

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Роль галектина-3 в диагностике и контроле эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности
К.А.Гямджян, В.Г.Кукес

Влияние острого повреждения почек на исходы у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности
В.В.Давыдов, Е.Л.Арехина, М.С.Тарасова

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

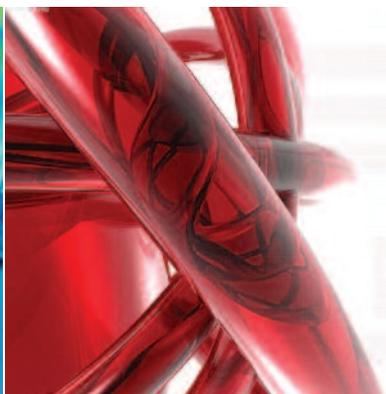
Высокоинтенсивная терапия: обоснование, показания и вопросы безопасности.
Перспективы розувастатина в клинической практике
М.Г.Бубнова

Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций
М.Г.Бубнова, В.П.Михин

ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Липотоксическое поражение миокарда при ожирении
О.В.Гриценко, Г.А.Чумакова, С.А.Ельчанинова, Н.Г.Веселовская, И.В.Шевляков, О.А.Калугина

Редкий случай транстретинового амилоидоза с поражением сердца и распространенными системными проявлениями
С.А.Болдуева, М.В.Самохвалова, А.Д.Хомуло, В.В.Зайцев, В.А.Маринин, С.А.Винничук





РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
**АРТЕРИАЛЬНАЯ
ГИПЕРТОНИЯ**

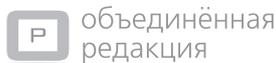
2018

14-16 МАРТА 2018 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2018 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU





объединённая
редакция

«Объединённая редакция»
«Об'єдніююча редакція»
Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83
E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:
Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:
Э.А. Батова

Научные редакторы:
М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,
Е.В. Наумова

Арт-директор:
Э.А. Шадзевский



MEDIAMEDICA

ММА «МедиаМедика»
ММА «MediaMedica»

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37
Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат
(tatiana@con-med.ru)

Менеджер по работе с ключевыми
клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,
Е.Д. Кандина, А.С. Баринаова, А.С. Спирина

Работа с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Адрес издателя: 117071, Москва, Ленинский пр-т, 16

Адрес типографии: 107023, Москва,
ул. Электрозаводская, 21

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического издания
допускается без размещения знака информационной продукции.
Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Общественная общероссийская организация

All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»

«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Бузиашвили Ю.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Довгалецкий П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Иоселиани Д.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

Задниченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Карпов Р.С. (Томск) – д-р мед. наук, проф., акад. РАН

Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Мартынов А.И. (Москва) – д-р мед. наук, проф., акад. РАН

Никитин Ю.П. (Новосибирск) – д-р мед. наук, проф.,
акад. РАН

Руда М.Я. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.

Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Шестакова М.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАН

Редакционный совет

Болдуева С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Галывич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.

Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.

Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.

Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Кухарчук В.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
чл.-кор. РАН

Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Никулина С.Ю. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.

Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.

Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.

Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Международная

редакционная коллегия

Belardinelli R. (Анкара, Италия) – проф.

Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.

Downey H.E. (Техас, США) – проф.

Manukhina E.B. (Техас, США) – проф.

Suceveanu M.-C. (Ковасна, Румыния) – проф.

Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.

Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)

Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)

Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)

Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)

Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)

Prof. Karpov R.S., MD, Academician
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)

Prof. Martynov A.I., MD, Academician
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician
of Russian Academy (Novosibirsk)

Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)

Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)

Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)

Prof. Shestakova M.V., Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

Prof. Boldueva S.A., MD (Moscow)

Prof. Britov A.N., MD (Moscow)

Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)

Prof. Garganeeva A.A., MD (Tomsk)

Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)

Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)

Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)

Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member
of Russian Academy (Moscow)

Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)

Prof. Nicoulina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)

Prof. Perova N.V., MD (Moscow)

Prof. Repin A.N. (Tomsk)

Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)

Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)

Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)

Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

International Editorial Board

Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)

Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)

Prof. Downey H.E., MD (Texas, USA)

Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)

Prof. Suceveanu M.-C., MD (Covasna, Romania)

Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)

Prof. Vasiliauskas D., MD (Kaunas, Lithuania)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ

Представлен в Российском индексе научного цитирования

Электронная версия: www.con-med.ru, www.rosokr.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Роль галектина-3 в диагностике и контроле эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

К.А.Гямджян, В.Г.Кукес

5

Влияние острого повреждения почек на исходы у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

В.В.Давыдов, Е.Л.Арехина, М.С.Тарасова

11

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Высокоинтенсивная терапия: обоснование, показания и вопросы безопасности. Перспективы розувастатина в клинической практике

М.Г.Бубнова

16

Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций

М.Г.Бубнова, В.П.Михин

26

ПОРАЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ НЕКОРОНАРОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Липотоксическое поражение миокарда при ожирении

О.В.Гриценко, Г.А.Чумакова, С.А.Ельчанинова, Н.Г.Веселовская, И.В.Шевляков, О.А.Калугина

36

Редкий случай транстриетинового амилоидоза с поражением сердца и распространенными системными проявлениями

С.А.Болдуева, М.В.Самохвалова, А.Д.Хомуло, В.В.Зайцев, В.А.Маринин, С.А.Винничук

42

CONTENTS

CHRONIC HEART FAILURE

The role of galectin-3 in the diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy of chronic heart failure

K.A.Giamdzhian, V.G.Kukes

5

Acute kidney injury worsens outcomes in acute decompensation of chronic heart failure

V.V.Davydov, E.L.Arekhina, M.S.Tarasova

11

PHARMACOTHERAPY

High-intensity therapy: rationale, indications and safety issues. Prospects of rosuvastatin in clinical practice

M.G.Bubnova

16

Basic principles of antiplatelet therapy from the perspective of new recommendations

M.G.Bubnova, V.P.Mihin

26

MYOCARDIAL LESIONS IN NON-CORONARY DISEASES

Lipotoxicity damage of myocardium in obesity

O.V.Gritsenko, G.A.Chumakova, S.A.Elchaninova, N.G.Veselovskaya, I.V.Shevlyakov, O.A.Kalugina

36

A rare case of transthyretine amyloidosis with heart damage and widespread systemic manifestations

S.A.Boldueva, M.V.Samokhvalova, A.D.Khomulo, V.V.Zaitsev, V.A.Marinin, S.A.Vinnichuk

42

Роль галектина-3 в диагностике и контроле эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности

К.А.Гямджян, В.Г.Кукес

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России». 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ karina.gyamdjyan@gmail.com

Актуальность. В настоящее время остается актуальной разработка новых биомаркеров, способных служить инструментом ранней диагностики заболевания с целью подбора фармакотерапии и дальнейшего мониторинга ее эффективности.

Цель – оценка клинической ценности определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента (31 женщина, 22 мужчины) с ХСН II–III функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA). Средний возраст пациентов составил 71 год (95% доверительный интервал 68,99–74,37). Группу пациентов с ХСН II ФК по NYHA составили 14 человек, группу пациентов с ХСН III ФК по NYHA – 39. Медиана начального уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составила 65,7 пмоль/л, медиана исходного уровня галектина-3 – 8,37 пмоль/л.

Результаты. Выявлена взаимосвязь повышенного уровня галектина-3 со сниженной фракцией выброса, % ($r=-0,26$, $p=0,04$), повышенным уровнем креатинина ($r=0,26$, $p=0,04$) и повышенным уровнем NT-proBNP плазмы ($r=0,3$, $p=0,02$). С другими клиническими показателями, такими как систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела, тест 6-минутной ходьбы, индекс массы миокарда левого желудочка, уровень глюкозы, общий холестерин, скорость клубочковой фильтрации, статистически значимой связи найдено не было. Получена умеренная корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы ($r=0,3$, $p=0,02$). Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов.

Заключение. Галектин-3 может служить дополнительным диагностическим биомаркером ХСН.

Ключевые слова: галектин-3, мозговой натрийуретический пептид, биомаркер, хроническая сердечная недостаточность, мониторинг.

Для цитирования: Гямджян К.А., Кукес В.Г. Роль галектина-3 в диагностике и контроле эффективности фармакотерапии хронической сердечной недостаточности. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 5–10.

The role of galectin-3 in the diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy of chronic heart failure

K.A.Giamdzhian, V.G.Kukes

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ karina.gyamdjyan@gmail.com

Relevance. At present, it is urgent to develop new biomarkers that can serve as a tool for early diagnosis of the disease in order to select pharmacotherapy and further monitor its effectiveness.

The goal is to evaluate the clinical value of the definition of galectin-3 in patients with chronic heart failure (CHF).

Materials and methods. The study included 53 patients (31 women, 22 men) with CHF II–III functional class (FC) of the New York Heart Association (NYHA). The mean age of the patients was 71 years (95% confidence interval 68.99–74.37). A group of patients with NYHA FCh II CHF made up 14 people, a group of patients with NYHA-39 CHF III FC. The median of the initial level of the N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was 65.7 pmol/L, the median of the initial level of galectin-3 – 8.37 pmol/l.

Results. The relationship of increased level of galectin-3 with reduced ejection fraction,% ($r=-0.26$, $p=0.04$), increased creatinine level ($r=0.26$, $p=0.04$) and increased level of NT-proBNP plasma ($r=0.3$, $p=0.02$). With other clinical indicators, such as systolic and diastolic blood pressure, heart rate, body mass index, 6-minute walk test, left ventricular mass index, glucose level, total cholesterol, glomerular filtration rate, no statistically significant association was found. A moderate correlation was obtained between the levels of NT-proBNP and galectin-3 plasma ($r=0.3$, $p=0.02$). Reduction in the level of galectin-3 after the treatment was detected in 84.3% of patients.

The conclusion. Galectin-3 can serve as an additional diagnostic biomarker of CHF.

Key words: galectin-3, brain natriuretic peptide, biomarker, chronic heart failure, monitoring.

For citation: Giamdzhian K.A., Kukes V.G. The role of galectin-3 in the diagnosis and control of the effectiveness of pharmacotherapy of chronic heart failure. Cardiosomatics. 2017; 8 (4): 5–10.

В настоящее время только мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) рекомендованы для использования в качестве биомаркеров для диагностики, мониторинга и оптимизации фармакотерапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Известно, что основным триггером для продукции натрийуретических

пептидов является натяжение стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ) в ответ на перегрузку объемом. Однако кроме напряжения стенки миокарда в патогенезе ХСН также принимают участие и другие процессы, такие как воспаление и фиброз. Натрийуретические пептиды не способны отражать выраженность данных процессов, в связи с чем поиск биомаркеров фиброза и воспаления является актуальным.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатели	ХСН ФК NYHA		p
	II (n=14)	III (n=39)	
Возраст	71,21±10,4	71,85±8,03	>0,05
Пол			>0,05
муж, %	35,71	43,59	
жен, %	64,29	56,41	
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7±6,02	28,16±5,14	>0,05
Систолическое АД, мм рт. ст.	142,86±22,42	130,15±19,03	<0,05
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,79±9,12	77,05±9,5	<0,01
Частота сердечных сокращений	79,86±13,4	83,95±16,73	>0,05
ШОКС, баллы	4,71±0,73	7,33±1,83	<0,0001
Тест 6-минутной ходьбы, м	342,86±90,5	194,28±106,96	<0,0001
ПП, мм	44,5 [49,5; 56,00]	46 [40,00; 54,00]	>0,05
ЛП, мм	46,71±8,8	47,0±6,4	>0,05
Конечно-диастолический размер ЛЖ, мм	50,43±7,4	51,4±7,4	>0,05
КДО ЛЖ, мл	120,4±34,1	128,1±36,5	>0,05
ММЖП, мм	13,5±1,9	12,9±3,0	>0,05
Задняя стенка, мм	11,1±2,5	10,6±2,1	>0,05
Масса миокарда ЛЖ, мм	203 [187,0; 240,0]	203 [180,0; 280,0]	>0,05
ФВ ЛЖ, %	61,86±11,47	51,59±14,62	<0,05
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	112,7±30,54	109,59±32,58	>0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,97±1,94	4,16±1,12	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,65±1,63	6,83±3,37	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	92 [82,00; 116,00]	111 [87,00; 135,00]	>0,05
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	59,00±17,84	53,62±18,12	>0,05
Галектин-3, нг/мл	6,85 [3,67; 10,02]	9,61 [7,75; 12,6]	<0,05
NT-proBNP, пмоль/л	45,83 [20,99; 74,77]	91,56 [43,66; 137,65]	<0,05

Примечание. АД – артериальное давление, ПП – правое предсердие, ЛП – левое предсердие.

В исследованиях DEAL-HF и COACH была продемонстрирована способность нового биомаркера галектина-3 отражать процессы воспаления и фиброза, лежащие в основе ремоделирования миокарда у пациентов с ХСН [1–3].

Галектин-3 принадлежит к семейству β-галактозид-связывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин-3 связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты. Данные исследований на животных свидетельствуют о ключевой роли галектина-3 в процессах фиброобразования [4, 5].

Данные нескольких когортных исследований свидетельствуют о способности галектина-3 прогнозировать риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, таких как смерть и частота госпитализаций [6–8].

Целью настоящего исследования являлось изучение уровней галектина-3 у пациентов с ХСН II–III функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association – NYHA), взаимосвязи уровней галектина-3 с клиническими и эхокардиографическими характеристиками пациентов, сопоставление динамики уровней NT-proBNP и галектина-3 до и после проведенной терапии.

Материалы и методы

Предварительному скринингу подверглись 78 пациентов с ХСН в анамнезе, госпитализированных в терапевтическое отделение городской клинической больницы №23 (Москва) с жалобами на острую одышку, задержкой жидкости в организме. В исследование были включены 53 пациента с ХСН II–III ФК NYHA, подтвержденной с помощью комплексного клинико-инструментального обследования (эхокардиографии, динамики состояния на фоне проводимой терапии, физикального осмотра). Среди них 31 (58,5%) женщина, 22 (41,5%) мужчины. Средний возраст больных составил 71 год. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения пациентов являлись: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 18 лет и старше, ХСН II–III ФК NYHA. Критериями исключения являлись наличие онкологических заболеваний в анамнезе менее 5-летней давности, инфаркт миокарда, инсульт, операции на открытом сердце в течение 4 предшествующих недель до включения в исследование, участие пациента в другом исследовании, а также алкоголизм и наркомания.

Соответственно ФК ХСН по NYHA пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу (n=14) были включены пациенты с ХСН II ФК NYHA, во 2-ю (n=39) – пациенты с ХСН III ФК NYHA.

Таблица 2. Динамика уровней биомаркеров до и после проведенной терапии

Показатели	До терапии (n=24)	После терапии (n=24)	p
NT-proBNP, пмоль/л	121,47 [43,3; 177,88]	82,69 [31,88; 132,66]	<0,01
Галектин-3, нг/мл	8,5 [5,21; 15,72]	6,49 [3,36; 12,79]	<0,001

Таблица 3. Взаимосвязь галектина-3 и NT-proBNP с эхокардиографическими показателями

	NT-proBNP, пмоль/л	p	Галектин-3, нг/мл	p
ФВ, %	-0,5	<0,001	-0,3	<0,0001
ЛП, мм	-0,18	>0,05	-0,12	>0,05
ЛЖ, мм	0,17	>0,05	0,02	>0,05
ПП, мм	0,1	>0,05	0,06	>0,05
Правый желудочек, мм	0,25	<0,05	0,1	>0,05
КДО, мм	0,22	>0,05	0,06	>0,05
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	0,4	<0,05	0,03	>0,05



Осмотр и лабораторно-инструментальные обследования выполняли до назначения медикаментозной терапии (за исключением терапии на догоспитальном этапе) при поступлении и перед выпиской пациента. Проводились физикальный осмотр, тест 6-минутной ходьбы, эхокардиография с измерением стандартных систоло-диастолических показателей, забор крови на общий, биохимический и гормональный анализы. Оценка тяжести состояния производилась по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН (модификация В.Ю.Мареева, 2000) [9].

Все пациенты получали стандартную фармакотерапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина, β_2 -адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, петлевые диуретики.

Забор крови для определения концентрации биомаркеров NT-proBNP и галектина-3 осуществляли всем пациентам при поступлении, через 48 ч пребывания в стационаре. С целью оценки динамики показателей биомаркеров в группе из 24 пациентов в день выписки выполнялся повторный анализ уровня галектина-3 и NT-proBNP плазмы. Забор крови производился в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Кровь центрифугировали, полученную плазму замораживали при температуре -30°C .

Уровень галектина-3 в плазме крови пациентов определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, США). Уровни NT-proBNP в плазме крови пациентов определялись с

помощью набора для иммуноферментного анализа (Biomedica Gruppe, Австрия); табл. 1.

При статистической обработке данных для признаков с распределением, значимо отличающихся от нормального, рассчитывали медиану, квантили и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal-Wallis Anova & Median test при количестве сравниваемых групп более двух и Манна–Уитни при сопоставлении двух групп). Для связанных значений применяли критерий Вилкоксона.

При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета p использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий χ^2 . Для частот, характеризующих чувствительность и специфичность, рассчитывали 95% доверительные интервалы.

Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. Проводили корреляционный анализ Пирсона (Спирмена для непараметрических данных) с расчетом коэффициента корреляции и уровня его значимости.

Результаты

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (артериальная гипертония, наличие инфаркта миокарда в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность). При сравнении средних уровней биомаркеров ХСН было выявлено, что уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов с ХСН II ФК NYHA составил 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл, в группе ХСН III ФК NYHA – 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл. Различия средних уровней галектина-3 в сравниваемых группах было статистически значимым ($p=0,02$); рис. 1.

Динамика уровней галектина-3 и NT-proBNP до и после проведенной терапии

Повторное определение уровней галектина-3 и NT-proBNP проводилось в день выписки каждого пациента. В группу по оценке динамики уровней галектина-3 и NT-proBNP вошли 24 пациента. После проведенного лечения было установлено достоверное снижение уровня галектина-3 в сравнении с начальным показателем ($p<0,001$); табл. 2, рис. 2. Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов. При оценке взаимосвязи уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенной терапии наблюдалась умеренная прямо пропорциональная связь ($r=0,5$, $p=0,1$); рис. 3.

При повторном определении NT-proBNP также было установлено достоверное снижение его уровня ($p < 0,003$); см. рис. 3. Снижение данного показателя после проведенного лечения было выявлено у большинства пациентов (84,2%).

При оценке взаимосвязи уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенной терапии наблюдалась умеренная прямо пропорциональная связь ($r = 0,5$; $p = 0,1$); рис. 4.

Обсуждение

Взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с негативным прогнозом ХСН убедительно продемонстрирована в многочисленных исследованиях [10, 11]. В связи с этим представляет интерес связь уровней натрийуретических пептидов с новыми биомаркерами. В нашей работе была выявлена слабая корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы ($r = 0,3$, $p = 0,02$); табл. 3. Это сопоставимо с результатами многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION [12].

В ряде исследований была показана прогностическая ценность повторного измерения галектина-3 в плазме пациентов с ХСН [13, 14]. Так, повышение уровня галектина-3 15% и более при повторном измерении через 3 мес повышало риск развития сердечно-сосудистых событий (относительный риск 2,85; 95% доверительный интервал 1,13–7,15, $p = 0,03$), через 6 мес – относительный риск 2,68; 95% доверительный интервал 1,14–6,32, $p = 0,02$. Согласно результатам исследования DEAL-HF у пациентов с ХСН с уровнем галектина-3 $> 17,8$ нг/мл и NT-proBNP $> 100,1$ пмоль/л 6-месячный риск госпитализации и смертности повышался на 42,7% [1]. В исследовании Rvan Kimmenade и соавт. возрастание уровня галектина-3 коррелировало с возрастом пациентов, ухудшением функции почек, тяжестью ХСН [15]. В нашей работе медиана галектина-3 была связана со стадией ХСН ФК NYHA ($p < 0,05$). Уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов с ХСН ФК II NYHA составил 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл, в группе пациентов с ХСН ФК III NYHA – 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл. Различие в сравниваемых группах было статистически достоверным ($p < 0,05$). Слабая связь галектина-3 установлена с уровнем креатинина плазмы крови ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

Медиана уровня NT-proBNP у пациентов с ХСН ФК II NYHA составила 45,83 [20,99; 74,77] пмоль/л, с ХСН ФК III NYHA 91,57 [43,66; 137,65] пмоль/л. Уровень NT-proBNP у пациентов с ФК III NYHA был достоверно выше ($p < 0,0005$), что соответствует данным исследования PRIDE, где уровень концентрации NT-proBNP плазмы крови пациентов повышался с ухудшением их функционального состояния [16].

В группе больных ФК II NYHA преобладали пациенты с сохранной фракцией выброса (СФВ) – 92,9%. В группе ФК III NYHA отмечалось равное распределение пациентов по показателям фракции выброса – ФВ (СФВ 48,8%, сниженная ФВ 51,2%). Группы различались по показателям ФВ ($p < 0,05$). Значимое повышение уровня NT-proBNP в группе ФК III NYHA связано с более выраженным поражением миокарда.

Дилатация ЛЖ была более выражена у пациентов, имеющих сниженную ФВ ($r = -0,7$, $p < 0,0001$). Показатели конечного диастолического объема (КДО) пациентов находились в обратной зависимости с ФВ ($r = -0,7$, $p < 0,0001$).

Медиана уровней галектина-3 плазмы у пациентов в группе ФК II NYHA и ФК III NYHA составляла 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл и 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл соответ-

Рис. 2. Динамика уровня галектина-3 до и после проведенной терапии.

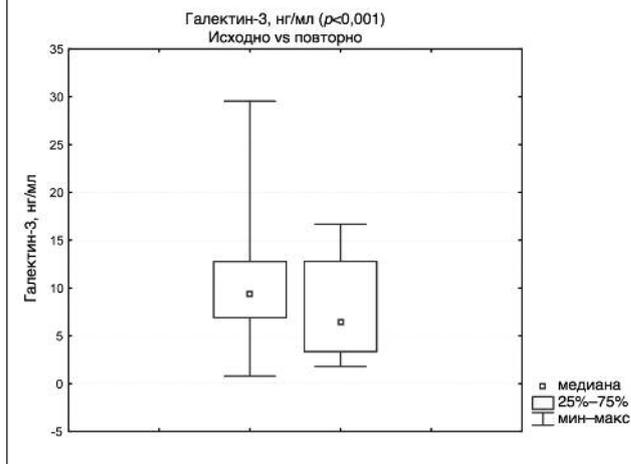


Рис. 3. Динамика уровня NT-proBNP до и после проведенной терапии.

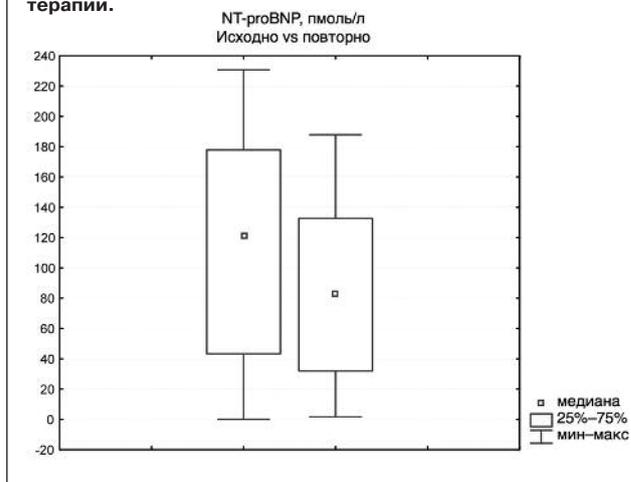
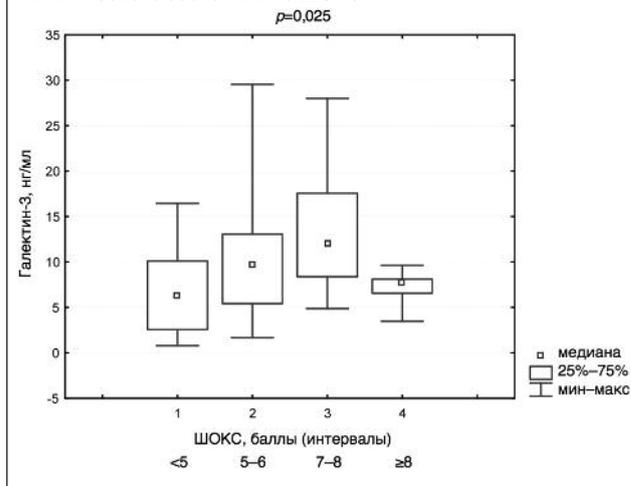


Рис. 4. Взаимосвязь уровня галектина-3 плазмы с тяжестью клинического состояния по ШОКС.



ственно ($p < 0,05$). Данные уровни сопоставимы со средней концентрацией этого биомаркера у пациентов с острой сердечной недостаточностью в исследовании PRIDE, M.Battle и соавт. [15, 16].

Согласно данным исследований альдостерон служит стимулом для синтеза галектина-3 макрофагами миокарда. Галектин-3, в свою очередь, передает паракринный сигнал фибробластам, что ведет к повышению их

Леркамен®

Лерканидипин

Первый лерканидипин,
зарегистрированный в России*



Лерканидипин –
эффективное снижение АД
и хорошая переносимость^{1,2,3}

*Даты государственной регистрации: инструкция по медицинскому применению Леркамен® 10 от 07.09.2009 (с внесенными изменениями к инструкции №1 от 14.05.2010, №2 от 09.04.2012, №3 от 11.09.2014) и Леркамен® 20 от 01.09.2008 (с внесенными изменениями к инструкции №1 от 17.11.2009, №2 от 14.05.2010, №3 от 09.04.2012, №4 от 01.12.2014)



Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ТН: Леркамен® 10, Леркамен® 20. МНН: лерканидипин. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: эссенциальная артериальная гипертензия мягкой и умеренной степени тяжести.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: 10-20 мг внутрь, один раз в сутки, не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, запивая достаточным количеством воды, не разжевывая. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы до 20 мг/сут осуществляется через 2 недели после начала приема препарата. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или к любому компоненту препарата; нелеченная сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка; период в течение 1 месяца после перенесенного инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции; беременность и период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста при отсутствии надёжной контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и профиль безопасности не установлены). С осторожностью: почечная недостаточность (КК более 30 мл/мин); печеночная недостаточность легкой или средней степени тяжести; пожилой возраст; синдром слабости синусового узла (без наличия ЭКС); ИБС; дисфункция левого желудочка. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: препарат хорошо переносится; нечасто: эффекты, связанные с сосудорасширяющим действием препарата (периферические отеки, ощущение приливов крови к лицу, сердцебиение, снижение АД. Подробная информация содержится в инструкциях по медицинскому применению препаратов Леркамен® 10 ЛСР-007057/09 от 07.09.2009, Леркамен® 20 ЛСР-006976/08 от 01.09.2008

Информация для специалистов здравоохранения.
RU_Lerc_1_2017 Одобрено 08.2017



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

000 «Берлин-Хеми/А.Менарини», 123112, Москва,
Пресненская наб. д. 10, БЦ «Башня на Набережной», блок «Б»,
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01,
<http://www.berlin-chemie.ru>

По лицензии Recordati

1. Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco J.L, Herranz I, Navarro-Cid J, Ruilope L.M. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The Elyse study. Blood Pressure, 2002; 11: 95-100. 2. Barrios V, Escobar C, Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA Study. Int J Clin Pract, November 2006, 60, 11, 1364-1370. 3. Barrios V. The effectiveness and tolerability of lercanidipine is independent of body mass index or body fat percent. The LERZAMG study. Br. J. Card., 2006; 13: 434-440.

пролиферации и депозиции проколлагена-1 [17]. Данные недавних исследований свидетельствовали о том, что галектин-3 служит медиатором миокардиального фиброза, опосредованного альдостероном. Так, в исследовании L.Calvier и соавт. введение альдостерона у крыс сопровождалось гипертензией, воспалением, фиброзом, повышением экспрессии галектина-3 в аорте, в то время как у крыс с деплецией гена галектина-3 подобных изменений не отмечалось. Применение антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона у крыс снижало уровни альдостерониндуцированного галектина-3 [18]. В исследовании O.Devenci и соавт. добавление спиронолактона к стандартной терапии ХСН по окончании 6-месячного периода наблюдения приводило к достоверному снижению уровней галектина-3 плазмы ($p < 0,001$) [19]. В исследовании W.Tang и соавт. уровни галектина-3 были значительно ниже у пациентов, находившихся на терапии β -адреноблокаторами (13,4 нг/мл vs 14,9 нг/мл, $p = 0,024$) и спиронолактоном (13,1 нг/мл vs 14,3 нг/мл, $p = 0,043$), в сравнении с пациентами не получавшими терапии [6]. В нашем исследовании медиана уровня галектина-3 плазмы крови в обеих группах снижалась с начального 8,5 [5,21; 15,72] нг/мл до 6,49 [3,36; 12,79] нг/мл ($p < 0,001$) через 3 нед терапии, включавшей ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, β -адреноблокатор, петлевой диуретик, спиронолактон. Медиана уровня NT-проBNP снижалась с 121,47 [43,3; 177,88] пмоль/л в начале до 82,69 [31,88; 132,66] по окончании фармакотерапии. В исследовании DEAL-HF с участием пациентов с ХСН высокие уровни галектина-3 ассоциировались с повышенным риском повторных госпитализаций и смертности [1].

Заключение

Таким образом, клинические и экспериментальные данные позволяют расценивать галектин-3 не только в качестве биомаркера, но также в качестве фармакологической мишени. Так, ингибирование галектина-3 может уменьшать процессы фиброобразования и ремоделирования миокарда, улучшать прогноз ХСН. В комплексной диагностике ХСН определение галектина-3 может являться дополнительным критерием, подтверждающим наличие фиброза миокарда, а также имеющим дополнительное прогностическое значение. Каждый из двух биомаркеров (галектин-3 и NT-проBNP) дает определенную независимую информацию о прогнозе таких пациентов. Применение галектина-3 в клинической практике может расширять возможности кардиолога в диагностике и оценке риска больных с ХСН.

Литература/References

1. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (5): 323–8.
2. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med* 2011; 43 (1): 60–8.
3. De Boer RA, van der Velde A, Mueller C et al. Galectin-3: A Modifiable Risk Factor in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28: 237–46.

4. Liu YH, d'Ambrosio M, Liao TD et al. N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H404–12.
5. Kim H et al. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int* 2007; 31 (7): 655–62.
6. Tang WH, Sbrestba K, Shao Z et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol* 2011; 108: 385–90.
7. Ueland T, Aukrust P, Broch K et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol* 2011; 150: 361–4.
8. Lopez-Andrès N, Rossignol P, Iraqi W et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 74–81.
9. Мареєв В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (7): 379–472. / Mareev VYu., Ageev FT, Arutunov GP. i dr. Natsionalnye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertyi peresmotr). *Serdechnaia nedostatocnost*. 2013; 14 (7): 379–472. [in Russian]
10. Mueller T et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart* 2005; 91: 606–12.
11. Anand IS et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278–83.
12. Felker GM, Fuizat M, Shaw LK et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail* 2012; 5 (1): 72–8.
13. Motiwala S et al. Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1157–63.
14. Anand IS et al. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 511–8.
15. Van Kimmene RR et al. Utility of amino-terminal probrain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1217–24.
16. Battie M et al. Data on clinical characteristics of a heart failure patients' cohort with reduced ejection fraction and analysis of the circulating values of five different heart failure biomarkers; high sensitivity troponin T, galectin-3, C-terminal propeptide of type I procollagen, soluble AXL and BNP. *Data Brief* 2016; 9: 876–82.
17. Januzzi JL et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948–54.
18. Calvier L et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33 (1): 67–75.
19. Devenci OS et al. A novel BioTarget in Treatment of Heart Failure: Changes in Serum Galectin-3 Levels after Spironolactone Therapy. *J Hypertens* 2015; 4: 1.
20. McCullough PA et al. Galectin-3: A novel Blood Test for the Evaluation and Management of Patients with Heart Failure. *Rev Cardiovasc Med* 2011; 12 (4): 200–10.

Сведения об авторах

Гямджян Карине Арменовна – аспирант каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: karina.gyamdjan@gmail.com
Кукес Владимир Григорьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Влияние острого повреждения почек на исходы у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности

В.В.Давыдов^{✉1}, Е.Л.Арехина², М.С.Тарасова²

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40;

²КГБУЗ «Городская больница №8». 656010, Россия, Барнаул, ул. Петра Сухова, д. 13

✉6davv@mail.ru

Острое повреждение почек наблюдалось у 33,6% пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Это осложнение имело прямую связь с количеством сердечно-сосудистых событий, повторных госпитализаций по поводу рецидива острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности и летальностью в течение последующих 12 мес.

Ключевые слова: острое повреждение почек, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Давыдов В.В., Арехина Е.Л., Тарасова М.С. Влияние острого повреждения почек на исходы у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *CardioСоматика*. 2017; 8 (4): 11–14.

Acute kidney injury worsens outcomes in acute decompensation of chronic heart failure

V.V.Davydov^{✉1}, E.L.Arekhina², M.S.Tarasova²

¹Altay State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation,

Barnaul, pr-t Lenina, d. 40;

²City Hospital №8. 656010, Russian Federation, Barnaul, ul. Petra Sukhova, d. 13

✉6davv@mail.ru

Acute kidney injury was 33.6% of patients had acute decompensation of chronic heart failure. This complication has increased the number of cardiovascular diseases, relapses of chronic heart failure decompensation and mortality during the next 12 months.

Key words: acute kidney injury, chronic heart failure.

For citation: Davydov V.V., Arekhina E.L., Tarasova M.S. Acute kidney injury worsens outcomes in acute decompensation of chronic heart failure. *Cardiosomatics*. 2017; 8 (4): 11–14.

Острым повреждением почек (ОПП) называют острое (часы, недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек (А.В.Смирнов и соавт., 2009; А.Аксау и соавт., 2010). ОПП является многофакторным явлением, первично обусловленным почечной дисфункцией и усиливающимся под влиянием многих причин (R.Mehta и соавт., 2007). Острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ОДХСН) является одной из наиболее распространенных преренальных причин ОПП у пациентов старшей возрастной группы (Б.Г.Искендеров, 2014). В последние годы выявлена связь ОПП с прогнозом коморбидных состояний у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Ж.А.Гарсиа-Донаире, Л.М.Руилопе, 2013). Согласно критериям Международной рабочей группы AKIN (Acute Kidney Injury Network) 2007 г., повышение сывороточного креатинина (sCr) на 26 мкмоль/л и более от исходного в течение 48 ч соответствует I стадии ОПП. Первая стадия ОПП оказывает влияние на количество сердечно-сосудистых событий (ССС) и летальность у пациентов с заболеваниями сердца (P.McCullough, S.Li, C.Jurkovitz и соавт., 2008; Ж.Д.Кобалава, С.В.Виллевалде, В.С.Моисеев, 2013).

Цель исследования – определить влияние ОПП у пациентов, перенесших ОДХСН, на отдаленные исходы течения заболевания.

Материалы и методы

Мы обследовали 125 пациентов (мужчин – 69, женщин – 56), поступивших в терапевтическое отделение с ОДХСН. Средний возраст пациентов составил 76,6±5,5 года. Диагноз ОДХСН устанавливался на основании по крайней мере 1 симптома (удушье, ортопноэ, отеки) и 1 клинического признака ХСН (хрипы в легких, периферические отеки, асцит, застой в легких на рентгенограмме). Дополнительным критерием включения служил анамнез ХСН. Не включались больные с V стадией хронической болезни почек – ХБП (терминальная стадия почечной недостаточности), уровнем систолического артериального давления ниже 100 мм рт. ст. и необходимостью внутривенного применения инотропных средств, кроме дигоксина. Также в исследование не включали пациентов с острым коронарным синдромом. Установлены следующие причины ОДХСН:

- тахисистолическая форма фибрилляции предсердий – у 31 пациента (21,8%);
- несоблюдение водно-солевого режима – у 29 (23,2%);
- несоблюдение режима приема препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, β-адреноблокаторы) – у 44 (35,2%);
- сочетание указанных причин – у 21 (16,8%).

Причиной ХСН у всех была ишемическая болезнь сердца. Продолжительность ХСН составила 5,9±2,1 года. Тяжесть состояния пациентов при поступлении

Таблица 1. Количество случаев ОПП в группах

Группы	Пациенты с ОПП	
	абс.	%
1-я (n=39)	10	25,6
2-я (n=32)	10	31,2
3-я (n=33)	11	33,3
4-я (n=21)	11	52,3
Всего (n=125)	42	33,6

в стационар установлена 7,9±0,6 балла по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) при ХСН в модификации В.Ю.Мареева (2000 г.), что соответствовало III функциональному классу ХСН, согласно критериям Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Сопутствующая патология распределялась следующим образом: артериальная гипертензия – у 76,8%, инфаркт миокарда в анамнезе – 61,6%, хроническая обструктивная болезнь легких – 34,4%, фибрилляция предсердий – 31,2%, сахарный диабет – 24,8%, ожирение (индекс массы тела более 35) – 32,8% пациентов.

Всем больным проводилось стандартное клиническое обследование и терапия ОДХСН, включающая: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты, диуретики, при необходимости – сердечные гликозиды (с учетом рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов, 2013). Динамика течения ОДХСН контролировалась ежедневно по ШОКС при ХСН. У пациентов также оценивались состояние функции почек и клинические исходы заболевания. Состояние функции почек контролировали по уровню sCr в мкмоль/л и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в мл/мин/1,73 м². СКФ рассчитывалась по формуле СКД-EP. За исходный уровень sCr принимался показатель пациента до настоящей госпитализации на фоне удовлетворительного состояния (отсутствие острых или обострения хронических заболеваний). Исследование sCr проводилось на следующих этапах: при поступлении (I этап), на 3-и сутки госпитализации (II этап), на 10-е сутки госпитализации (III этап). Повышение sCr ≥ 26 мкмоль/л от исходного уровня расценивалось как ОПП.

По исходному уровню sCr у всех пациентов установлена ХБП разной стадии. Критериями ХБП служили: повышение sCr относительно «базальных» значений, наличие структурных изменений почек при проведении ультразвукового исследования, снижение СКФ. Пациенты были разделены на 4 группы в соответствии со стадиями ХБП в зависимости от показателя СКФ до госпитализации. Первая группа состояла из 39 (31,2%) человек (22 – мужчины, 17 – женщины) с показателем СКФ 69,2±7,1 мл/мин/1,73 м², что соответствовало II стадии ХБП. Вторая группа составила 32 (25,6%) пациента (17 – мужчины, 15 – женщины) с показателем СКФ 51,1±4,5 мл/мин/1,73 м² (IIIa стадия ХБП). Третья группа состояла из 33 (26,4%) человек (18 – мужчины, 15 – женщины) с показателем СКФ 39,7±3,8 мл/мин/1,73 м² (IIIb стадия ХБП). В четвертую группу вошел 21 (16,8%) пациент (12 мужчин, 9 женщин) с показателем СКФ 21,4±2,1 мл/мин/1,73 м² (IV стадия ХБП). В дальнейшем в зависимости от динамики состояния функции почек к 10-м суткам (точка контроля) каждая группа была разделена на 2 подгруппы. Первую подгруппу (А) составили пациенты без ухудшения функции почек за время госпитализации, во второй подгруппе (Б) установлено ОПП. Исходные и конечные

показатели состояния почек, динамики ОДХСН и исходов сравнивались в подгруппах и между подгруппами одной группы.

За период 12 мес от дня выписки пациентов из стационара после ОДХСН изучались и сравнивались в группах и подгруппах одной группы следующие клинические исходы: количество случаев ССС (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз магистральных артерий), летальных исходов, повторных госпитализаций по поводу рецидива ОДХСН.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). При выборе метода сравнения данных учитывалась нормальность распределения признака в подгруппах с учетом критерия Колмогорова–Смирнова. Для описания использовались среднее значение и средняя ошибка среднего арифметического (M±m). Определялся относительный риск развития неблагоприятных клинических исходов. Рассчитывался критерий χ² Пирсона с поправкой Йейтса для оценки силы связи между клиническими исходами и ОПП. Достоверность различий количества случаев повторной госпитализации по поводу ОДХСН в группах и подгруппах определялась по t-критерию Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при значениях p<0,05.

Результаты и обсуждение

На 10-е сутки признаки ОПП были установлены у 42 пациентов (33,6%). Они составили подгруппы Б в соответствующих группах. Количество случаев ОПП в группах показано в табл. 1.

Динамика показателей sCr и СКФ (исходный и III этап исследования) представлена в табл. 2. В 1-й группе функция почек ухудшилась у 25,6% пациентов, которые составили подгруппу Б. В этой подгруппе на 10-е сутки sCr достоверно повысился на 38,1%, СКФ снизился на 31,3%. Сравнение показателей с показателями подгруппы А в контрольной точке показало достоверные различия, которые указали на сохранение функции почек у пациентов подгруппы А и ухудшение функции почек в подгруппе Б в процессе терапии ОДХСН. При этом наблюдалась положительная динамика по основному заболеванию в обеих подгруппах. В подгруппе А состояние пациентов по ШОКС в контрольной точке (10-е сутки) составило 3,3±0,1 балла (исходно 7,9±0,4), в подгруппе Б – 3,7±0,2 (исходно 7,5±0,5). Продолжительность пребывания в стационаре пациентов подгруппы А составила 10,9±0,1 койко-дня, пациентов подгруппы Б – 12,7±0,6 койко-дня.

Во 2-й группе отрицательная динамика выявлена у 31,2% пациентов, составивших подгруппу Б. У остальных не установлено достоверных различий между показателями в контрольной точке и исходными (подгруппа А). В подгруппе Б на 10-е сутки sCr достоверно повысился на 31,4%, СКФ снизилась на 26,5%. Сравнение показателей между подгруппами 2-й группы на этом этапе показало, что в подгруппе Б sCr был на 40,1% выше (p<0,001), а СКФ – на 43,1% ниже (p<0,01), чем в подгруппе А. По показателю клинического состояния и продолжительности пребывания в стационаре различий не было. Состояние по ШОКС в подгруппе А на 10-е сутки составило 3,6±0,2 балла (исходно 8,1±0,5), в подгруппе Б – 3,8±0,2 (исходно 7,9±0,5). Средний койко-день подгруппы А – 11,1±0,1, подгруппы Б – 12,6±0,5.

В 3-й группе подгруппа Б состояла из 33,3% пациентов. В контрольной точке sCr возрос на 30,4%

Таблица 2. Динамика показателей sCr и СКФ пациентов с ОДХСН

Группа		СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (исходно)	СКФ, мл/мин/ 1,73 м ² (10-е сутки)	sCr, мкмоль/л (исходно)	sCr, мкмоль/л (10-е сутки)
1-я (n=39)	Подгруппа А (n=29)	73,2±7,5; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	68,3±2,7; $p_3<0,01$	89,4±7,4; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	87,9±4,6; $p_3<0,01$
	Подгруппа Б (n=10)	68,1±5,6; $p_2<0,05$	46,8±5,1;	90,4±8,5; $p_2<0,05$	124,9±10,3
2-я (n=32)	Подгруппа А (n=22)	53,1±4,1; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	63,5±6,4; $p_3<0,01$	109,7±9,7; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	105,2±8,6; $p_3<0,001$
	Подгруппа Б (n=10)	49,1±4,3; $p_2<0,05$	36,1±2,8	112,8±10,1; $p_2<0,05$	148,3±13,3
3-я (n=33)	Подгруппа А (n=22)	39,1±3,6; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	43,7±4,4; $p_3<0,01$	133,2±9,2; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	128,6±10,9; $p_3<0,01$
	Подгруппа Б (n=11)	37,9±3,1; $p_2<0,05$	28,4±2,6;	129,4±10,1; $p_2<0,05$	168,8±9,3
4-я (n=21)	Подгруппа А (n=10)	22,3±2,1; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	20,1±1,3; $p_3>0,05$	183,3±7,7; $p_1>0,05$; $p_2>0,05$	190,2±12,6; $p_3<0,05$
	Подгруппа Б (n=11)	22,4±1,7; $p_2<0,05$	16,9±1,1	185,7±8,1; $p_2<0,05$	231,2±14,1

Примечание: p_1 – достоверность различий исходных показателей в подгруппах А и Б одной группы; p_2 – достоверность различий исходного и конечного показателя в подгруппе; p_3 – достоверность различий показателей в подгруппах А и Б одной группы на 10-е сутки.

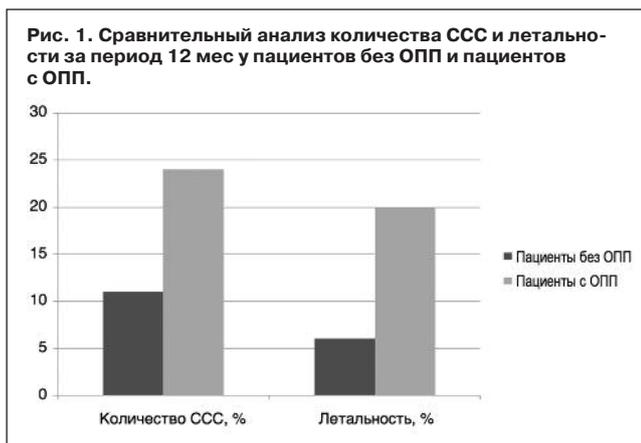


Рис. 1. Сравнительный анализ количества ССС и летальности за период 12 мес у пациентов без ОПП и пациентов с ОПП.



Рис. 2. Количество повторных госпитализаций по поводу ОДХСН (на 1 человека) в группах у пациентов без ОПП и пациентов с ОПП.

($p<0,05$), СКФ уменьшилась на 25,1% ($p<0,05$). Эти изменения определили различия с показателями подгруппы А по уровню sCr на 31,2% ($p<0,01$) и СКФ – на 35,1% ($p<0,01$). Состояние по ШОКС в подгруппе А на 10-е сутки было 3,5±0,1 балла (исходно 7,8±0,5), в подгруппе Б – 3,6±0,2 (исходно 7,7±0,5). Продолжительность пребывания в стационаре пациентов подгруппы А составила 11,6±0,5 койко-дня, пациентов подгруппы Б – 11,5±0,9 койко-дня.

В 4-й группе наблюдалось наибольшее количество случаев ухудшения функции почек (52,3%). В подгруппе Б на 10-е сутки sCr достоверно повысился на 24,5%, СКФ снизилась на 24,5%. Сравнение показателей между подгруппами 4-й группы на этом этапе показало, что в подгруппе Б sCr был на 21,5% выше ($p<0,05$), чем в подгруппе А. Достоверных различий по СКФ не наблюдалось. Состояние по ШОКС в подгруппе А на 10-е сутки было 4,5±0,3 балла (исходно 8,7±0,5), в подгруппе Б – 4,4±0,2 (исходно 8,9±0,5). Продолжительность пребывания в стационаре пациентов подгруппы А составила 13,6±0,8 койко-дня, пациентов подгруппы Б – 13,9±1,1 койко-дня.

Таким образом, у 42 пациентов (33,6%) в процессе терапии ОДХСН развилось ОПП. Наибольшее количество случаев 52,3% установлено у пациентов 4-й группы с самым низким исходным показателем СКФ. В 1-й группе (с умеренно сниженным исходным показателем СКФ) ОПП развилось в 25,6% случаев.

Изучение клинических исходов ОДХСН показало следующие результаты. У пациентов без ОПП (подгруппы А всех групп) за 12 мес после госпитализации ССС развились в 11,2% случаев, у пациентов с ОПП (подгруппы Б всех групп) – в 24,4% случаев (рис. 1). Относительный риск развития ССС в случае осложнения ОДХСН нарушением функции почек составил 2,8 ($p<0,05$).

Это отражало прямую достоверную связь между ОПП и увеличением случаев ССС. Критерий χ^2 Пирсона показал среднюю силу связи между указанными явлениями ($\chi^2=6,3$; $p<0,05$). Количество ССС распределилось по группам примерно одинаково. Достоверной связи между ОПП и увеличением ССС внутри групп не было установлено. Летальность у пациентов со стабильной функцией почек за 12 мес после госпитализации составила 6,1%. Среди пациентов с ОПП случаев летальности было в 3,5 раза больше (21,4%). Установлена прямая достоверная связь ОПП с повышением относительного риска смерти (относительный риск 3,2; $p<0,05$). Между развитием ОПП и летальностью наблюдалась средняя сила связи ($\chi^2=4,2$; $p<0,05$). Наибольшая летальность у пациентов с ОПП установлена в 4-й группе. При ОПП (подгруппа Б) – 27,2%, без ОПП (подгруппа А) – 20,0%. Самая низкая летальность наблюдалась во 2-й группе (10% у пациентов с ОПП и 0% у пациентов со стабильной функцией почек). Достоверной связи между ОПП и летальностью внутри групп не было установлено. Количество повторных госпитализаций по поводу рецидива ОДХСН у пациентов с ОПП было больше в 1,7 раза и составило в среднем 2,2 случая на 1 человека в течение года, у пациентов без ОПП – в среднем 1,3 случая на 1 человека. Эти различия были достоверны ($p<0,001$). Анализ указанного показателя в группах (рис. 2) продемонстрировал большее количество повторных госпитализаций среди пациентов с худшим состоянием функции почек. У пациентов 1-й группы (III стадия ХБП) общее количество повторных госпитализаций в течение года составило 0,8 случая на 1 пациента. В подгруппе А этот показатель был 0,6, в подгруппе Б – 1,3. Различия в подгруппах 1-й группы были достоверными ($p<0,05$). У пациентов 2-й группы (III стадия ХБП) общее коли-

чество повторных госпитализаций в течение года составило 1,3 случая на 1 пациента. В подгруппе А – 0,9, в подгруппе Б – 2,2. Различия показателя в подгруппах 2-й группы были достоверными ($p < 0,001$). В группах 3 и 4 количество повторных госпитализаций составило соответственно 2,1 и 2,8 случая на 1 пациента. Достоверных различий между подгруппами в указанных группах не было.

Выводы

1. У пациентов с ОДХСН в 33,6% случаев выявлено ОПП.
2. Развитие ССС и летальность в течение года у пациентов, перенесших ОДХСН, имели прямую достоверную связь с ОПП.
3. Количество повторных госпитализаций по поводу ОДХСН у пациентов с ОПП было достоверно больше в 1,7 раза.
4. У пациентов с исходной ХБП II и IIIa стадии повторные госпитализации по поводу ОДХСН при развитии ОПП наблюдались достоверно чаще, чем у пациентов без ОПП, в 2,2 и 2,4 раза соответственно.
5. Развитие ОПП у пациентов с исходной ХБП IIIб и IV стадии не приводило к достоверному увеличению повторных госпитализаций по поводу рецидива ОДХСН.

Сведения об авторах

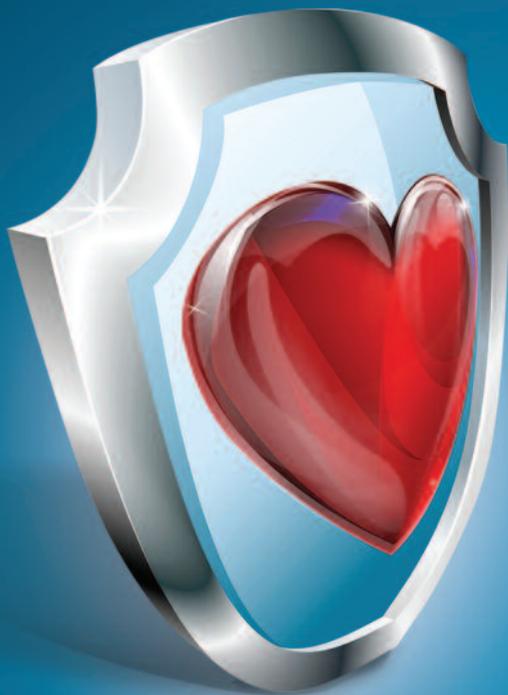
Давыдов Владимир Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: 6davv@mail.ru

Арехина Екатерина Леонидовна – зам. глав. врача КГБУЗ ГБ №8. E-mail: arehina_katerina@mail.ru

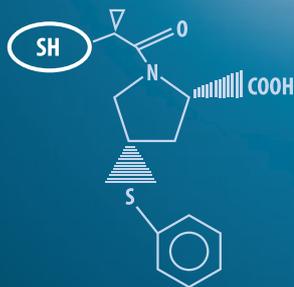
Тарасова Марина Сергеевна – врач-терапевт КГБУЗ ГБ №8

Литература

1. Смирнов АВ., Каюков ИГ., Дегтярева ОА. и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 3: 9–18. / Smirnov AV., Kayukov IG., Degtyareva OA. et al. Problems of diagnosis and stratification of severity of acute kidney injury. *Nephrology*. 2009; 3: 9–18. [in Russian]
2. Akca Y, Turkmen K, Lee D, Edelstein C. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 129–40.
3. Mehta RL, Kellum JA, Shab SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
4. Искендеров БГ. Кардиоренальный синдром у кардиологических больных. Монография. Пенза, 2014. / Iskenderov B.G. *Cardiorenal syndrome in cardiac patients*. Penza, 2014. [in Russian]
5. McCullough PA, Li S, Jurkovic CT et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (4 Suppl 2): 38–45.
6. Кобалава ЖД., Виллевалде С.В., Моисеев В.С. Сердечно-сосудистые заболевания и функциональное состояние почек. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 4 (102): 33–7. / Kobalava Zh.D., Villevalde S., Moiseev V.S. *Cardiovascular disease and renal function*. *Russian Cardiology Journal*. 2013; 4 (102): 33–7. [in Russian]



- Эффективный 24-часовой контроль АД при мягкой и умеренной артериальной гипертензии^{1,2}
- Антиишемическое действие^{3,4}
- Антиоксидантное действие⁵
- Антиатеросклеротическое действие⁶



Зокардис® - оригинальный ингибитор АПФ с доказанным кардиопротективным действием для эффективного контроля артериального давления (АД) и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений*

Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ:

Зокардис® 7,5; ЛС-000779-281216 / Зокардис® 30; ЛС-000777-271216

Торговое патентованное название: Зокардис®. Международное непатентованное название: зофероприл. Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. **Формы выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой 7,5 мг и 30 мг, № 28. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия легкой и средней (II-III) степени тяжести.

Острый инфаркт миокарда (начиная с первых 24 часов) у пациентов со стабильными показателями гемодинамики и не получающим тромболитическую терапию, в т.ч., у пациентов с признаками и/или симптомами сердечной недостаточности.

Способ применения и дозы: таблетки принимают вне зависимости от времени приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости. Артериальная гипертензия: начальная доза – 15 мг (2 таб. Зокардис 7,5 или 1/2 таб. Зокардис 30) один раз в сутки, поддерживающая доза – 30 мг, один раз в сутки. Максимальная суточная доза – 60 мг однократно или разделенная на 2 приема. Острый инфаркт миокарда (в составе комбинированной терапии). Лечение препаратом Зокардис® следует начинать в течение первых 24 часов после появления первых симптомов инфаркта миокарда и продолжать на протяжении 6 недель. Схема применения: 1-й и 2-й день: 7,5 мг зофероприла кальция (1 таб. Зокардис® 7,5) каждые 12 часов; 3-й и 4-й день: 15 мг зофероприла кальция (2 таб. Зокардис® 7,5) каждые 12 часов; с 5-го дня: 30 мг зофероприла кальция (4 таб. Зокардис® 7,5) каждые 12 часов. При низком САД (<120 мм рт ст) в течение первых 3 суток после острого ИМ, суточную дозу препарата Зокардис® увеличивать не следует. В случае развития артериальной гипотензии (САД <100 мм рт ст) лечение может быть продолжено в дозе, которая хорошо переносилась. В случае развития тяжелой артериальной гипотензии (САД <90 мм рт ст) применение препарата Зокардис® 7,5 следует прекратить. При сохраняющихся признаках дисфункции миокарда левого желудочка или симптомов сердечной недостаточности через 6 недель после инфаркта миокарда, а также при сопутствующей артериальной гипертензии применение препарата Зокардис® может быть продолжено в течение длительного времени. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к зофероприлу или другим ингибиторам АПФ, а также к другим компонентам препарата; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с применением ингибиторов АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз почечной артерии единственной почки (риск развития почечной недостаточности); состояние после трансплантации почки (опыт применения отсутствует); первичный альдостеронизм; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром мальабсорбции глюкозы и лактозы; возраст до 18 лет [эффективность и безопасность не установлены]; беременность, период грудного вскармливания; применение у женщин детородного возраста, не применяющих эффективную контрацепцию; одновременное применение диализа с использованием полиакрилонитрильных мембран с высокой пропускной способностью или плазмафереза ЛПНП; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (СКК менее 60 мл/мин/1,73 м²). С осторожностью: артериальная гипотензия; реноваскулярная гипертензия; односторонний стеноз почечной артерии; ангионевротический отек в анамнезе; хроническая почечная недостаточность; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); хроническая сердечная недостаточность (XCH) III-IV функционального класса по классификации NYHA; цереброваскулярные заболевания; аортальный стеноз, митральный стеноз, нарушение оттока крови из левого желудочка, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; сахарный диабет; псориаз; системные заболевания соединительной ткани (в т.ч. системная красная волчанка, склеродермия), гиперкальциемия, возраст старше 75 лет, одновременное проведение десенсибилизирующей терапии, при хирургических вмешательствах/общей анестезии; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в результате терапии диуретиками, при ограничении потребления поваренной соли, проведения гемодиализа, диареи и рвоты); при одновременном применении с антагонистами рецепторов ангиотензина II или с алискиренсодержащими препаратами; применение у пациентов негроидной расы. **Побочное действие, часто.** Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота. Со стороны дыхательной системы: кашель. **Прочие:** Повышенная утомляемость.

Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Зокардис® 7,5 от 28.12.2016 и Зокардис® 30 от 27.12.2016

*Снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений доказано на всех этапах проекта SMILE, проведенного у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда.

Структурная формула: зофероприлат (Subissi A. et al. Cardiovascular Drug Reviews 17(2): 115-133)

1. Ambrosioni E. // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2007; 7 (1): 17-24. 2. G. Leonetti et al., Blood Pressure. 2006; 15 (Suppl1): 18-26. 3. Borghi C. et al.; Am. Heart. J. 2007; 153 (3): 445. e-7-14.

4. Borghi C. et al., Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2012; 10 (8): 973-982. 5. Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2004; 148 (1): e5. 6. Napoli C. et al. // Am. Heart. J. 2008; 156 (6): 1154. e1-8.

Высокоинтенсивная терапия: обоснование, показания и вопросы безопасности. Перспективы розувастатина в клинической практике

М.Г.Бубнова[✉]

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

[✉]mbubnova@gnicpm.ru

Представленный обзор посвящен проблеме высокоинтенсивной терапии. Представлены доказательства эффективности назначения статинов в режиме высокой интенсивности пациентам очень высокого сердечно-сосудистого риска. Обозначены показания к этой терапии и принципы такой терапии. Рассматриваются вопросы переносимости и безопасности высокоинтенсивной терапии.

Ключевые слова: статины, розувастатин, холестерин, липопротеиды низкой плотности, гиперлипидемия.

Для цитирования: Бубнова М.Г. Высокоинтенсивная терапия: обоснование, показания и вопросы безопасности. Перспективы розувастатина в клинической практике. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 16–24.

High-intensity therapy: rationale, indications and safety issues. Prospects of rosuvastatin in clinical practice

M.G.Bubnova[✉]

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

[✉]mbubnova@gnicpm.ru

The review is devoted to the problem of high-intensity therapy. Evidence of the effectiveness of statin prescribing in high-intensity mode is presented to patients with very high cardiovascular risk. Indications for such therapy and its principles are indicated. The issues of tolerability and safety of high-intensity therapy are considered.

Key words: statins, rosuvastatin, cholesterol, low density lipoproteins, hyperlipidemia.

For citation: Bubnova M.G. High-intensity therapy: rationale, indications and safety issues. Prospects of rosuvastatin in clinical practice. CardioSomatics. 2017; (4): 16–24.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) атеросклеротического генеза и их клиническая манифестация – инфаркт миокарда (ИМ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), ишемический инсульт – ведущая причина смерти в мире. В Европе 45% всех смертей обусловлено ССЗ [1]. При этом 1,4 млн человек умирают в возрасте до 75 лет (0,9 млн мужчин и 0,5 млн женщин), из них 700 тыс. – в возрасте до 65 лет. В Европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г. к странам с низкой сердечно-сосудистой смертностью (ССС) причислили тех, где в 2012 г. было зафиксировано сердечно-сосудистых смертей менее 225 у мужчин и менее 175 у женщин на каждые 100 тыс. населения (по данным Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ); рис. 1 [2]. Россия (согласно статистике ВОЗ в 2012 г.) имела (и эта особенность сохраняется в 2016 г.) высокие показатели СССР: 450 и более на 100 тыс. для мужчин или 350 и более на 100 тыс. для женщин, что позволило отнести ее к странам очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. Для примера, во Франции – стране низкого ССР в 2012 г. – СССР в целом составляла 86 случаев на 100 тыс. населения.

Обследование 2 003 099 москвичей в 2013 г. показало, что только 34,7% имели низкий или умеренный ССР по шкале SCORE, остальные 65,3% были отнесены к категории высокого и очень высокого ССР. В связи с этим, особенно в России, остро стоит вопрос совершенствования профилактической страте-

гии посредством как немедикаментозных методов (изменения образа жизни), так и назначения эффективных лекарственных средств.

В эпидемиологических исследованиях высокая смертность от ССЗ атеросклеротического генеза имела в странах с повышенными уровнями холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) у населения [4]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология ССЗ в регионах РФ), частота гиперлипидемии у лиц трудоспособного возраста (25–64 года) в разных регионах России достигает 58,4% [5]. При этом у 27% пациентов выявляется «умеренное» (>3,4 ммоль/л) повышение ХС ЛПНП, а у 20,6% – «выраженное» (>4,2 ммоль/л) повышение ХС ЛПНП, из них у 7,7% пациентов с ХС ЛПНП >4,9 ммоль/л требуется исключение семейной гиперхолестеринемии [6].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования с гиполипидемическими вмешательствами немедикаментозного и медикаментозного характера, а также генетические исследования с менделевской рандомизацией стали фундаментом в понимании ключевой роли ЛПНП в формировании атеросклероза в артериях (т.е. липидной теории атеросклероза) и явились основой современных международных и российских рекомендаций по контролю уровня липидов и липопротеидов в крови [7–10].

Установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП положительно влияет на риск развития сердечно-сосуди-

Таблица 1. Классификация гиполипидемической терапии (мг) согласно интенсивности снижения уровня ХС ЛПНП

Низкая интенсивность ↓ХС ЛПНП на <30%	Умеренная интенсивность ↓ХС ЛПНП на 30–49%	Высокая интенсивность ↓ХС ЛПНП на 50–60%	Очень высокая интенсивность ↓ХС ЛПНП на >60%
Симвастатин 10 Правастатин 10–20 Ловастатин 10–20 Флувастатин 40 Питавастатин 1	Аторвастатин 10–20 Розувастатин 5–10 Симвастатин 20–40 Правастатин 40 Ловастатин 40 Флувастатин 80 Питавастатин 2–4	Аторвастатин 40–80 Розувастатин 20–40	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: Аторвастатин 40–80 Розувастатин 20–40
<i>Эзетимиб 10</i>	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: Симвастатин 10 Правастатин 20 Ловастатин 20 Флувастатин 40 Питавастатин 1	Эзетимиб 10 мг в сочетании со статинами: Симвастатин 20–40 Правастатин 40 Ловастатин 40 Флувастатин 80 Питавастатин 2–4 Аторвастатин 10–20 Розувастатин 5–10	

стных событий независимо от механизма ХС-снижающего средства. При снижении концентрации ХС ЛПНП на каждый ммоль/л под воздействием разных гиполипидемических средств можно ожидать снижения относительного риска (ОР) появления ИБС на 21% (ОР 0,79; 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–0,81): от 24% на фоне приема ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) и 21% на статинах (ОР 0,79; 95% ДИ 0,77–0,81) до 19% на терапии эзетимибом (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) [7].

Сегодня имеется единое мнение, что статины – препараты первого выбора в лечении липидных нарушений: при гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии или изолированном снижении ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [8–10]. Выраженность снижения уровня ХС ЛПНП на статинах варьирует и определяется выбранной дозой. При этом ХС-снижающий эффект, полученный на конкретной дозе статина, не зависит от исходной концентрации ХС ЛПНП, он сопоставим среди лиц с наличием или отсутствием ССЗ [11, 12].

Каждое гиполипидемическое средство, включая статины, имеет свой предел в степени снижения уровня ХС ЛПНП (табл. 1) [8]. В исследовании VOYAGER (an individual patient data meta-analysis Of statin therapY in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin) у 32 258 пациентов из 37 клинических исследований оценивалась индивидуальная вариабельность снижения уровня ХС ЛПНП на разных дозах статинов (аторвастатина 10–80 мг, розувастатина 5–40 мг, симвастатина 10–40 мг), применяемых в реальной клинической практике [13].

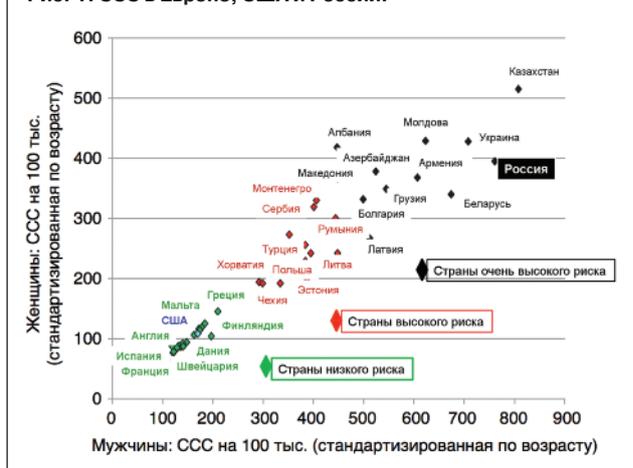
Наименьший процент снижения ХС ЛПНП (28,4%) был на терапии симвастатином в дозе 10 мг, а наибольшее снижение (на 55,5%) – на приеме розувастатина в дозе 40 мг (табл. 2). Аторвастатин в дозах 10–80 мг обеспечивал снижение уровня ХС ЛПНП от 35,7 до 49,2%, а розувастатин на дозах 5–40 мг – от 41,4 до 55,5%. При этом эффект снижения ХС ЛПНП на 80 мг аторвастатина оказался сопоставимым с эффектом приема 20 мг розувастатина.

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) LUNAR (The Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin study) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) эффективность 40 мг розувастатина в снижении уровня ХС ЛПНП превышала таковую при приеме 80 мг аторвастатина: через 12 нед снижение ХС ЛПНП составило 46,8% vs 42,7% соответственно ($p=0,02$) [14]. Повышение концентрации ХС ЛПВП и его апопротеина А₁

Таблица 2. Средний процент (M±SD) снижения уровня ХС ЛПНП на фоне приема разных доз статинов (данные исследования VOYAGER) [13]

Статин/дозы, мг	Число пациентов	Среднее снижение ХС ЛПНП (±SD)
Аторвастатин		
10	7804	-35,7% (16,0)
20	3896	-43,1% (14,5)
40	1324	-47,9% (13,8)
80	2070	-49,2% (17,3)
Розувастатин		
5	668	-41,4% (12,8)
10	11 650	-43,5% (17,9)
20	3551	-49,4% (17,5)
40	2981	-55,5% (14,8)
Симвастатин		
10	165	-28,4% (13,8)
20	2923	-33,5% (15,8)
40	542	-40,3% (13,0)

Рис. 1. ССС в Европе, США и России.



также было достоверно большим на 40 мг розувастатина (на 11,9% и 10,1% соответственно), чем на 80 мг аторвастатина (5,6% и 4,2%, сравнение между группами $p<0,001$). В этом исследовании у больных с ОКС гипохолестеринемический эффект 20 мг розувастатина был сопоставим с 80 мг аторвастатина, но при этом доза 20 мг розувастатина в большей степени увеличивала концентрацию антиатерогенного

Таблица 3. Рекомендации по целевому уровню ХС ЛПНП			
Рекомендации	Очень высокий ССР	Высокий ССР	Низкий или умеренный ССР
Целевой уровень ХС ЛПНП			
Рекомендации европейских сообществ [9]	<1,8 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 1,8–3,5 ммоль/л	<2,6 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 2,6–5,2 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
Рекомендации российских сообществ [10]	<1,5 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 1,5–3,5 ммоль/л	<2,5 ммоль/л или ↓ на ≥50%, если ХС ЛПНП в пределах 2,6–5,0 ммоль/л	<3,0 ммоль/л
Класс рекомендаций	I	I	IIa
Уровень доказательств	B	B	C



ХС ЛПВП (на 9,7%, $p < 0,01$) и апопротеина A₁ (на 10,3%, $p < 0,01$).

Крупный метаанализ CTT (Cholesterol Treatment Trialists) с включением 170 тыс. пациентов из 26 РКИ показал, что каждое снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на терапии статинами сопровождается уменьшением всех случаев смертности на 10%, смерти от ИБС – 20%, риска основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 23% и инсульта – 17% [11]. Доказано, что уменьшение риска развития серьезных ССО как в первичной, так и во вторичной профилактике при снижении уровня ХС ЛПНП в крови зависит от дозы статина и не связано с другими факторами риска (ФР). Между снижением уровня ХС ЛПНП на терапии статинами, в том числе в комбинации с другими гиполипидемическими средствами (эзетимибом, ингибиторами PCSK9), и предупреждением развития ССО имеется прямолинейная зависимость (данные метаанализов, эпидемиологических, проспективных когортных исследований и генетических с менделевской рандомизацией); рис. 2 [7].

В современных рекомендациях именно коррекция уровня атерогенного ХС ЛПНП рассматривается в качестве первичной цели любого гиполипидемического воздействия (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Судить об эффективности гиполипидемической терапии у конкретного пациента рекомендуется по достижению целевого уровня ХС ЛПНП, соотносимого с индивидуальной величиной ССР. Как видно из табл. 3, в рекомендациях российских сообществ предлагается снижать концентрацию ХС ЛПНП у пациентов очень высокого (максимального) ССР до более низких значений, чем рекомендуют европейские эксперты [9, 10].

Принцип «чем ниже ХС ЛПНП, тем лучше»

Насколько обоснован клинический подход «чем ниже уровень ХС ЛПНП, тем лучше» для снижения риска ССО? Является ли приемлемым предлагаемый переход к новой стратегии контроля ССР у пациентов с его экстремально высоким уровнем – снижать ХС ЛПНП ниже общепринятых сегодня целевых значений?

К группе очень высокого ССР в первую очередь относят пациентов с серьезными ССЗ и высоким риском их осложнений: ОКС, ИМ, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству или реконструктивными операциям на пораженных атеросклерозом коронарных, сонных и периферических артериях нижних конечностей, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт, с разными формами ИБС (стенокардия прогрессирующая, тяжелых функциональных классов, сочетающаяся с сахарным диабетом – СД, ФР или разными синдромами) [9, 10]. Для всех перечисленных пациентов определена новая тактика назначения гиполипидемической терапии – в высокоинтенсивном режиме (режиме высоких доз) с применением активных статинов: розувастатина 20–40 мг или аторвастатина 40–80 мг.

К группе очень высокого ССР относят и пациентов без клинических проявлений ССЗ (требующих проведения мер первичной профилактики), но страдающих СД в сочетании с поражением органов-мишеней или «большими» ФР (курением, гиперхолестеринемией, артериальной гипертонией), или имеющих хроническое заболевание почек с выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²), или с риском по шкале SCORE ≥ 10%.

Впервые идея применения высокоинтенсивной терапии у пациентов максимального ССР (в первую очередь у больных с ОКС) была апробирована в проспективном РКИ MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering Substudy) [15]. Быстрое и выраженное снижение уровня ХС ЛПНП до 1,9 ммоль/л (это было ниже рекомендуемого в прошлом европейскими экспертами целевого значения ХС ЛПНП для этой группы – менее 2,5 ммоль/л) на максимальной дозе статина за 16 нед обеспечило снижение частоты развития первичной комбинированной конечной точки на 16% ($p = 0,048$) против плацебо.

В последующем РКИ PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) у больных с ОКС подтвердилось преимущество применения статина в максимальной дозе перед тактикой его назначения в умеренной дозе [16]. Высокоинтенсивная статинотерапия обеспечила снижение ХС ЛПНП до 1,6 ммоль/л и лучший клинический эффект

Таблица 4. Влияние на основные сердечно-сосудистые события статинов, назначаемых в режимах высокой или умеренной интенсивности, на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП

Исходный ХС ЛПНП, ммоль/л	Статины		ОР (ДИ)	p
	режим высокой интенсивности	режим умеренной интенсивности		
События (ежегодно, %)				
<2,0	704 (4,6)	795 (5,2)	0,71 (0,52–0,98)	$\chi^2=2,04$ ($p=0,2$)
2,0 и <2,5	1189 (4,2)	1317 (4,8)	0,77 (0,64–0,94)	
2,5 и <3,0	1065 (4,5)	1203 (5,0)	0,81 (0,67–0,97)	
3,0 и <3,5	517 (4,5)	633 (5,8)	0,61 (0,46–0,81)	
≥3,5	303 (5,7)	398 (7,8)	0,64 (0,47–0,86)	
Всего	3837 (4,5)	1416 (5,3)	0,72 (0,66–0,78)	

(с дополнительным снижением основных ССО, включая смерть, на 16%). Последующий субанализ результатов исследования показал, что для пациентов с ОКС, относящихся к категории максимального ССР, снижение ХС ЛПНП до уровня 1,0 ммоль/л и менее имеет явные преимущества [17].

Метаанализ (СТТ, 2010 г.) РКИ со статинами продемонстрировал, что дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 0,51 ммоль/л к концу первого года на приеме высокой дозы статина (при сравнении со средней дозой – дозой умеренной интенсивности) дает добавочное снижение риска развития основных сердечно-сосудистых событий на 15% (95% ДИ 11–18, $p<0,0001$), смерти от ИБС или нефатального ИМ – 13% (95% ДИ 7–19, $p<0,0001$), потребности в коронарной реваскуляризации – 19% (95% ДИ 15–24, $p<0,0001$) и ишемического инсульта – 16% (95% ДИ 5–26, $p=0,005$) [11].

Метаанализ S.Boekholdt и соавт. 2014 г., включающий РКИ со статинами, обозначил другой благоприятный порог снижения ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л, достижение которого приводило к более выраженному уменьшению риска развития основных ССО (на 56%), основных коронарных (на 53%) и церебральных (на 64%) событий при сравнении с эффектом ХС ЛПНП в диапазоне 1,29–1,94 ммоль/л (среднее значение 1,6 ммоль/л, соотносимое с данными исследования PROVE IT-TIMI 22), в котором снижение рисков составляло 49%, 47% и 53% соответственно [18]. На основании исследований с клиническими исходами, в которых ХС ЛПНП снижался ниже 1,3 ммоль/л, было продемонстрировано, что **не существует уровня ХС ЛПНП, после которого польза от его снижения исчезает.**

Это отчетливо доказало и последнее крупное РКИ FOURIER (Further Cardiovascular Outcome Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk trial) [19]. У больных очень высокого ССР (ИБС и ее эквиваленты) подтвердилась клиническая целесообразность снижения ХС ЛПНП до 0,78 ммоль/л, уровня ниже рекомендуемого сегодня, у 42% пациентов ХС ЛПНП был экстремально низким – менее 0,65 ммоль/л после агрессивной комбинированной гиполипидемической терапии. **Итак, стремление к достижению более низких уровней атерогенного ХС ЛПНП, чем принято сегодня, у пациентов максимального ССР позволяет стабилизировать болезнь и достоверно уменьшить остаточный риск.**

Исходно «практически нормальный» или даже низкий уровень ХС ЛПНП у пациентов очень высокого и высокого ССР не является основанием для назначения статинов в режиме высокой интенсивности. Установлено, что статины проявляют свои благоприятные кардиопротективные и профилактические

эффекты при любых исходных значениях ХС ЛПНП, в том числе и при низких, но высокоинтенсивная терапия имеет явные преимущества перед терапией умеренного режима (табл. 4) [11].

Вопрос, до какого уровня необходимо снижать ХС ЛПНП в первичной профилактике, очевидно, будет обсуждаться в последующие годы. Основанием для этого явились результаты РКИ JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), где 65% пациентов достигали уровня ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л на 20 мг розувастатина в течение 2-летнего приема [20]. Исходно в исследование включались мужчины 50 лет и старше и женщины 60 лет и старше ($n=17\ 802$) с уровнем ХС ЛПНП <3,4 ммоль/л (среднее значение 2,79 ммоль/л) и повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) ≥2 мг/л без ССЗ и эквивалентов ИБС в анамнезе. Пациенты на розувастатине достигали уровень ХС ЛПНП 1,4 ммоль/л (снижение было на 50%, и это ниже рекомендуемого в первичной профилактике), концентрация СРБ снижалась до значения 2,2 мг/л (на 37%). Это сочеталось со значимым снижением первичной конечной точки (ССС, ИМ, инсульта, реваскуляризации и нестабильной стенокардии) на 44% ($p<0,0001$), всех ИМ – 54% ($p=0,0002$) и инсультов – 48% ($p=0,002$), потребности в реваскуляризации миокарда – 46% ($p=0,0001$) и риска смерти от любой другой причина – 20% ($p=0,02$; это лучший результат в первичной профилактике).

Разделение пациентов на группы в зависимости от снижения уровня ХС ЛПНП показало, что процент снижения ХС ЛПНП напрямую связан с появлением первого сердечно-сосудистого события: при снижении ХС ЛПНП на 50% и более скорость его появления составила 4,8 на 1000 человек/лет (ОР 0,41; 95% ДИ 0,29–0,58), при снижении менее 50% – 6,7 (ОР 0,61; 95% ДИ 0,44–0,83), при отсутствии динамики ХС ЛПНП – 9,2 (ОР 0,86; 95% ДИ 0,50–1,49) и на плацебо – 11,2 (ОР 1,00) [21].

Полученные в РКИ JUPITER результаты демонстрируют большую полезность в предупреждении развития сердечно-сосудистых событий в первичной профилактике при достижении более низкого, чем принято, целевого уровня ХС ЛПНП: ОР развития первичной клинической точки на терапии розувастатином в дозе 20 мг составил в группе ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л 0,35 (95% ДИ 0,25–0,49) и в группе ХС ЛПНП >1,3 ммоль/л 0,76 (95% ДИ 0,57–1,00); $p<0,0001$ между группами; ОР развития ИМ/инсульт/ССС – 0,26 (95% ДИ 0,16–0,43) и 0,78 (95% ДИ 0,55–1,12) соответственно ($p<0,0001$); ОР развития всех случаев смерти 0,54 (95% ДИ 0,37–0,78) и 1,15 (95% ДИ 0,53–1,58) соответственно ($p=0,0004$) [22].

Таблица 5. Характеристика атеромы в зависимости от уровня ХС ЛПНП на терапии статинами

Параметры	ХС ЛПНП < 1,3 ммоль/л (87 бляшек)	ХС ЛПНП 1,3–1,8 ммоль/л (81 бляшка)	ХС ЛПНП 1,8–2,5 ммоль/л (117 бляшек)	ХС ЛПНП > 2,5 ммоль/л (130 бляшек)	p
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,03±0,14	1,59±0,13	2,18±0,21	3,41±0,67	0,001
Характеристика атеромы					
Фиброзные бляшки, n (%)	45 (51,7)	35 (43,2)	26 (22,2)	16 (12,3)	0,01
Бляшки с высоким содержанием липидов, n (%)	42 (48,2)	46 (56,7)	91 (77,7)	114 (87,6)	0,01
Микроструктура атеросклеротических бляшек (n=293)					
Толщина фиброзной покрышки, мкм	139,9±93,9	103,1±66,4	92,5±48,5	92,1±47,8	0,001
Количество фиброатероматозных бляшек с тонкой покрышкой	2/42 (4,7)	4/46 (8,6)	15/91 (16,4)	29/114 (25,4)	0,01
Разрывы бляшки, n (%)	1/42 (2,3)	2/46 (4,3)	7/91 (7,6)	12/114 (10,5)	0,17
Тромбы, n (%)	0/42 (0,0)	1/46 (2,1)	2/91 (2,1)	3/114 (2,6)	0,18

Статины, уровень ХС ЛПНП и состояние атеромы

Исследования с внутрисосудистым ультразвуком у пациентов, принимавших статины, показали прямую линейную связь между уровнем ХС ЛПНП и изменениями в коронарных артериях (КА). Установлено, что прогресс атеромы в КА может быть приостановлен при достижении уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л [23]. Лучший клинический эффект, достигаемый на фоне выраженного снижения ХС ЛПНП, соотносится с большим процентом снижения объема атеромы. В исследовании REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering) были доказаны преимущества высокоинтенсивной терапии в приостановлении развития атеромы в КА, а проведенный регрессивный анализ показал, что на каждые 10% снижения уровня ХС ЛПНП (или на 0,39 ммоль/л) атерома уменьшалась в объеме на 1% [24].

Y.Kataoka и соавт. у больных с ИБС оценивали морфологические особенности необструктивных бляшек (перекрывающих просвет КА на 20–70%) посредством оптической когерентной томографии (Frequency-Domain Optical Coherence Tomography) при достижении разных уровней ХС ЛПНП на терапии статинами [25]. У пациентов с ХС ЛПНП <1,3 ммоль/л чаще встречались фиброзные бляшки с утолщенной покрышкой и реже (практически в 5 раз) – «нестабильные» фиброатероматозные бляшки (табл. 5). Известно, что именно фиброатероматозные бляшки, характеризующиеся большим липидным ядром и тонкой фиброзной покрышкой, чаще склонны к разрыву и являются причиной инициации ОКС [26, 27]. Проведенный в исследовании многофакторный регрессивный анализ подтвердил зависимость толщины фиброзной покрышки атеромы от достигаемого на терапии уровня ХС ЛПНП (p=0,009) и приема высокой дозы статина (p=0,003).

Известно, что высокая доза статина лучше моделирует уровень ХС ЛПНП и процессы воспаления в атероме. В исследованиях показана связь повышенного уровня СРБ – маркера воспаления с риском развития ССО: увеличение уровня СРБ на 1 стандартное отклонение сопровождалось повышением риска развития всех сердечно-сосудистых событий на 28% (p=0,02) и серьезных ССО – на 42% (p=0,05) [28]. Исследование JUPITER, выполняемое в рамках первичной профилактики, подтверждает этот факт и демонстрирует наилучшие успехи в снижении риска развития ССО на терапии низких уровней ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л и СРБ <2 мг/л (ОР 0,35; 95% ДИ 0,23–0,54) [20].

Доказательства антиатеросклеротической активности розувастатина были получены в РКИ METEOR (Measuring effects on intima media thickness: an evaluation of rosuvastatin), в котором оценивали влияние двухлетнего приема 40 мг розувастатина на субклиническое течение атеросклероза в сонных артериях (СА) у пациентов (n=984) с умеренно повышенным уровнем ХС ЛПНП и толщиной комплекса интима–медиа СА по данным ультразвукового исследования в В-режиме в пределах 1,2–3,5 мм [29]. После лечения розувастатином изменение максимальной толщины комплекса интима–медиа во всех 12 сегментах СА было -0,0014 мм/год против 0,0131 мм/год в группе плацебо (разница 0,0145 мм/год, p<0,001), в сегменте общей СА -0,0038 мм/год против 0,0084 мм/год на плацебо (разница 0,0122, p<0,001), что указывало на замедление прогрессирования атеросклероза. Такие изменения происходили на фоне падения уровня ХС ЛПНП на 48,8% и повышения концентрации ХС ЛПВП на 8% и его основного апопротеина A₁ – на 6,7%. Результаты исследования METEOR доказали целесообразность активного назначения статина уже на стадии зарождения атеросклеротической бляшки как возможного пути предупреждения клинической манифестации болезни и сокращения числа пациентов с максимальным ССР в будущем.

Важная особенность в действии розувастатина – увеличивать уровень ХС ЛПВП в крови и его основного апопротеина A₁ – выявлялась не только в исследовании METEOR, но и других РКИ. Например, в исследовании STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) розувастатин в дозах 20 мг и 40 мг продемонстрировал достоверно большее увеличение апопротеина A₁ (на 8,8%) при сравнении с аторвастатином в дозах 40 мг и 80 мг (3,3% и 0,1%) [30].

Post hoc analysis-исследования GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression With a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound), в которое входили пациенты максимального ССР, показал, что низкий уровень апопротеина A₁ (наряду с исходно повышенным уровнем гликированного гемоглобина и систолического артериального давления – САД) – важный детерминант прогрессирования атеромы [31].

Сохранение пожизненного низкого ССР и роль статинов

V.Ference и соавт. продемонстрировали, что у лиц с генетически обусловленным низким уровнем ХС ЛПНП (например, мутацией генов проконвертазы PCSK9 rs2479409, транспортеров ABCG5/8 rs4299376 и др.) риск развития ССЗ в течение всей жизни досто-

верно ниже, чем у пациентов, получавших статины [32]. В этой связи активно обсуждается вопрос: **имеет ли смысл длительно (постоянно) в течение жизни поддерживать уровень ХС ЛПНП на низких значениях?**

Определенные ответы были получены в рамках наблюдательного исследования (в течение 15 лет) после завершения основной части (в течение 4,9 года) РКИ WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), проводимого в рамках первичной профилактики с применением правастатина против плацебо [33]. Общий период наблюдения за пациентами составил 20 лет, при этом оценивались риск развития ИБС и основные ССО. Исходно в исследование были включены 6595 мужчин в возрасте 45–65 лет (средний возраст 55 лет) без ССЗ с уровнем ХС ЛПНП ≥ 4 ммоль/л (средний уровень ХС ЛПНП 4,96 ммоль/л). В зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП пациенты разделялись на две группы: с ХС ЛПНП $< 4,9$ ммоль/л ($n=2969$; средний ХС ЛПНП 4,6 \pm 0,16 ммоль/л) и уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л ($n=2560$; средний ХС ЛПНП 5,3 \pm 0,31 ммоль/л).

Результаты post-hoc analyses WOSCOPS показали, что 2500 мужчин с уровнем ХС ЛПНП $\geq 4,9$ ммоль/л без исходных ССЗ через 20 лет имели в 2 раза выше риск развития сердечно-сосудистых событий, чем пациенты с более низкими значениями ХС ЛПНП. У пациентов, исходно рандомизированных в группу правастатина, через 20 лет риск смерти от ИБС снижался на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,94, $p=0,011$), ССС – 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71–0,96, $p=0,015$) и всех случаев смерти – 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,80–0,96, $p=0,005$). Но наиболее выраженные благоприятные клинические эффекты выявлялись у пациентов с исходно высоким ХС ЛПНП ($\geq 4,9$ ммоль/л): снижение риска смерти от ИБС у них составило 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,54–0,95, $p=0,020$), ССС – 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,60–0,93, $p=0,009$) и всех случаев смерти – 18% (ОР 0,82; 95% ДИ 0,72–0,94, $p=0,004$). Полученные результаты подтверждают данные о пользе снижения высокого уровня ХС ЛПНП в первичной профилактике не только в течение короткого периода времени (5 лет), но и в течение длительного (15 лет) времени. Они подтверждают важность инициации терапии статинами у пациентов в первичной профилактике без дополнительных ФР, но с изолированным высоким уровнем ХС ЛПНП ($\geq 4,9$ ммоль/л), а также свидетельствуют о полезности инициации терапии статинами при уровне ХС ЛПНП ≥ 4 ммоль/л.

Данные анализа Фремингемской когорты показали, что даже длительность экспозиции умеренно повышенного уровня ХС ЛПНП является строгим предиктором будущих ССЗ: у лиц до 55 лет вероятность развития ИБС в 4 раза выше при повышенном ХС ЛПНП, сохраняющемся в течение 11–20 лет, по сравнению с теми, у которых уровень ХС длительно оставался в пределах нормы [7].

У 102 773 человек из 14 проспективных РКИ, для каждого из которых был определен генетический код (наличие 45 генетических полиморфизмов, связанных с уровнем ХС ЛПНП, и 33 полиморфизмов для АД), была показана польза влияния длительного снижения уровня ХС ЛПНП на риск развития ССЗ и их осложнений (ХС ЛПНП в референсной группе составил 3,47 ммоль/л и САД – 128,1 мм рт. ст.) [34]. При снижении только ХС ЛПНП на 0,31 ммоль/л (снижение САД 0,2 мм рт. ст.) снижение риска произошло на 24% (ОР 0,758; 95% ДИ 0,715–0,804), а при снижении только САД на 3 мм рт. ст. (снижение ХС ЛПНП на

0,3 мг/дл) – на 18% (ОР 0,821; 95% ДИ 0,779–0,865), в то же время комбинированный эффект снижения ХС ЛПНП (на –0,32 ммоль/л) и САД (на –3,1 мм рт. ст.) обеспечивает кумулятивное снижение риска ССЗ и ССО на 46% (ОР 0,542; 95% ДИ 0,509–0,577). Итак, длительная экспозиция более низкого уровня ХС ЛПНП (на 1 ммоль/л или 38 мг/дл) и САД (на 10 мм рт. ст.), связанная со снижением риска основных сосудистых событий на 86%, является потенциально предупреждающей.

Очевидно, что долгосрочное сохранение уровня ХС ЛПНП на низких значениях влияет на последующую траекторию развития ИБС и обеспечивает длительное поддержание ССР в диапазоне низкого. Сохранение низкой концентрации ХС ЛПНП в течение более длительного периода (в перспективе в течение жизни), чем в традиционных РКИ (в среднем 5 лет), обеспечит большее снижение риска развития ССЗ, чем соотношение: 1% снижения ХС ЛПНП – 1% уменьшения риска развития ИБС.

Проблема непрерывного приема гиполипидемических препаратов – важная для клинической практики, поскольку доказано нарастание эффекта такой терапии с течением времени. Так, пропорциональное снижение риска ССО (на каждый ммоль/л снижения ХС ЛПНП) на терапии статинами умеренными дозами (против их неприменения) в течение первого года небольшое (ОР 0,91), но на втором году эффект возрастает до 22% (ОР 0,78) и в дальнейшем увеличивается на 24% (ОР 0,76) в течение каждого последующего года ($p<0,0001$ различия между 1 и ≥ 5 годами приема статина) [11].

Зависимость профилактического эффекта от времени приема гиполипидемического средства прослеживается и в последнем исследовании FOURIER [19]. На фоне высокоинтенсивной комбинированной гиполипидемической терапии снижение первичной клинической точки (ССС, ИМ, инсульт, госпитализация из-за нестабильной стенокардии или коронарной реваскуляризации) увеличивалось от 12% в течение первого года (ОР 0,88; 95% ДИ 0,80–0,97) до 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,73–0,89) в последующие годы, вторичной точки (ССС, ИМ или инсульта) – от 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) до 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,66–0,85), риска развития ИМ – от 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,68–0,94) до 35% (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,77), коронарной реваскуляризации – от 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,74–0,96) до 28% (ОР 0,72; 95% ДИ 0,63–0,82).

У пациентов высокого и очень высокого ССР лучше начинать гиполипидемическую терапию (старт со статинов) как можно раньше. Эта стратегия может помочь сохранить низкий ССР в течение жизни.

Безопасность низких уровней ХС ЛПНП и высоких доз статинов

В настоящее время показано, что статины хорошо переносятся большинством пациентов. Возникающие на статинах нежелательные явления (НЯ) хорошо известны и документированы в литературе [35]. Прием статинов не приводит к повышенному риску развития патологии лечения в связи с возможным повышением активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, не провоцирует развитие онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера, геморрагического инсульта, панкреатита, клинически значимого снижения уровня тестостерона и других половых гормонов [36, 37].

Таблица 6. JUPITER: переносимость в подгруппах с разным ХС ЛПНП на фоне приема розувастатина 20 мг (частота НЯ на 100 тыс. человеко-лет) [22]

Точки	Уровень ХС ЛПНП		p
	≥1,3 ммоль/л (n=4000)	<1,3 ммоль/л (n=4154)	
Миалгия	317	326	0,49
Мышечная слабость	43	30	0,11
Рабдомиолиз/миопатия/миозит	3	7	0,56
Патология со стороны скелетно-мышечной системы	1489	1691	0,23
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	980	1142	0,32
Печеночные нарушения	71	108	0,27
Нарушения со стороны почек	344	439	0,30
Расстройства нервной системы	628	720	0,60
Периферическая нейропатия	18	20	0,72
Болезнь Паркинсона	5	8	0,63
Психологические расстройства	307	296	0,23
Депрессия	103	83	0,01
Когнитивные нарушения	21	12	0,041
Рак	128	131	0,36
СД	105	151	0,70

Розувастатин – синтетический статин [38]. Его высокая гипохолестеринемическая активность связана с сильным ингибированием активности ХС 3-гидрокси-3-метил-коэнзим-А-редуктазы (до 90%), прежде всего в гепатоцитах. Высокая гепатоселективность розувастатина – это желательное свойство любого статина, поскольку печень играет важную роль в метаболизме атерогенных липопротеидов. Клинически значимое повышение активности аланинаминотрансферазы (более чем в 3 раза от верхних границ нормы) отмечено у 0,1% пациентов на розувастатине (10–80 мг) против 0,5% пациентов на аторвастатине (10–80 мг) или 0,3% пациентов на симвастатине (10–40 мг) [39].

Розувастатин в отличие от других статинов (кроме правастатина) – это гидрофильная молекула [38]. Поэтому он в своем действии менее селективен к другим периферическим тканям. Розувастатин в меньшей степени подавляет синтез ХС в миоцитах скелетных мышц, чем липофильные статины (аторвастатин, симвастатин), он активно не проникает внутрь клетки через ее мембрану путем пассивной диффузии, как это делают липофильные статины. Однако розувастатин активнее, чем другие статины, связывается с белком-транспортёром ОАТР-С, доставляющим его в печень, где он включается в метаболизм. В итоге у розувастатина меньший потенциал патологического влияния на мышцы. Миопатия, проявляемая мышечными симптомами и повышением активности креатинфосфокиназы в 10 раз и более от верхних границ нормы, в исследованиях с розувастатином развивалась редко (<0,1%). Встречаемость рабдомиолиза на фоне рекомендуемых доз розувастатина (5–40 мг) также очень низкая (<0,01%).

В отличие от других статинов розувастатин практически не взаимодействует с системой цитохрома Р450 (и его изоферментом 3А4), через которую метаболизируются многие лекарства, поэтому вероятность повышения его концентрации в крови и развитие НЯ при взаимодействии с большинством препаратов (противогрибковыми, антигистаминными, противоязвенными, антибиотиками, антидепрессантами, сердечными гликозидами и т.д.) снижается [38].

Нет доказательств, что достижение низких уровней ХС ЛПНП в течение статинотерапии увеличивает риск появления НЯ. В исследовании JUPITER среди пациентов, достигших уровня ХС ЛПНП<1,3 ммоль/л на розувастатине 20 мг, не было отмечено увеличения симптомов миалгии, мышечной слабости или миопатии при сравнении с пациентами, не достигавшими этой цели (табл. 6). Со снижением ХС ЛПНП не увеличилась частота развития СД ($p=0,06$), а депрессия ($p=0,005$) и рак кишечника ($p=0,04$), напротив, встречались реже по сравнению с плацебо [22].

Заключение

Основная цель интенсификации гиполипидемической терапии для пациентов экстремально высокого риска – это получение максимальной клинической пользы за счет адекватного снижения уровня ХС ЛПНП у большинства пациентов, быстрого достижения цели ХС ЛПНП (имеются доказательства пользы достижения более низких уровней ХС ЛПНП<1,5 ммоль/л), длительного (лучше в течение жизни) поддержания низкого уровня ХС ЛПНП и ССР. Анализ качества оказания медицинской помощи в реальной практике указывает на парадоксальную ситуацию, когда в группах пациентов очень высокого и высокого риска лечение статинами проводится менее интенсивно, а уровень ХС ЛПНП контролируется очень плохо.

Сегодня настало время, когда статины должны стать ядром комплексной терапии пациентов очень высокого и высокого ССР. Оригинальный розувастатин (Крестор®), отличающийся своими фармакологическими свойствами, высокой ХС-снижающей активностью и положительным влиянием на другие липидные факторы, имеет обширную базу доказательств эффективности и безопасности. Это уникальная программа GALAXY, включающая 28 РКИ с участием 68 тыс. пациентов из 57 стран. Благодаря всестороннему изучению препарат продемонстрировал благоприятное влияние на прогноз (в исследовании JUPITER снижение общей смертности составило 20% – это уникальный результат в первичной профилактике!) и хороший профиль переносимости у пациентов высокого и очень высокого ССР.

Литература/References

- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232–45. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw334
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
- World Health Organisation. WHO Global Health Repository. Cardiovascular diseases, deaths per 100 000. 2016. Data by country. <http://apps.who.int/gbo/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>
- Keys A, Menotti A, Aravanis C et al. Seven Countries Study. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13 (2): 141–54.
- Метельская ВА, Шальнова СА, Деев АД, и др. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Профилактическая медицина*. 2016; 19 (1): 15–23. / Metel'skaia VA, Sbal'nova SA, Deev AD. i dr. Analiz rasprostranennosti pokazatelei, kharakterizuiushchikh aterogennost' spektra lipoproteinov, u zbiteliei Rossiiskoi Federatsii (po dannym issledovaniia ESSE-RF). *Profilakticheskaia meditsina*. 2016; 19 (1): 15–23. [in Russian]
- Мешков АН, Еришова АИ, Деев АД, и др. от имени участников исследования ЭССЕ-РФ. Распределение показателей липидного спектра у мужчин и женщин трудоспособного возраста в Российской Федерации: результаты исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2014 гг. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017; 4: 62–7. / Mesbkov AN, Ersbova AI, Deev AD. i dr. ot imeni uchastnikov issledovaniia ESSE-RF. Raspredelenie pokazatelei lipidnogo spektra u muzhchin i zhenitsin trudospobnogo vozrasta v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia ESSE-RF za 2012–2014 gg. *Kardiovaskuliarnaiia terapiia i profilaktika*. 2017; 4: 62–7. [in Russian]
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1 – Full Report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129–69.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw272
- Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Аронов ДМ, и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22. / Ezbov MV, Sergienko IV, Aronov DM. i dr. Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroz. Rossiiskie rekomendatsii. VI pere-smotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3 (28): 5–22. [in Russian]
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
- Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J – Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 212–7.
- Pitt B, Loscalzo J, Monyak J et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol* 2012; 109: 1239–46.
- Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711–8.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–504.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1411–6.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very Low Levels of Atherogenic Lipoproteins and the Risk for Cardiovascular Events A Meta-Analysis of Statin Trials. *JACC* 2014; 5: 485–94.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca EAH et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men women with elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
- Ridker PM, Mora S, Rose L, on Behalf of the JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ebw046
- Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1666–75. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.09.082
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–87.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenbagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–80.
- Kataoka Y, Hammadab M, Puri R et al. Plaque microstructures in patients with coronary artery disease who achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels. *Atherosclerosis* 2015; 242: 490–5.
- Falk E, Nakano M, Bentzon JF et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 2013; 34: 719–28.
- Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–75.
- Puri R, Nissen SE, Libby P et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation* 2013; 128: 2395–403.
- Crouse III JR, Raichlen JS, Evans GW et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344–53.
- Jones PH, Hummingbake DB, Ferdinand KC et al., for the Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin (STELLAR) Study Group. Effects of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoproteins, and Lipid Ratios in

- Patients with Hypercholesterolemia: Additional Results from the STELLAR Trial. Clin Ther* 2004; 26: 1388–99.
31. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. *The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA* 2016; 316: 2373–84.
 32. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631–9.
 33. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL et al. LDL-Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men with Primary Elevations of LDL-Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses from the WOSCOPS 5-year Randomised Trial and 20-year Observational Follow-Up. *Circulation* 2017; 136: 1876–91.
 34. Ference B. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. *European Society of Cardiology Congress 2016; August 29, 2016; Rome, Italy. Abstract 3163.*
 35. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60716-8
 36. McGuinness B, O'Hare J, Craig D et al. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28 (2): 119–26.
 37. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a metaanalysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43 (8): 2149–56.
 38. White CM. A reviews of the pharmacologic and pharmacokinetic aspects of rosuvastatin. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 963–70.
 39. Cheng WM. Rosuvastatin in the management of hyperlipidemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1368–87.

Сведения об авторе

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru



ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

г. Москва

18-20 апреля 2018 года

Тезисы принимаются до 15 января 2018 года

www.eurasian.cardioweb.ru

eurasian@cardioweb.ru



Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций

М.Г.Бубнова¹, В.П.Михин²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

²ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России. 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

✉ mbubnova@gnicpm.ru

В представленном обзоре изложены некоторые основные позиции новых европейских рекомендаций по применению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) и тройной антитромботической терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца при разных подходах к ее лечению (консервативном, инвазивном и хирургическом). Обозначены позиции ацетилсалициловой кислоты как первичной основы профилактической антитромбоцитарной стратегии. Уделено внимание новой стратификации риска для расчета продолжительности ДАТ, изложены рекомендации по правильному выбору ингибиторов рецепторов к аденозиндифосфату (типа P2Y₁₂) по переключению между пероральными ингибиторами P2Y₁₂ и по длительности ДАТ при разных формах ишемической болезни сердца. В обзоре рассматриваются вопросы приверженности терапии ацетилсалициловой кислотой и ДАТ.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, атеротромбоз, двойная антиагрегационная терапия, ингибиторы P2Y₁₂.
Для цитирования: Бубнова М.Г., Михин В.П. Основные принципы антитромбоцитарной терапии с позиции новых рекомендаций. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 26–35.

Basic principles of antiplatelet therapy from the perspective of new recommendations

M.G.Bubnova¹, V.P.Mihin²

¹National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

²Kursk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 305041, Russian Federation, Kursk, ul. Karla Marksa, d. 3

✉ mbubnova@gnicpm.ru

In the presented review, some of the main points of the new European recommendations on the use of double antiplatelet therapy (DAT) and triple antithrombotic therapy in patients with coronary heart disease (CHD) with different approaches to its treatment (conservative, invasive and surgical) are outlined. The positions of acetylsalicylic acid (ASA) are designated as the primary basis of a prophylactic antiplatelet strategy. Attention is paid to a new risk stratification for the calculation of the duration of DAT, recommendations for the proper choice of receptor inhibitors for adenosine diphosphate type P2Y₁₂, for switching between oral inhibitors of P2Y₁₂ and for the duration of DAT in different forms of CHD. The review discusses adherence to therapy with ASA and DAT.

Key words: acetylsalicylic acid, atherothrombosis, double antiplatelet therapy, P2Y₁₂ inhibitors.

For citation: Bubnova M.G., Mihin V.P. Basic principles of antiplatelet therapy from the perspective of new recommendations. Cardiosomatics. 2017; 8 (4): 26–35.

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как предполагается, к 2030 г. увеличится до 23,6 млн человек в год (данные Всемирной организации здравоохранения) [1]. Изменение образа жизни и модификация факторов риска (ФР) посредством немедикаментозных методов (правильного питания, повышения физической активности, отказа от курения) и лекарственных средств (статинов, антиагрегантов, антигипертензивных препаратов) является доступной и эффективной профилактической стратегией в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ.

В конце XX в. появились доказательства, что процессы формирования, роста и разрыва атеромы тесно связаны с гиперкоагуляцией, активацией тромбоцитов (Тг) и угнетением системы фибринолиза [2]. Тромбообразование на поверхности поврежденной атеросклеротической бляшки есть результат одновременной активации Тг и процессов коагуляции. Именно Тг, первыми реагирующие на разрыв атероматозной бляшки и составляющие основу для формирования артериального тромба, рассматриваются в качестве ключевой мишени для направленного те-

рапевтического воздействия. Артериальный тромбоз определяет конечные точки развития атеросклероза – фатального или нефатального инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС), ишемического инсульта, ишемической гангрены конечностей.

В этой связи стабилизация процессов гемостаза и его тромбоцитарного звена через рациональное применение антитромбоцитарных (антитромботических) средств – значимое направление в фармакологической профилактике первичных, а особенно повторных сердечно-сосудистых событий. В известном регистре REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry), включавшем 67 888 пациентов из 44 стран, было установлено, что после первого перенесенного ИМ вероятность развития повторного (включая смерть) возрастает в 5–7 раз и первичного инсульта – в 3–4 раза, а после ишемического инсульта риск повторного повышается в 9 раз и первичного ИМ (включая внезапную смерть) – в 2–3 раза [3].

Широкая потребность в применении антитромбоцитарных средств в клинической практике на совре-

Таблица 1. Классы рекомендаций и уровни доказательств

Классы рекомендаций		Предлагаемая формулировка
I	Существуют доказательства или соглашение экспертов о том, что процедура или вмешательство полезно и эффективно, имеет преимущество	Рекомендован/показан
II	Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений экспертов о пользе/эффективности процедуры или вмешательства	
IIa	Большинство доказательств/мнений экспертов свидетельствует в пользу процедуры или вмешательства	Целесообразно применять
IIб	Польза/эффективность процедуры или вмешательства менее убедительна	Можно применять
III	Существуют доказательства/мнения экспертов, что процедуры или вмешательство бесполезны/неэффективны и в некоторых случаях могут быть опасны	Не рекомендуется
Уровни доказательств		
A	Наличие не менее двух рандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации	Наивысший
B	Одно рандомизированное исследование и/или метаанализы нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендации	Промежуточный
C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры	Низкий

менном этапе также обусловлена активным развитием малоинвазивных технологий реваскуляризации.

Мембрана T_r содержит ряд рецепторов, активируемых различными лигандами. Фактически любое воздействие на рецепторный аппарат запускает каскадный процесс активации T_r и образования тромба. С практической точки зрения наиболее важны рецепторы к тромбоксану A₂ (ТХА₂), рецепторы к аденозиндифосфату (АДФ) типа P2Y₁₂ и гликопротеиновые рецепторы П_b/П_a, являющиеся мишенями широко используемых антитромботических препаратов [4].

Ацетилсалициловая кислота – основа антитромбоцитарной терапии

Ацетилсалициловая кислота (АСК), часто назначаемая в низких дозах, и сегодня наиболее известное и широко применяемое в клинической практике средство профилактики и лечения ССЗ, обусловленных атеротромбозом. Впервые в чистом виде АСК была синтезирована немецким химиком-фармакологом F.Hofmann в 1897 г. Лишь в 1967 г. H.Weiss и L.Aledort установили, что АСК в дозе 100 мг/сут ингибирует агрегацию T_r [5]. Понимание механизма антитромбоцитарного действия АСК стало возможным после высказанного английским фармакологом J.Vane в 1971 г. предположения о том, что АСК угнетает синтез простагландинов (ПГ) [6]. В том же году J.Smith и A.Willis описали механизм действия АСК, связанный с ингибированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) T_r [7].

В дальнейшем биохимические аспекты действия АСК были уточнены, и по современным представлениям ацетилирование ЦОГ-1 вызывает блокирование доступа арахидоновой кислоты к активному центру этого фермента. Следствием необратимого ингибирования ЦОГ-1 под действием АСК является уменьшение образования из арахидоновой кислоты предшественников ТХА₂ – циклических эндоперексидов ПГГ₂ и ПГН₂. ТХА₂ – один из основных индукторов агрегации T_r и мощный вазоконстриктор, высвобождающийся при их активации. Блокада синтеза ТХА₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни T_r (в течение 7–10 дней) [8].

Последние несколько лет обсуждаются и другие механизмы действия АСК, обнаруженные в экспериментальных и клинических исследованиях. Блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, АСК нарушает процесс превращения последнего в фибрин и таким образом препятствует образованию тромба. При действии АСК нити фиб-

рина утолщаются, а точнее «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их растворение. АСК подавляет экспрессию генов, вовлеченных в активацию воспалительных процессов, и активность провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1β), а также нормализует уровень С-реактивного белка [9]. Это имеет большое значение, так как процессы асептического воспаления повышают риск разрыва атеросклеротических бляшек и стимулируют процессы тромбообразования.

Стабильность атеросклеротической бляшки может увеличиваться и вследствие антиоксидантного действия АСК, защищающего эндотелий сосудов от продуктов перекисного окисления – свободных ОН-радикалов [10]. В эксперименте установлено ингибирующее влияние АСК на пролиферацию гладкомышечных клеток сосуда, что может тормозить формирование атеросклеротической бляшки. АСК может регулировать (повышать) в клетках эндотелия экспрессию и активность синтазы оксида азота, через которые реализуются ее эндотелийпротективное и антиоксидантное действия. АСК стимулирует и/или подавляет активность разных митогенактивированных протеинкиназ. Многие полезные эффекты АСК не зависят от ее антиагрегационного действия. Это отличает АСК от других антиагрегантов и делает препарат уникальным в области профилактики ССЗ.

АСК – идеальный антитромбоцитарный препарат для широкого круга пациентов при вторичной профилактике после ОКС с подъемом ST (ОКСпST) и без подъема ST (ОКСбпST), чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и коронарного шунтирования (КШ), при стабильной ишемической болезни сердца – ИБС (*доказанность: класс I, уровень A*); табл. 1. АСК на сегодняшний день – основа профилактики повторного инсульта у пациентов с ишемическим некардиоэмболическим инсультом (*доказанность: класс I, уровень A*) [11].

АСК (в обычной форме) рекомендуется назначать как можно быстро в нагрузочной дозе – НД (150–300 мг) всем пациентам с ОКСпST при первичной ЧКВ или без реперфузионной терапии при отсутствии противопоказаний (*доказанность: класс I, уровень B*), как и пациентам с ОКСбпST (*доказанность: класс I, уровень A*) [12, 13]. В последующем пациента с любой формой ОКС необходимо перевести на поддерживающую дозу (ПД) АСК (75–100 мг) и рекомендовать ее прием в течение жизни. При невозможности десенсибилизации или непереносимости АСК из-за

другой причины неаллергического характера в качестве альтернативы во вторичной профилактике рекомендуется использование клопидогрела в дозе 75 мг/сут (*доказанность: класс I, уровень B*).

Исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) с участием 17 187 больных убедительно доказало, что назначение АСК (160 мг) в острой фазе ИМ увеличивало выживаемость больных уже через 1 мес, сохранив на 100 пролеченных пациентов моложе 60 лет 2,5 жизни и старше 60 лет – 8 жизней, а также снижало относительный риск (ОР) развития нефатального ИМ (на 49%) и нефатального инсульта (на 46%) [14]. Данные метаанализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration – АТС), включившего более 50 исследований у 100 тыс. больных, показали на терапии АСК снижение уровня сердечно-сосудистой смерти (ССС) на 15% и несмертельных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – на 30% [15]. Другой метаанализ той же группы экспертов (АТС) с включением 212 тыс. пациентов высокого риска ССО из 287 исследований продемонстрировал на фоне длительного приема АСК (75–325 мг/сут) снижение суммарной частоты ИМ, инсульта и ССС на 23% [16].

Подтверждено, что применение АСК в пределах 5–7 дней до выполнения КШ снижает операционную и 30-дневную смертность, включая церебральные события, поздний ИМ и повторную реваскуляризацию миокарда без достоверного увеличения кровотечения и потребности в трансфузии [17, 18]. При планируемых хирургических вмешательствах, в том числе внесердечных и полостных операциях, отменять прием АСК больным нецелесообразно.

При принятии решения об отмене АСК из-за опасения геморрагических осложнений ее прием должен быть возобновлен не позднее 24 ч после окончания операции [19]. Прекращение приема АСК за 3–5 дней до операции КШ можно рассматривать у пациентов с очень высоким риском кровотечения или у пациентов, требующих гемотрансфузии [20].

Состояние шунтов в раннем послеоперационном периоде – один из важных факторов, определяющих исходы КШ. Доказано, что от 3 до 12% венозных шунтов окклюдированы в течение 1-го месяца после КШ и в 9% случаев это сопряжено с летальным исходом [21]. В течение 1 года скорость окклюзии шунтов составляет от 5 до 26% [22]. Ранние тромбозы шунтов вероятнее всего обусловлены тромботическими механизмами вследствие повреждения эндотелия в результате забора аутоветны и ее растяжения, что ведет к локальной активации Т_г, факторов свертывания и тромбообразованию [23].

При отмене АСК в период операции ее прием необходимо возобновить (по рекомендации экспертов Американской ассоциации кардиологов – АНА – в дозах от 100 до 325 мг/сут) в первые 6 ч после КШ и продолжать неопределенно долго (*доказанность: класс I, уровень A*) [24]. Эксперты АНА подчеркивают, что назначение высокой дозы АСК (325 мг) после КШ должно быть рассмотрено только в случае моноантиагрегационной терапии для вероятной профилактики аспиринорезистентности (*доказанность: класс IIa, уровень A*). В Консенсусе рабочих групп Европейского общества кардиологов (ESC) по управлению антитромбоцитарной терапией у пациентов, подвергнутых КШ, также подчеркнута целесообразность возобновления приема АСК в первые 24 ч, а лучше в первые 6 ч после КШ в дозах 75–160 мг/сут [20].

Относительно назначаемых доз антиагреганта: в ряде исследований высокие дозы АСК (300–325 мг/сут) не показали лучшую эффективность в профилактике окклюзии аутовенозных шунтов и ССО, чем низкие дозы АСК (75–160 мг/сут). В то же время результаты метаанализов указывают на некоторое превосходство высоких доз АСК по профилактической эффективности [20, 25].

Снижение частоты окклюзий аутовенозных шунтов и серьезных ССО после КШ чрезвычайно важно для пациента. Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали лучшую профилактическую эффективность АСК при раннем (в первые 48 ч) назначении в послеоперационном периоде против назначения этого препарата в более поздние сроки: госпитальная смертность снижалась на 68% ($p < 0,001$), развитие периоперационных ИМ – на 48% ($p < 0,001$), инсультов – на 50% ($p = 0,01$), ишемических некрозов кишечника – на 62% ($p = 0,01$) и почечной недостаточности – на 74% ($p < 0,001$) [26]. Раннее назначение АСК у оперированных пациентов не повышало риск гастроинтестинальных и прочих кровотечений, напротив, как это ни парадоксально, их частота оказалась существенно ниже, чем у больных, не получавших АСК в первые 48 ч после КШ (1,1% против 2,0%; $p = 0,01$). В РКИ были продемонстрированы преимущества назначения АСК через 1, 7 и 24 ч после операции [27]; при назначении препарата в сроки более 48 ч после КШ ее послеоперационная польза нивелировалась [28].

Назначение АСК в первичной профилактике активно обсуждается, и основная дискуссия касается баланса пользы и риска. Постоянный прием АСК лицами с низким или средним риском ССО может привести к меньшей профилактической пользе, но к большей частоте кровотечений. В то же время назначение АСК в первичной профилактике лицам высокого риска ССО (10-летний риск выше 10%) считается оправданным. Новые рекомендации указывают на целесообразность применения АСК с целью первичной профилактики инсульта у больных с хронической почечной недостаточностью при скорости клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин/1,73 м².

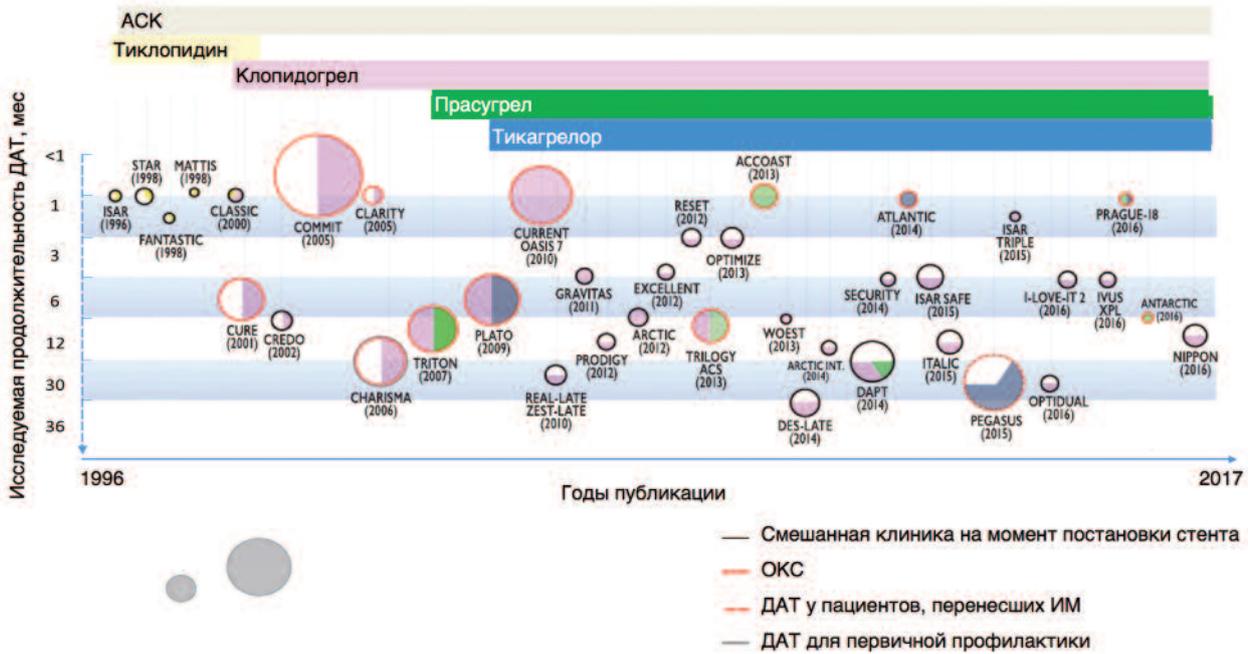
Ежедневное применение АСК именно в низких дозах (75–100 мг) лежит в основе большинства современных стратегий антитромботической терапии, включая стратегию двойной антитромбоцитарной терапии – ДАТ (АСК + блокаторы P2Y₁₂-рецепторов к АДФ) и тройной антитромботической терапии (АСК + блокаторы P2Y₁₂-рецепторов к АДФ + оральные антикоагулянты).

Формы АСК

Наиболее распространенной в мире лекарственной формой АСК, назначаемой в низких профилактических дозах, является кишечнорастворимая таблетка – 80,6% в структуре препаратов АСК, зарегистрированных на мировом фармацевтическом рынке [29]. Препараты АСК в основном (84,4%) представлены в виде монопрепаратов, чаще содержащих АСК в дозе 100 мг. Содержание 81 мг АСК в препарате широко распространено только в Северной Америке, где используется неметрическая система измерений [29].

Препараты «АСК + нерастворимый антацид» имеют крайне ограниченное применение на мировом рынке (1,6% от числа всех зарегистрированных на рынке препаратов) и в большинстве стран зарегистрированы как монопрепараты АСК, не имеющие никаких фармакологических преимуществ перед «обычной»

Рис. 1. История развития ДАТ у пациентов с ИБС.



Примечание. Диаметр окружности означает размер выборки. Цвет периметра окружности означает тип исследуемых пациентов. Цвета в пределах каждого круга обозначают исследуемый антитромбоцитарный препарат; одновременные исследования, сравнивающие схожую продолжительность двух различных антитромбоцитарных тактик, обозначены вертикальной линией, а исследования с разной продолжительностью лечения – горизонтальной; исследования, изучающие различные стратегии или схемы лечения, а не длительность или тип (например, предварительная обработка в ACCOAST, индивидуальная терапия в GRAVITAS, двойная доза клопидогрела в CURRENT OASIS 7 и т.д.), представлены одним цветом, указывающим ингибитор P2Y₁₂, который испытывался сверх терапии АСК.

формой АСК [30]. Комбинированный препарат «АСК + нерастворимый антацид (магния гидроксид)» преимущественно используется в России и некоторых странах СНГ (его доля от числа всех зарегистрированных форм АСК составляет в России 15,4%, Армении – 16,7% и на Украине – 6,9%) [29]. В этих странах низкие дозы магния гидроксида (15–30 мг) заявлены в инструкциях в качестве действующего вещества, хотя в инструкциях к аналогичным препаратам того же производителя в Дании, Белоруссии, Казахстане, странах Прибалтики магния гидроксид фигурирует как фармакологически неактивное вещество. Включение низких доз антацидов в состав препаратов АСК с фармакологической точки не обосновано, поскольку они не влияют на кислотность желудочного содержимого.

Хорошо известно, что наиболее частой причиной прекращения приема АСК является индуцированная препаратом гастропатия вследствие раздражения слизистой оболочки желудка при непосредственном контакте с АСК. Это проявляется разными симптомами: ощущением дискомфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т.п. Сравнение профиля безопасности разных форм АСК в одном из метаанализов показало, что ОР развития осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) был наименьшим при приеме кишечнорастворимой формы АСК – 2,4 (95% доверительный интервал – ДИ 1,9–2,9) против приема «обычной» таблетки АСК – 2,6 (95% ДИ 2,3–2,9) и комбинации «АСК + антациды» – 5,3 (95% ДИ 3,0–9,2) [31]. Применение таблеток АСК, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, значительно улучшает субъективную переносимость препарата, потому что их содержимое высвобождается в тонкой кишке, не повреждая, таким образом, слизистую оболочку желудка. Отмечаемое при этом замедление антитромбоцитарного эффекта не имеет существенного значения при длительном приеме АСК.

Препарат Тромбо АСС (Lannacher, Австрия), выпускаемый в удобной форме, – таблетки по 50 и 100 мг, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, – уже давно применяется в России и хорошо зарекомендовал себя при лечении и профилактике ССЗ.

Двойная антитромбоцитарная терапия: общие подходы

Современные клинические руководства по лечению пациентов с ОКС после инвазивных или оперативных вмешательств на сосудах сердца указывают на целесообразность добавления к терапии АСК других препаратов (тикагрелор, прасугрел или клопидогрел), подавляющих активность Тг. Такое мощное подавление активности Тг необходимо, поскольку даже после произошедшего коронарного тромбоза, ставшего причиной ОКС, угроза развития повторного тромбоза сохраняется длительное время. Данные многих наблюдательных исследований показывают, что частота накопления новых ишемических осложнений после ОКС не уменьшается в течение не только месяцев, но и лет [32]. Важно понимать, что проведение ЧКВ при ОКС не защищает пациента от новых внутрикоронарных катастроф и повторные тромбозы с одинаковой частотой возникают как в месте стентирования, так и в других участках коронарного русла [33].

По данным оценки европейской выборки, выполненной в 2015 г., примерно 1 млн 400 тыс. пациентов после ЧКВ и 2 млн 200 тыс. пациентов после ИМ ежегодно нуждаются в назначении ДАТ [34]. Прошел 21 год с момента публикации результатов первого РКИ, показавшего превосходство ДАТ над антикоагулянтной терапией у пациентов, подвергнутых ЧКВ [35]. Основываясь на более чем 35 РКИ, включающих 225 тыс. пациентов, можно утверждать, что ДАТ – это наиболее изученный вариант стратегической тера-

	Шкала PRECISE-DAPT		Шкала DAPT	
Время применения	На момент коронарного стентирования		Через 12 мес после предшествующей ДАТ	
Оценка длительности ДАТ	Краткосрочная ДАТ (3–6 мес) против стандартной/длительной ДАТ (12–24 мес)		Стандартная ДАТ (12 мес) против длительной ДАТ (30 мес)	
Шкала оценки	Hb	≥12 11–5 11 10–5 ≤10	Возраст, лет	Баллы
	WBC	≤5 8 10 12 14 16 18 ≥20	≥75	-2
	Возраст	≤50 60 70 80 ≥90	65–<75	-1
	Клиренс креатинина	≥100 80 60 40 20 0	<65	0
	Предшествующее кровотечение	Нет Да	Курение	+1
	Общее количество баллов	0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	Сахарный диабет	+1
			ИМ в настоящее время	+1
			Предшествующее ЧКВ или ИМ	+1
			Паклитаксел-покрытый стент	+1
			Диаметр стента менее 3 мм	+1
			ХСН или ФВ ЛЖ<30%	+2
			Венозный графт-стент	+2
Диапазон баллов	От 0 до 100		От -2 до 10	
Предлагаемый вариант решения	Сумма баллов 25 и более – краткосрочная ДАТ Сумма баллов менее 25 – стандартная/длительная ДАТ		Сумма баллов 2 и более – длительная ДАТ Сумма баллов менее 2 – стандартная ДАТ	
Калькулятор	www.precisedaptscore.com		www.daptstudy.org	
Примечание. Hb – гемоглобин, WBC – число лейкоцитов, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.				

пии, направленной на профилактику артериальных тромбозов (в том числе в сосудах, не связанных с постановкой стента) и в целом глобальную профилактику ССО. История развития ДАТ у пациентов с ИБС представлена на рис. 1.

В 2017 г. ESC представило рекомендации по назначению ДАТ у больных ИБС [36]. Рекомендации подчеркивают необходимость персонализированного использования ДАТ при выборе ее типа и продолжительности с целью максимальной ишемической защиты при минимальном риске развития кровотечений у конкретного пациента с ИБС. Среди **основных новых положений рекомендаций** ESC по назначению ДАТ у больных ИБС можно выделить следующие:

- тикагрелор или прасугрел рекомендуются пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний к этим препаратам;
- клопидогрел рекомендован в качестве препарата выбора пациентам с ОКС, имеющим противопоказания к тикагрелору или прасугрелу, пациентам со стабильной ИБС, подвергнутым ЧКВ, и пациентам с сопутствующей антикоагулянтной терапией;
- решение о длительности ДАТ не является окончательным и должно пересматриваться по мере проведения исходно выбранной схемы лечения;
- при появлении кровотечения во время ДАТ немедленно должны быть пересмотрены тип и продолжительность терапии;
- у больных с ОКС (ИМ) при любой стратегии лечения (консервативная терапия, ЧКВ, КШ) длительность ДАТ составляет 12 мес, но при высоком риске кровотечений прием ингибиторов P2Y₁₂ прекращается через 6 мес; при хорошей переносимости (без геморрагических осложнений) и высоком ишемическом риске прием ДАТ может быть продолжен более 12 мес;
- использование тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день предпочтительнее других ингибиторов P2Y₁₂ при продолжительности ДАТ более 12 мес после ИМ;
- у больных стабильной ИБС, подвергнутых ЧКВ, вне зависимости от типа имплантируемого стента – голлометаллический стент (ГМС) или с лекарственным

покрытием (ЛП) последнего поколения, – длительность ДАТ может варьировать от 1 до 6 мес в зависимости от риска кровотечений, но при хорошей переносимости (без геморрагических осложнений) и высоком ишемическом риске ДАТ может быть продлена от 6 мес.

Стратификация риска для расчета продолжительности ДАТ

В рекомендациях ESC предлагается использовать шкалы, оценивающие баланс пользы и риска различной по продолжительности ДАТ (*доказанность: класс IIIb, уровень A*). Для этих целей применяется шкала DAPT, разработанная в исследовании DAPT – Dual AntiPlatelet Therapy (n=1648) и валидизированная в исследовании PROTECT (Patient-Related Outcomes With Endeavor vs. Cypher Stenting) [37]. Если по шкале DAPT пациент набирает 2 балла и более, то это свидетельствует о благоприятном соотношении польза/риск при длительной терапии ДАТ, а менее 2 баллов, напротив, говорит о преобладании риска над пользой (табл. 2).

В исследовании PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual AntiPlatelet Therapy), включавшем 14 963 пациентов с ИБС, подвергнутых ЧКВ, был предложен алгоритм оценки риска кровотечения на фоне приема ДАТ вне стационара (см. табл. 2) [38]. На высокий риск кровотечения на фоне ДАТ указывает количество набранных по шкале PRECISE-DAPT ≥25 баллов. В то же время при низком риске кровотечений по шкале PRECISE-DAPT <25 баллов прием ДАТ связан с достоверным преобладанием пользы в предвращении развития конечной комбинированной точки (ИМ, тромбоза стента, инсульта, повторных реваскуляризации миокарда). Предлагаемые шкалы DAPT и PRECISE-DAPT помогут врачам принять правильное решение о длительности ДАТ.

Рекомендации по выбору ингибиторов P2Y₁₂

Согласно новым рекомендациям предварительное лечение ингибиторами P2Y₁₂ в целом рекомендовано

Таблица 3. Длительность приема ДАТ у пациентов с ИБС разных групп (согласно рекомендациям ESC, 2017)

Группы пациентов	Длительность ДАТ (АСК + ингибиторы P2Y ₁₂)
ЧКВ	
ОКС без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	12 мес, возможно более 12 мес тикагрелол – препарат выбора; АСК – в течение жизни
ОКС с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	6 мес; АСК – в течение жизни
ОКС с имплантацией биodeградируемых стентов (scaffold)	≥ 12 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	6 мес, возможно более 6 мес после баллона с ЛП, а также при высоком риске тромбоза до менее 30 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов) после имплантации ГМС, стентов и баллонов с ЛП	3 мес, при проблемах безопасности до 1 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия с имплантацией биodeградируемых стентов (scaffold)	≥ 12 мес; АСК – в течение жизни
КШ	
ОКС без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов)	12 мес, возможно более 12 мес при высоком риске ишемии, тикагрелол – препарат выбора; АСК – в течение жизни
ОКС с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов)	6 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия	Нет показаний для ДАТ; АСК – в течение жизни
Консервативная терапия	
ОКС без высокого риска кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT < 25 баллов)	12 мес, возможно более 12 мес при высоком риске ишемии до 36 мес, тикагрелол – препарат выбора; АСК – в течение жизни
ОКС с высоким риском кровотечения (по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25 баллов)	≥ 1 мес; АСК – в течение жизни
Стабильная стенокардия	Нет показаний для ДАТ; АСК – в течение жизни

пациентам с известной анатомией коронарного русла (выполненной коронароангиографией), у которых принято решение о проведении ЧКВ, а также пациентам с ИМ с подъемом ST – ИМпST (*доказанность: класс I, уровень A*).

Пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний в дополнение к АСК рекомендовано назначение тикагрелора (НД 180 мг, ПД 90 мг 2 раза в день) вне зависимости от исходной стратегии лечения, включая пациентов, получавших лечение клопидогрелом, прием которого следует прекратить в случае начала терапии тикагрелором (*доказанность: класс I, уровень B*). У больных с ОКСбпST, подвергающихся ЧКВ, назначение тикагрелора (НД 180 мг, ПД 90 мг 2 раза в день), а в случае невозможности его применения – назначение клопидогрела (НД 600 мг, ежедневная – 75 мг) должны быть рассмотрены сразу после установления диагноза (*доказанность: класс IIa, уровень C*).

При ОКС с ЧКВ использование прасутрела (НД 60 мг, ежедневная – 10 мг) в дополнение к АСК рекомендовано «нативным» (ранее не принимавшим терапию ингибиторами P2Y₁₂) пациентам с ОКСбпST или первоначальным консервативным ведением ИМпST при установленных показаниях к ЧКВ или пациентам с ИМпST, которым требуется немедленная коронарная катетеризация при низком риске жизнеугрожающих кровотечений или отсутствии других противопоказаний (*доказанность: класс I, уровень B*). Пациентам с ОКСбпST, у которых неизвестна анатомия коронарных артерий, назначение прасутрела не рекомендовано (*доказанность: класс III, уровень B*). Следует заметить, что прасутрел противопоказан пациентам, перенесшим внутривentricularное кровоизлияние, или ишемический инсульт, или транзиторную ишемическую атаку, а также не рекомендуется пациентам 75 лет и старше и с низкой массой тела (<60 кг).

Клопидогрел (НД 600 мг, ПД 75 мг) в дополнение к АСК рекомендован пациентам с ОКС и ЧКВ, которым противопоказаны тикагрелол или прасутрел, включая пациентов с предшествующим внутривentricularным кро-

вотечением (*доказанность: класс I, уровень A*). Применение клопидогрела (в НД 300 мг для пациентов 75 лет и моложе и далее в ПД 75 мг/сут, а для пациентов старше 75 лет сразу в дозе 75 мг/сут) в дополнение к АСК рекомендовано пациентам с ИМпST, которым проводилась тромболитическая терапия (*доказанность: класс I, уровень A*).

У пациентов со стабильной стенокардией можно рассмотреть возможность предварительной терапии клопидогрелом, если высока вероятность выполнения ЧКВ (*доказанность: класс IIb, уровень C*). Клопидогрел (НД 600 мг, ПД 75 мг) в дополнение к АСК рекомендован пациентам со стабильной ИБС, которым выполнено ЧКВ, включая пациентов с предшествующим внутривentricularным кровотечением или имеющих показания к оральным антикоагулянтам (*доказанность: класс I, уровень A*).

Пациентам со стабильной ИБС, перенесшим ЧКВ, в дополнение к АСК можно рассмотреть возможность назначения тикагрелора или прасутрела вместо клопидогрела, принимая во внимание риски развития ишемии (например, высокие баллы по SYNTAX, предшествующий тромбоз стента, локализация и число имплантированных стентов) или кровотечений (например, в соответствии со шкалой PRECISE-DAPT); *доказанность: класс IIb, уровень C*.

Рекомендации по переключению между пероральными ингибиторами P2Y₁₂

Пациентам с ОКС, ранее получавшим клопидогрел, сразу после поступления в стационар рекомендован перевод на терапию тикагрелором с назначения НД 180 мг независимо от времени и начальной дозы клопидогрела при отсутствии противопоказаний к тикагрелору (*доказанность: класс I, уровень B*). В случае развития нежелательных эффектов/непереносимости может быть рассмотрено дополнительное переключение между ингибиторами P2Y₁₂ в соответствии с предложенными алгоритмами переключения между пероральными ингибиторами P2Y₁₂ при острых состояниях (рис. 2) и хронических (рис. 3).



Рекомендации по длительности ДАТ у пациентов с ИБС разных групп

Длительность ДАТ должна определяться индивидуальными рисками ишемических событий и кровотечений, а не типом имплантируемого стента (табл. 3).

Пациенты с ОКС, подвергнутые ЧКВ. У пациентов с ОКС, перенесших ЧКВ, ДАТ (АСК + ингибитор P2Y₁₂) по умолчанию должна составлять 12 мес, независимо от метода реваскуляризации (консервативное лечение, ЧКВ или КШ), при отсутствии противопоказаний в виде высокого риска кровотечений (*доказанность: класс I, уровень A*). У пациентов с ОКС, перенесших стентирование и имеющих высокий риск кровотечений (сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25), следует рассмотреть отмену препарата после 6 мес ДАТ (*доказанность: класс IIa, уровень B*).

У больных с ОКС с имплантацией биодеградируемых стентов (scaffold) прием ДАТ следует рекомендовать в течение по крайней мере 12 мес, но при условии ее хорошей переносимости и отсутствии геморрагических осложнений (*доказанность: класс IIa, уровень C*). У пациентов с ОКС независимо от типа имплантируемого стента ДАТ при хорошей переносимости и отсутствии геморрагических осложнений можно продолжать более 12 мес (*доказанность: класс IIb, уровень A*). У пациентов с ИМ и высоким ишемическим риском (≥ 50 лет и один из следующих дополнительных факторов: возраст старше 65 лет, сахарный диабет, требующий медикаментозного лечения, предшествующий ИМ, многососудистое поражение, хроническая почечная недостаточность и клиренс креатинина ниже 60 мл/мин) терапия тикагрелором в дозе 60 мг 2 раза в сутки (в сочетании с АСК) и продолжительностью более 12 мес является предпочтительней, чем ДАТ, включающая клопидогрел или прасургрел (*доказанность: класс IIb, уровень B*).

Пациенты с ОКС на консервативной терапии. У пациентов с ОКС, получавших только консервативное лечение, следует рекомендовать терапию ингибиторами P2Y₁₂ (тикагрелолом или клопидогрелом) в течение 12 мес (*доказанность: класс I, уровень A*). При высоком риске кровотечений (сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25) следует рассмотреть возможность проведения ДАТ по крайней мере в течение 1 мес (*доказанность: класс IIa, уровень C*). У пациентов с предшествующим ИМ в анамнезе и высоким ишемическим риском на фоне консервативной тера-

пии при хорошей переносимости ДАТ и отсутствии геморрагических осложнений длительность терапии тикагрелолом (60 мг 2 раза в день) в добавлении к АСК можно продолжить более 12 мес, вплоть до 36 мес (*доказанность: класс IIb, уровень B*).

Пациенты, перенесшие КШ. Пациентам с ОКС (ОКСбпST и ИМпST), которым проводится с ОКС (ОКСбпST и ИМпST), которым проводится терапия, не требуется прием оральных антикоагулянтов, рекомендуется после проведения операции возобновить терапию ингибиторами P2Y₁₂, как только это будет считаться безопасным, и продолжить ДАТ до 12 мес (*доказанность: класс I, уровень C*). У пациентов после КШ, ранее перенесших ИМ и имеющих высокий риск тяжелых кровотечений (сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25), следует рассмотреть возможность прекращения приема ингибитора P2Y₁₂ после 6 мес терапии (*доказанность: класс IIa, уровень C*).

Пациентам, получавшим ДАТ после стентирования, которым потребовалась операция КШ, рекомендуется возобновить терапию ингибиторами P2Y₁₂ после проведения операции и продолжить до рекомендуемого срока (*доказанность: класс IIa, уровень C*).

У пациентов с ИМ и КШ в анамнезе и высоким прогностическим риском ишемических событий при хорошей переносимости ДАТ и отсутствии геморрагических осложнений можно рассмотреть возможность продолжения ДАТ более 12 мес, вплоть до 36 мес (*доказанность: класс IIa, уровень C*).

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать ДАТ пациентам со стабильной ИБС, у которых выполнено КШ.

Стабильная ИБС. У пациентов со стабильной ИБС, перенесших ЧКВ, ДАТ, состоящая из АСК и клопидогрела, как правило, рекомендуется сроком до 6 мес, независимо от типа стента (*доказанность: класс I, уровень A*). Для пациентов с высоким риском кровотечений (сумма баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥ 25) следует рассмотреть назначение ДАТ на 3 мес (*доказанность: класс IIa, уровень B*). Если 3-месячная ДАТ вызывает опасения с позиции безопасности, то рассмотреть проведение ДАТ в течение 1 мес (*доказанность: класс IIb, уровень C*).

Если пациент со стабильной ИБС получает лечение с использованием баллона с ЛП, то следует рассмотреть проведение ДАТ в течение 6 мес (*доказанность: класс IIa, уровень B*). У пациентов со стабильной стенокардией, которым установлены биодеградирующие стенты, следует рассмотреть прием ДАТ

по крайней мере в течение 12 мес (*доказанность: класс IIa, уровень C*).

Пациентам со стабильной ИБС при хорошей переносимости ДАТ (без геморрагических осложнений) и низким риске кровотечения, но с высоким атеротромботическим риском можно рассмотреть продолжение ДАТ свыше 6 мес, но не более 30 мес (*доказанность: класс IIIb, уровень C*).

Рекомендации по тройной антитромботической терапии

Совместное применение ДАТ и орального антикоагулянта повышает риск кровотечений в 2–3 раза. Длительность тройной терапии должна быть ограничена 6 мес или она должна быть отменена после выписки из стационара в зависимости от ишемического и геморрагического рисков. Из группы ингибиторов P2Y₁₂ препаратом выбора в составе тройной антитромботической терапии является клопидогрел.

Приверженность антиагрегационной терапии

По разным данным, от 10 до 20% пациентов после перенесенного ИМ прекращают прием АСК в период от 1 до 3 лет [39–41]. У пациентов с другими ССЗ отказ от приема АСК составляет до 30%, а у 50% фиксируется плохая приверженность терапии [42]. В шведское когортное исследование из шведского национального регистра в период 2005–2009 гг. были включены 601 527 пациентов старше 40 лет, принимавших низкую дозу АСК для первичной и вторичной профилактики с высокой ($\geq 80\%$) годичной приверженностью терапии [43]. В среднем за 3 года наблюдения было зафиксировано 62 690 развития ССО. Пациенты, прекратившие прием АСК, имели высокую частоту развития ССО против продолжавших ее принимать (ОР 1,37; 95% ДИ 1,34–1,41), соответственно, дополнительные сердечно-сосудистые события были в течение 1 года у 1 из каждых 74 пациентов, прекративших прием АСК. Причем риск развития ССО увеличился быстро после прекращения приема АСК.

Итак, в рамках длительного наблюдения было убедительно показано, что прекращение приема низких доз АСК при отсутствии хирургических операций или кровотечений связано с более чем 30% увеличением риска развития ССО.

Важность приверженности продолжительной ДАТ хорошо была продемонстрирована в регистре PARIS (Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients), в который были включены 5018 пациентов после успешного ЧКВ (планового и после ОКС) в 15 центрах США и Европы [44]. Авторы выделили 3 вида прекращения ДАТ:

- 1) плановое по решению врача (discontinuation);
- 2) прерывание (interruption) на срок не более 14 дней, например для выполнения хирургической операции;
- 3) «обрывание» (disruption), т.е. полное прекращение ДАТ из-за низкой приверженности, кровотечения или по другой причине.

За 2 года наблюдения 40,8% пациентов планово прекратили ДАТ, 14,4% – прерывали ДАТ на короткое время, а 10,5% – «оборвали» ДАТ. Результаты регистра PARIS показали, что преждевременное «обрывание» ДАТ связано с достоверно большим риском развития суммы неблагоприятных событий: ССС, тромбоз стента, новый ИМ, срочная реваскуляризация миокарда (ОР 1,50, 95% ДИ 1,14–1,97; $p=0,004$). «Обрывание» ДАТ, особенно в первые 7 дней после ЧКВ, уве-

личивало риск ССО в 7 раз (ОР 7,04, 95% ДИ 3,31–4,95; $p<0,001$). Преждевременное «обрывание» ДАТ также было связано с достоверно более высоким риском развития нового ИМ (ОР 2,95, 95% ДИ 1,99–4,38; $p<0,001$).

Итак, ясно, что преждевременное прекращение ДАТ влечет за собой высокий риск развития неблагоприятных событий и сопряжено с плохим прогнозом. Каковы же причины раннего прекращения ДАТ? Например, в регистре PARIS примерно в 1/3 случаев причиной раннего прекращения ДАТ было кровотечение. В 2/3 случаев выявлялась низкая приверженность пациентов лечению.

Собственное исследование (первые результаты)

В ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России была выполнена работа по апробации модели однократного группового реабилитационного консультирования и анализу ее эффективности в изменении знаний пациента о болезни, динамике поведенческих ФР и уровне самоконтроля клинического состояния при годичном наблюдении за пациентами.

Характеристика пациентов. В исследование были включены 70 пациентов с ИБС (средний возраст $60, \pm 11,5$ года), из них 39 мужчин (средний возраст $60,8 \pm 12,8$ года) и 31 женщина (средний возраст $59,2 \pm 9,8$ года). Все пациенты имели высшее или среднее образование. Артериальной гипертензией страдали 82% пациентов, курили в настоящий момент – 18%, перенесли ИМ – 34%, КШ и ЧКВ – 42%. У 20% пациентов выявлялся сахарный диабет типа 2.

Материал и методы. В рамках исследования проводилось анкетирование пациентов по специально разработанным опросникам. Пациенты заполняли анкеты: «Представление о болезни», «Понимание медицинских терминов», «Приверженность терапии». Однократное групповое реабилитационное консультирование проводилось в период пребывания пациента в клинике ФГБУ «НМИЦ ПМ» и включало в себя: две лекции по ФР и этиологии болезни, одну лекцию по приверженности терапии, беседу клинического психолога по формированию навыков самопомощи и преодоления переживаний (стресса), а также практическое занятие по вопросам физической активности с обучением принципам ее повышения в ежедневной жизни. Пациентам также выдавался наглядный материал по основным ФР и правильному образу жизни. Через 1 год проводился телефонный опрос пациентов с целью оценки их состояния, знания и контроля ФР, приверженности терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Excel. Данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и среднего квадратичного отклонения (SD).

Результаты. Исходно 82% пациентов знали уровень своего артериального давления: в среднем по группе систолическое – $135,7 \pm 19,1$ мм рт. ст. и диастолическое – $82,7 \pm 11,6$ мм рт. ст. Только 34% пациентов знали уровень своего холестерина (ХС), в целом по группе общий ХС был $5,1 \pm 1,3$ ммоль/л и ХС липопротеидов низкой плотности – $3,3 \pm 1,0$ ммоль/л, что существенно превышало рекомендуемые целевые уровни. Только 64% пациентов знали, что лекарства при ИБС следует принимать длительно, из данных пациентов к необходимости длительно принимать препараты положительно относились 58%, а отрицательно – 42%. Название принимаемых препаратов помнили только 68% пациентов.

За период пребывания в клинике пациентам производилась коррекция медикаментозной терапии: были назначены адекватные дозы статинов (аторвастатин в дозе 40–80 мг), антиагрегант в виде кишечнорастворимой формы АСК (Тромбо АСС) в дозе 100 мг/сут, антигипертензивные и антиишемические препараты. Через 12 мес самочувствие улучшилось у 64% пациентов, при этом регулярно соблюдали рекомендуемую диету 60% (20% делали это эпизодически), все пациенты контролировали уровни артериального давления и ХС. Число пациентов, регулярно принимающих назначенные врачом препараты, выросло до 82%, а с низкой приверженностью терапии – сократилось до 12%. Однако следует заметить, что статины и АСК (Тромбо АСС) в назначенных дозах регулярно принимали все пациенты, важно, что переносимость этих классов препаратов была хорошая.

В рамках выполненного исследования посредством специальных анкет было выявлено плохое понимание пациентами базовых медицинских терминов, которые часто используют врачи [45, 46]. Установлено, что врач и пациент разговаривают на разных языках, что является серьезным барьером в правильном отношении пациента к своей болезни и процессам, происходящим при ней. В конечном итоге это выражается в низкой приверженности лечению, самовольном назначении или отмене тех или иных лекарственных препаратов. Разработанная и апробированная новая технология однократного группового реабилитационного консультирования в определенной степени решает проблемы информированности пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и может применяться в рамках реабилитационно-профилактических программ.

Заключение

Итак, достижение высокой приверженности приему низкой дозы АСК в отсутствие противопоказаний (хирургических операций, кровотечений) – это важнейшая современная стратегическая задача. Ключевой стратегией также является и повышение приверженности ДАТ у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (после ОКС, ИМ, ЧКВ, КШ). Необходимо сделать все возможное, чтобы прием ДАТ пациентами был продолжен рекомендуемое время. При этом врачи должны не только понимать пользу от назначения ДАТ и знать о возможных геморрагических рисках, но и уметь их правильно оценивать.

Литература/References

1. Organização Mundial da Saúde (OMS). [citado 2012 abril 10]. Disponível em: <http://www.wbo.int>.
2. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44 (2 Suppl. 1): S5–S12.
3. Blatt DL, Steg PG, Obman EM et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180–9.
4. Garg VP, Halperin JL. Novel Antiplatelet and Anticoagulant Agents in the Cardiac Care Unit. *Cardiol Clin* 2013; 31: 533–44.
5. Weiss HJ, Aledort LM. Impaired platelet/connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion. *Lancet* 1967; 2: 495–7.
6. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drug. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 232–5.
7. Smith JH, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 235–7.
8. Patrono C, Ciabattoni G, Patrignani P et al. Clinical pharmacology of platelet cyclooxygenase inhibition. *Circulation* 1985; 72: 1177–84.
9. Cleland JGF. Fspirin. In D.L.Mann. *Heart Failure* 2004, Elsevier Inc.; p. 660–9.
10. Grosser N, Schröder H. Aspirin Protects Endothelial Cells From Oxidant Damage Via the Nitric Oxide-cGMP Pathway. *Arterios Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1345–8.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
12. 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). *Eur Heart J* 2017; 00: 1–66. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393
13. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
14. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2i: 349–60.
15. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: 1 Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
16. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet. *Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ* 2002; 324: 71–86.
17. Deja MA, Kargul T, Domaradzki W et al. Effects of preoperative aspirin in coronary artery bypass grafting: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144: 204–9.
18. Cao L, Young N, Liu H et al. Preoperative aspirin use and outcomes in cardiac surgery patients. *Ann Surg* 2012; 255: 399–404.
19. Бокерия ЛА, Аронов ДМ. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *Кардиосомастика*. 2016; 7 (3–4): 5–71. / Bokeriya LA, Aronov D.M. et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016; 7 (3–4): 5–71. [in Russian]
20. Sousa-Uva M, Storey R, Huber K et al, on behalf of ESC Working Group on Cardiovascular Surgery and ESC Working Group on Thrombosis Expert position paper on the management of antiplatelet therapy in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2014; 35: 1510–4. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu158
21. Fabricius AM, Gerber W, Hanke M et al. Early angiographic control of perioperative ischemia after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19: 853–8.
22. Puskas JD, Williams WH, Maboney EM et al. Off-pump conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc* 2004; 291: 1841–9.
23. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: S715–S20.
24. Kulik A, Ruel M, Jneid H et al, on behalf of the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Se-

- condary prevention after coronary artery bypass graft surgery: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131 (10): 927–64. DOI: 10.1161/CIR.000000000000000182
25. Bednar F, Tencer T, Plasil P et al. Evaluation of aspirin's effect on platelet function early after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: 575–80. DOI: 10.1053/jjvca.2011.12.004
 26. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002; 347: 1309–17.
 27. Mehta RH, Sheng S, O'Brien SM et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery: incidence, risk factors, time trends, and outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 583–90.
 28. Sharma GV, Khuri SF, Josa M et al. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency. *Circulation* 1983; 68: II218–21.
 29. Рафальский В.В., Крикова А.В., Павлюченкова Н.А. Низкодозовый аспирин: разнообразие лекарственных форм. Кардиоваск. профилактика и терапия. 2017; 16 (4): 68–75. / Rafal'skii V.V., Krikova A.V., Pavliuchenkova N.A. Nizkodozovyi aspirin: raznoobrazie lekarstvennykh form. *Kardiovask. profilaktika i terapiia*. 2017; 16 (4): 68–75. [in Russian]
 30. Рафальский В.В., Крикова А.В. Клиническая фармакология ацетилсалициловой кислоты и особенно лекарственных форм – ключ к эффективному и безопасному применению для профилактики тромбозов. *Мед. совет.* 2016; 5: 26–33. / Rafal'skii V.V., Krikova A.V. *Klinicheskaiia farmakologiia atsetilsalitsilovoi kisloty i osobenno lekarstvennykh form – kluch k effektivnomu i bezopasnomu primeneniiu dlia profilaktiki trombozov*. *Med. sovet.* 2016; 5: 26–33. [in Russian]
 31. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 563–71.
 32. Nakatani D, Sakata Y, Suna S et al, Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Investigators. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. *Circ J* 2013; 77 (2): 439–46.
 33. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al, PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364 (3): 226–35.
 34. Population Division. Department of Economic and Social Affairs. United Nations. Revision of World Population Prospects. <https://esa.un.org/unpd/wpp/>
 35. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–9.
 36. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2017; 0: 1–48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419
 37. Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ et al, DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016; 315: 1735–49.
 38. Costa F, van Klaveren D, James S et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet* 2017; 389: 1025–34.
 39. Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG et al. Adherence to evidence based therapies after discharge for acute coronary syndromes: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med* 2004; 117: 73–81. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.12.041
 40. Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1792–7. DOI: 10.1345/aph.1G249
 41. Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle B et al. Long-term adherence with cardiovascular drug regimens. *Am Heart J* 2006; 151: 185–91.
 42. Herlitz J, Tyth PP, Naesdal J. Low-dose aspirin therapy for cardiovascular prevention: quantification and consequences of poor compliance or discontinuation. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10: 125–41. DOI: 10.2165/11318440-000000000-00000
 43. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. A Swedish Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Circulation* 2017; 136: 1183–92. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028321
 44. Mehran R, Baber U, Steg PG et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61720-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1)
 45. Бубнова М.Г., Холмогорова Г.Т., Худяков М.Б. и др. Как больные с сердечно-сосудистыми заболеваниями понимают некоторые медицинские термины? Профилактическая мед. 2016; 2: 36–42. / Bubnova M.G., Kholmogorova G.T., Khudiakov M.B. i dr. *Kak bol'nye s serdechno-sosudistyimi zabollevaniami ponimaiut nekotorye meditsinskie terminy?* *Profilakticheskaiia med.* 2016; 2: 36–42. [in Russian]
 46. Бубнова М.Г. Понимание некоторых медицинских терминов мужчинами и женщинами с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Проблемы женского здоровья. 2016; 3: 5–11. / Bubnova M.G. *Ponimanie nekotorykh meditsinskikh terminov muzhchinami i zhenshinami s serdechno-sosudistyimi zabollevaniami. Problemy zhenskogo zdorov'ia*. 2016; 3: 5–11. [in Russian]

Сведения об авторах

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лаб. профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ НМИЦ ПМ. E-mail: mbubnova@gnicpm.ru

Михин Вадим Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО КГМУ

Липотоксическое поражение миокарда при ожирении

О.В.Гриценко^{1,2}, Г.А.Чумакова^{2,3}, С.А.Ельчанинова³, Н.Г.Веселовская^{1,2}, И.В.Шевляков¹,
О.А.Калугина¹

¹КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». 656055, Россия, Барнаул, ул. Малахова, д. 46;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бул., д. 6;

³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

✉ g.a.chumakova@mail.ru

В статье рассматриваются основные механизмы развития липотоксического поражения миокарда и особенности морфологических и структурных изменений сердца при ожирении.

Ключевые слова: липотоксичность, липотоксическая кардиомиопатия, ожирение.

Для цитирования: Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Ельчанинова С.А и др. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 36–40.

Lipotoxicity damage of myocardium in obesity

O.V.Gritsenko^{1,2}, G.A.Chumakova^{2,3}, S.A.Elchaninova³, N.G.Veselovskaya^{1,2}, I.V.Shevlyakov¹, O.A.Kalugina¹

¹Altay Regional Cardiologial Dispensary. 656055, Russian Federation, Barnaul, ul. Malakhova, d. 46;

²Science Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6;

³Altay State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 656038, Russian Federation, Barnaul, pr-t Lenina, d. 40

✉ g.a.chumakova@mail.ru

In this article discusses the main mechanisms of development lipolitic damage of myocardial and morphological and structural changes of the heart in obesity.

Key words: lipotoxicity, lipotoxicity cardiomyopathy, obesity.

For citation: Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Elchaninova S.A. et al. Lipotoxicity damage of myocardium in obesity. Cardiosomatics. 2017; 8 (4): 36–40.

Связь между ожирением и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний доказана во многих эпидемиологических исследованиях [1]. При ожирении выявляются различные метаболические нарушения, в том числе гипертриглицеридемия с накоплением в плазме крови циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК), уровень которых коррелирует с липотоксическим поражением разных органов и тканей (печень, β -клетки поджелудочной железы, сердце). Показана взаимосвязь ожирения со структурными и функциональными изменениями сердца, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), сократительную дисфункцию, апоптоз, фиброз кардиомиоцитов. Уровень триглицеридов (ТГ) положительно коррелирует с индексом массы тела и массой левого желудочка (ЛЖ) и отрицательно – с его систолической функцией. Несколько механизмов было предложено для объяснения липотоксического эффекта, главными участниками которого считаются СЖК, активные формы кислорода, оксид азота (NO), церамиды, фосфотидилинозитол-3-киназа, лиганды ядерных рецепторов PPAR, лептин и другие адипокины [2]. Некоторые из этих механизмов будут рассмотрены в данной статье.

Молекулярные механизмы липотоксического поражения кардиомиоцитов

За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотокси-

ческого поражения миокарда при ожирении, при котором изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние [3, 4].

Липотоксическое поражение миокарда является результатом токсического метаболического сдвига, при котором происходят значительное потребление и окисление жирных кислот (ЖК) и снижение окисления глюкозы с избыточным накоплением так называемых токсичных липидов – ацилкоэнзима А (ацил-КоА), диацилглицерола и церамида, которые приводят к изменению инсулинового внутриклеточного сигнального каскада, стрессу эндоплазматического ретикула (ЭР), активации протеинкиназы С, модуляции PPARs, высвобождению цитохрома С из митохондрий и, как следствие, запуску процессов апоптоза [5]. Кроме того, у пациентов с ожирением наблюдается снижение уровня адипонектина, обладающего кардиопротективными, противовоспалительными, антиапоптозными и антиоксидантными свойствами, что может приводить к развитию липотоксичности и повреждению миокарда [6].

Накопление токсических липидов может привести к липотоксическому поражению, клеточной дисфункции и нарушению метаболизма в периферических органах, таких как печень, мышцы, поджелудочная железа и сердце. Основные механизмы липотоксичности заключаются в усилении липолиза, адипогенеза и развития инсулинорезистентности (ИР) жировой ткани [7].

Токсическое действие ЖК. В норме основным энергетическим субстратом для сердца являются ЖК, которые обеспечивают до 70% энергетических затрат миокарда. Источником ЖК для сердца являются липолиз в жировой ткани и гидролиз ТГ липопротеинов. В адипоцитах ТГ гидролизуются с образованием СЖК плазмы крови при участии внутриклеточных ферментов гормончувствительной липазы и жировой триглицеридлипазы. Гидролиз ТГ с последующим поступлением ЖК в кардиомиоцитах опосредуется эндотелиальной липопротеинлипазой. Поступившие в кардиомиоциты ЖК эстерифицируются коэнзимом А при участии фермента ацил-КоА-синтазы, а затем подвергаются β-окислению. Процессы окисления ЖК регулируются множеством факторов [5].

С другой стороны, предпочтительным энергетическим субстратом в миокарде в патологических ситуациях (ишемия, гипертрофия миокарда) является глюкоза. Переключение метаболизма кардиомиоцитов на использование глюкозы для получения энергии в условиях гипоксии рассматривается как адаптивный процесс, поскольку сопровождается снижением потребления кислорода при образовании аденозинтрифосфата. При этом, однако, подавление окисления ЖК может приводить к развитию метаболических условий, неблагоприятных для функционирования кардиомиоцитов и сердца в целом. Это обусловлено тем, что ЖК и их ацил-КоА более интенсивно, чем в норме, включаются в прежде малоактивные процессы синтеза диацилглицерина и церамида [8].

Церамид – липид, состоящий из аминок спирта сфингозина и ЖК, может образовываться в клетках двумя путями:

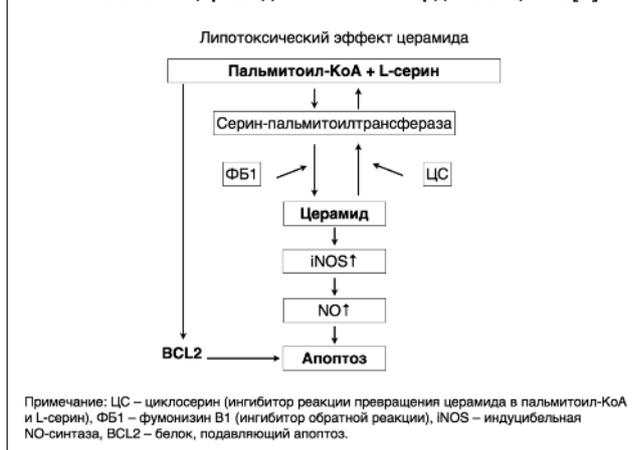
- расщепление мембранного липида сфингомиелина на фосфохолин и церамид под действием фермента сфингомиелиназы;
- синтез из пальмитиновой кислоты, которая вначале эстерифицируется в пальмитоил-КоА, а затем превращается в сфинганин, дигидроцерамид и церамид (рис. 1) [3].

Несмотря на то, что увеличение уровня ТГ коррелирует с уровнем ИР и висцеральным ожирением, генетические эксперименты показали, что ТГ сами по себе являются лишь маркерами общей перегрузки клеток липидами. При этом насыщенные длинноцепочечные ЖК, особенно пальмитиновая кислота, считаются потенциально более мощными факторами липотоксичности, чем ненасыщенные длинноцепочечные ЖК, такие как олеиновая кислота. Накопление в клетке ЖК коррелирует с повышением уровня внутриклеточного церамида, который обладает токсическим действием на кардиомиоциты [9]. Было доказано, что именно церамид, а не ТГ является токсичным и приводит к ухудшению функции сердца [5].

Следует отметить, что благодаря последним достижениям в МРТ-спектроскопии выявлено отложение ТГ в кардиомиоцитах. В одном из исследований этим методом показана связь количества ТГ в миокарде со снижением ударного объема ЛЖ [10]. Повышенное отложение липидов в кардиомиоцитах ассоциировано с сахарным диабетом (СД), ожирением, ИР, нарушением толерантности к глюкозе независимо от концентрации ТГ в крови [11].

Об отсутствии связи гипертриглицеридемии с развитием кардиомиопатии свидетельствуют и данные о генетически обусловленных дефектах транспорта в клетки СЖК. Поглощение клетками СЖК происходит через поверхностные клеточные рецепторы CD36, а

Рис. 1. Влияние церамида на апоптоз кардиомиоцитов [3].



также механизмом безрецепторного транспорта, известного как flip-flop. У мышей с отсутствием рецепторов CD36 (CD36^{-/-}) наблюдалось снижение поглощения СЖК мышцами и кардиомиоцитами. Люди с генетическим дефектом CD36 также имеют дефект поглощения длинноцепочечных ЖК и примерно трехкратное повышение потребления глюкозы. Несмотря на то, что у людей с дефектом рецепторов CD36 имеются выраженная гипертриглицеридемия и ИР, данных о наличии кардиомиопатии у них не выявлено [5].

Липоапоптоз кардиомиоцитов. Одним из главных механизмов развития дисфункции миокарда при ожирении, диабете, старении является апоптоз кардиомиоцитов. Этот процесс ассоциируется с «перегрузкой» кардиомиоцитов липидами, прежде всего насыщенными ЖК, что и способствует инициации каскада апоптоза.

В роли основного индуктора апоптоза в этих условиях рассматривается церамид [5]. Предполагается, что в кардиомиоцитах церамид активирует c-Jun-N-концевую протеинкиназу (JNK), которая через сложный молекулярный каскад, включающий олигомеризацию белка Вах во внешней мембране митохондрий, способствует перемещению кардиолипина к внешней мембране митохондрий. Это повышает проницаемость внешней мембраны митохондрий для одного из основных внутриклеточных индукторов апоптоза – цитохрома С. Высвобождаемый из митохондрий в цитоплазму цитохром С активирует «орудия» апоптоза – ферменты каспазы.

Кроме того, предполагается, что насыщенные ЖК, в частности пальмитиновая кислота, при их избыточном накоплении могут запускать апоптоз кардиомиоцитов вследствие нарушения структуры и функций ЭР [5]. Этот механизм инициируется включением пальмитиновой кислоты в молекулы фосфолипидов и ТГ мембран ЭР. Нарушение структуры этих мембран сопровождается «утечанием» в цитозоль белков ЭР, в том числе белков-шапионов, в норме обеспечивающих восстановление нарушенной конформации многих белков. Накопление вследствие этого в ЭР белков неправильной структуры активируют киназы, локализованные на мембране ЭР. Данный феномен называют «реакцией несвернутых белков», или стрессом ЭР. Киназы ЭР могут активировать сигнальный каскад JNK и митохондриальный путь включения апоптоза.

Липидиндуцированная ИР. В качестве одного из механизмов, приводящих к нарушению сердечной функции, относят наличие ИР у пациентов с ожире-



нием [12]. Существует несколько механизмов, с помощью которых инсулин оказывает кардиопротективное и антиапоптотическое действие: усиливает окисление глюкозы, особенно при ишемии; прямо стимулирует процесс «выживания» клетки через активацию антиапоптотических протеинкиназ В (PKB/Akt); изменяет перфузию сердца путем активации эндотелиальной NO-синтазы.

Инсулин является не только важным регулятором метаболизма субстратов в миокарде, но также оказывает регулирующую эффект на внутриклеточные Ca²⁺-токи и выживание клетки. При нарушении любого из этих путей могут запускаться процессы липотоксического повреждения миокарда и развития кардиомиопатии.

В качестве одного из механизмов ослабления инсулинового внутриклеточного сигнального каскада рассматривается опосредованное церамидом увеличение в клетке протеинфосфатазы-2. Этот фермент инактивирует дефосфорилированием антиапоптотические протеинкиназы В, что способно индуцировать апоптоз [13].

Ослабление эффекта PPARs. Еще одним возможным механизмом развития липотоксичности считают ослабление стимулирующего эффекта PPARs на процесс окисления ЖК в клетке. Семейство PPARs включает 3 типа рецепторов: PPAR-α, PPAR-β/δ (PPAR-β) и PPAR-γ. Показано, что PPAR-α и PPAR-γ опосредуют активацию процессов окисления ЖК в сердце и скелетных мышцах, PPAR-β – в сердце. Кроме того, PPAR-γ участвуют в стимуляции липогенеза в жировой ткани [14]. Опосредованное этими рецепторами окисление ЖК в сердце и других тканях обусловлено активацией в миоцитах пероксисомальных и митохондриальных ферментов – ацил-КоА-оксидаза и карнитин-пальмитоилтрансфераза I. Показано, что при сердечной недостаточности, инфаркте миокарда, гипоксии, при действии на клетки провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1β, 6, а также активных форм кислорода, экспрессия PPAR-α снижается [5].

Окислительный стресс. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что выраженность окислительного стресса коррелирует с липидной перегрузкой и апоптозом клеток. Несмотря на то, что во многих исследованиях обсуждается важная роль окислительного стресса в развитии кардиомиопатии, механизмы усиления генерации активных форм кислорода в кардиомиоцитах при ожирении до конца не изучены.

Таким образом, патофизиологические механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении включают возрастание концентрации СЖК и ТГ

в плазме крови на фоне повышенного потребления жиров, усиления синтеза ТГ в печени и липолиза в адипоцитах, дисбаланса в продукции адипокинов. Данные нарушения проводят к избыточному накоплению и одновременно снижению окисления ЖК в кардиомиоцитах с усилением продукции токсических липидов и усилению окислительного стресса, стеатозу сердца. Это, в свою очередь, ведет к дисфункции митохондрий, ЭР и, как следствие, апоптозу. С апоптозом кардиомиоцитов, а также с нарушениями энергопродукции в этих клетках вследствие стеатоза сердца в настоящее время связывают развитие сократительной дисфункции миокарда при ожирении и ИР (рис. 2) [2].

Морфологическая характеристика липотоксического поражения миокарда

Липотоксическая кардиомиопатия характеризуется развитием диффузного интерстициального и периваскулярного фиброза. Regan и соавт. (1977 г.) выявили значительное накопление коллагена вокруг интрамуральных сосудов и между миофибриллами в сердце при биопсии у пациентов с СД и ожирением. Кроме того, значительное количество коллагена типа III, но не типа I или IV, было обнаружено у пациентов с СД типа 2 при эндомикардиальной биопсии без анамнеза кардиоваскулярной патологии и артериальной гипертензии (АГ) [15]. СД типа 2, который часто ассоциирован с ожирением, приводит к липотоксическому поражению миокарда, что ведет к гибели кардиомиоцитов и развитию сердечной дисфункции [2].

Фиброз миокарда приводит к нарушениям диастолической и систолической функции и связан с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Магнитно-резонансная томография сердца может однозначно характеризовать степень замены фиброзом миокарда и может иметь как диагностическое, так и прогностическое значение при различных кардиомиопатиях [16].

Патофизиологические механизмы, приводящие к формированию фиброза, различны. Иногда формирование фиброза происходит быстро, как при инфаркте миокарда, в других случаях он имеет прогредиентное течение и является потенциально обратимым, как, например, при гипертонической болезни [16]. Фиброз миокарда, как показано в исследованиях на животных, приводит к увеличению жесткости стенок желудочков, аномальному ремоделированию сердца и ухудшению систолы желудочков. В клинических исследованиях было показано, что фиброз может быть независимым прогностическим фактором неблагоприятных сердечных событий [17].

Активация и накопление фибробластов занимают центральное место в развитии фиброза за счет увеличения выработки коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса под воздействием разных факторов (альдостерона, ангиотензина II, провоспалительных цитокинов).

Интерстициальный фиброз является маркером тяжести заболевания и может предшествовать формированию необратимого фиброза, как это было показано при гипертонической кардиомиопатии (рис. 3) [16, 18]. Он может быть обратимым под действием специфической терапии [19]. Поэтому клинический интерес представляют выявление предикторов и маркеров фиброза и его динамическая оценка при ведении пациентов с ожирением, АГ, СД, первичной дилатационной кардиомиопатией и пороками сердца.

Структурное ремоделирование сердца при липотоксическом поражении

В ряде исследований было показано, что уже на ранних стадиях липотоксической кардиомиопатии обычно развиваются структурные и функциональные нарушения сердца. Раннее выявление таких нарушений может иметь важное значение в формировании терапевтической стратегии и мониторинге эффективности лечения кардиомиопатии [15]. Ожирение является мощным стимулом для увеличения левого предсердия (ЛП) и ЛЖ, что подтверждают многочисленные эпидемиологические исследования, причем ожирение является предиктором развития эксцентрического типа ГЛЖ, однако у пациентов с АГ и ожирением почти в 2 раза чаще встречается концентрический тип ГЛЖ по сравнению с пациентами с АГ и нормальной массой тела [3].

Увеличение массы миокарда ЛЖ является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности и может вносить вклад в снижение сократительной функции миокарда. K.Eguchi и соавт. [20] описали значимую взаимосвязь между диабетом, центральным ожирением и риском развития ГЛЖ. Кроме того, ожирение способствует формированию концентрического типа ГЛЖ независимо от наличия АГ [21].

Появляется все больше данных о том, что цитокины, продуцируемые жировой тканью, участвуют в развитии ГЛЖ. Например, выявлена взаимосвязь между лептином и ГЛЖ. Механизм, посредством которого лептин способствует развитию гипертрофии, до конца не изучен, но полагают, что он может включать генерацию активных форм кислорода. Подобно лептину резистин – один из адипокинов, который высвобождается из макрофагов, способен индуцировать гипертрофию *in vitro* через нарушение инсулинового внутриклеточного сигнального каскада [22]. Эпидемиологические исследования показали, что существует корреляционная связь между циркулирующим провоспалительным цитокином интерлейкином-6 и риском развития диабетической (липотоксической) кардиомиопатии [23]. Гиперинсулинемия и ИР также имеют корреляционную взаимосвязь с увеличением массы ЛЖ, в том числе за счет ассоциации между ГЛЖ и ожирением.

Липотоксическое поражение характеризуется ранним развитием диастолической дисфункции (ДД), которая может предшествовать развитию систолической дисфункции. Использование потокового и тканевого доплеровского методов в эхокардиографии показывает высокую распространенность ДД (40–75%) у больных СД типов 1 и 2 без других сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Также у моделей животных с СД типа 2 были выявлены признаки ДД – E/E' и E/A отношения, где E и A – пиковые скорости раннего и позднего наполнения желудочка соответственно – были нарушены [24]. Также признаки ДД были выявлены у моделей животных с СД типа 2, таких как *ob/ob*, *db/db* мышей и ZDF крыс. У данных моделей животных определяются ожирение, ИР, гипергликемия, а также отсутствуют признаки атеросклероза [25].

Таким образом, при ожирении существенно возрастает риск развития липотоксического поражения миокарда. Причиной дисфункции миокарда является апоптоз, индуцированный ожирением на фоне нарушений липидного обмена, «перегрузки» кардиомиоцитов липидами, которые способствуют инициации каскада апоптоза. Следствием липотоксического по-

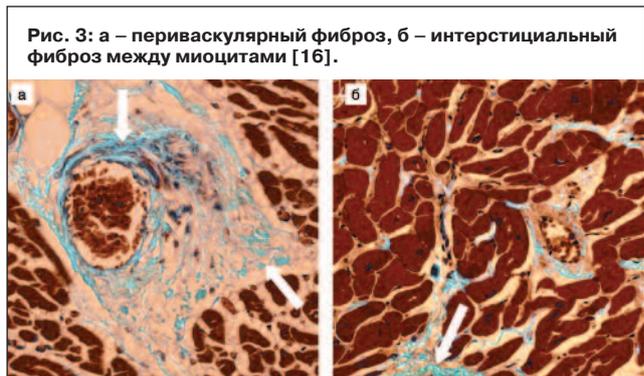


Рис. 3: а – периваскулярный фиброз, б – интерстициальный фиброз между миоцитами [16].

ражения миокарда является развитие его фиброза, что в первую очередь характеризуется появлением ДД и формированием сердечной недостаточности.

Поражение миокарда у пациентов с эпикардиальным ожирением

Почти 90% жировой ткани представлено подкожным жиром, располагающимся в основном на животе, бедрах и ягодицах. Висцеральная жировая ткань находится в эктопических жировых депо, в том числе эпикардиальном. Именно висцеральная жировая ткань продуцирует провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины-1, 6, 8, фактор некроза опухоли α , адипокины, такие как лептин, резистин, висфатин, а также протективные факторы – адипонектин, оментин и др. [26].

В исследованиях выявлена взаимосвязь степени эпикардиального ожирения с риском развития сердечно-сосудистых осложнений, причем вне зависимости от наличия других факторов риска [27]. Известно, что увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани (тЭЖТ), измеренной при эхокардиографии, ассоциируется с увеличением массы миокарда ЛЖ [28], размерами ЛП, снижением диастолической функции ЛЖ у пациентов с общим ожирением [29].

У пациентов как с ожирением, так и с нормальной массой тела тЭЖТ прямо коррелировала с диаметром правого желудочка в конце диастолы [28], увеличением размеров ЛП, массы ЛЖ, снижением фракции выброса и диастолической функции ЛЖ [30]. У здоровых женщин, средний возраст 31,1±6,7 года, тЭЖТ ≥ 7 мм ассоциировалась с увеличением объема ЛП и индекса массы миокарда ЛЖ [31].

В проведенном нами исследовании [32] было установлено, что у пациентов с общим ожирением и тЭЖТ ≥ 7 мм значения конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, ЛП и правого желудочка были выше, а показатели сократимости ЛЖ – ниже, чем у пациентов с тЭЖТ < 7 мм. Кроме того, была получена связь тЭЖТ с ДД ЛЖ. Выявлено, что в группе с тЭЖТ ≥ 7 мм ДД ЛЖ была диагностирована у 40,8% пациентов, в группе с тЭЖТ < 7 мм – только у 20%. По нашим данным, значение тЭЖТ ≥ 7 мм может служить ориентиром при изучении эпикардиального ожирения как фактора риска липотоксического поражения миокарда, его ремоделирования и нарушения диастолической и систолической функций у пациентов как с общим ожирением, так и без него.

Таким образом, при ожирении риск развития липотоксического поражения миокарда существенно возрастает, особенно при наличии эпикардиального ожирения. Однако механизмы липотоксичности и возможности ее профилактики требуют дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerban JR et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363: 2211–9.
2. Wende AR, Abel ED. Lipotoxicity in the Heart. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801 (3): 311–9.
3. Асташкин ЕИ, Глезер МГ. Липотоксические эффекты в сердце, наблюдаемые при ожирении. Артериальная гипертензия. 2009; 15 (3): 335–41. / Astashkin EI, Glezer MG. Lipotoksicheskie efekty v sredtse, nabliudaemye pri ozhireнии. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2009; 15 (3): 335–41. [in Russian]
4. Ritchie RH. Evidence for a causal role of oxidative stress in the myocardial complications of insulin resistance. *Heart Lung Circ* 2009; 18 (1): 11–8.
5. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac Lipotoxicity: Molecular Pathways and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10 (2): 109–21.
6. Nanayakkara G, Karibaran T, Wang L et al. The cardio-protective signaling and mechanisms of adiponectin. *Am J Cardiovasc Dis* 2012; 2 (4): 253–66.
7. Haffar T, Bérubé-Simard F, Boussette N. Impaired fatty acid oxidation as a cause for lipotoxicity in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468 (1–2): 73–8.
8. Augustus AS, Buchanan J, Park TS et al. Loss of lipoprotein lipase-derived fatty acids leads to increased cardiac glucose metabolism and heart dysfunction. *J Biol Chem* 2006; 281: 8716–23.
9. Drosatos K, Bharadwaj KG, Lymperopoulos A et al. Cardiomyocyte lipids impair beta-adrenergic receptor function via pkc activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 300: E489–499.
10. Gaborti B, Kober F, Jacquier A et al. Assessment of epicardial fat volume and myocardial triglyceride content in severely obese subjects: relationship to metabolic profile, cardiac function and visceral fat. *Int J Obes (Lond)* 2012; 36 (3): 422–30.
11. McGavock JM, Lingway I, Zib I et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2007; 116 (10): 1170–5.
12. Wende AR, Symons JD, Abel ED. Mechanisms of Lipotoxicity in the Cardiovascular System. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14 (6): 517–31.
13. Stratford S, Hoehn KL, Liu F et al. Regulation of insulin action by ceramide: Dual mechanisms linking ceramide accumulation to the inhibition of akt/protein kinase b. *J Biol Chem* 2004; 279: 36608–15.
14. Son NH, Park TS, Yamashita H et al. Cardiomyocyte expression of ppargamma leads to cardiac dysfunction in mice. *J Clin Invest* 2007; 117: 2791–801.
15. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11: 31–9.
16. Newton N, Ying LC, Pierre C et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57 (8): 891–903.
17. Kwon DH, Halley CM, Popovic ZB et al. Gender differences in survival in patients with severe left ventricular dysfunction despite similar extent of myocardial scar measured on cardiac magnetic resonance. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 937–44.
18. Martos R, Baugh J, Ledwidge M et al. Diastolic heart failure: evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007; 115: 888–895.
19. Lopez B, Gonzalez A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 859–67.
20. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008; 101 (12): 1787–91.
21. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH et al. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens* 2008; 21 (10): 1144–51.
22. Kim M, Oh JK, Sakata S et al. Role of resistin in cardiac contractility and hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 45 (2): 270–80.
23. Babrami H, Bluemke DA, Kronmal R et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (18): 1775–83.
24. Brooks BA, Franjic B, Ban CR et al. Diastolic dysfunction and abnormalities of the microcirculation in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (9): 739–46.
25. Hsueh W, Abel ED, Breslow JL et al. Recipes for creating animal models of diabetic cardiovascular disease. *Circ Res* 2007; 100 (10): 1415–27.
26. Greulich S, De Wiza DH, Preilowski S et al. Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function. *J Cell Mol Med* 2011; 15: 2399–410.
27. Huang G, Wang D, Zeb I et al. Intra-thoracic fat, cardiometabolic risk factors, and subclinical cardiovascular disease in healthy, recently menopausal women screened for the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Atherosclerosis* 2012; 221: 198–205.
28. Iacobellis G. Relation of epicardial fat thickness to right ventricular cavity size in obese subjects. *Am J Cardiol* 2009; 104 (11): 601–2. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.07.032.
29. Iacobellis G, Leonetti F, Singh N et al. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 2007; 115 (2): 272–3.
30. Mookadam F, Goel R, Albarthi MS. Epicardial Fat and Its Association with Cardiovascular Risk: A Cross-Sectional Observational Study. *Heart Views* 2010; 11(3): 103–8.
31. Kılıcaslan B, Ozdogan O, Aydin M et al. Increased epicardial fat thickness is associated with cardiac functional changes in healthy women. *J Exp Med* 2012; 228 (2): 119–24.
32. Веселовская НГ, Чумакова ГА, Отт ОВ. и др. Особенности ремоделирования миокарда и его функций у больных с этнокардиальным ожирением. Сердечная недостаточность. 2013; 5 (79): 247–51. / Veselovskaia N.G., Chumakova G.A., Ott O.V. i dr. Osobennosti remodelirovaniia miokarda i ego funktsii u bol'nykh s epikardial'nyim ozhireniem. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 5 (79): 247–51. [in Russian]

Сведения об авторах

Гриценко Олеся Валерьевна – канд. мед. наук, врач-кардиолог КГБУЗ АККД, науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: qritzenko.olesia@mail.ru

Чумакова Галина Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС ФГБОУ ВО АГМУ, вед. науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Ельчанинова Светлана Александровна – д-р биол. наук, проф., зав каф. биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: saelch@mail.ru

Веселовская Надежда Григорьевна – д-р мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием №4 КГБУЗ АККД, ст. науч. сотр. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Шевляков Иван Валерьевич – врач КГБУЗ АККД. E-mail: preobrajensky89@mail.ru

Калугина Ольга Александровна – врач КГБУЗ АККД. E-mail: heartdoc@mail.ru

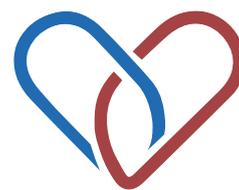
АТТЕНТО

Амлодипин+Олмесартан

НОВАЯ фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект³



РЕКЛАМА

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аттенто® Регистрационный номер: ЛП-003818 от 01.09.2016. Торговое патентованное наименование: Аттенто®. **Международное непатентованное наименование:** амлодипин + олмесартан медоксомил. Таблетки 5 мг + 20 мг, 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаза; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояния после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). **С осторожностью:** стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия, гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; хроническая сердечная недостаточность (XCH) (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; острые формы ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** ежедневно по 1 таблетке препарата Аттенто® при отсутствии адекватного снижения АД на фоне монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином. **Побочное действие:** ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Комбинация амлодипина и олмесартана медоксомила. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль; **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель; **Со стороны органов пищеварения:** диарея, диспепсия, гастроинтестит, боль в животе, тошнота; **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение активности «печеночных» ферментов; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит; **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекции мочевых путей; **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неутраченной локализации; **Со стороны лабораторных показателей:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Амлодипин (монотерапия) **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль, сонливость; **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** «приливы» крови к лицу, ощущение сердцебиения; **Со стороны органов пищеварения:** боль в животе, тошнота; **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** отек в области лодыжек; **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, отеки. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата для медицинского применения Аттенто® ЛП-003818 от 01.09.2016

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

* АД - артериальное давление

RU_Attento_2_2017 Одобрено в печать июнь 2017.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Редкий случай транстиретинового амилоидоза с поражением сердца и распространенными системными проявлениями

С.А.Болдуева^{✉1}, М.В.Самохвалова¹, А.Д.Хомуло¹, В.В.Зайцев², В.А.Маринин¹, С.А.Винничук¹
¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России. 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[✉]svetlanaboldueva@mail.ru

В статье представлено описание редкого клинического случая транстиретинового амилоидоза у молодого пациента, протекающего с нарушениями ритма сердца и бивентрикулярной сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: амилоидоз транстиретиновый, хроническая сердечная недостаточность, периферическая нейропатия.
Для цитирования: Болдуева С.А., Самохвалова М.В., Хомуло А.Д. и др. Редкий случай транстиретинового амилоидоза с поражением сердца и распространенными системными проявлениями. CardioСоматика. 2017; 8 (4): 42–46.

A rare case of transthyretine amyloidosis with heart damage and widespread systemic manifestations

S.A.Boldueva^{✉1}, M.V.Samokhvalova¹, A.D.Khomulo¹, V.V.Zaitsev², V.A.Marinin¹, S.A.Vinnichuk¹
¹I.I.Mechnikov North-West State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41;
²V.A.Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 197341, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akkuratova, d. 2
[✉]svetlanaboldueva@mail.ru

The article describes the rare clinical case of transthyretine amyloidosis in young patient, manifested by heart rhythm disturbances and biventricular heart failure.

Key words: amyloidosis transthyretin, chronic heart failure, peripheral neuropathy.
For citation: Boldueva S.A., Samokhvalova M.V., Khomulo A.D. et al. A rare case of transthyretine amyloidosis with heart damage and widespread systemic manifestations. CardioSomatics. 2017; 8 (4): 42–46.

Введение

Амилоидоз – это заболевание, при котором в органах и тканях происходит отложение амилоида – особого патологического белка фибриллярной структуры. В зависимости от вида белка, формирующего амилоид, выделяют несколько форм заболевания [1]. Сердце наиболее часто поражается при первичном AL-амилоидозе, в этом случае амилоид представлен легкими цепями иммуноглобулинов [2]. Вовлечение сердца в патологический процесс встречается также при транстиретиновом амилоидозе (ТТА), имеющем такие формы, как сенильный кардиальный амилоидоз, системный семейный амилоидоз и др. [3]. При ТТА субстратом для образования амилоида является белок транстиретин, который присутствует в человеческом организме в нормальных условиях и отвечает за транспорт транстиретина в ткани из печени, где он преимущественно образуется. При определенных условиях транстиретин способен к агрегации и образованию нитей амилоида, которые откладываются в органах и тканях, оказывая повреждающее и токсическое действие. Помимо сердца для ТТА характерна прогрессирующая периферическая нейропатия, реже – поражение других органов.

Существуют 2 основные формы ТТА: мутантная форма и «дикий» тип. В настоящее время описано более 60 мутаций транстиретина, которые определяют клиническую картину заболевания [3].

Амилоидная инфильтрация сердца при ТТА приводит к утолщению стенок миокарда, нарушению его расслабления и развитию рестриктивной кардиомиопатии. Клинические проявления характеризуются бивентрикулярной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), нарушениями ритма и проводимости [4].

Амилоидная периферическая нейропатия при ТТА является симметричной, восходящей (аксональный тип) и нередко сочетается с автономной нейропатией, которая протекает с явлениями ортостатической гипотензии и синкопальными состояниями [3].

Прогноз ТТА определяется вовлечением сердца, однако если при AL-амилоидозе медиана выживаемости от начала клинических проявлений ХСН составляет 5–6 мес [5], то при ТТА – 60–75 мес [6, 7]. Важно отметить, что у половины больных с ТТА наблюдается карпальный туннельный синдром, связанный с отложением амилоида в синовиальных оболочках суставов и сухожилиях кистей, причем эти проявления предшествуют развитию амилоидной кардиомиопатии за 8–10 лет [8].

Диагноз ТТА подтверждается с помощью гистологического (окраска биоптата конго красным, тиофлавином) и иммуногистохимического методов. Из неинвазивных методов используются эхокардиография, магнитно-резонансная томография, скинтиграфия миокарда [3].

В последние годы в лечении ТТА появились обнадеживающие результаты, связанные с применением новых фармакологических средств [9–12], а также – трансплантации печени и сердца [13–17]. Ранняя диагностика заболевания и своевременное начатое лечение могут стабилизировать патологический процесс.

Описание клинического случая

Приводим наблюдавшийся в нашей практике случай ТТА с множественными системными поражениями, включая сердце.

Пациент 46 лет поступил в клинику с жалобами на одышку при небольших физических нагрузках (ходьба на расстояние 20–50 м), приступы удушья в покое в горизонтальном положении тела, выраженную общую слабость, быструю утомляемость, периодически появляющиеся геморрагические высыпания вокруг глаз и на теле, особенно в области шеи, неинтенсивный кожный зуд. При опросе по системам и органам удалось выяснить, что по утрам беспокоит кашель с периодическим отхождением вязкой желто-зеленой мокроты в небольшом количестве; отмечает сухость и периодически появляющуюся горечь во рту, изжогу, вздутие живота, склонность к запорам.

Из анамнеза известно, что в течение года отмечалось появление немотивированной слабости, похудел на 10 кг. Полгода назад стал отмечать периодическое появление геморрагических высыпаний на коже лица, шеи, подмышечных впадинах, по поводу чего к врачам не обращался. За 2 мес до настоящей госпитализации появились одышка при физических нагрузках, отеки голеней и стоп. В связи с внезапно развившимся ночью приступом удушья был госпитализирован в больницу по месту жительства, где было выявлено трепетание предсердий (ТП). При обследовании данных за ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь не получено. Была выполнена эхокардиография (ЭхоКГ): аорта на уровне синусов 34 мм, в восходящем отделе 33 мм, межжелудочковая перегородка 16 мм, задняя стенка левого желудочка (ЛЖ) 13 мм, конечно-диастолический объем ЛЖ 36 мл, конечно-систолический объем ЛЖ 18 мл, ударный объем 18 мл, фракция выброса (Симпсон) 50%, объем левого предсердия (ЛП) 68 мл, объем правого предсердия (ПП) 63 мл, митральная недостаточность 2-й степени, трикуспидальная недостаточность 3-й степени. Состояние было расценено как бивентрикулярная ХСН на фоне тахисистолической формы ТП, рекомендовано выполнение радиочастотной абляции (РЧА). После выписки у пациента сохранялись жалобы на одышку при умеренных физических нагрузках, отеки обеих голеней. Для выполнения РЧА пациент был госпитализирован в аритмологическое отделение ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова».

Из анамнеза жизни известно, что курил в течение многих лет, употреблял алкоголь в избыточном количестве, не женат, о заболеваниях ближайших родственников ничего не знает.

При поступлении в клинику по объективным данным состояние пациента расценено как средней степени тяжести. Пациент астенического телосложения, имеет место дефицит массы тела. Кожные покровы с диффузной гиперпигментацией, нормальной влажности, акроцианоз, наблюдаются геморрагические высыпания в области шеи и плечевого пояса, определяются набухшие шейные вены. Пульс 100 ударов в 1 мин, аритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Артериальное давление на обеих

Рис. 1. ЭКГ пациента после РЧА, электроимпульсной терапии. На ЭКГ синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 75 уд/мин.

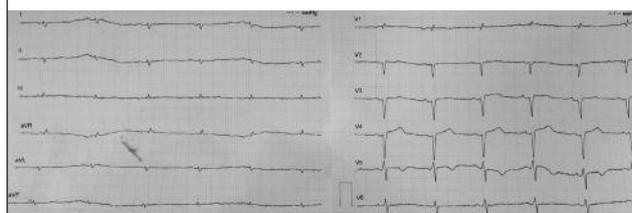
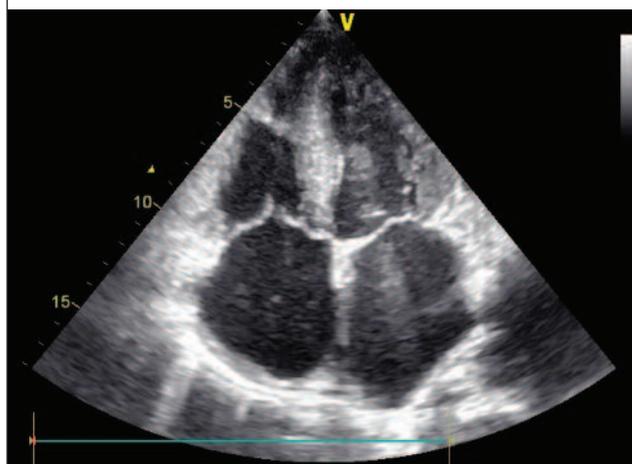


Рис. 2. ЭхоКГ пациента. На представленной эхокардиограмме наблюдаются увеличение обоих предсердий, утолщение миокарда ЛЖ, уменьшенные размеры ЛЖ.



руках 90/60 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, систолический шум над мечевидным отростком. В легких – дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Язык увеличен в объеме, с отпечатками зубов, имеется грязно-желтый налет. Живот увеличен в объеме за счет асцита, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 3 см выступает из-под края реберной дуги, плотная, край острый. Пальпируется нижний полюс селезенки, край плотный, безболезненный. Поколачивание по поясничной области безболезненное, почки не пальпируются.

На электрокардиограмме (ЭКГ), снятой в момент госпитализации: ТП с частотой желудочковых ответов 78 в 1 мин, сниженный вольтаж комплексов QRS во всех отведениях. В анализах крови – гемоглобин (115 г/л), лейкоцитоз ($14,6 \times 10^9$ /л), тромбоциты (264×10^9 /л); гипопротеинемия (54 г/л), повышение печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза 211 Е/л, аспартатаминотрансфераза 149 Е/л), билирубина (20 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (312 Е/л), γ -глутамилтранспептидазы (227 Е/л), протромбинового индекса (44%), креатинина (120 мкмоль/л), мочевины (13 ммоль/л); скорость клубочковой фильтрации (60 мл/мин). В общем анализе мочи: лейкоцитурия (20/мкл), гематурия (56/мкл), протеинурия (1,34 г/л). Суточная потеря белка 3,5 г/сут.

На следующий день после госпитализации выполнена РЧА кавотрикуспидального истмуса, ритм восстановить не удалось. Синусовый ритм восстановлен с помощью электроимпульсной терапии (рис. 1).

На 2-е сутки после оперативного лечения пациент отметил резкое ухудшение самочувствия, выражающееся в нарастании одышки, отеков на фоне выраженной гипотензии, в связи с чем был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Рис. 3. Эндомиокардиальный биоптат, окраска конго красным.

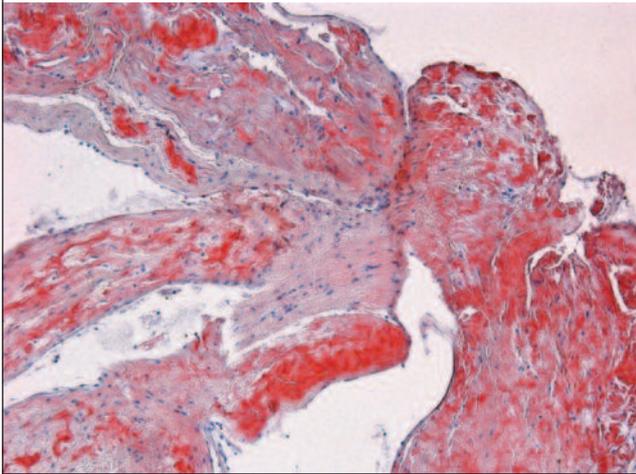
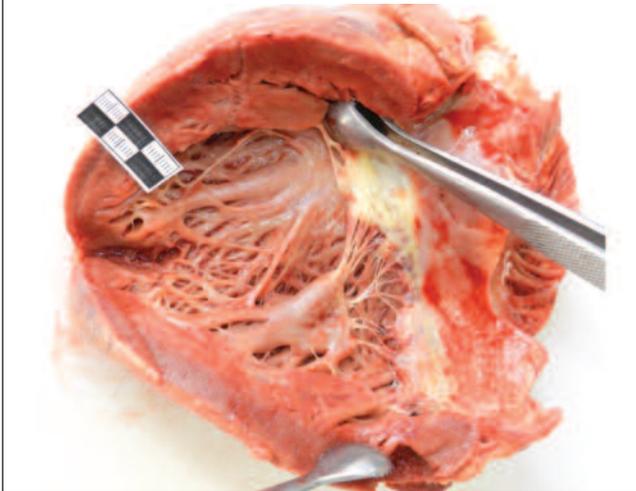


Рис. 4. Макропрепарат сердца, ЛЖ в разрезе. Отмечаются значительное утолщение стенок ЛЖ, маленькие размеры полости ЛЖ.



На рентгенограмме грудной полости, сидя справа, нечеткий контур диафрагмы, затемнен синус – возможно наличие жидкости в плевральной полости, слева в нижних отделах понижена воздушность, но отчетливо инфильтративных изменений не выявлено, синус свободен. В остальных отделах легочные поля воздушны. Тень сердца не смещена, сглажена левая дуга за счет выбухания легочной артерии, расширены левые отделы.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости и почек – эхографические признаки диффузных изменений печени (структура неоднородная, мелкозернистая, эхогенность повышена умеренно, размеры 150×60 см), поджелудочной железы (структура неоднородная, мелкозернистая, эхогенность чуть выше печени), утолщение стенки и деформация желчного пузыря, значительное количество жидкости в брюшной полости вокруг печени, селезенки, в боковых каналах, малом тазе; эхографические признаки диффузных изменений почек. Размеры селезенки 106×45 см.

При фиброгастродуоденоскопии выявлены недостаточность кардии, язвенная болезнь желудка – язва задней стенки желудка; рубцово-язвенный стеноз пилоробульбарного отдела; эрозивно-геморрагический гастродуоденит, обострение.

По данным ЭхоКГ (рис. 2): ЛЖ уменьшен в размерах (конечно-диастолический размер 37 мм, конечно-систолический размер 28 мм, конечно-диастолический объем 50 мл, конечно-систолический объем 25 мл), концентрическая гипертрофия ЛЖ (межжелудочковая перегородка 15 мм, задняя стенка ЛЖ 16 мм), диффузная гипокинезия миокарда, фракция выброса 50%, увеличение ЛП (46 мм, индекс ЛП 27), митральная регургитация 1–2-й степени, ПП расширено (51×64 мм), стенки ПЖ утолщены (размер 25 мм), трикуспидальная недостаточность 3-й степени, давление в легочной артерии не повышено, рестриктивный тип диастолической дисфункции, расхождение листков перикарда за ПП 5 мм.

На фоне диуретической терапии и инотропной поддержки отмечались некоторая положительная динамика, уменьшение отеков и одышки. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен в кардиологическое отделение.

Учитывая системность клинических проявлений – тяжелая бивентрикулярная ХСН, ТП, устойчивое к РЧА, признаки поражения печени (печеночно-клеточная недостаточность с признаками цитолиза) и почек (нефротический синдром, гематурия), кожи (сыпь геморрагического характера), макроглоссия, а также данные ЭКГ (существенное снижение вольтажа, рубцово-подобные изменения) и главным образом – результаты ЭхоКГ (утолщение стенок ЛЖ и ПЖ с уменьшением полости ЛЖ, увеличение размеров предсердий, рестриктивный тип наполнения желудочков) – был заподозрен первичный системный амилоидоз с поражением сердца. В связи с этим больному была выполнена биопсия миокарда, результаты которой оценивались в НИИ патоморфологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» профессором Л.Б.Митрофановой. Использовались окраски гематоксилин-эозином, конго красным, ШИК-реакция, окраска по Ван Гизону. Результаты гистологического исследования (рис. 3): неравномерная гипертрофия мышечных волокон, умеренная дистрофия-дегенерация кардиомиоцитов без явных некрозов, отложения белковых депозитов под эндокардом, периваскулярно, перимускулярно во всех биоптатах. Белок имеет кирпично-красное окрашивание при окраске конго красным и яблочно-зеленое свечение при поляризационной микроскопии. По данным гистохимического исследования λк-легких целей не выявлено, установлен диагноз транстеритинового амилоидоза. Генотипирование не выполнялось.

На фоне проводимой терапии у больного сохранились отечный синдром в виде периферических отеков, гидроторакса и асцита, явления почечной и печеночной недостаточности, нарастала потеря массы тела. В связи с выраженной ортостатической гипотензией и пресинкопальными состояниями консультирован неврологом, установлен диагноз периферической полинейропатии, автономной нейропатии вследствие основного заболевания. Проводились массивная мочегонная терапия на фоне инотропной поддержки, инфузии альбумина, парентерального питания; были добавлены глюкокортикоиды, на фоне которых наблюдалось кратковременное улучшение: стабилизация артериального давления на уровне 90–100/70 мм рт. ст., увеличение диуреза, уменьшение отечного синдрома и одышки. Обсуждался вопрос об ультрафильтрации, однако, учитывая нефротический синдром, от проведения ультрафильтрации отказались.

В связи с тяжестью состояния больного вопрос о химиотерапии и трансплантации органов не стоял. В последующем рецидивировали пароксизмы ТП, на фоне которых narosли явления ХСН, почечной и печеночной недостаточности и через 7 нед после поступления на фоне полиорганной недостаточности развилась асистолия и констатирована биологическая смерть.

Клинический диагноз. Основной: системный (транстиретиновый) амилоидоз с поражением сердца, почек, печени, селезенки, языка, надпочечников (последнее предполагалось в связи с гиперпигментацией кожи и выраженной гипотензией), периферической и автономной нервной системы. Осложнение: ХСН IV функционального класса, III стадии. Персистирующая форма ТП, РЧА, повторная электроимпульсная терапия. Сопутствующий: язвенная болезнь желудка, обострение. Язва желудка. Эрозивный гастродуоденит. Рубцово-язвенный стеноз пилоробульбарного отдела. Хроническая обструктивная болезнь легких. Хронический бронхит, вне обострения, ремиссия. Хронический панкреатит, вне обострения.

По результатам патологоанатомического исследования выявлялись массивные отложения амилоида в сердце (рис. 4), печени (рис. 5), почках (рис. 6), селезенке, языке, тонком и толстом кишечнике и был установлен следующий диагноз:

- Основной – ТГА (гистологическое исследование) с поражением сердца, почек, печени, селезенки, языка, тонкой и толстой кишки.
- Осложнение – истощение: толщина подкожной жировой клетчатки на передней брюшной стенке 1 см, атрофия скелетных мышц. Отеки мягких тканей нижних конечностей. Гидроторакс: справа и слева по 100 мл. Асцит 2500 мл. Резко выраженная паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Отек легких. Отек головного мозга.
- Сопутствующий – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки – хроническая рубцующаяся язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Хронический панкреатит: солитарные кисты (1,5 и 2 см в диаметре), фиброз и атрофия ткани поджелудочной железы. Атеросклероз аорты, коронарных, церебральных, почечных артерий.

Заключение

Таким образом, у больного наблюдались выраженные системные проявления амилоидоза с поражением сердца, и на момент поступления в кардиологическое отделение ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова» диагноз не вызывал больших трудностей. На наш взгляд, и во время первой госпитализации по поводу ТП докторам следовало обратить внимание на данные ЭхоКГ, при которой у пациента при отсутствии в анамнезе гипертонической болезни выявлялись признаки значительного утолщения стенок ЛЖ (а как оказалось при обследовании через 2 нед – и утолщение стенок ПЖ), уменьшение полости ЛЖ, увеличение обоих предсердий, рестриктивный тип наполнения желудочков и при этом на ЭКГ не было признаков гипертрофии ЛЖ, но отмечался низкий вольтаж зубцов.

Судя по имеющимся системным проявлениям, которые выявлялись через 2 нед после первой госпитализации, последние, очевидно, имели место и ранее, но были объяснены ХСН. Хотя такие жалобы, как геморрагическая сыпь, макроглоссия, спленомегалия, нефротический синдром, требовали другой интерпретации. Наджелудочковые нарушения ритма нередко встречаются при амилоидном поражении

Рис. 5. Макропрепарат печени. Печень увеличена в объеме, бледно окрашена, плотной консистенции.



Рис. 6. Макропрепарат почки. Почка значительно увеличена в размерах, дряблые, корковый слой широкий, тусклый, хорошо отграничен от темно-красного мозгового слоя.



сердца, что объясняется изменением размеров и структуры предсердий, и усугубляют течение ХСН, которая развивается вследствие вторичной рестриктивной кардиомиопатии. Явления периферической нейропатии, характерные для ТГА, у данного больного были выражены умеренно, а вот системная и ортостатическая гипотензия, развивающиеся вследствие автономной нейропатии, были представлены. Выраженная гипотензия препятствовала использованию всего спектра медикаментозной терапии ХСН и ухудшила прогноз болезни.

Вместе с тем ранняя диагностика системного амилоидоза дает пациентам шанс получить современные методы лечения заболевания и продлить жизнь.

Литература/References

1. Шилов Е.М. *Нефрология. 2-е изд, испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 352–70. / Shilov E.M. Nefrologiia. 2-e izd, ispr. I dop. M.: GEOTAR-Media, 2010; s. 352–70. [in Russian]*
2. Лутай М.И. и др. *Амилоидоз сердца: трудный диагноз. Здоровая Украина. 2012; с. 34–7. / Lutai M.I. i dr. Amiloidoz serdtsa: trudnyi diagnost. Zdorovaia Ukraina. 2012; s. 34–7. [in Russian]*
3. *Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. J Am Coll Cardiol 2015; 66 (21): 2451–66.*
4. Болдуева С.А., Самохвалова М.В., Богданова Е.В., Соловьева Т.С. *Первичный системный амилоидоз с поражением сердца и коронарных артерий. Кардиология. 2010; 6: 92–4. / Boldueva S.A., Samokhvalova M.V., Bogdanova E.V., Solov'eva T.S. Per- vichnyi sistemnyi amiloidoz s porazheniemserdtsa i koronar- nykh arterii. Kardiologiia. 2010; 6: 92–4. [in Russian]*
5. *Connors LH, Prokhaeva T, Lim A et al. Cardiac amyloidosis in African Americans: comparison of clinical and laboratory features*

- of transthyretin V122I amyloidosis and immunoglobulin light chain amyloidosis. *Am Heart J* 2009; 158: 607–14.
6. Ng B, Connors LH, Davidoff R et al. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: a comparison with light chain-associated amyloidosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1425–9.
 7. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J* 2012; 164: 222–8.e1.
 8. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K et al. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol* 2011; 42: 1785–91.
 9. Ackermann EJ, Guo S, Booten S et al. Clinical development of an antisense therapy for the treatment of transthyretin-associated polyneuropathy. *Amyloid* 2012; 19 (Suppl. 1): 43–4.
 10. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 519–26.
 11. Obici L, Cortese A, Lozza A et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid* 2012; 19 (Suppl. 1): 34–6.
 12. Wu SY, Lopez-Berestein G, Calin GA et al. RNAi therapies: drugging the undruggable. *Sci Transl Med* 2014; 6: 240ps7.
 13. Benson MD. Liver transplantation and transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve* 2013; 47: 157–62.
 14. Carvalbo A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl* 2015; 21: 282–92.
 15. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M et al. Liver Transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation* 2015; 99: 1847–54.
 16. Maia LF, Magalbes R, Freitas J et al. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 159–67.
 17. Osbima T, Kawabara S, Ueda M et al. Changes in pathological and biochemical findings of systemic tissue sites in familial amyloid polyneuropathy more than 10 years after liver transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 740–6.

Сведения об авторах

Болдуева Светлана Афанасьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru

Самохвалова Марина Витальевна – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием клиник ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»

Хомуло Арина Дмитриевна – врач-кардиолог кардиологического отд-ния клиник ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»

Зайцев Вадим Витальевич – врач-кардиолог главного клинического комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»

Маринин Валерий Алексеевич – зав. аритмологическим отд-нием клиник ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»

Винничук Сергей Анатольевич – зав. патологоанатомическим отд-нием клиники, канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова»



«Consilium Medicum»

- для практикующих врачей
- 12 номеров в год
- каждый номер посвящен различным разделам медицины
- тираж 55 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Справочник Поликлинического Врача»

- для врачей поликлиник
- 12 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



«Системные гипертензии»

- для кардиологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.Е.Чазова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Кардиогазета»

- для кардиологов и терапевтов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»

- для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
- 4 номера в год
- тираж 10 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Участковый Терапевт»

- для терапевтов поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 35 000 экз.



Хирургия – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год.
- Тираж 20 000 экз.



Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 4 номера в год.
- гл. редактор И.Н.Захарова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



Болезни органов дыхания – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



Гастроэнтерология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



Дерматология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 4 номера в год.
- Тираж 15 000 экз.



Неврология и Ревматология – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

Аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



«Гинекология»

- для акушеров-гинекологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор В.Н.Прилепская
- тираж 15 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Современная Онкология»

- для онкологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.В.Поддубная
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психиатрия и психофармакотерапия»

- для психиатров и психофармакологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 35 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психические расстройства в общей медицине»

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б.Смулевич
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Дневник психиатра»

- для психиатров
- 4 номера в год
- гл. редактор П.В.Морозов
- тираж 15 000 экз.



«Женская Консультация»

- для акушеров-гинекологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»

- для провизоров, рассылка по аптекам России
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.



«ЖКТ»

- для гастроэнтерологов
- 4 номера в год
- тираж 5 000 экз.



Dental Tribune

Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Участковый Педиатр»

- для педиатров
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Газета Невролога»

- для неврологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



CONSIILIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

МЕРОПРИЯТИЯ

ЛЕКАРСТВА

МЕДТЕХНИКА

КОМПАНИИ

ВАКАНСИИ

ПАРТНЕРЫ

Эндокринология



Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...

Влияние фенспирида на клинико-иммунологический статус больных саркоидозом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник поликлинического врача №12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата

Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...

Доказательная база применения лизина при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

Бесплатные полнотекстовые интернет-версии 27 профессиональных медицинских и фармацевтических журналов и газет

Ваша собственная выборка статей и получение янсагов по интересующей тематике

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине – SAM Symposium

Основные темы симпозиума: профилактика аритмий, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, неинвазивная электрофизиология, мониторинг в имплантируемых устройствах, технологии навигации и визуализации, электрокардиостимуляция, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, мониторинг в имплантируемых устройствах.

Онлайн-трансляция архив прошедших медицинских мероприятий

ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Низкодозированный монофазный комбинированный оральная контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормединона ацетата.



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

Кардионат® (мельдония дигидрат) - препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральная контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

Информация о лекарственных средствах, результаты клинических исследований, новости фармацевтических компаний

СМ-НАВИГАТОР

Простой	Расширенный	Внешние источники
Инструкция по поиску по внешним источникам		
Поисковый запрос		stroke
Выберите источник		<input checked="" type="radio"/> Cochrane Library <input type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> CEBM

Бесплатный поиск в архивах крупнейших медицинских веб-ресурсов (Cochrane Library, PubMed, CEBM) для экономии вашего времени. Вы можете воспользоваться функцией «Поиск по внешним источникам», не уходя с сайта

Быть пользователем сайта **www.con-med.ru** – это значит: быть в курсе всех новейших достижений в области современной медицины; подготовиться к экзамену, аттестации, защите диссертации.

