

УДК 615.225.2

DOI: 10.22141/2224-0586.1.88.2018.124964

Никонов В.В., Соколов А.С., Киношенко Е.И.

Харьковская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Возможности применения кардиоселективных парентеральных бета-блокаторов в медицине неотложных состояний

Резюме. Парентеральный кардиоселективный бета-блокатор эсмолол из-за своих уникальных фармакокинетических и фармакологических эффектов становится привлекательным на этапе экстренного оказания помощи. Ультракороткое действие наряду с антигипертензивным эффектом сопровождается выраженным антиишемическим, кардиопротекторным и антиаритмическим действием, что позволяет считать препарат идеальным бета-адреноблокатором догоспитального и раннего госпитального этапов для лечения острого коронарного синдрома, наджелудочковой тахикардии различного генеза, гипертонических кризов. Практическими преимуществами эсмолола являются возможность длительного многочасового введения и индивидуального титрования дозировок, а также быстрая (в течение 30 минут) обратимость эффекта и, соответственно, безопасность препарата.

Ключевые слова: кардиоселективный бета-блокатор; эсмолол; фибрилляция предсердий; острый коронарный синдром; артериальная гипертензия

Быстрый и безопасный контроль сердечного ритма до настоящего времени является сложной и до конца не решенной проблемой как догоспитального, так и госпитального этапа оказания помощи пациентам с фибрилляцией и трепетанием предсердий. Высокий кардиальный риск развития аритмий у возрастных пациентов на фоне атеросклеротических изменений в сосудах сердца, острый коронарный синдром на фоне раннего атеросклероза у молодых пациентов ставят перед врачами задачу установить контроль над частотой сердечных сокращений или над аритмией, то есть купировать ее [1].

Существующие антиаритмические препараты имеют много противопоказаний и побочных эффектов, что делает их применение во многих случаях более опасным для больного, чем наличие самой аритмии.

При выборе лекарственных средств необходимо учитывать вид и механизм развития аритмии, ее причину, тяжесть основного заболевания, наличие нарушений гемодинамики, сопутствующих заболеваний, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику антиаритмических препаратов, возмож-

ность взаимодействия их с другими препаратами и побочных реакций и т.д. Высокая распространенность нарушений сердечного ритма и проводимости в структуре кардиологической патологии и неотложных состояний диктует необходимость обеспечить врачей современными сведениями об оказании неотложной помощи при данной патологии [2].

При выборе стратегии лечения следует учитывать ряд факторов, таких как вид аритмии, ее влияние на гемодинамику, степень выраженности клинических симптомов, наличие и характер заболевания сердца, возраст пациента, результаты применения противоритмических средств в прошлом [1, 3].

Наиболее часто встречающимися нарушениями ритма, с которыми приходится сталкиваться врачам медицины неотложных состояний и приемных отделений, являются суправентрикулярная тахикардия, пароксизмальная и персистирующая формы фибрилляции предсердий (ФП). При этом на долю ФП приходится около 80 % всех пароксизмальных наджелудочковых тахиаритмий. В основе этих нарушений ритма чаще всего лежат острый коронарный синдром, усугубление сердечной недостаточности,

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Никонов Вадим Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицины неотложных состояний и медицины катастроф, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, 58, г. Харьков, 61176, Украина; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

For correspondence: Vadym Nikonov, MD, Professor, Head of the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

гипертонические кризы, эмоциональные или физические нагрузки. Высокая частота желудочковых сокращений на фоне пароксизма ФП приводит к развитию острой сердечной недостаточности, острой ишемии миокарда, гипотензии, вплоть до аритмического шока [4].

Особое место среди антиаритмических препаратов занимают препараты II класса — бета-блокаторы. В клинической практике бета-адреноблокаторы применяются уже почти 40 лет. Синтезирование P.W. Erhardt и соавторами в 1982 году нового внутривенного кардиоселективного бета-1-адреноблокатора ультракороткого действия эсмолола значительно расширило клинические возможности для применения бета-адреноблокаторов.

Использование бета-блокатора ультракороткого действия эсмолола с быстрым началом и малой продолжительностью действия представляется на сегодня наиболее оправданным в практике неотложной помощи. Несмотря на то что отношение к препаратам данной группы является предметом обсуждения до настоящего времени, их очевидные преимущества делают парентеральные бета-блокаторы ультракороткого действия наиболее показанными в практике врача, сталкивающегося с проблемой быстрого и качественного контроля частоты и ритма, ограничения эндокринно-метаболического ответа, снижения риска кардиальных осложнений, уменьшения интенсивности боли, управления гемодинамикой, в том числе обеспечения управляемой гипотензии [5, 6].

Уникальная фармакокинетика эсмолола, период полужизни которого составляет всего 9 минут, позволяет быстро и предсказуемо титровать его до желаемого эффекта кардиоселективной блокады β_1 -адренорецепторов, что дает врачу большую свободу маневра в его применении в зависимости от клинической ситуации. Препарат не разрушается плазменной холинэстеразой и псевдохолинэстеразой. 73–78 % его дозы выводится с мочой в виде кислого метаболита в течение 24 часов после введения. При использовании эсмолола в виде инфузии активный уровень в плазме достигается в течение 5 минут при нагрузочной технике. После прекращения введения уровень эсмолола в крови падает на 50 % к 5–10-й минуте и в течение 30 минут после окончания инфузии определяется в виде не принимаемых в расчет следов. Эсмолол характеризуют ультракороткое начало терапевтического действия в первые 2 минуты после введения, быстрая элиминация, не зависящая от состояния функции печени и почек, линейность фармакокинетики, дающие возможность точно контролировать параметры частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД). Препарат не оказывает токсического воздействия на почки и печень.

Практическими преимуществами эсмолола являются возможность длительного капельного многочасового введения и индивидуального титрования дозировок, а также быстрая (в течение 30 минут) обратимость эффекта [7].

В зарубежных руководствах по оказанию экстренной помощи (Rosens Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice (2017)) эсмолол рекомендован как препарат для контроля ЧСС и артериального давления у пациентов с острым коронарным синдромом, синдромом острой сердечной недостаточности, диссекцией аорты, гипертонической энцефалопатией, ишемическим инфарктом головного мозга, интрацеребральными гематомами [8].

Эсмолол может также использоваться у больных с синусовой тахикардией некомпенсаторного характера [6, 8].

При стресс-обусловленных ситуациях в результате выброса катехоламинов имеют место тахикардия и повышение сократительной активности миокарда с повышением его потребности в кислороде. В этой ситуации эсмолол может быть использован не только как препарат, контролирующей ЧСС и артериальное давление, но и как средство, снижающее кислородный дефицит миокарда, с кардиопротекторными эффектами за счет перераспределения коронарного кровотока к субэндокардиальным отделам миокарда, стабилизации бляшек и повышения порога желудочковой фибрилляции [6, 7].

Рандомизированные исследования по контролю ритма у пациентов с септическим шоком показали, что у всех больных в группе эсмолола были достигнуты целевые значения ЧСС без увеличения побочных эффектов ($P < 0,001$) (95% ДИ 37–21), в отличие от контрольных групп. Помимо этого, достоверно ниже ($P = 0,007$) был уровень артериальной лактаемии, эти пациенты нуждались в меньших объемах жидкостной реанимации (медиана 3975 мл/24 ч (IQR, 3663–4200) против 4425 мл/24 ч (IQR, 4038–4775) для контрольной группы ($P < 0,001$)). Смертность на 28-й день составила 49,4 % в группе эсмолола против 80,5 % в контрольной группе (adjusted hazard ratio, 0,39; 95% ДИ 0,26–0,59; $P < 0,001$) [9].

EHRA (European Heart Rhythm Association) (2016) и ACC/AHA/HRS (ACC — American College of Cardiology, AHA — American Heart Association, HRS — Heart Rhythm Society) (2014; 2015) парентеральное применение эсмолола рекомендуют при суправентрикулярных тахикардиях для контроля ЧСС, замедления частоты ритма желудочков в остром периоде фибрилляции и трепетания предсердий для всех пациентов без наличия синдрома WPW, которым не противопоказано применение β -адреноблокаторов, в том числе для контроля ЧСС при ФП у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВЛЖ ≤ 40 %) (класс IC) [11].

Руководство Европейского общества кардиологов (Atrial Fibrillation 2016 (Management) ESC Clinical Practice Guidelines) регламентирует использование в/в бета-блокаторов для контроля ЧСС и восстановления ритма у пациентов с ФП, если это необходимо, при отсутствии клинических признаков острой сердечной недостаточности или гипотонии (класс IC) [11, 12].

Причем эсмолол при предсердной фибрилляции оказался эффективнее дилтиазема в восстановле-

нии синусового ритма, что подтверждается работой R. Balser с соавторами (59 % случаев медикаментозной кардиоверсии против 33 % соответственно) [5, 6].

В соответствии с Рекомендациями Европейского кардиологического общества по оказанию медицинской помощи больным с сердечным приступом на догоспитальном этапе [12] при остром коронарном синдроме применение бета-адреноблокаторов в сочетании с тромболитиком является безопасным. Назначение этих препаратов может быть желательным при тахиаритмиях и высоком артериальном давлении, а также в качестве вспомогательной терапии для купирования ангинозного приступа (класс IA).

Согласно литературным данным ранняя терапия бета-адреноблокаторами снижает смертность в раннем постинфарктном периоде на 13 % ($p < 0,02$), число рецидивов инфаркта миокарда — на 20 % ($p < 0,05$) и частоту возникновения фибрилляции желудочков — на 15 % ($p < 0,02$). Кроме того, по данным S. Yusuf с соавт., у больных инфарктом миокарда, получавших бета-адреноблокаторы, к 7-м суткам после начала заболевания отмечалось снижение летальности с 4,3 до 3,7 % [6].

Двойное слепое рандомизированное исследование такого рода (Goteborg Trial), в рамках которого 1395 пациентам в первые часы после появления симптомов были назначены бета-блокаторы или плацебо, продемонстрировало существенное (на 21–45 % в различных возрастных группах) снижение летальности к 90-му дню после инфаркта миокарда в группе больных, получавших терапию бета-блокаторами [12].

Было установлено [12], что в/в бета-блокаторы оказывают благоприятное воздействие на краткосрочный прогноз больных нестабильной стенокардией (относительная частота развития неблагоприятных исходов по сравнению с плацебо 0,76; 95% ДИ 0,49–1,16).

Внутривенное введение эсмолола и метопролола пациентам с осложненными гипертоническими кризами (ГК) наряду с антигипертензивным эффектом сопровождается выраженным антиишемическим и антиаритмическим действием.

В открытом неконтролируемом исследовании у 190 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без признаков сердечной недостаточности изучалась эффективность и безопасность эсмолола. По сообщению авторов, эсмолол при внутривенном введении эффективно и обратимо снижал частоту сердечных сокращений и диастолическое артериальное давление без каких бы то ни было серьезных неблагоприятных воздействий [13]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что ранняя терапия внутривенными бета-адреноблокаторами достоверно уменьшает размеры инфаркта миокарда [14].

Имеются работы, которые посвящены влиянию блокаторов бета-адренергических рецепторов на состояние ноцицепции. Так, рабочая группа Европейского кардиологического общества по оказанию медицинской помощи больным острым инфарктом

миокарда на догоспитальном этапе и в стационаре рекомендует шире использовать внутривенные бета-адреноблокаторы у пациентов с тахикардией, относительной артериальной гипертонией или болевым синдромом, не купирующимся опиоидами [10].

Использование внутривенных бета-блокаторов должно быть рассмотрено при поступлении у пациентов с первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) при отсутствии противопоказаний и при отсутствии признаков острой сердечной недостаточности и с систолическим АД > 120 мм рт.ст (IIaA) [11, 12].

В то же время необходимо избегать в/в использования бета-блокаторов у пациентов с гипотонией, острой сердечной недостаточностью, АВ-блокадой, выраженной брадикардией [11].

Опыт лечения [1] 115 больных с острым нарушением ритма и 135 больных с гипертоническим кризом (ГК) начиная с догоспитального этапа показал высокую эффективность эсмолола. Эффект наступал через 1 минуту после начала введения препарата. В случае необходимости стабилизации состояния капельное введение препарата продолжалось в течение 30 минут. У пациентов с ГК и ОКС кроме снижения АД отмечалось уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение частоты сердечных сокращений, исчезновение вегетативной окраски приступа. Снижение АД на 15–20 % отмечено у 78,1 % больных. У остальных больных, несмотря на незначительное снижение АД (10–15 % от исходного), уменьшились клинические проявления поражения органов-мишеней. У пациентов с ГК, осложнившимся наджелудочковыми нарушениями ритма, в случаях возникновения наджелудочковой тахикардии нам удалось снизить АД и купировать тахикардию в 89 % случаев, а в 11 % — уменьшить частоту сердечных сокращений. При применении эсмолола для купирования приступов частых наджелудочковых аритмий удалось добиться успеха (без осложнений) в 73 % случаев. Средняя доза эсмолола у всех обследованных больных колебалась от 20 до 30 мг на одно введение.

Эсмолол вводится исключительно внутривенно в виде готового к применению раствора с концентрацией 10 мг/мл. Согласно фармакопее эффективной дозой эсмолола для лечения суправентрикулярной тахиаритмии являются 50–200 мкг/кг/мин. Дозировку эсмолола при суправентрикулярной тахиаритмии следует выбирать в индивидуальном порядке путем титрования, пошагово: сначала нагрузочную дозу, за которой следует поддерживающая доза.

Схема начала и проведения лечения (7)

Шаг 1. Введение нагрузочной дозы 500 мкг/кг/мин в течение 1 мин, затем введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин в течение 4 минут.

При положительном результате: введение поддерживающей дозы 50 мкг/кг/мин.

Шаг 2. При отрицательном результате в течение 5 минут: повторить введение с дозировкой 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты. Повысить поддерживающую дозу до 100 мкг/кг/мин в течение 4 минут.

Таблица 1. Объем препарата Библок 10 мг/мл в качестве начальной нагрузочной дозы при скорости инфузии 500 мкг/кг/мин

Масса тела пациента (кг)	40	50	60	70	80	90	100	110	120
Объем (мл)	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6

Таблица 2. Объем препарата Библок 10 мг/мл в качестве поддерживающей дозы при скорости инфузии от 12,5 до 300 мкг/кг/мин

Масса тела пациента (кг)	Скорость инфузии (мг/кг/мин)						
	12,5	25	50	100	150	200	300
	Количество, вводимое за 1 раз (мл/ч)						
40	3	6	12	24	36	48	72
50	3,75	7,5	15	30	45	60	90
60	4,5	9	18	36	54	72	108
70	5,25	10,5	21	42	63	84	126
80	6	12	24	48	72	96	144
90	6,75	13,5	27	54	81	108	162
100	7,5	15	30	60	90	120	180
110	8,25	16,5	33	66	99	132	198
120	9	18	36	72	108	144	216

При положительном результате: введение поддерживающей дозы 100 мкг/кг/мин.

Шаг 3. При отрицательном результате в течение 5 минут: повторить введение с дозировкой 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты. Повысить поддерживающую дозу до 150 мкг/кг/мин в течение 4 минут.

При положительном результате: введение поддерживающей дозы 150 мкг/кг/мин.

Шаг 4. При отрицательном результате: повторить введение с дозировкой 500 мкг/кг/мин в течение 1 минуты. Повысить поддерживающую дозу до 200 мкг/кг/мин и оставить на этом уровне.

В экстренных ситуациях для контроля тахикардии и/или гипертензии возможно болюсное применение эсмолола 80 мг в течение 15–30 секунд, а затем продолжают инфузию в дозе 150 мкг/кг/мин, при необходимости титруя до 300 мкг/кг/мин.

На данный момент нет достоверных сведений о том, что поддерживающие дозы выше 200 мкг/кг/мин дают значительный благоприятный эффект, а безопасность доз выше 300 мкг/кг/мин не исследовалась.

Назначение парентеральных бета-блокаторов при ФП и ОКС согласуется с нормативной базой Украины. В протоколах оказания медицинской помощи населению Украины, в частности приказе МЗ Украины № 164 от 03.03.2016 г. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром», в пункте «обязательно» — бета-блокаторы назначаются как можно раньше всем пациентам с ОКС, которые не имеют противопоказаний (брадикардия, гипотензия, застойная сердечная недостаточность), для снижения артериального давления применяются бета-адреноблокаторы и/или нитропрепараты. Приказ

МЗ Украины № 597 от 15.06.2016 г. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фібриляція передсердь» на этапе оказания первичной помощи указана необходимость применения парентеральных форм бета-адреноблокаторов для контроля частоты желудочковых сокращений при ФП.

В Украине эсмолол доступен под названием Библок, выпускается компанией «Юрия-Фарм» 10 мг/мл во флаконах по 10 мл.

Таким образом, доступный парентеральный кардиоселективный бета-блокатор эсмолол обладает широкими терапевтическими возможностями у пациентов с различными неотложными кардиологическими состояниями, что, в свою очередь, свидетельствует о целесообразности его применения на догоспитальном этапе, а отсутствие выраженных побочных эффектов при правильном его применении обуславливает его безопасность.

Фармакокинетические характеристики и фармакологические свойства эсмолола позволяют считать его идеальным бета-адреноблокатором догоспитального и раннего госпитального этапа для лечения ОКС, наджелудочковой тахикардии различного генеза, гипертонических кризов. Практическими преимуществами эсмолола являются возможность длительного многочасового введения и индивидуального титрования дозировок, а также быстрая (в течение 30 минут) обратимость эффекта и, соответственно, безопасность препарата.

Нагрузочная и поддерживающая дозы препарата Библок, вводимые пациентам с различной массой тела, приводятся в табл. 1 и 2 соответственно.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Никонов В.В., Лавренко А.С., Ткач Л.И., Цилуйко О.В., Андреева Н.А., Кобченко Н.Я., Гарбар И.Н. Брe-виблок в клинической практике. Догоспитальный этап // Медицина неотложных состояний. — 2009. — 3(4). — 22-3.
2. Белоусов Ю.Б., Манешина О.А., Ерофеева С.Б. Новый взгляд на контроль частоты сердечных сокращений в снижении смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: возможности ивабрадина нового ингибитора If тока // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2007. — 6(6). — 58-68.
3. Никонов В.В., Киношенко Е.И., Грушко Т.И. Осложнения антиаритмической терапии // Медицина неотложных состояний. — 2009. — 1(20). — 9-18.
4. Целуйко В.И., Вашакидзе З.С., Лучков А.Б. Выявление независимых предикторов рецидива мерцательной аритмии у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий // Медицина неотложных состояний. — 2011. — 5(36).
5. Kuhn-Regnier F., Geissler H.J., Marohl S., Mehlhorn U., de Vivie E.R. Опыт применения бета-блокатора во время аортокоронарного шунтирования // Артериальная гипертензия. — 2011. — 4. — 18.
6. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Место β -блокаторов в лечении острого коронарного синдрома: какие препараты, у каких пациентов и когда следует применять? // РМЖ. — 2002. — № 4. — С. 181-186.
7. Кудряшова О.Ю., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эсмолол: селективный бета-адреноблокатор с быстрым и обратимым действием // Международный неврологический журнал. — 2009(1). — 124-34.
8. Walls R., Hockberger R., Gausche-Hill M. Rosen's Emergency Medicine — Concepts and Clinical Practice E-Book (Rosens Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice) 9th Edition, Kindle Edition Elsevier // Amazon Digital Services LLC. — 2017. — 2688 p.
9. Morelli A., Ertmer C., Westphal M. et al. Effect of Heart Rate Control With Esmolol on Hemodynamic and Clinical Outcomes in Patients With Septic Shock A Randomized Clinical Trial // JAMA. — 2013. — 310(16). — 1683-1691.
10. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. — 2016. — 37(38). — 2893-2962.
11. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. — 2018. — Vol. 39, Is. 2. — P. 119-177.
12. Hohnloser S.H., Meinertz T., Klingenhoben T. et al. Usefulness of esmolol in unstable angina pectoris. European Esmolol Study Group // Am. J. Cardiol. — 1991. — 67. — 1319-23.
13. Шалаев С.В. Бета-адреноблокаторы в лечении острых коронарных синдромов (или нужно ли доказывать доказанное?) // Consilium Medicum. — 2001. — 3. — 469-472.
14. Deng Y.K., Wei F., Li Z.L., Zhang D.G. Esmolol protects the myocardium and facilitates direct version intracardiac operation with a beating heart // Circ. J. — 2002. — 66(8). — 715-7.

Получено 01.12.2017 ■

Ніконов В.В., Соколов А.С.
Харківська академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Можливості застосування кардіоселективних парентеральних бета-блокаторів у медицині невідкладних станів

Резюме. Парентеральний кардіоселективний бета-блокатор есмолол через свої унікальні фармакокінетичні та фармакологічні властивості стає привабливим на етапі екстреного надання медичної допомоги. Ультракоротка дія поряд з антигіпертензивним ефектом, що супроводжується вираженою антиішемічною, кардіопротекторною і антиаритмічною дією, дозволяють вважати його «ідеальним» бета-адреноблокатором догоспітального і раннього госпітального етапів для лікування гострого коронарного

синдрому, надшлуночкової тахікардії різного генезу, гіпертонічних кризів. Практичними перевагами есмололу є можливість тривалого багатогодинного введення, індивідуального титрування доз, а також швидка (протягом 30 хвилин) оборотність ефекту та, відповідно, безпечність препарату.

Ключові слова: кардіоселективний бета-блокатор; есмолол; фібриляція передсердь; гострий коронарний синдром; артеріальна гіпертензія

V.V. Nikonov, A.S. Sokolov, Ye.I. Kinoshenko
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

The possibility of applying cardioselective parenteral beta-blockers in emergency medicine

Abstract. Parenteral cardioselective beta-blocker — esmolol has unique pharmacokinetic and pharmacological effects that become attractive at the stage of emergency care. The ultrashort action along with the antihypertensive effect is accompanied by the significant anti-ischemic, cardioprotective and antiarrhythmic action, which makes it an ideal beta-adrenoblocker for prehospital and early hospital stages in the treatment

of acute coronary syndrome, supraventricular tachycardia of various origin, hypertensive crises. The practical advantages of esmolol are the possibility of prolonged administration and individual titration of dosages, as well as rapid (within 30 minutes) reversibility of the effect and, accordingly, drug safety.

Keywords: cardioselective beta-blocker; esmolol; atrial fibrillation; acute coronary syndrome; arterial hypertension