросклероз как проблема возраста / Геронтология. – М.: Медицина, 1966. – С. 204–218.

13. Дзяк Г.В., Коваль Е.Л. Атеросклероз и воспаление //Пробл. старения и долголетия.– 1999.– №3.– С. 316–326.
14. Дзяк Г. В., Васильева Л. И., Ханюков А. А. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения. – Днепропетровск, 2000. – 52 с.
15. Дзяк Г.В.; Лутай М.И.; Волков В.И. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы риска // Здоров'я України. - 2007.-№ 9.-С.9.
16. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2005.- № 1.- С. 99-124.
17. Жарінов О.Й. Високий нормальний тиск: передгіпертензія чи гіпертензія? // Новости медицины и фармации. Артериальная гипертензия. -2007.- №229.- С.7-10.
18. Карпов Ю.А., Буза В.В. Антагонисты кальция и лечение артериальной гипертензии. // РМЖ. - 2005.- Т. 13, №19.- С. 1258 - 1261.
19. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., Безродна Л.В. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. / Под редакцией чл.-корреспондента АМН Украины, профессора Коваленко В.Н. // Библиотека практикующего врача.-2004.-№1.-75 с.
20. Кукес В.Г., Фисенко В.П. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов. М.: Ремедиум, 2003.
21. Лутай М.И. Атеросклероз: современный взгляд на проблему.// Український кардіологічний журнал.- 2004.- №1.- С.22-34.
22. Лутай М. І., Лисенко А. Ф. Медікаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. – Київ, 2008.- 64 с.
23. Маколкин В. И. Сходство патогенеза артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца - одно из условий единого подхода к терапии // Артериальная гипертензия. - 2005.- Т. 11. № 2.- С. 17-21.
24. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно–сосудистых средств. 3–е изд. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005.- 1528 с.
25. Мясников А. Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М.: Медицина, 1965.- 589 с.
26. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). // Сердечная недостаточность.- 2006.- Т. 8, №2. - С. 1-35.
27. Недогода С.В., и соавт. «Аторвастатин и улучшение эластичности сосудов при артериальной гипертензии». // Consilium Medicum.- 2007.- №1.- С.12-15.
28. Плетнев Д.Д. О синтетическом понимании в медицине // Каз. мед. журн. – 1934 - № 1 – с.3.

29. Плетнев Д. Д. К вопросу о соматической циклотимии. // Русская клиника.- 1927.- т. 7, 36.- С. 495-500.
30. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран / АМН СССР.- М.: Медицина, 1987.- 192 с.
31. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих.- К.: Четверта хвиля, 2006.- 48 с.
32. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. / За редакцією проф. В. М. Коваленка, проф. М. І. Лутая, проф. Ю. М. Сіренка. Асоціація кардіологів України, 2007.- 128 с.
33. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия, практическое руководство. – К.: Морион, 2001. – 527 с.
34. Свищенко Є.П., Багрій А.Е., Єна Л.М., Коваленко В.М., Коваль С.М., Мелліна І.М., Полівода С.М., Сіренко Ю.М., Смирнова І.П. Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. - Київ: Віпол, 2004. - 84 с.
35. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. - Київ: Моріон, 2002. - 204 с.
36. Сорокин Е. В. Современные подходы к лечению артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца // Кардиология.- 2006.- № 4. - С. 81-84.
37. Чазова И.Е., и соавт «Лечение дислипидемий у больных с артериальной гипертонией» // Тер. Архив.- 2007.- Том 79, №4.- С.53-57.
38. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М.: Midia Medica. 2007.- 48 с.
39. Чазова И.Е. Двойная блокада ренин–ангиотензиновой системы: новые возможности в лечении сердечно–сосудистых заболеваний. // Consilium Medicum. - 2007. - Т.9, № 5.
40. Яблучанский Н.И. Атеросклероз больше чем воспаление
<http://www.medicusamicus.com/index.php?action=1x1-5-7cfdg-9-14-15-18-19-21-22-24-25bc-28-29-30-37-40-41ade-44x1>
41. Яблучанский Н.И. Атеросклероз судьба? Бросаем вызов!
<http://www.medicusamicus.com/index.php?action=bksh-aterocontents>
42. Яблучанский Н.И. Вдоль обрыва, по-над пропастью...
<http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x438-3ei-7-8c-13abcdfgh-14arx1>
43. Яблучанский Н.И. Коронарный синдром
<http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x331-7c-9-10-12-13-16-18-19-21-22-23-26-28-32-37-38-39-40-41abop-44x1>
44. Яблучанский Н.И. Семь плейотропных эффектов аторвастатина
<http://www.medicusamicus.com/index.php?action=4x754-3e-13gx1>
45. Adams H, Adams R, Del Zoppo G, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. // Stroke. – 2005.- Vol.36(4).- P.916-923.

46. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). // JAMA- 2002.-Vol.288(23).- P.2998-3007.
47. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia. // Circulation. – 1999.- Vol.99(12).-P.1540-1547.
48. Arca M, Gaspardone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. // Drugs.- 2007.-Vol.67.-P.29-42.
49. ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. // Lancet. - 2001.- Vol.358(9282).- P.605-613.
50. Atorvastatin vs Simvastatin on Atherosclerosis Progression.// Lancet.- 2001.- Vol.357.-P.577-581.
51. Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK, Pandey DK, Balantyne C., et al. Lipids and CVD management: towards a global consensus. // Eur Heart J.- 2005.-Vol.26. - P.2224-2231.
52. Bae HJ, Lee J, Park JM, Kwon O, Koo JS, Kim BK, Pandey DK. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. // Cerebrovasc Dis. - 2007.-Vol.24(4).-P.355-360.
53. Bamba V, Rader DJ. Obesity and atherogenic dyslipidemia. // Gastroenterology. - 2007. - Vol.132(6).- P.2181-2190.
54. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta blockers. // J Am Coll Cardiol. - 2007.- Vol. 50.- P. 563-572.
55. Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. - 2005. - Vol. 366.- P.1510-1512.
56. Birjmohun RS, Dallinga-Thie GM, Kuivenhoven JA, Stroes ES et al. Apolipoprotein A-II is inversely associated with risk of future coronary artery disease. // Miller M, Circulation. - 2007. - Vol. 116(18).- P.2029-2035.
57. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure dependent and effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. // J Hypertens.- 2007.- Vol. 23.- P. 951- 958.
58. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. // N Engl J Med. -2004.Vol.351.-P.2058 –2068.
59. Brunzell JD. Clinical practice. Hypertriglyceridemia. // N Engl J Med. - 2007.-Vol.357(10).- P.1009-1017.
60. Canzanello VJ, Baranco-Pryor E, Rahbari-Oskoui F, Schwartz GL et al. Predictors of blood pressure response to the angiotensin receptor blocker candesartan in essential hypertension. // Am J Hypertens. 2008.- 21(1).- P.61-66.

61. Chandola Tarani, Britton Annie, Brunner Eric et al. Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms? // *European Heart Journal*.- 2008.- Vol. 29(5).-P.640-648.
62. Clement D.L. Leg ischaemia: a marker for coronary and carotid artery disease. // *E-journal of Cardiology Practice*. – 2002.- Vol 1, №1.
63. Dahlof B., Sever P., Poulter N. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Published online September 4, 2005; DOL:10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
64. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. // *Am J Med*.- 2007.- Vol. 120.-P.706-712.
65. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. // *J Hypertens*. - 2006.- Vol. 24(6).P.-983-991.
66. Flegar-Mestrić Z, Vrhovski-Hebrang D, Preden-Kereković V, Perković S et al. C-reactive protein level in severe stenosis of cerebral arteries. // *Cerebrovasc Dis*.- 2007.-Vol. 23(5-6).- P.430-434.
67. Goldstein L.B., Adams R., Alberts M.J. et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. // *Circulation*.- 2006.- Vol.113(24).- P.873-923.
68. Golomb BA, Dimsdale JE, White HL, Ritchie JB, Criqui MH. Reduction in Blood Pressure With Statins: Results From the UCSD Statin Study, a Randomized Trial // *Arch Intern Med*.-2008.-Vol. 168.-P.721-727.
69. Grandi AM, Solbiati F, Laurita E, Maresca AM et al. Effects of dual blockade of Renin-Angiotensin system on concentric left ventricular hypertrophy in essential hypertension: a randomized, controlled pilot study. // *Am J Hypertens*. – 2008.- Vol.21(2).- P.231-237.
70. Graves JW, Sheps SG. Does evidence-based medicine suggest that physicians should not be measuring blood pressure in the hypertensive patient? // *Am J Hypertens*.- 2004.-Vol.17(4).- P.354-360.
71. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. // *Circulation*. – 2004.- Vol.110.- P.227-239.

72. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. // *Eur Heart J.*- 2005.- Vol. 26.- P. 1115–1140.
73. Guidelines on the management of stable angina pectoris — executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology (Fox K. et al.). // *Eur Heart J.*- 2006.- Vol.27.-P.1341-1381.
74. Higashiyama A, Murakami Y, Hozawa A, Okamura T et al.; NIPPON DATA80 Research Group. Does self-reported history of hypertension predict cardiovascular death? Comparison with blood pressure measurement in a 19-year prospective study. // *J Hypertens.* - 2007.- 25(5).- P.959-964.
75. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, Fleg JL, Galloway JM, et all. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. // *JAMA.*- 2008. - Vol. 299(14).- P.1678-1689.
76. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et all. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. // *Circulation.* - 2005.-Vol.112.- P.154- 235.
77. Isaacsohn JL, Davidson MH, Hunninghake D, et al. Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE)-rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. // *Am J Cardiol.*- 2000.-Vol.86.- P.250-252.
78. Jacobson TA Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // *Lancet* - 2005.- Vol 366.- P.1510-1512.
79. Jochmann N., Stangl K. et al. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases // *Eur Heart J.*- 2005.- Vol. 26.- P. 1585–1595.
80. Juonala Markus, Kähönen Mika, Laitinen Tomi, Hutri-Kähönen Nina, Jokinen Eero, Taittonen Leena et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study.// *European Heart Journal.*- 2008.-Vol. 29(9).- P.1198-1206.
81. Kardiol Z. AVERT. Atorvastatin Vs Revascularization Treatment . // *N Engl J Med.*- 1999.- Vol. 88.-P.1-4.
82. Kastelein J.J.P., Akdim F., Stroes E.S.G.et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. // *N Engl J Med.* - 2008.- Vol.358.- P.1431-1443.

83. Kitagawa K, Hougaku H, Yamagami H, Hashimoto H, Itoh T et al.; OSACA2 Study Group. Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study). // *Cerebrovasc Dis.* - 2007.-Vol. 24(1).- P.35-42.
84. Koren M, Hunninghake D, on behalf of the ALLIANCE investigators. Comparison of clinical outcomes in managed care patients with coronary heart disease treated in aggressive lipid lowering programs using atorvastatin versus usual care. Program and abstracts from the American College of Cardiology 53rd Annual Scientific Session; March 7-10, 2004; New Orleans, Louisiana. Late Breaking Clinical Trials I.
85. Kosmidou I, Moore JP, Weber M, Searles CD. Statin treatment and 3' polyadenylation of eNOS mRNA. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* - 2007.- Vol. 27(12). - P. 2642-2649.
86. Kourliouros A, De Souza A, Roberts N, Marciniak A et al. Dose-related effect of statins on atrial fibrillation after cardiac surgery. // *Ann Thorac Surg.* - 2008.- Vol. 85(5).-P.1515-1520.
87. Mancia Giuseppe, et al. "2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)" // *Eur Heart J.*- 2007.- Vol.28.-P. 1462–1536.
88. Meuwese MC, Stroes ES, Hazen SL, van Miert JN et al. Serum myeloperoxidase levels are associated with the future risk of coronary artery disease in apparently healthy individuals: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study // *J Am Coll Cardiol.*- 2007.-Vol. 50.- P.159-165.
89. MIRACL. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering // *Am J Cardiol.*- 1998.-Vol.81.-P.578-581.
90. Mogensen CE. New concepts in blood pressure-lowering management in diabetic patients: the case for early ACE inhibitor combination therapy with diuretics // *J. Hum. Hypertension.* 2005.- Vol. 19. - P. 15-20.
91. Mohler ER, Ballantyne CM, Davidson MH, Hanefeld M et al.; Darapladib Investigators. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent: the results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. // *J Am Coll Cardiol.*- 2008.- Vol. 51(17).- P. 1632-1641.
92. New BHS– NICE.Guidelines (June 2006). Prescription guidelines in cardiology – Editions –Frison–Roche.– 2006.
93. Pasternak RC et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. // *J Am Coll Cardiol.*- 2002.- Vol.40.-P.568-573.
94. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. // *Am J Hypertens.*- 1996.- Vol. 9(1).- P. 1-11.
95. Poldermans D, Glazes R, Kargiannis S, Wernsing M et al. Tolerability and blood pressure-lowering efficacy of the combination of amlodipine plus

- valsartan compared with lisinopril plus hydrochlorothiazide in adult patients with stage 2 hypertension // Clin Ther. -2007.- Vol.29(2).- P.279-289.
96. Poredos P. Interrelationship between peripheral arterial occlusive disease and carotid atherosclerosis. // E-journal of Cardiology Practice.- 2003.- Vol 2, N°3.
 97. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis // Vascular Medicine.- 2004.- Vol. 9(1).- P. 46 - 54.
 98. Rajagopalan S, Zannad F, Radauceanu A, Glazer R, Jia Y, Prescott MF, Kariisa M, Pitt B. Effects of valsartan alone versus valsartan/simvastatin combination on ambulatory blood pressure, C-reactive protein, lipoproteins, and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with hyperlipidemia and hypertension. // Am J Cardiol.- 2007.-Vol.100.- P.222-226.
 99. Risk factors of intracranial cerebral atherosclerosis among asymptomatics. // Cerebrovasc Dis.-2007. - Vol. 24(4).- P.355-360.
 100. Rivera JJ, Nasir K, Campbell C, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD.Relation of plasma lipoprotein levels with low-grade inflammation in white men without clinical evidence of myocardial ischemia. // Am J Cardiol.- 2007. – Vol.100(3).- P.450-454.
 101. Salles GF, Cardoso CR, Leocadio SM, Muxfeldt ES. Recent ventricular repolarization markers in resistant hypertension: are they different from the traditional QT interval? // Am J Hypertens.- 2008.- Vol.21(1).-P. 9.
 102. Schaefer EJ. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. // Clin Ther. - 2007.- Vol.29(5).- P.763-777.
 103. Schrader LI, Kinzenbaw DA, Johnson AW, Faraci FM, Didion SP. IL-6 deficiency protects against angiotensin II induced endothelial dysfunction and hypertrophy. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. - 2007.- Vol.27(12).- P.2576-2581.
 104. Schwamm LH, Pancioli A, Acker JE, et al. Recommendations for the establishment of stroke systems of care: recommendations from the American Stroke Association's Task Force on the Development of Stroke Systems. // Circulation. - 2005.-Vol.11(8).- P.1078-1091.
 105. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P et al.; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. // JAMA. – 2001.-Vol.- 285(13).- P.1711-1718.
 106. See R, Abdullah SM, McGuire DK, Khera A et al. The association of differing measures of overweight and obesity with prevalent atherosclerosis: the Dallas Heart Study. // J Am Coll Cardiol. - 2007. - Vol. 50(8).- P.752-759.
 107. Sever P., Dahler B., Poulter N. et al. for the ASCOT Investigations. - Lancet 2003.- Vol. 361. - P. 1149–1158.

108. Sipahi I, Tuzcu E M, Wolski KE, et al. Beta-blockers and progression of coronary atherosclerosis: pooled analysis of 4 intravascular ultrasonography trials. // *Ann Intern Med.*- 2007.- Vol. 147(1).-P.10-18.
109. Skjelland M, Michelsen AE, Krohg-Sørensen K, Tennøe B et al. Plasma levels of granzyme B are increased in patients with lipid-rich carotid plaques as determined by echogenicity. // *Atherosclerosis.*- 2007.-Vol. 195(2).- P.142-146.
110. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. // *Circulation.* - 2001.- Vol.104.- P.1577-1579.
111. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a meta-analysis. // *Lancet.* - 2001.- Vol.358. - P.1305-1315.
112. Staessen Jan A, Wang Ji-Guang and Birkenhäger Willem H. Outcome beyond blood pressure control? // *European Heart Journal.* - 2003. - Vol. 24(6).- P.504-514.
113. Stoschitzky K. Additional features of beta-blockers. // *Heart Drug.*- 2005.- Vol. 5.- P.6-10.
114. Strazzullo P, et al. Do statins reduce blood pressure? A meta-analysis of randomized, controlled trials. // *Hypertension.*- 2007.- Vol. 49.-P.792 - 798.
115. Tissot A.C., Maurer P., Nussberger J. et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. // *Lancet.* – 2008.- Vol.371.- P.821–827.
116. Tsekouras YE, Yanni AE, Bougatsas D, Kavouras SA, Sidossis LSA single bout of brisk walking increases basal very low-density lipoprotein triacylglycerol clearance in young men. // *Metabolism.*- 2007.-Vol. 56.- P.1037-1043.
117. Weber M A. Hypertension treatment and implications of recent cardiovascular outcome trials. // *J Hypertens Suppl.* - 2006.- Vol. 24(2).- P.37-44.
118. White WB, Asmar R, Imai Y, et al. Task force VI: Self-monitoring of the blood pressure. // *Blood Press Monit.*- 1999.- Vol. 4(6).- P.343-351.
119. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta blockers for hypertension. // *Cochrane Database Review.* - 2007; 1: CD002003.
120. Yu Y, Fukuda N, Yao EH, Matsumoto T et al. Effects of an ARB on endothelial progenitor cell function and cardiovascular oxidation in hypertension. // *Am J Hypertens.*- 2008.- Vol. 21(1).- P.72-77.

