

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Р.А. Часнойть

30 октября 2009 г.

Регистрационный № 176-1208

**МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО  
АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, НАПРАВЛЕННАЯ НА ВТОРИЧНУЮ  
ПРОФИЛАКТИКУ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

АВТОРЫ: канд. мед. наук Т.А. Нечесова, канд. мед. наук И.Ю. Коробко, канд. мед. наук М.М. Ливенцева, канд. мед. наук О.С. Павлова, Н.И. Кузнецова

Минск 2009

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, ПРЕПАРАТОВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

- Электрокардиограф
- Тонометр для определения артериального давления
- Эхокардиограф
- Монитор для суточного мониторирования электрокардиограммы,
- Монитор для суточного мониторирования артериального давления

При отсутствии необходимого оборудования (перечисленного выше) первичное и контрольное обследование осуществляется на базе центральных районных больниц (ЦРБ), областных больниц и кардиологических диспансеров.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЧЕНЬ ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

ИБС с постинфарктным кардиосклерозом с сопутствующей АГ I–III ст.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

### ***Противопоказания к применению ингибиторов АПФ:***

- гиперчувствительность (в т. ч. указания в анамнезе на ангионевротический отек);
- тяжелый аортальный стеноз (опасность снижения перфузии коронарных артерий);
- беременность, лактация;
- гиперкалиемия.

### ***Противопоказания к применению $\beta$ -блокаторов:***

- брадикардия;
- АВ-блокада;
- бронхоспазм и бронхиальная астма;
- гиперчувствительность.

### ***Противопоказания к применению антагонистов кальция:***

- известная по анамнезу гиперчувствительность;
- беременность, лактация;
- тяжелый аортальный стеноз (развитие гипотонии, опасной в отношении снижения перфузии коронарных артерий и усугубления ишемии);
- брадикардия и АВ-блокада (для верапамила и дилтиазема);
- комбинация с  $\beta$ -блокаторами (для верапамила и дилтиазема).

## **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПОСОБА**

### **Критерии отбора пациентов**

Пациенты с ИБС и сопутствующей АГ I–III ст., которые перенесли

первый крупноочаговый инфаркт миокарда.

Отбор пациентов осуществляется врачами сельских амбулаторий, поликлиник, ЦРБ, кардиологических диспансеров и областных больниц.

#### **Функциональные методы обследования пациентов**

С целью выявления ишемии миокарда (ББИМ) пациентам проводится суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием портативной системы «Кардиотехника-4000».

При проведении суточного мониторирования ЭКГ используется система отведений, состоящая из отведения V<sub>4m</sub>, вертикально ориентированного отведения Y и отведения V<sub>6m</sub>. Активный электрод отведения V<sub>4m</sub> (красный) устанавливается в пятом межреберье слева по среднеключичной линии, отведения Y (зеленый) — по среднеключичной линии ниже диафрагмальной складки, V<sub>6m</sub> (коричневый) — в пятом межреберье по среднеподмышечной линии. Индифферентный электрод V<sub>4m</sub> и V<sub>6m</sub> отведений (черный) устанавливается справа у рукоятки грудины, Y отведения (белый) - по левой среднеключичной линии под ключицей. Отведение V<sub>4m</sub> отражает потенциалы передней стенки левого желудочка, отведение Y — потенциалы нижнедиафрагмальной стенки левого желудочка, отведение V<sub>6m</sub> — потенциалы боковой области левого желудочка.

При мониторировании ЭКГ в диагностическом плане наиболее значимыми являются следующие показатели:

- длительность депрессии сегмента ST за сут;
- длительность одного эпизода смещения сегмента ST;
- количество эпизодов депрессии сегмента ST за сут.

За ишемию у пациентов с АГ при суточном мониторировании ЭКГ принимают:

- бессимптомное горизонтальное или косонисходящее снижение сегмента ST с амплитудой более 1 мм от исходного уровня и продолжительностью не менее 1 мин;
- появление эпизодов подъема сегмента ST более чем на 1 мм от исходного уровня;
- появление эпизодов косовосходящей депрессии сегмента ST на 1,5 мм и более от исходного уровня.

Морфофункциональное состояние сердца изучают с помощью эхокардиографии (эхоКГ), которая проводится в М-, В- и Доплер-режимах по общепринятым методикам. Измерения проводят в М-режиме в поперечном сечении левого желудочка на уровне папиллярных мышц под контролем двухмерного изображения. Определяют следующие показатели: конечно-диастолический размер (КДР, мм) левого желудочка, конечно-систолический размер (КСР, мм) левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖП, мм), толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ЗС, мм).

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывают по формуле R. Devereux:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 [ (\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ЗС})^3 - \text{КДР}^3 ] - 13,6,$$

где МЖП — толщина МЖП в диастолу,

ЗС — толщина задней стенки в диастолу.

Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывают как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За нормальное значение ИММЛЖ принимаются цифры менее 125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и менее 110 г/м<sup>2</sup> для женщин. Относительная толщина стенок (ОТС) ЛЖ определялась следующим способом:

$$\frac{(\text{МЖП}_д + \text{ЗС}_д)}{\text{ОТС} = \text{КДР}}$$

За повышение ОТС принимались значения 0,45 и более.

В зависимости от значений ОТС, а также от наличия признаков дилатации и гипертрофии ЛЖ все больные были разделены на следующие группы:

- 1) пациенты с нормальной геометрией ЛЖ;
- 2) пациенты с признаками концентрической ГЛЖ (КГЛЖ) (ИММЛЖ выше нормы и ОТС более 0,45);
- 3) пациенты с признаками концентрического ремоделирования ЛЖ (ИММЛЖ не увеличен, ОТС более 0,45);
- 4) пациенты с признаками эксцентрической ГЛЖ (ЭГЛЖ) (ИММЛЖ выше нормы, ОТС менее 0,45).

Рассчитывались показатели, характеризующие ремоделирование ЛЖ: индекс сферичности в диастолу и систолу:

$$\begin{aligned} \text{ИС}_с &= \text{КСР} / \text{продольный размер ЛЖ в систолу}; \\ \text{ИС}_д &= \text{КДР} / \text{продольный размер ЛЖ в диастолу}; \\ &\text{миокардиальный стресс по меридиану в систолу и диастолу}; \\ \text{МС}_с &= 0,334 \times \text{АД}_с \times \text{КСР} / \text{ТЗС}_с \times (1 + \text{ТЗС}_с / \text{КСР}) \\ \text{МС}_д &= 0,334 \times \text{АД}_д \times \text{КДР} / \text{ТЗС}_д \times (1 + \text{ТЗС}_д / \text{КДР}) \end{aligned}$$

При обследовании выполняют ЭКГ, измеряют артериальное давление, проводят суточное мониторирование ЭКГ и АД, а также эхокардиографическое исследование. Бифункциональное мониторирование АД и ЭКГ назначают не позже чем через 6 мес. после острого ИМ.

СМАД выполнялось портативным регистратором АД BR-102 («Schiller», Швейцария). По рекомендациям А.Н. Рогозы и соавт. рассчитывался комплекс параметров СМАД: средние значения САД и ДАД за сут, день и ночь; индекс времени (ИВ) «нагрузки давлением» САД и ДАД за сут, день и ночь; вариабельность (ВАР) САД и ДАД за день и ночь; суточный индекс (СИ) САД и ДАД; скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД. Среднесуточное, среднедневное и средненочное САД и ДАД определялось как среднее арифметическое АД в анализируемые периоды суток. За нормальные средние величины принимались: САД/ДАД за сут

< 130/80 мм рт. ст., за день <140/90 мм рт. ст., за ночь <120/70 мм рт. ст. (O'Brien E., Staessen J., 1995), ИВ гипертензии определялся как процент времени, в течение которого АД превышал 140/90 мм рт. ст. днем и 120/80 мм рт. ст. ночью (White W., 1990). Нормальный ИВ гипертензии считался <15%, а повышенный — >30%. Показатель ВАР рассчитывался как среднеквадратичное отклонение от средних значений САД и ДАД отдельно для дневных и ночных часов. За верхнюю границу нормы в дневные часы были приняты значения для САД/ДАД — 15/15 мм рт. ст., в ночные часы — 14/12 мм рт. ст. Индекс гипотонии (ИГ) рассчитывался как процент измерений АД ниже 90/60 мм рт.ст. в дневное время и ниже 80/50 мм рт.ст. — в ночное. Суточный ритм оценивался по степени снижения АД ночью с определением СИ, который рассчитывался по формуле:

$$\text{СИ} = \frac{\text{АД(д)} - \text{АД(н)}}{\text{АД(н)}} \times 100\%$$

где АД(д) — АД днем, АД(н) — АД ночью.

На основании СИ применялась классификация пациентов (отдельно по САД и ДАД):

1. Достаточная (нормальная) степень ночного снижения АД – СИ 10–20% («dippers»).
2. Недостаточное ночное снижение АД – СИ <10% («non-dippers»)
3. Чрезмерное ночное снижение АД – СИ >20% («over-dippers»)
4. Устойчивое повышение ночного АД – СИ < 0% («night peakers»).

СУП АД оценивали в период с 4.00 до 10.00 как отношение абсолютного прироста АД к промежутку времени, в течение которого этот прирост произошел по формулам:

$$\text{величина УП} = \text{АД}_{\text{max}} - \text{АД}_{\text{min}}, \text{ мм рт.ст.},$$

где АД<sub>max</sub> — максимальная величина АД, АД<sub>min</sub> – минимальная величина АД в период 4.00 до 10.00 утра;

$$\text{время УП} = t_{\text{АД}_{\text{max}}} - t_{\text{АД}_{\text{min}}}, \text{ ч},$$

где t<sub>АД<sub>max</sub></sub> — период максимального прироста АД, t<sub>АД<sub>min</sub></sub> – период минимального снижения АД в период 4.00 до 10.00 утра;

$$\text{СУП АД} = \frac{\text{Величина УП}}{\text{Время УП}}, \text{ мм рт. ст./ч.}$$

Нормальными величинами СУП являлись: для САД <10 мм рт. ст./ч, ДАД <6 мм рт. ст./ч (Кобалава Ж., 1997).

### **Методические аспекты лечебного воздействия**

Вопросы профилактики повторных инфарктов миокарда (ИМ) у пациентов с артериальной гипертензией практически не изучены. Результаты

немногочисленных клинических исследований по вторичной профилактике ИМ противоречивы и не столь убедительны, как многоцентровые исследования, посвященные первичной профилактике ИМ у пациентов с АГ. Данные статистики свидетельствуют о том, что даже после перенесенного ИМ менее 1/3 пациентов получают адекватную антигипертензивную терапию. Не уточнены уровни снижения АД при лечении этой категории больных.

В то же время данные клинических исследований свидетельствуют о том, что избыточное медикаментозное снижение АД у пациентов ИБС может вызвать ишемию миокарда. У пациентов с ИБС нижний порог системного АД, при котором возможна адекватная ауторегуляция коронарного кровотока, повышен по сравнению с нормальными условиями из-за следующих причин:

1) наличие внутрисосудистого градиента кровотока (вследствие стенозирующего атеросклероза);

2) повышение интрамурального давления при гипертрофии миокарда и высоком конечно-диастолическом давлении.

Известно, что гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) — независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений — может сочетаться с ишемией миокарда даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что при ГЛЖ происходит снижение функционального резерва коронарного кровотока, обусловленное рядом механизмов:

- нарушением ауторегуляции тонуса коронарных сосудов;
- морфологическими изменениями сосудистой стенки, увеличением отношения толщины медиального слоя к диаметру просвета сосуда;
- уменьшением плотности капилляров и резистивных артериол в миокарде;

- несоответствием между темпами прогрессирования ГЛЖ и скоростью неоваскуляризации;

- увеличением давления наполнения ЛЖ, способствующим ухудшению перфузии миокарда, особенно эндокардиальных слоев;

- сдавлением коронарных сосудов во время систолы на фоне увеличения объема кровоснабжения миокарда в результате ГЛЖ.

Таким образом, избыточный эффект гипотензивных и антиангинальных препаратов у пациентов АГ в сочетании с ИБС может вызывать ухудшение коронарного кровотока и тем самым оказывать негативное влияние на течение заболевания. С учетом вышесказанного, данная инструкция отражает тактику ведения больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и сопутствующей АГ.

При определении тактики ведения указанной категории пациентов были изучены следующие аспекты:

1. Гемодинамические механизмы формирования эпизодов ишемии у пациентов с ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и сопутствующей АГ.

2. Влияние различных видов ремоделирования ЛЖ на

гемодинамические механизмы формирования эпизодов ишемии.

3. Изучение циркадного ритма АД у пациентов с ИБС и сопутствующей АГ.

4. Влияние на циркадный ритм АД следующих групп препаратов: антагонистов кальция (амлодипин, дилтиазем),  $\beta$ -блокаторов (метопролол), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (рамиприл).

5. Определение тактики медикаментозного ведения лиц, страдающих ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и сопутствующей АГ, с учетом механизмов формирования эпизодов ишемии, циркадного ритма АД и типа ремоделирования левого желудочка.

При изучении механизмов формирования ЭИ было выявлено, что у пациентов ИБС с сопутствующей АГ в 71% случаев эпизоды ишемии возникают на фоне повышения АД, а в 29% случаев на фоне снижения САД и ДАД. При анализе взаимосвязи гемодинамических механизмов ЭИ и типов геометрии ЛЖ выявлено, что 76,7% всех ишемических эпизодов, развивающихся на фоне снижения АД, зарегистрировано у пациентов с ЭГЛЖ. У лиц с концентрической ГЛЖ эпизоды ишемии развивались преимущественно на фоне повышения САД и ДАД и ЧСС (в 84,18% случаев), в то время как при эксцентрической ГЛЖ у 57,7% эпизоды ишемии развивались на фоне повышения АД и в 42,3% на фоне снижения АД.

Таким образом, было показано, что на формирование эпизодов ишемии оказывает влияние уровень АД и тип ремоделирования ЛЖ.

Проведение многофакторного анализа позволило выделить основные показатели СМАД, влияющие на возникновение ЭИ у пациентов с КГЛЖ и ЭГЛЖ. Среди выявленных показателей СМАД, влияющих на возникновение ЭИ, с использованием метода сигмальных отклонений определены границы САД и ДАД при СМАД в плане влияния на возникновение ЭИ (табл. 1).

Таблица 1

Рекомендуемые уровни САД и ДАД по данным СМАД

Уровни АД Время суток	ЭГЛЖ		КГЛЖ	
	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
День	<140	90–68	<140	<90
Ночь	90–120	80–53	<120	<80–60
Сут	<130	80–65	<130	<80

При изучении циркадного ритма у обследуемых было выявлено, что в 63% случаев при ИБС с постинфарктным кардиосклерозом и АГ отмечалось нарушение циркадного ритма АД.

Изучение влияния гипотензивных препаратов на циркадный ритм АД показало, что избыточное снижение САД может наблюдаться при приеме

амлодипина, в то время как дилтиазем оказывает наименьшее влияние на суточный профиль АД. Метопролол вызывал чрезмерное снижение ДАД. Рамиприл не оказывал неблагоприятного влияния на суточный профиль АД, отмечалось лишь незначительное снижение ДАД.

С учетом того, что у пациентов с КГЛЖ значительную роль в формировании ЭИ играет повышение САД и ДАД, назначение иАПФ, БАБ и АК не будет оказывать отрицательного влияния на суточный профиль АД в плане формирования эпизодов ишемии. У пациентов с ЭГЛЖ значительное количество ЭИ (42,3%) формируется на фоне снижения АД. Следовательно, избыточное снижение АД на фоне гипотензивной и антиишемической терапии может приводить к формированию эпизодов ишемии у пациентов с ЭГЛЖ. С учетом этого у них в процессе терапии необходим контроль показателей суточного мониторирования АД и ЭКГ. Назначение АК этой категории пациентов должно проводиться с обязательным контролем суточного профиля АД и, особенно, степени снижения САД ночью. При назначении иАПФ и БАБ обязателен контроль над избыточным снижением ДАД. Таким образом, у пациентов с ЭГЛЖ при назначении таких групп препаратов, как иАПФ, БАБ и особенно АК, необходим контроль не только показателей суточного мониторирования ЭКГ, но и параметров суточного мониторирования АД с целью коррекции избыточного снижения САД и ДАД. Препаратом выбора в плане положительного влияния на ЭИ без отрицательного воздействия на суточный профиль АД может являться ивабрадин.

Исследование позволило предложить следующую схему дифференцированного подхода к обследованию и назначению иАПФ, АК и БАБ при АГ с сопутствующей ИБС и постинфарктным кардиосклерозом.

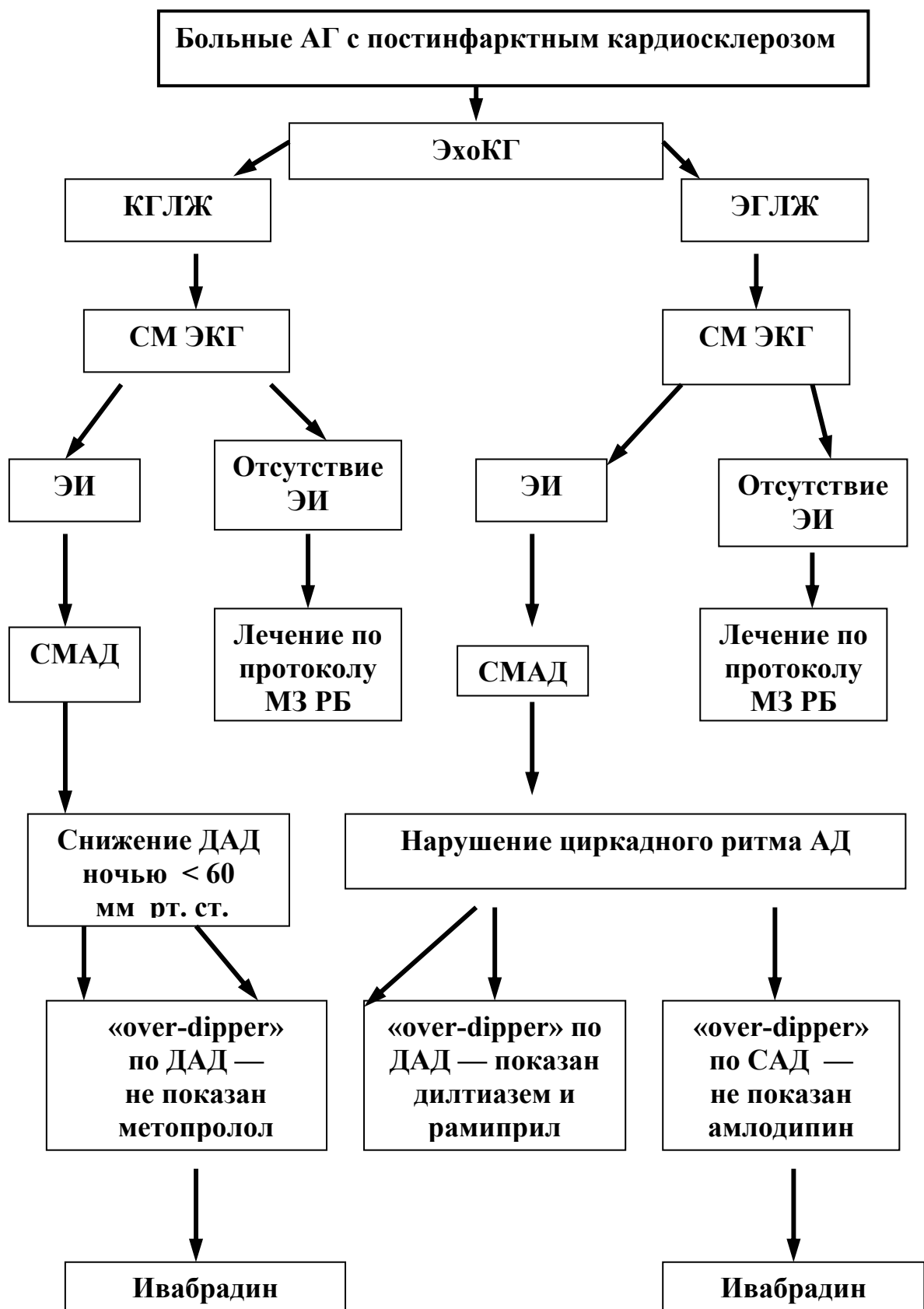
1. Общеклиническое обследование.
2. ЭхоКГ с определением типа ремоделирования ЛЖ.
3. СМЭКГ и СМАД для выявления наличия ЭИ и особенностей циркадного ритма АД.
4. При выявлении во время СМЭКГ — эпизодов ишемии — дифференцированный подход к назначению иАПФ, АК и БАБ с учетом типа ремоделирования ЛЖ.

5. У пациентов с ЭГЛЖ в сравнении с лицами с КГЛЖ наиболее опасно медикаментозное снижение АД (особенно САД ночью) в плане возникновения ЭИ. У больных с ЭГЛЖ при назначении АК, в частности амлодипина необходимо проведение СМЭКГ и СМАД для контроля над влиянием медикаментозной терапии на суточный ритм АД и появление ЭИ.

У пациентов с ЭГЛЖ и значительным снижением САД ночью предпочтительно назначение дилтиазема, а не амлодипина. При назначении иАПФ и БАБ необходим контроль за избыточным снижением ДАД.

6. Ивабрадин не оказывает влияния на циркадный ритм АД и является препаратом выбора у пациентов с АГ и постинфарктным кардиосклерозом при наличии ЭИ и избыточном снижении АД на фоне гипотензивной и антиишемической терапии.





**Схема дифференцированного подхода к диагностике и лечению пациентов с АГ с постинфарктным кардиосклерозом**

**ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК  
ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

Сводятся к применению гипотензивных препаратов без учета противопоказаний к их применению и побочных действий.