

# КАРДИОЛОГИЯ

## ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

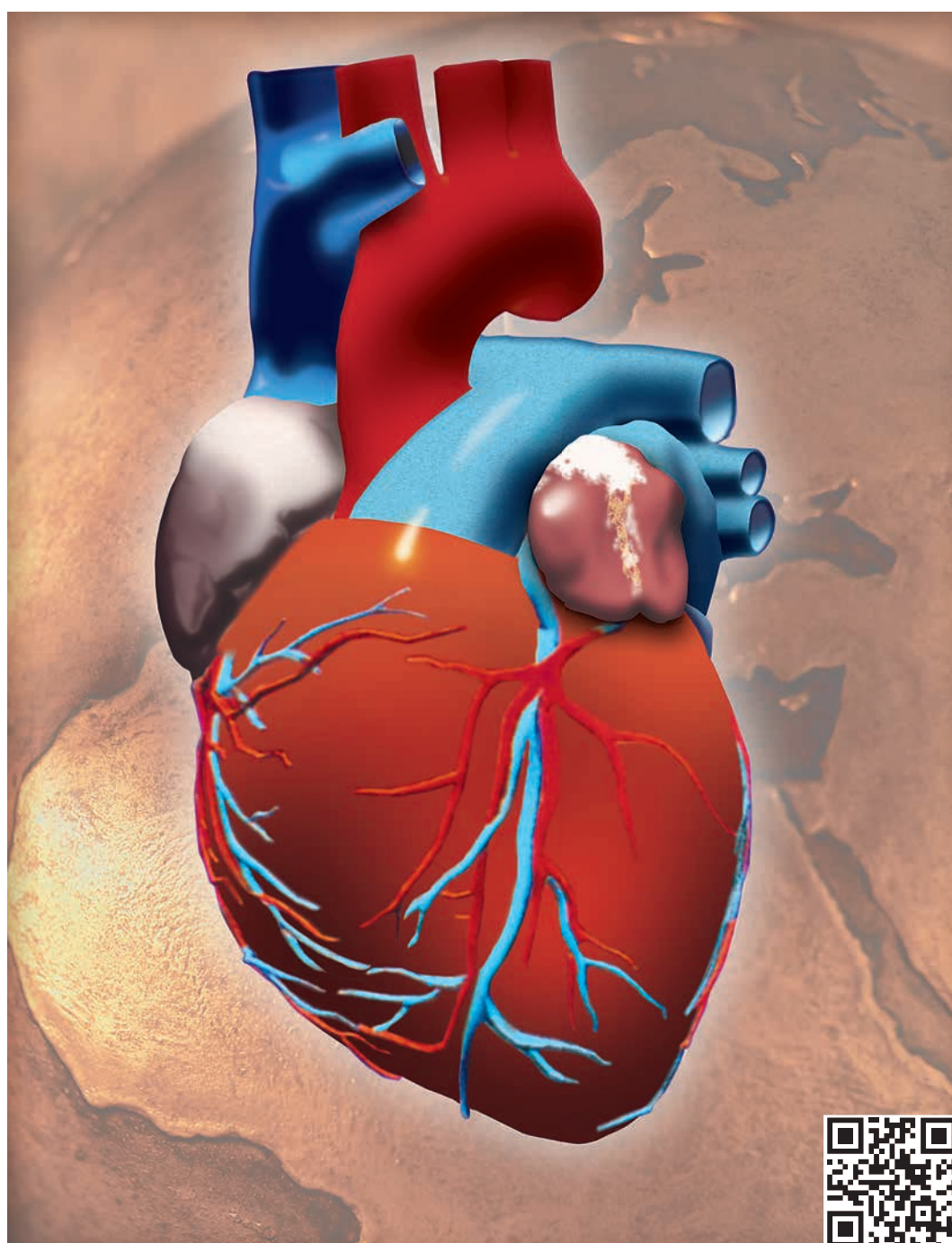
Альтернатива пролонгированным нитратам для полиморбидных пациентов с ИБС при невозможности проведения реваскуляризации

## ПЕРВИЧНАЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ

Роль неинвазивных методов диагностики, возможности долговременной интенсивной липид-снижающей терапии

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Матриксные металлопротеиназы как ключевые медиаторы процессов, изменяющих внеклеточный матрикс и базальную мембрану кардиомиоцитов



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Бабанов С.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Гладышев Д.В.**, д.м.н., зам. глав. врача по хирургии, СПб ГБУЗ «Городская больница №40», Санкт-Петербург

**Древаль А.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Дутов В.В.**, д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

**Ефремов Е.А.**, д.м.н., зав. отделом андрологии и репродукции человека НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

**Заплатников А.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неонатологии, кафедра педиатрии, проректор по учебной работе, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

**Иванов С.А.**, д.м.н., профессор, директор МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск

**Карпов Ю.А.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва

**Кириенко А.И.**, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №1 ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Куташов В.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

**Лещенко И.В.**, д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

**Логотова Л.С.**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

**Маркова Т.П.**, д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Мишушкин О.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии, ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

**Олисова О.Ю.**, д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Пирадов М.А.**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

**Свистушкин В.М.**, д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Федоскова Т.Г.**, д.м.н., зав. лабораторией молекулярных механизмов аллергии, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

**Чичасова Н.В.**, д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Яковлев С.В.**, д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Аведисова А.С.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

**Анциферов М.Б.**, д.м.н., профессор каф. эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

**Арутюнов Г.П.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Барбараш О.Л.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

**Бельская Г.Н.**, д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Гепле Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

**Игнатова Г.Л.**, д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

**Колобухина Л.В.**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванова ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

**Козлов Р.С.**, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Кривобородов Г.Г.**, д.м.н., профессор, кафедра урологии и андрологии ЛФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**Парфенов А.И.**, д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва

**Рязанцев С.В.**, д.м.н., профессор, зам. директора по научной и координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России

**Серов В.Н.**, академик РАН, д.м.н., профессор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

**Туровский А.Б.**, д.м.н., старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва

**Фриго Н.В.**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗМ, Москва

**Хасанов Р.Ш.**, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Казань

**Шляпников С.А.**, д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

**Шостак Н.А.**, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**PMJ**

№ 10, 2020

**Учредитель**

ООО «Русский Медицинский Журнал»

**Издатель и редакция**

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 1117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

**главный редактор**

А.Д. Каприн

**шеф-редактор**

Ж.Г. Оганезова

**медицинский редактор**

М.В. Челюканова

**редактор-корректор**

В.Н. Калинина

**директор по развитию**

А.М. Шутая

**коммерческий директор**

О.В. Филатова

**отдел рекламы**

М.М. Андрианова

**дизайн**

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

**отдел распространения**

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка****и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 279438

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ №ФС77-73421 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,628

▲ – на правах рекламы

**Дата выхода в свет**

30.06.2020

# Содержание

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации**

А.А. Некрасов, Е.С. Тимощенко, Ф.Ю. Валикулова, М.А. Ярославцева, М.Ю. Новиков, Т.А. Некрасова, Е.М. Дурыгина

2

**Прогностическое значение лабораторных и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза**

А.М. Алиева, И.И. Алмазова, Е.В. Резник, И.Г. Никитин

7

**Плейотропные эффекты азилсартана медоксомила у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких**

Н.Ю. Григорьева, М.Е. Королёва, К.Н. Конторщикова, Д.В. Соловьёва

12

## ОБЗОРЫ

**Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка**

Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин, М.А. Попов

17

**Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний**

Т.Е. Колмакова, И.А. Алексеева, М.В. Ежов

20

**Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств**

Д.В. Шумаков, Г.Г. Шехян, Д.И. Зыбин, А.А. Яльмов, Е.В. Степина, М.А. Попов

25

## КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

**Замедление прогрессирования мультифокального атеросклероза у больной с первичной гиперхолестеринемией на фоне длительной (16 лет) гиполипидемической терапии**

А.В. Сусеков, Э.Г. Лугинова, Н.Б. Горнякова, Т.В. Балахонova

29

**Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом**

А.Ю. Мартынов, М.Л. Диане, С. Байрамов

35



# Возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации

Д.м.н. А.А. Некрасов<sup>1</sup>, к.м.н. Е.С. Тимощенко<sup>2</sup>, к.м.н. Ф.Ю. Валикулова<sup>1</sup>, М.А. Ярославцева<sup>2</sup>, М.Ю. Новиков<sup>2</sup>, Д.м.н. Т.А. Некрасова<sup>1</sup>, к.м.н. Е.М. Дурьгина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «ГКБ № 5», Нижний Новгород

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации.

**Материал и методы:** проведено открытое проспективное исследование, в которое было включено 40 пациентов (средний возраст  $72,7 \pm 9,14$  года), имевших 3 и более тяжелых хронических заболеваний (сердечно-сосудистые, онкологические и др.) с подтвержденной неэффективностью пролонгированных нитратов (сочетание жалоб на ангинозные боли не реже 2 раз в неделю с ишемическими изменениями миокарда по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ ЭКГ)). Наблюдение осуществляли в течение периода приема стандартной терапии, в т. ч. с использованием пролонгированных нитратов (7–10 дней), после замены пролонгированных нитратов на никорандил (Кординик®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) 10 мг 2 р./сут (7–10 дней) и после увеличения его дозы до 20 мг 2 р./сут (4 нед.). Каждый участник вел дневник самоконтроля, где регистрировал приступы стенокардии, прием нитратов короткого действия и нежелательные явления, и был дважды (в начале и в конце исследования) обследован с помощью 24-часового ХМ ЭКГ.

**Результаты исследования:** на фоне приема никорандила отмечено снижение числа приступов стенокардии с  $7,8 \pm 6,53$  до  $3,4 \pm 3,09$  ( $p < 0,0001$ ), потребности в короткодействующих нитратах с  $4,5 \pm 4,35$  до  $1,4 \pm 2,34$  таблетки нитроглицерина ( $p < 0,0001$ ), среднесуточного числа эпизодов ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ с  $14,8 \pm 6,23$  до  $2,8 \pm 2,34$  ( $p = 0,0004$ ) и их продолжительности с  $64,1 \pm 34,32$  до  $9,1 \pm 9,74$  мин ( $p = 0,0003$ ) при отсутствии значимых нежелательных явлений.

**Заключение:** никорандил является эффективным и безопасным препаратом у полиморбидных пациентов со стабильной формой ИБС с наличием толерантности к пролонгированным нитратам и противопоказаниями к реваскуляризации. Никорандил можно рассматривать как препарат выбора 2-й линии терапии стенокардии напряжения у данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** никорандил, стенокардия напряжения, полиморбидный пациент, неэффективность нитратов, реваскуляризация.  
**Для цитирования:** Некрасов А.А., Тимощенко Е.С., Валикулова Ф.Ю. и др. Возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации. РМЖ. 2020;10:2–7.

## ABSTRACT

Possibilities of using nicorandil in patients with multimorbidity and preserved angina of effort in the inefficacy of long-acting nitrates and contraindications to revascularization

A.A. Nekrasov<sup>1</sup>, E.S. Timoshenko<sup>2</sup>, F.Yu. Valikulova<sup>1</sup>, M.A. Yaroslavtseva<sup>2</sup>, M.Yu. Novikov<sup>2</sup>, T.A. Nekrasova<sup>1</sup>, E.M. Durygina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod

**Aim:** to study the possibilities of using nicorandil in patients with multimorbidity with preserved functional class II–III angina of effort in the inefficacy of long-acting nitrates and contraindications to revascularization.

**Patients and Methods:** an open prospective study was conducted, which included 40 patients (average age  $72.7 \pm 9.14$  years) who had 3 or more severe chronic diseases (cardiovascular, oncological, etc.) with confirmed inefficacy of long-acting nitrates (a combination of complaints concerning chest pain at least 2 times a week with ischemic changes in the myocardium according to 24-Hour ECG Monitoring). The follow-up was performed during conventional therapy, including long-acting nitrates (7–10 days) after replacing them with nicorandil (Kordinik®, PIQ-PHARMA LLC, the Russian Federation) 10 mg 2 times a day (7–10 days) and after increasing its dose to 20 mg 2 times a day (4 weeks). Each patient kept a daily diary, where they recorded angina attacks, short-acting nitrates regimen, and adverse events. They were examined twice (at the beginning and end of the study) using the 24-Hour ECG Monitoring.

**Results:** during nicorandil therapy, there was a decrease in the number of angina attacks from  $7.8 \pm 6.53$  to  $3.4 \pm 3.09$  ( $p < 0.0001$ ) and the need for short-acting nitrates from  $4.5 \pm 4.35$  to  $1.4 \pm 2.34$  nitroglycerin tablets ( $p < 0.0001$ ). According to 24-Hour ECG Monitoring data, there was a decrease in the daily average number of myocardial ischemia episodes from  $14.8 \pm 6.23$  to  $2.8 \pm 2.34$  ( $p = 0.0004$ ) and their duration from  $64.1 \pm 34.32$  to  $9.1 \pm 9.74$  min ( $p = 0.0003$ ), in the absence of significant adverse events.

**Conclusion:** *nicorandil is an effective and safe drug in patients with multimorbidity and preserved angina of effort with tolerance to long-acting nitrates and contraindications to revascularization. Nicorandil can be considered as the second-line drug for angina of effort in this patient cohort.*

**Keywords:** *nicorandil, angina of effort, patient with multimorbidity, nitrate inefficacy, revascularization.*

**For citation:** *Nekrasov A.A., Timoshenko E.S., Valikulova F.Yu. et al. Possibilities of using nicorandil in patients with multimorbidity and preserved angina of effort in the inefficacy of long-acting nitrates and contraindications to revascularization. RMJ. 2020;10:2–7.*

## ВВЕДЕНИЕ

Стабильная стенокардия напряжения относится к наиболее частым формам хронической ишемической болезни сердца (ИБС). Современный алгоритм принятия решений по ведению больных с данной патологией включает в себя несколько этапов: сначала выявляют лиц с возможными признаками острого коронарного синдрома (этап 1); при их отсутствии оценивают общее состояние, сопутствующие заболевания и качество жизни пациента (этап 2); проводят основные исследования и определяют функцию левого желудочка (этап 3), оценивают клиническую вероятность коронарной болезни (этап 4) и отобранным пациентам проводят диагностические тесты для установления диагноза (этап 5), определяют риск сердечно-сосудистых событий, который влияет на принятие терапевтических решений (этап 6) [1].

При этом уже на втором этапе терапевтического поиска формируется когорта пациентов, у которых, с учетом их качества жизни и сопутствующих заболеваний, реваскуляризация бесполезна; они нуждаются не в проведении дальнейших этапов обследования, а исключительно в назначении адекватной медикаментозной терапии. Принятие решения о предпочтительности консервативного лечения требует мультидисциплинарного подхода, учета возможных перипроцедурных осложнений в случае принятия решения о реваскуляризации, изменения качества жизни и оценки долгосрочного прогноза пациента [1, 2].

Для данной категории больных, состояние которых во многом зависит от успеха антиангинального лечения, недостаточная эффективность препаратов 1-й линии терапии стенокардии напряжения, или противопоказания к их назначению, или последующее за этим развитие толерантности к пролонгированным нитратам, или непереносимость последних могут стать драматическими событиями. В этой связи привлекает внимание возможность замены нитратов на другой препарат 2-й линии терапии стенокардии напряжения с выраженным вазодилатирующим эффектом — никорандил.

Никорандил — нитратное производное никотинамида, обладает уникальным двойным механизмом антиангинального действия за счет способности оказывать нитратоподобное действие (что опосредует вазодилатацию системных вен и эпикардиальных коронарных артерий) и открывать калиевые каналы (что ведет к расширению периферических и резистентных коронарных артериол) [3, 4]. Антиангинальная активность препарата была подтверждена во многих исследованиях [5–8], так же как и его способность благоприятно влиять на симпатическую активность [9], стабильность атеросклеротических бляшек [10], электрофизиологическое состояние миокарда [11–13].

В плацебо-контролируемом исследовании IONA (Impact Of Nicorandil in Angina;  $n=5126$ , средний период наблюдения 1,6 года) было показано, что никорандил на 17% снижает риск смерти от ИБС, нефатального инфаркта

миокарда (ИМ) и внеплановой госпитализации в связи с сердечной болью ( $p=0,014$ ), на 21% уменьшает риск возникновения острого коронарного синдрома (смерть от ИБС, нефатальный ИМ и нестабильная стенокардия,  $p=0,028$ ) [8].

В исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease;  $n=5116$ , средний период наблюдения 2,7 года) изучалось влияние никорандила на сердечно-сосудистые события и прогноз больных ИБС. Частота основной конечной точки (смерть от любых причин) в группе никорандила была достоверно ниже (–35%;  $p=0,0008$ ), чем в контрольной группе. Также в группе никорандила отмечалось достоверное снижение частоты дополнительных конечных точек: сердечной смерти (–56%), фатального ИМ (–56%), cerebrovasкулярной и сосудистой смерти (–71%), застойной сердечной недостаточности (–33%), внебольничной остановки кровообращения и дыхания (–64%) [14].

В исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study;  $n=1846$ , медиана периода наблюдения 709 дней) пациентам с ИМ, перенесшим экстренное чрескожное вмешательство (ЧКВ), никорандил, назначенный перорально с момента выписки, снижал риск возникновения смерти от любых причин на 50,5% ( $p=0,0393$ ) вне зависимости от результата проведенного ЧКВ [15]. В проспективном наблюдательном исследовании НИКЕЯ ( $n=590$ , длительность наблюдения  $1,8\pm 0,4$  года) никорандил (Кординик®, ООО «ПИК-ФАРМА», Россия) назначали в реальной клинической практике в 14 медицинских учреждениях различных регионов России. В группе пациентов, приверженных приему никорандила в течение всего срока наблюдения, по отношению к группе неприверженных, количество приступов стенокардии уменьшилось в 4 раза и отпала необходимость в приеме нитроглицерина, на 54% снизился риск сердечно-сосудистых осложнений (смерть от любых причин, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, внеплановые операции реваскуляризации миокарда, госпитализации по поводу декомпенсации ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН), фибрилляции предсердий), а их количество снизилось в 4,6 раза, при высокой частоте назначения препаратов, доказанно улучшающих прогноз ИБС (статины получали 91% пациентов) [16]. По данным программы НИКЕЯ, никорандил в условиях реальной клинической практики продемонстрировал эффективность и безопасность, а также благоприятное влияние на прогноз у пациентов со стабильной формой ИБС.

Перечисленные положительные свойства препарата, а также лучшая, чем у нитратов, переносимость, создают весомые предпосылки к его успешному использованию при лечении полиморбидных и пожилых больных со стабильной стенокардией напряжения, на терапии препаратами 1-й линии с предполагаемой клинически толерантностью к нитратам, при невозможности проведения реваскуляризации. Однако данных по применению никорандила у этой

категории пациентов недостаточно, что и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** изучить возможности применения никорандила у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса (ФК) при неэффективности пролонгированных нитратов и противопоказаниях к реваскуляризации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе Городского кардиологического диспансера ГБУЗ НО «ГКБ № 5» проведено открытое проспективное исследование.

**Критерии включения:** 1) диагноз хронической ИБС, стенокардии II–III ФК (по классификации Канадского кардиологического общества), который подтверждался клинически и по анамнезу (перенесенный ИМ и/или положительные результаты тестов с физической нагрузкой), 2) недостаточная эффективность антиангинальной терапии пролонгированными нитратами (заключение о неэффективности делалось до включения в исследование при сочетании жалоб на ангинозные боли не реже 2 раз в неделю с ишемическими изменениями миокарда по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ ЭКГ), 3) признание реваскуляризации нецелесообразной по решению мультидисциплинарного консилиума врачей (в связи с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии, высокого хирургического риска, потенциально небольшого ожидаемого влияния на качество жизни и прогноз).

**Критерии исключения:** серьезные когнитивные нарушения, способные повлиять на качество ведения дневника самоконтроля, отсутствие ишемических эпизодов по результатам ХМ ЭКГ, отказ пациента от участия в исследовании.

В исследование включено 40 пациентов, средний возраст которых составил  $72,7 \pm 9,14$  года. При этом 11 (27,5%) человек были в возрасте 80 лет и старше и могли рассматриваться как «хрупкие» больные (т. е. имеющие признаки синдрома старческой астении). Пациенты отличались высокой полиморбидностью (все имели не менее 3, а большинство ( $n=32$ , 80%) — не менее 4 хронических заболеваний, причем выявлялся широкий спектр тяжелых соматических болезней, с преобладанием сердечно-сосудистой и онкологической патологии (табл. 1).

Исследование состояло из трех этапов.

На *первом* этапе (7–10 дней) осуществляли наблюдение за пациентами, удовлетворявшими критериям включения, которые получали свою стандартную терапию (в т. ч. продолжали прием пролонгированных нитратов: изосорбида динитрата ( $n=26$ ) и изосорбида мононитрата ( $n=14$ )). На *втором* этапе всем пациентам вместо пролонгированных нитратов назначали никорандил (Кординик®) в дозе 10 мг 2 р./сут сроком на 7–10 дней. Указанная дозировка рекомендована в инструкции по препарату как начальная, после чего проводится титрование дозы до индивидуальной терапевтической. На *третьем* этапе суточную дозу никорандила увеличивали до 20 мг 2 р./сут с последующим наблюдением на протяжении 4 нед. Поскольку все больные на втором этапе показали хорошую переносимость начальной дозы препарата в сочетании с урежением приступов стенокардии, решение о переходе на третий этап исследования было принято на контрольном визите в отношении каждого из них ( $n=40$ ).

**Таблица 1.** Клиническая и демографическая характеристика пациентов

Показатель	Значение показателя
Пол (мужской; п, %)	27 (67,5%)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> (M±SD)	20,6±4,08
Заболевания сердца и сосудов в анамнезе (п, %):	40 (100%)
• артериальная гипертензия	40 (100%)
• ХСН	40 (100%)
• ИМ	17 (42,5%)
• цереброваскулярные заболевания	15 (37,5%)
• атеросклеротическое поражение периферических артерий	10 (25,0%)
• пороки сердца	3 (7,5%)
• венозные тромбозы и тромбозмболии легочной артерии	5 (12,5%)
Онкологические заболевания с анамнезом ≤ 5 лет (п, %):	10 (25,0%)
• рак молочной железы	2 (5,0%)
• рак матки	2 (5,0%)
• рак простаты	2 (5,0%)
• рак кожи	2 (5,0%)
• рак легких	1 (2,5%)
• рак кишечника	1 (2,5%)
Другие заболевания (п, %):	
• сахарный диабет 2 типа	8 (20,0%)
• болезни щитовидной железы	7 (17,5%)
• хроническая болезнь почек	8 (20,0%)
• болезни печени	2 (5,0%)
• нарушения зрения	5 (12,5%)
• хроническая обструктивная болезнь легких	9 (22,5%)
• ревматоидный артрит	3 (7,5%)
• травмы, связанные с падением, в течение последнего года	2 (5,0%)

Для лечения сердечно-сосудистой патологии применялись следующие препараты: статины ( $n=30$ , 75%), ацетилсалициловую кислоту ( $n=29$ , 72,5%), клопидогрел ( $n=4$ , 10%), тикагрелор ( $n=3$ , 7,5%), дабигатрана этексилат ( $n=4$ , 10%), ривароксабан ( $n=5$ , 12,5%), β-адреноблокаторы ( $n=28$ , 70%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента ( $n=19$ , 47,5%), сартаны ( $n=21$ , 52,5%), диуретики ( $n=32$ , 80%), антагонисты минералокортикоидов ( $n=23$ , 57,5%), блокаторы кальциевых каналов ( $n=25$ , 62,5%), соталол ( $n=4$ , 10%), амиодарон ( $n=3$ , 7,5%). Согласно дизайну исследования все пациенты на первом этапе также получали пролонгированные нитраты, а начиная со второго — никорандил.

Все пациенты получали лечение амбулаторно и давали информированное согласие на участие в исследовании.

Каждый участник вел дневник самоконтроля, где ежедневно регистрировал приступы стенокардии, прием нитратов короткого действия и никорандила и нежелательные явления (НЯ) и был дважды (в начале и конце исследования) обследован с помощью 24-часового ХМ ЭКГ. На втором и третьем этапах исследования рассчитывали приверженность приему никорандила по отношению числа фактически принятых пациентом таблеток к запланированному, выраженному в процентах. Идеальной compliance констатировали при равном количестве фактически принятых и запланированных таблеток (100%), ее снижение (<100%) — у больных, пропускавших прием препарата, увеличение (>100%) — в случае приема пациентом «лишних» таблеток по забывчивости.



**Кординик**<sup>®</sup>  
никорандил*Активатор калиевых каналов,  
антиангинальное средство***Европейский  
стандарт  
здоровья**

- **Снижает количество приступов стенокардии**
- **Оказывает кардиопротективное действие**
- **Улучшает качество жизни**
- **Улучшает прогноз ИБС**



Per. № - ЛСР 006552/09

пик-фарма  
[www.pikfarma.ru](http://www.pikfarma.ru)[www.nicorandil.ru](http://www.nicorandil.ru)**Никорандил включен в рекомендации:**

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», 2011 – класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика», 2014

НЯ считали любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, возникшее у субъекта после начала применения препарата, вне зависимости от наличия или отсутствия причинно-следственной взаимосвязи с данным лекарственным средством. При выявлении НЯ оценивали его соответствие критериям серьезного НЯ (смерть; состояние, угрожающее жизни; состояние, требующее госпитализации или продолжения текущей госпитализации; состояние, приводящее к стойкой или значительной утрате трудоспособности (дееспособности); появление дефекта развития; другое значимое, с медицинской точки зрения, событие).

24-часовое ХМ ЭКГ проводили амбулаторно в условиях обычной активности пациентов. Запись осуществляли в течение 24 ч на двухканальный регистратор. Анализировали все эпизоды смещения сегмента ST; ишемией считали последовательность изменений ЭКГ, включавших в себя горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ с постепенным началом и окончанием, длительностью как минимум 1 мин. Каждый эпизод преходящей ишемии был отделен от других эпизодов периодом длительностью в 1 мин, во время которого сегмент ST возвращается к исходному уровню (правило  $1 \times 1 \times 1$ ) [17]. Помимо этого, оценивали нарушения ритма, включая число наджелудочковых и желудочковых экстрасистол (НЭС и ЖЭС), количество и продолжительность эпизодов наджелудочковой и желудочковой тахикардии (НТ и ЖТ), пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Для характеристики циркадной изменчивости частоты сердечных сокращений (ЧСС) рассчитывали циркадный индекс как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС [17].

Эффективность никорандила оценивали по динамике числа эпизодов ишемии миокарда по ХМ ЭКГ, приступов стенокардии и потребности в короткодействующих нитратах, безопасность — на основании количества, характера и тяжести НЯ.

Для статистической обработки использовали систему статистического анализа Statistica 8.0. Для сравнения показателей в динамике применяли критерии Вилкоксона, Мак-Немара и Фридмана. Для описания выборок использовали среднее и его стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). Качественные характеристики представляли в %. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Все пациенты завершили исследование и показали хорошую комплаентность в отношении приема никорандила на втором и третьем этапах наблюдения (минимальный показатель комплаентности по группе — 96%, максимальный — 101%).

Как видно из таблицы 2, никорандил продемонстрировал высокую антиангинальную активность, что подтверждалось более чем двукратным снижением количества приступов стенокардии ( $p < 0,0001$ ) и потребности в короткодействующих нитратах ( $p < 0,0001$ ) на фоне его применения.

Кроме того, препарат отличался высокой безопасностью: в ходе исследования отмечалось последовательное уменьшение числа дополнительных, не связанных со стенокардией симптомов (НЯ), которое носило статистически значимый характер ( $p < 0,0001$ ). В том числе снизилось ко-

**Таблица 2.** Динамика изучаемых клинических показателей на протяжении исследования

Показатель	Первый этап	Второй этап	Третий этап	p*
Число приступов стенокардии (в среднем на 1 пациента)	7,80±6,53	3,90±3,24	3,40±3,09	0,0001
Число таблеток нитроглицерина (в среднем на 1 пациента)	4,50±4,35	1,90±2,14	1,40±2,34	0,0001
Число НЯ (в среднем на 1 пациента)	2,50±0,68	0,90±0,73	0,20±0,43	0,0001
Количество пациентов с различными НЯ:				
• сердцебиение, перебои в работе сердца	24 (60%)	14 (35,0%)	5 (12,5%)	0,029
• одышка	23 (57,5%)	10 (25,0%)	7 (17,5%)	0,07
• головная боль, головокружения	9 (22,5%)	15 (37,5%)	5 (12,5%)	0,23
• диспепсические нарушения	10 (25,0%)	9 (22,5%)	10 (25,0%)	1,0

**Примечание.** \* — при множественных (>2) сравнениях количественных данных в динамике для определения значимости различий использован непараметрический критерий Фридмана. Для сравнения качественных показателей в динамике (доли больных) использован критерий Мак-Немара с анализом различий между первым и третьим этапом.

личество пациентов с жалобами на сердцебиения и перебои в области сердца ( $p=0,029$ ), что можно рассматривать как косвенное подтверждение благоприятного влияния никорандила на электрофизиологические показатели миокарда, отмеченного в ряде исследований [11–13]. Также имела тенденция к снижению числа больных с жалобами на одышку, нарастающая по мере перехода от первого к последующим этапам наблюдения ( $p=0,07$ ). Доля пациентов, предъявлявших жалобы на головную боль и головокружение, незначительно увеличилась непосредственно после назначения никорандила (второй этап), однако при продолжении приема, несмотря на увеличение дозы препарата, вновь достоверно снизилась (третий этап,  $p=0,23$ ). Наконец, представляется важным тот факт, что замена пролонгированных нитратов на никорандил практически не повлияла на число больных, имевших жалобы диспепсического характера ( $p=1,0$ ), что немаловажно для пожилых пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями, нередко имеющих проблемы с адекватным питанием.

Серьезных НЯ в ходе исследования отмечено не было.

В целом динамика клинических данных при применении никорандила свидетельствовала об эффективности и безопасности данного препарата у полиморбидных пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК, имеющих толерантность к нитратам и противопоказания к реваскуляризации миокарда.

Анализ динамики показателей ХМ ЭКГ путем сопоставления исходных данных с результатами, полученными в конце исследования, после 5–6-недельного применения никорандила выявил следующее (табл. 3).

Как в начале, так и в конце наблюдения основным водителем ритма у всех пациентов оставался синусовый узел. В процессе лечения никорандилом значительно снизилось среднесуточное количество эпизодов ишемии миокарда (в 5,3 раза,  $p=0,0004$ ) и их общая продолжительность в течение суток (в 7 раз,  $p=0,0003$ ). При этом у половины всех пациентов при заключительном ХМ ЭКГ не было выявлено ни одной ишемической атаки за сутки, хотя исходно они выявлялись у 100% обследованных (отсутствие ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ было одним из критериев исключения). Полученные данные согласуются с результатами других исследований [5–7, 13] и дополняют их, доказывая, что и среди полиморбидных пациентов, у которых невозможно провести реваскуляризацию, никорандил в полной мере сохраняет свою антиишемическую активность.

**Таблица 3.** Динамика основных показателей ХМ ЭКГ в ходе исследования

Показатель	Исходно	В конце исследования	p
Ишемия миокарда			
• количество больных (n, %)	40 (100%)	20 (50%)	–
• продолжительность, мин	64,1±34,32	9,1±9,74	0,0003
• число эпизодов	14,8±6,23	2,8±2,34	0,0004
НЭС	2020,5±2826,17	700,8±974,62	0,007
ЖЭС	2703,0±2828,93	1141,3±2025,93	0,001
НТ			
• наличие (n, %)	10 (25,0%)	4 (10,0%)	0,32
• длительность, мин	55,8±120,06	24,7±10,90	0,09
ЖТ			
• наличие (n, %)	3 (10,0%)	–	–
• длительность, мин	8,8±12,30	–	–
Пароксизмы фибрилляции предсердий (n, %)	7 (17,5%)	4 (10,0%)	0,27
ЧСС			
• ночью	65,8±7,11	63,2±5,93	0,43
• днем	77,0±11,72	71,9±7,93	0,45
• среднее	73,9±9,59	67,6±7,08	0,041
Циркадный индекс	1,17±0,112	1,16±0,118	0,36

Также выявлялось значимое снижение суточного количества НЭС ( $p=0,007$ ) и ЖЭС ( $p=0,001$ ), прослеживались недостоверные тенденции в сторону уменьшения числа и продолжительности других аритмических эпизодов (см. табл. 3,  $p>0,05$  во всех случаях), отмечалось небольшое, но достоверное снижение среднесуточной ЧСС ( $p=0,041$ ). Однонаправленные эффекты никорандила уже были описаны в экспериментальных и клинических исследованиях ранее [11, 13].

Для характеристики циркадной изменчивости ЧСС был использован циркадный индекс, который у включенных в исследование пациентов оказался стабильно низким и практически не изменился в процессе наблюдения (см. табл. 3); ригидность данного показателя может быть одной из характерных особенностей изучаемого контингента больных.



Антиишемическая активность и стабилизирующее действие никорандила на электрофизиологическое состояние миокарда могут быть патогенетически связаны с многочисленными доказанными механизмами его положительного воздействия на сердце. Благодаря своей нитратоподобной активности никорандил способствует увеличению образования цГМФ, что снижает чувствительность гладких мышц к кальцию, ведет к вазодилатации и усилению коронарного кровотока. С другой стороны, являясь активатором калиевых каналов, никорандил благоприятно влияет на функцию митохондрий и способствует быстрейшему восстановлению концентрации молекул АТФ в тканях после ишемических атак. Дополнительное значение может иметь протективное действие никорандила на эндотелий коронарных сосудов за счет усиления антиоксидантной активности [18–20].

С учетом всего многообразия патогенетических механизмов воздействия никорандила на сердечно-сосудистую систему, а также подтвержденной нами эффективности и безопасности его применения в отношении пожилых полиморбидных пациентов со стабильной хронической коронарной болезнью сердца представляется целесообразным планирование долгосрочных исследований, которые помогли бы оценить влияние препарата на прогноз данной тяжелой и сложной для ведения категории амбулаторных пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Никорандил (Кординик®) является эффективным и безопасным препаратом при его применении у полиморбидных пациентов со стабильной формой ИБС, стенокардией напряжения II–III ФК, развитием толерантности к пролонгированным нитратам и противопоказаниями к реваскуляризации. При ведении данной сложной категории пациентов были показаны высокая антиангинальная эффективность никорандила, его положительное влияние на частоту аритмических эпизодов по данным ХМ ЭКГ и ассоциированных с ними клинических симптомов, хороший профиль безопасности при сопоставимой с приемом пролонгированных нитратов распространенности таких НЯ, как головная боль и диспепсические нарушения. Принимая во внимание результаты исследований, показавших положительное влияние никорандила на прогноз ИБС, можно с определенной уверенностью утверждать, что никорандил можно рассматривать как препарат выбора 2-й линии терапии стенокардии напряжения у данной категории пациентов. ▲

## Благодарность

Авторы благодарят ГБУЗ НО «ГКБ № 5» за поддержку при проведении исследования.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Прогностическое значение лабораторных и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

К.м.н. А.М. Алиева<sup>1</sup>, к.м.н. И.И. Алмазова<sup>2</sup>, профессор Е.В. Резник<sup>1</sup>, профессор И.Г. Никитин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить прогностическое значение лабораторных показателей и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы:** в исследование вошло 218 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ХСН (средний возраст больных составил 54,4±8,9 года). При поступлении в стационар проводили клиническое обследование. После выписки осуществляли дальнейшее наблюдение за судьбой больных каждые 6 мес. в первые 2 года, в последующем — 1 раз в год на протяжении 5 лет. Конечной точкой считалась смерть от сердечных причин.

**Результаты исследования:** доступны для последующего наблюдения были 124 больных. Помимо 3 случаев внезапной сердечно-сосудистой смерти (ВСС) причиной летального исхода у 25 больных явилась прогрессирующая сердечная недостаточность (СН), 22 пациента умерли от декомпенсации ХСН. Три пациента погибли от острой СН, развившейся в раннем послеоперационном периоде после проведения аортокоронарного шунтирования. Следующие факторы риска существенно влияли на 5-летнюю выживаемость: возраст 65 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) — 45,5%, конечно-систолический объем (КСО ЛЖ) — 81%, размеры левого предсердия — 4,45 см, количество участков нарушенной сократимости — 5, стенозирование проксимальной трети передней межжелудочковой ветви — 72,5%, уровень С-реактивного белка (СРБ) — 6,5 мг/л. Относительно смерти от кардиальных причин имели значение следующие биохимические параметры: уровень креатинина — >98,65 мкмоль/л, предшественника мозгового натрийуретического пептида (ПМНУП) — >420,2 фмоль/мл, СРБ — >6,5 мг/л, холестерина липопротеидов низкой плотности — >4,33 ммоль/л. Наиболее эффективная модель регрессионного анализа включила ФВ ЛЖ 45,5% и уровень СРБ сыворотки крови 6,5 мг/л. Чувствительность ФВ ЛЖ 45,5% составила 89,7%, специфичность — 90,4%.

**Заключение:** ПМНУП, СРБ и ФВ ЛЖ показали высокую прогностическую значимость в отношении кардиальной смерти.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, фракция выброса, предшественник мозгового натрийуретического пептида.

**Для цитирования:** Алиева А.М., Алмазова И.И., Резник Е.В., Никитин И.Г. Прогностическое значение лабораторных и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза. РМЖ. 2020;10:7–11.

## ABSTRACT

**Prognostic value of laboratory parameters and structural and functional aspects of cardiac remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic origin**

A.M. Alieva<sup>1</sup>, I.I. Almazova<sup>2</sup>, E.V. Reznik<sup>1</sup>, I.G. Nikitin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

**Aim:** to determine the prognostic value of laboratory parameters and structural and functional aspects of cardiac remodeling in patients with chronic heart failure (CHF).

**Patients and Methods:** the study included 218 patients with coronary heart disease (CHD) and CHF (the average age of patients was 54.4±8.9 years). Upon admission to the hospital, a clinical examination was performed. After discharge, the follow-up of the patients was conducted every 6 months in the first 2 years, and then once a year for 5 years. The end point was considered to be cardiac death.

**Results:** 124 patients were available for the follow-up. Given 3 cases of sudden cardiovascular death, the cause of death in 25 patients was progressive heart failure (HF), including 22 who died from the acute decompensated heart failure. Three patients died from acute HF that developed in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting. Patients with cardiac death were older and had a longer CHD course. Among the dead patients, there were significantly more with severe HF, arterial hypertension of grade 2 or more, and postinfarction cardiosclerosis. The following risk factors significantly affected five-year survival: age 65; left ventricular ejection fraction (LVEF) — 45.5%; left ventricular end-systolic volume index (LV ESVI) — 81%; left atrial size — 4.45 cm; the number of sites with impaired contractility — 5; stenosis of the proximal third of the anterior interventricular branch — 72.5%, C-reactive protein (CRP) — 6.5 mg/l. The following biochemical parameters regarding cardiac death: creatinine levels ≥ 98.65 mmol/l; brain natriuretic peptide precursor (proBNP) ≥ 420.2 fmol/ml; CRP ≥ 6.5 mg/l; LDL cholesterol ≥ 4.33 mmol/l. The most effective regression analysis model included LVEF of 45.5% and serum CRP of 6.5 mg/l. LVEF of 45.5% had a sensitivity of 89.7% and a specificity of 90.4%.

**Conclusion:** proBNP, CRP and LVEF showed a high prognostic significance regarding cardiac death.

**Keywords:** chronic heart failure, echocardiography, ejection fraction, brain natriuretic peptide precursor.

**For citation:** Alieva A.M., Almazova I.I., Reznik E.V., Nikitin I.G. Prognostic value of laboratory parameters and structural and functional aspects of cardiac remodeling in patients with chronic heart failure of ischemic origin. RMJ. 2020;10:7–11.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в исходе многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является многокомпонентным синдромом, включающим гемодинамические и нейрогуморальные нарушения [1, 2]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на сегодняшний день рассматривается в качестве главной причины возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности (СН).

Прогноз при ХСН определяют множество различных параметров, влияющих на выживаемость пациентов: этиология ХСН, функциональный класс и степень снижения толерантности к физической нагрузке, структурно-геометрические изменения и фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), состояние вегетативной нервной системы, центральной и периферической гемодинамики, нарушения сердечного ритма и проводимое лечение [3]. Однако каждый из этих показателей не может быть признан самостоятельным прогностическим фактором, поскольку предопределяет исход заболевания не сам по себе, а во взаимосвязи с другими параметрами [4]. Кроме того, в свете полученных за последнее десятилетие данных предсказательная ценность многих ранее известных критериев (например, ФВ ЛЖ) в настоящее время пересматривается [5]. В то же время необходимость своевременного выявления пациентов, имеющих наиболее неблагоприятный прогноз жизни, при ХСН очевидна, поскольку это может оказать влияние на их дальнейшую судьбу. Таким образом,

представляется целесообразным дальнейшее изучение известных ранее факторов стратификации риска и поиска новых прогностических возможностей.

**Целью** нашего исследования является определение прогностического значения лабораторных показателей и структурно-функциональных аспектов ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХСН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В протокол включили больных старше 18 лет, страдающих ХСН ишемической этиологии, находившихся на лечении и обследовании в отделении неинвазивной аритмологии, отделении хирургического лечения ИБС Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева и 1-м терапевтическом отделении ЦКБ РАН за период с мая 2006 г. по май 2016 г.

В исследование не включали пациентов с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 6 мес., гемодинамически значимыми пороками сердца и сосудов, перенесенными реконструктивными вмешательствами на клапанах сердца и коронарных артериях, имплантированным искусственным водителем ритма, кардиовертером-дефибриллятором, кардиостимулятором с функцией ресинхронизатора, эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации или неполной компенсации,

хроническими заболеваниями различных органов и систем в стадии обострения, злокачественными новообразованиями и алкогольной и наркотической зависимостью.

В день поступления в стационар пациентам проводили клиническое обследование, включающее опрос, сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальный осмотр, методы инструментальной диагностики (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ), ультразвуковое исследование сосудов, рентгенография органов грудной клетки, коронароангиография (КАГ)) и другие исследования по показаниям, лабораторные исследования (развернутый клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма) и оценка уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида (ПМНУП), а также оценка уровня С-реактивного белка (СРБ) и эндотелина.

После выписки из отделения дальнейшее наблюдение за судьбой больных осуществлялось посредством мобильной связи каждые 6 мес. в первые 2 года, в последующем 1 раз в год на протяжении 5 лет. Также при необходимости проводилась очная консультация. Причина смерти верифицировалась на основании клинических данных и результатов патологоанатомического исследования. Конечной точкой считалась смерть от сердечных причин.

Статистическая обработка данных выполнена при помощи программы Statistica 10,0. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  (среднее  $\pm$  среднее квадратичное отклонение); использовались средние уровни значимости различий:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ . В ходе анализа факторов риска общей и кардиальной смертности применяли однофакторные способы анализа. Для качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные частоты, отношение шансов (с 95% доверительным интервалом), сравнение этих параметров проводили при помощи критерия Хи-квадрат. Для значимых качественных данных проводили анализ с построением кривых Каплана — Майера и применением Log-rank-теста. При анализе количественных данных сначала определяли нормальность распределения в группах (с летальным исходом и без него) с помощью критерия Шапиро — Уилка. Если распределение в двух группах было нормальным, то с помощью критерия Левена проводили проверку для равенства дисперсий. Для групп с равными дисперсиями значение  $p$  приведено для стандартного критерия Стьюдента, для групп с неравными дисперсиями был применен критерий Стьюдента для неравных дисперсий. Когда распределение хотя бы в одной из групп отклонялось

от нормального, применяли критерий Манна — Уитни. Для параметров со значимыми различиями проводили ROC-анализ для определения порогового значения, после чего проводили анализ с построением кривых Каплана — Майера и применением Log-rank-теста. Многофакторный анализ показателей, влияющих на конечные точки, выполнялся при помощи анализа Кокса. Для учета комбинации факторов использовали метод пошаговой регрессии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 218 пациентов с ИБС и ХСН в возрасте от 29 до 69 лет (средний возраст больных составил  $54,4 \pm 8,9$  года). Стенокардия напряжения была выявлена у 209 больных, постинфарктный кардиосклероз — у 189, аневризма ЛЖ — у 98. К II–III функциональному классу (ФК) СН по классификации NYHA были отнесены 89% больных. Средняя ФВ ЛЖ по данным Эхо-КГ составила  $50,2 \pm 6,3$  (минимальная — 18%, максимальная — 66%). Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях искусственного кровообращения (ИК) была выполнена 59 пациентам; 21 пациенту проведено стентирование коронарных артерий.

Доступны для последующего наблюдения были 124 больных. Помимо 3 случаев внезапной сердечно-сосудистой смерти (ВСС) причиной летального исхода у 25 больных явилась прогрессирующая СН, 22 пациента умерли от декомпенсации ХСН. Три пациента погибли от острой СН, развившейся в раннем послеоперационном периоде после проведения АКШ.

Пациенты, погибшие от кардиальных причин, были старше, имели большую длительность ИБС. В группе конечной точки статистически значимо чаще встречались больные с более тяжелой СН (21 из 28) ( $p < 0,001$ ), с АГ 2 и более степеней (16 из 28) ( $p = 0,010$ ), наличием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) (25 из 28) ( $p = 0,045$ ) (табл. 1, 2).

«Критический возраст», связанный с повышенным риском сердечной летальности, составил  $> 65$  лет, длительность ИБС —  $> 5$  лет (табл. 3).

Согласно сопоставлению средних величин трансторакальной Эхо-КГ в группе больных, умерших вследствие кардиальных причин, были статистически значимо более высокие показатели конечно-систолического размера ЛЖ (КСРЛЖ) ( $p < 0,009$ ), конечно-диастолического объема ЛЖ (КДОЛЖ) ( $p < 0,015$ ), конечно-систолического объема ЛЖ

**Таблица 1.** Качественные параметры предикторов кардиальной летальности

Параметр	Летальный исход (n из N)	Без летального исхода (n из N)	$\chi^2$ (value p)	ОШ
ФК стенокардии (CSS) > III	6 из 28	15 из 124	1,557 ( $p = 0,212$ )	1,943 (0,675–5,59)
ФК ХСН NYHA > II	21 из 28	43 из 124	12,620 ( $p < 0,001$ )	4,953 (1,944–12,624)
ПИКС	25 из 28	88 из 124	4,018 ( $p = 0,045$ )	3,409 (0,968–12,004)
Перенесенный Q-инфаркт миокарда	15 из 28	66 из 121	0,514 ( $p = 0,473$ )	1,389 (0,564–3,418)
Перенесенный Non Q-инфаркт миокарда	9 из 28	21 из 121	5,556 ( $p = 0,018$ )	3,061 (1,172–7,999)
Аневризма левого желудочка в анамнезе	10 из 28	30 из 124	1,564 ( $p = 0,211$ )	1,741 (0,725–4,178)
Степень АГ > 2	16 из 28	49 из 124	6,595 ( $p = 0,010$ )	3,359 (1,287–8,767)
ОНМК в анамнезе	2 из 28	5 из 124	0,503 ( $p = 0,478$ )	1,831 (0,337–9,960)
СД в анамнезе	11 из 28	19 из 124	8,28 ( $p = 0,004$ )	3,576 (1,451–8,815)

**Примечание.** АГ – артериальная гипертензия; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; CSS – Канадское общество кардиологов (Canadian Cardiovascular Society); NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация (New York Heart Association); ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.



Таблица 2. Количественные параметры (только значимые различия в группах) сердечно-сосудистой смертности

Параметр	Летальный исход M±SD или Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Без летального исхода M±SD или Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Значение p
Возраст, лет	67,3±13,1	54,6±8,6	<0,001
Длительность ИБС, лет	13 [6; 20]	4,25 [1; 8]	<0,001
КСРЛЖ, см	4,7 [3,6; 5,6]	3,8 [3,4; 4,4]	0,009
КДОЛЖ, мл	189 [142; 260]	150 [128; 172]	0,015
КСОЛЖ, мл	114,7 [82; 173]	66 [50; 88]	0,001
ЛП, см	5 [4,2; 5,4]	4,3 [3,9; 4,6]	<0,001
ФВЛЖ, %	39,5 [30; 48]	56 [48; 60]	<0,001
Количество участков нарушенной сократимости	7,0 [5,0; 11,0]	2 [0; 6]	<0,001
СППЖ, см <sup>2</sup>	13,8±5,3	10,7±3,3	0,048
Толерантность к физической нагрузке, ступени по тредмил-тесту	0 [0; 1]	1 [1; 2]	0,011
Толщина комплекса интима – медиа сонных артерий, мм	19 [19; 20]	16 [14; 18]	0,045
Количество субтотальных стенозов	1,5 [1; 2]	0 [0; 1]	<0,001
% стенозирования проксимальной трети ПМЖВ	85 [1; 95]	0,95 [0; 50]	0,010
% стенозирования проксимальной трети ОВ	60 [0; 80]	0 [0; 0,945]	0,043
С-реактивный белок, мг/л	12,5 [7,5; 19]	3 [1; 4,5]	<0,001
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	5,1±1,3	3,8±1,2	0,009
ПМНУП, фмоль/мл	567,85 [130; 1257]	367,71 [222,2; 502,4]	0,049
Уровень креатинина, мкмоль/л	106 [89; 138,5]	92 [85; 105]	0,024

**Примечание.** ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ОВ – огибающая ветвь; ПМЖВ – правая межжелудочковая ветвь; ПМНУП – предшественник мозгового натрийуретического пептида; СППЖ – систолическая площадь правого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

(КСОЛЖ) ( $p<0,001$ ), большие размер левого предсердия (ЛП) ( $p<0,001$ ), систолическая площадь правого желудочка (СППЖ) ( $p<0,048$ ), количество участков нарушенной сократимости ( $p<0,001$ ) по сравнению с соответствующими показателями у пациентов без летальных исходов. Медиана ФВ ЛЖ в группе пациентов с летальным исходом составила 39,5 [30, 48], а без летального исхода – 56 [48; 60] ( $p<0,001$ ) (табл. 1, 2).

Для каждого из количественных Эхо-КГ-показателей были определены их критические значения. Достоверными в отношении смерти оказались следующие модели: КСРЛЖ –  $>4,2$  см, КДОЛЖ –  $>162$  мл, КСОЛЖ –  $>81$  мл, ЛП –  $>4,45$  см, ФВ –  $<45,5\%$ , зоны гипокинезов – более 5. Полученные данные были подтверждены критериями Манна – Уитни и Хи-квадрат (табл. 4).

Среди данных лабораторной диагностики в группе больных, умерших от кардиальных причин, отмечен статистически достоверный более высокий уровень креатинина крови ( $p<0,024$ ), ПМНУП ( $p<0,049$ ), СРБ ( $p<0,001$ ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП) ( $p<0,009$ ) по сравнению с данными показателями у пациентов без летального исхода соответственно, согласно анализу средних величин (табл. 1, 2). Относительно смерти от кардиальных причин имели значение следующие биохимические параметры: уровень креатинина  $>98,65$  мкмоль/л, уровень ПМНУП  $>420,2$  фмоль/мл, уровень СРБ  $>6,5$  мг/л и ХЛПНП –  $>4,33$  ммоль/л. В пользу значимости полученных «критических критериев» свидетельствовал и однофакторный анализ (табл. 4).

Анализ выживаемости с применением кривых Каплана – Мейера и Log-rank-теста показал, что следующие факторы риска значимо влияют на 5-летнюю выживаемость:

возраст от 65 лет, ФВ ЛЖ – 45,5%, КСОЛЖ – 81%, ЛП – 4,45 см, количество участков нарушенной сократимости – 5, процент стенозирования проксимальной трети передней межжелудочковой ветви – 72,5, СРБ – 6,5 мг/л. Наиболее эффективная модель регрессионного анализа включила ФВ ЛЖ 45,5% и уровень СРБ сыворотки крови 6,5 мг/л. Чувствительность ФВ ЛЖ 45,5% составила 89,7%, специфичность – 90,4%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема стратификации риска сердечно-сосудистой смертности требует внедрения доступных и диагностически надежных маркеров. Наиболее перспективным направлением в области прогностических исследований, особенно популяционных, является изучение биохимических маркеров [3]. Именно лабораторные обследования были бы максимально удобны при обследовании популяции в целом для выявления лиц с наиболее высоким риском кардиальной смертности. Наиболее изученными в этом отношении являются нейрогуморальные показатели – натрийуретические пептиды, неоднократно показавшие прогностическую ценность в отношении предсказания сердечной смертности [6, 7]. В нашем исследовании ПМНУП показал высокую значимость в отношении прогноза кардиальной смерти. С-реактивный белок – хорошо изученный маркер воспаления, согласно результатам нашего исследования, обладающий прогностической ценностью в отношении сердечно-сосудистой смертности, что также было подтверждено данными ранее проведенных исследований [8, 9]. Как известно, одним из самых главных

**Таблица 3.** ROC-анализ для количественных параметров кардиальной летальности

Параметр	Площадь под кривой (AUC)	95% доверительный интервал для AUC	
		-95%	95%
Возраст, лет	0,785	0,667	0,902
Длительность ИБС, лет	0,779	0,674	0,884
КСРЛЖ, см	0,671	0,542	0,801
КДОЛЖ, мл	0,655	0,521	0,790
КСОЛЖ, мл	0,763	0,636	0,890
ЛП, см	0,724	0,611	0,837
ФВ ЛЖ, %	0,813	0,728	0,899
Количество участков нарушенной сократимости	0,782	0,685	0,879
СППЖ, см <sup>2</sup>	0,652	0,391	0,913
Толерантность к физической нагрузке, ступени по тредмил-тесту	0,812	0,643	0,981
Толщина комплекса интима – медиа сонных артерий, мм	0,752	0,492	1,000
Количество субтотальных стенозов	0,817	0,681	0,952
% стенозирования проксимальной трети ПМЖВ	0,753	0,583	0,924
% стенозирования проксимальной трети ОВ	0,675	0,452	0,898
Общий холестерин, ммоль/л	0,759	0,590	0,928
С-реактивный белок, мг/л	0,860	0,751	0,970
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	0,790	0,618	0,962
ПМНУП, фмоль/мл	0,625	0,471	0,779
Уровень креатинина, мкмоль/л	0,674	0,522	0,825

**Примечание.** ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ОВ – огибающая ветвь; ПМЖВ – правая межжелудочковая ветвь; ПМНУП – предшественник мозгового натрийуретического пептида; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. \* – асимптотическая значимость <0,05.

факторов риска ВСС является сниженная ФВ ЛЖ. Данный параметр примечателен именно тем, что служит предиктором ВСС и общей смертности, независимо от нозологии, которая привела к снижению насосной функции сердца. Влияние ФВ ЛЖ на выживаемость пациентов и частоту развития ВСС было изучено в многочисленных крупных исследованиях, таких как MADIT, MADIT II, AVID, DUTCH, CASH, CIDS, MUSTT, VALIANT, MACAS, CABG-Patch, SCD-HeFT, COMPANION, DEFINITE, DINAMIT, SEARCH-MI [2]. В нашем исследовании отмечалась обратная корреляция между величиной ФВ ЛЖ и частотой сердечно-сосудистой смертности, что согласуется с данными вышеперечисленных крупных исследований [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ПМНУП, СРБ и ФВ ЛЖ показали высокую прогностическую значимость в отношении кардиальной смерти у пациентов с ХСН ишемической этиологии. Результаты проведенного нами исследования согласуются с данными многочисленных исследований.

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (№ государственной регистрации НИРААА-А-А18-118040390145-2).*

## Литература

- Snipelisky D., Chaudhry S.P., Stewart G.C. The Many Faces of Heart Failure. Card Electrophysiol Clin. 2019;11(1):11–20. DOI: 10.1016/j.ccep.2018.11.001.
- Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(2):85–99. [Reznik E.V., Nikitin I.G. Algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(2):85–99 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2018-2-85-99.
- Bloom M.W., Greenberg B., Jaarsma T. et al. Heart failure with reduced ejection fraction. Nat Rev Dis Primers. 2017;24(3):17058. DOI: 10.1038/nrdp.2017.58.
- Svennberg E., Lindahl B., Berglund L. et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation – validation of a multimarker approach. Int J Cardiol. 2016;223:74–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.001.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

**Таблица 4.** Определение пороговых значений (для значимых параметров)

Параметр	Пороговое значение	Чувствительность, %	Специфичность, %
Возраст, лет	65	67,9	90,3
Длительность ИБС, лет	5	80,0	59,3
КСР, см	4,2	65,2	61,5
КДОЛЖ, мл	162	64,0	63,6
КСОЛЖ, мл	81	78,6	67,3
ЛП, см	4,45	63,0	66,9
ФВ ЛЖ, %	45,5	89,7	90,4
Толерантность к физической нагрузке, ступени по тредмил-тесту	5	75,0	74,6
Толщина комплекса интима – медиа сонных артерий, мм	>0	87,9	60,0
Толщина комплекса интима – медиа брахиоцефальных артерий, мм	18,5	83,3	78,0
Количество субтотальных стенозов	>0	90,0	61,7
% стенозирования проксимальной трети ПМЖВ	72,5	66,7	84,5
% стенозирования проксимальной трети ОВ			
С-реактивный белок, мг/л	6,5	87,5	88,6
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	4,33	83,3	69,1
ПМНУП, фмоль/мл	420,2	61,5	61,7
Уровень креатинина, мкмоль/л	98,65	70,0	64,7

**Примечание.** ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДОЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСОЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка; КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка; ЛП – левое предсердие; ОВ – огибающая ветвь; ПМЖВ – правая межжелудочковая ветвь; ПМНУП – предшественник мозгового натрийуретического пептида; СППЖ – систолическая площадь правого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

# Плейотропные эффекты азилсартана медоксомила у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких

Д.м.н. Н.Ю. Григорьева, М.Е. Королёва, Д.м.н. К.Н. Конторщикова, Д.В. Соловьева

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) сравнивали влияние применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на функцию эндотелия и показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ).

**Материал и методы:** пациентов разделили на 2 группы (по 30 в каждой). В 1-й группе пациенты получали БРА (азилсартана медоксомил) в дозе 40 мг/сут, во 2-й группе — иАПФ (фозиноприл) в дозе 20 мг/сут. Всем больным до и через 1 и 6 мес. от начала лечения выполняли суточное мониторирование артериального давления (АД), а также исследовали среднее давление в легочной артерии (ДЛА<sub>ср.</sub>), функцию эндотелия, показатели ПОЛ.

**Результаты исследования:** через 6 мес. исследования всем пациентам 1-й группы удалось достичь целевых показателей АД без повышения дозы препарата. Во 2-й группе АД нормализовалось также у всех больных, однако 5 больным пришлось увеличить дозу фозиноприла до 40 мг/сут. Через 6 мес. у всех пациентов отмечали статистически значимое снижение ДЛА<sub>ср.</sub> по сравнению с исходным ( $p < 0,001$ ), более выраженное у пациентов 1-й группы ( $p = 0,01$ ). Через 6 мес. эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) у больных 1-й группы приблизилась к норме и составила  $9,4 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,001$  по сравнению с исходной). Во 2-й группе ЭЗВД достоверно увеличилась к концу лечения до  $8,5 \pm 2,3$  ( $p < 0,001$ ). Степень различий ЭЗВД между группами азилсартана медоксомила и фозиноприла составила 3,7%. У больных 1-й группы наблюдали существенно более выраженную нормализацию продуктов ПОЛ, а также показателей  $NO_2$  и  $NO_3$ .

**Заключение:** у больных АГ и ХОБЛ через 6 мес. лечения азилсартана медоксомилом по сравнению с больными, получавшими терапию фозиноприлом, отмечается существенно более выраженное улучшение показателей ПОЛ, функции эндотелия, а также снижение ДЛА<sub>ср.</sub>, что позволяет говорить о более выраженной реализации плейотропных эффектов БРА у данной категории больных.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, эндотелиальная дисфункция, перекисное окисление липидов, азилсартана медоксомил.

**Для цитирования:** Григорьева Н.Ю., Королёва М.Е., Конторщикова К.Н., Соловьева Д.В. Плейотропные эффекты азилсартана медоксомила у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. РМЖ. 2020;10:12–16.

## ABSTRACT

**Pleiotropic effects of azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease**  
N.Yu. Grigorieva, M.E. Koroleva, K.N. Kontorschikova, D.V. Solovieva

Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

**Aim:** to compare the effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) on endothelial function and lipid peroxidation (LP) in patients with arterial hypertension (AH) in combination with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Patients and Methods:** patients were divided into 2 groups ( $n=30$  each). In the first group, patients received ARBs II (azilsartan medoxomil) at a dose of 40 mg/day, in the second group — ACE (fosinopril) at a dose of 20 mg/day. Ambulatory blood pressure monitoring was performed in all patients before and after 1 and 6 months from the start of treatment, as well as the mean pulmonary artery pressure (mPAP), endothelial function, and COPD indicators were studied.

**Results:** after 6 months of the study, all patients in group 1 managed to achieve the target blood pressure (BP) without increasing the dose of the drug. In group 2, BP was also normalized in all patients, but 5 patients had to increase the fosinopril dose to 40 mg/day. After 6 months, all patients had a statistically significant decrease in mPAP vs. the baseline ( $p < 0.001$ ); it was more significant in group 1 ( $p = 0.01$ ). After 6 months, endothelium-dependent vasodilation (EDV) in group 1 improved and amounted to  $9.4 \pm 2.1\%$  ( $p < 0.001$  vs. the baseline). In group 2, EDV significantly increased to  $8.5 \pm 2.3$  ( $p < 0.001$ ) by the end of treatment. The degree of differences in EDV between the azilsartan medoxomil and fosinopril groups was 3,7,5%. In group 1, there was more significant normalization of COPD products, as well as  $NO_2$  and  $NO_3$  indicators.

**Conclusion:** there was more significant improvement in COPD indicators, endothelial function, as well as a decrease in mPAP in patients with AH and COPD after 6 months of treatment with azilsartan medoxomil vs. fosinopril treatment, which suggests a more pronounced performance of pleiotropic effects of ARBs in this patient cohort.

**Keywords:** arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, endothelial dysfunction, lipid peroxidation, azilsartan medoxomil.

**For citation:** Grigorieva N.Yu., Koroleva M.E., Kontorschikova K.N., Solovieva D.V. Pleiotropic effects of azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. RMJ. 2020;10:12–16.



## ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания относятся к числу наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, наблюдаемых при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), причем они не просто сопутствуют, а оказывают непосредственное отрицательное влияние на течение ХОБЛ, увеличивая частоту госпитализаций и уровень смертности [1–4]. С увеличением степени тяжести ХОБЛ возрастает риск развития артериальной гипертензии (АГ) [1], что, безусловно, подтверждает патогенетическую зависимость между уровнем артериального давления (АД) и степенью бронхиальной обструкции у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ. Это является неоспоримым доказательством существующей коморбидности, причем начиная уже с общих факторов риска. Пусковыми механизмами системного воспаления при ХОБЛ являются не только хроническая гипоксия, наблюдаемая прежде всего у больных с тяжелой ХОБЛ, но и эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс, которые реализуются при незначительной бронхиальной обструкции [4–8] и усиливаются по мере прогрессирования заболевания. В связи с этим возникает вопрос о необходимости проведения ранней и точной диагностики нарушений со стороны сосудистой стенки и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при АГ и ХОБЛ, а значит, и о своевременных способах их коррекции. Наблюдаемая избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у больных с данной сочетанной патологией [9–11], скорее всего, и будет запускать интенсификацию ПОЛ, приводя к развитию дисфункции эндотелия. Следовательно, ключом к коррекции этих нарушений будут выступать препараты, блокирующие РААС. Однако до сих пор не решен вопрос, какому из блокаторов РААС — ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатору рецепторов ангиотензина II (БРА) — следует отдавать предпочтение при лечении АГ у больных с ХОБЛ [9, 11]. Гипотензивное действие указанных групп лекарственных препаратов неоднократно изучалось [1, 9, 11], однако единого мнения относительно преимуществ одной группы перед другой до сих пор не достигнуто. Возможно, различное влияние иАПФ и БРА на систему ПОЛ и эндотелий сосудистой стенки позволит выделить преимущества одного класса перед другим при лечении больных АГ с ХОБЛ. В связи с этим предпринято настоящее исследование.

**Цель** исследования: провести сравнительное исследование для оценки влияния на функцию эндотелия и показатели ПОЛ применения иАПФ и БРА в течение 6 мес. у больных АГ, имеющих сопутствующую ХОБЛ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 60 человек, страдающих АГ 1–2 степени и имеющих сопутствующую ХОБЛ средней степени тяжести вне обострения. Не включали больных с резистентной и вторичной АГ, имеющих хроническую сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса и выше III функционального класса, с бронхиальной астмой. Больные получали различную антигипертензивную терапию, однако целевой уровень АД меньше 130/80 мм рт. ст. (в соответствии с последними европейскими рекомендациями по АГ 2018 г. [9]) у них достигнут не был. Для коррекции АД была выбрана комбинация диуретика гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг/сут с блокатором РААС — иАПФ или БРА. Ме-

тодом конвертов больные были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе пациенты получали свободную комбинацию гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг с БРА азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг/сут, во 2-й группе — свободную комбинацию гидрохлортиазида в дозе 12,5 мг с иАПФ фозиноприлом в дозе 20 мг/сут. Таким образом, группы отличались по назначенному блокатору РААС. Входящий в состав комбинированной терапии диуретик гидрохлортиазид, как известно, не обладает плеiotропными свойствами [11], что позволило в дальнейшем трактовать полученную динамику, как связанную с действием блокатора РААС. Больные продолжали назначенную ранее бронхолитическую терапию м-холинолитиками,  $\beta_2$ -агонистами или их комбинацией (в ходе исследования дозы указанных препаратов были постоянными). Общие характеристики пациентов обеих групп были описаны нами ранее [12].

Всем больным до и через 1 и 6 мес. от начала лечения проводили полное клинико-инструментальное обследование, включающее офисное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), суточное мониторирование АД (СМАД), исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Функция эндотелия изучалась с помощью пробы с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД), а также путем определения в крови метаболитов оксида азота (нитрит и нитрат ионы). При эхокардиографии акцент сделан на измерении среднего давления легочной артерии (ДЛА<sub>ср.</sub>). Интенсификация ПОЛ изучалась по определению первичных и конечных продуктов методом биохемилюминесценции. Анализировались такие параметры хемилюминограммы, как индекс  $I_{\max}$  (мВ) — максимальная интенсивность свечения, которая отражает потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению; индекс S (мВ) — светосумма хемилюминесценции за 30 с, т. е. величина, которая соответствует обрыву цепи свободнорадикального окисления и является обратно пропорциональной антиоксидантной активности сыворотки крови. Также оценивали в динамике уровень первичных и конечных продуктов ПОЛ: диеновых конъюгатов (ДК), триеновых конъюгатов (ТК), оснований Шиффа (ОШ). Исходно САД, ДАД, ЧСС, пульсовое давление и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) (%) у пациентов обеих групп были сопоставимы [12].

Диагноз АГ устанавливался на основании общепринятых критериев [9, 11]. Диагноз ХОБЛ определялся в соответствии с признаками, изложенными в отечественных рекомендациях и в международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» [10, 13].

Статистическая обработка данных проводилась с применением пакетов прикладных компьютерных программ IBM SPSS Statistics 24 (IBM), Statistica 6.0 для Windows (StatSoft) и Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных в обеих группах составил  $56,5 \pm 7,5$  года. Через 1 мес. лечения у больных из группы азилсартана медоксомила систолическое артериальное давление (САД) снизилось до  $128,0 \pm 6,4$  мм рт. ст., в группе фозиноприла — до  $134,2 \pm 7,0$  мм рт. ст. (при сравнении показателей у пациентов обеих групп  $p < 0,001$ ). Диастолическое артериальное давление (ДАД) через 1 мес. лечения у пациентов из группы азилсартана медоксоми-

ла равнялось  $78,7 \pm 4,5$  мм рт. ст., в группе фозиноприла —  $81,1 \pm 6,8$  мм рт. ст. (при сравнении показателя у пациентов обеих групп  $p < 0,001$ ). По результатам СМАД через 6 мес. исследования всем пациентам 1-й группы удалось достичь целевых значений АД без повышения дозы препарата, тогда как 5 больным из 2-й группы пришлось увеличить дозу фозиноприла до 40 мг/сут [12].

При исследовании ФВД в динамике зарегистрировали статистически значимое улучшение ОФВ<sub>1</sub> у пациентов из обеих групп ( $p < 0,001$ ), однако клинически оно было незначимым (прирост меньше 100 мл). Положительное влияние блокаторов РААС на показатели бронхиальной обструкции хорошо известно [1, 9–11] и может быть использовано в качестве дополнительного критерия эффективности проводимой антигипертензивной терапии у данной группы больных.

Исходно у пациентов обеих групп ДЛА<sub>ср.</sub> было сопоставимо ( $18 \pm 2,0$  и  $19,6 \pm 3,0$  мм рт. ст. в группах азилсартана медоксомила и фозиноприла соответственно,  $p = 0,6$ ). Через 6 мес. от начала терапии на фоне применения азилсартана медоксомила и фозиноприла отмечали статистически значимое снижение ДЛА<sub>ср.</sub> до  $16,9 \pm 1,8$  и  $18,4 \pm 2,6$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным в обоих случаях), при этом в группе азилсартана медоксомила снижение данного показателя было более выраженным ( $p = 0,01$ ).

Одним из пусковых механизмов развития легочной гипертензии у больных АГ и ХОБЛ явился окислитель-

ный стресс [6, 7]. Накопление конечных продуктов ПОЛ всегда сопровождается вазоконстрикцией артериол и повышением общего периферического сопротивления, что вносит вклад в формирование АГ у больных ХОБЛ [6, 7]. Окислительный стресс — это, прежде всего, нарушение баланса антиоксидантов и прооксидантов в периферической крови, которое носит системный характер. Эти изменения приводят к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции [6, 7, 14, 15].

В нашем исследовании через 6 мес. лечения азилсартана медоксомилом отмечалось существенное улучшение показателей ПОЛ по сравнению с показателями у больных, получающих фозиноприл: ДК на 7,6 Δ%, ОШ на 9,3 Δ%; ОШ/(ДК+ТК) на 6,9 Δ% (табл. 1).

С точки зрения современных представлений, дисфункция эндотелия может рассматриваться как начальное звено развития многих заболеваний, способствующее их прогрессированию и присоединению осложнений, а также как одна из главных составляющих патологического процесса [6]. Одни авторы связывают ее развитие, прежде всего, с недостатком вазодилатирующего соединения оксида азота (NO), другие в качестве ключевого звена рассматривают дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами (в т. ч. и снижение продукции NO) [6, 7, 15]. Содержание метаболитов NO косвенно отражает продукцию самого NO и может использоваться для оценки ЭД, что и было предпринято нами. Известно, что NO является медиатором эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) благодаря

**Таблица 1.** Показатели перекисного окисления липидов и метаболитов оксида азота у больных изучаемых групп

Показатель	Азилсартана медоксомил исходно (n=30)	Азилсартана медоксомил через 6 мес. (n=30)	Фозиноприл исходно (n=30)	Фозиноприл через 6 мес. (n=30)	Уровень значимости различий, p
I <sub>max</sub> , мВ	753,5±76,4	689±49,3	809,5±72,1	788,3±47,1	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,04
S, мВ	1915,3±278,4	1813±127,2	2127,1±327,6	1984±271,8	p1<0,001 p2<0,001 p=0,05
ДК, уе	0,17 [0,15; 0,34]	0,15 [0,09; 0,26]	0,31 [0,17; 0,36]	0,25 [0,11; 0,33]	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,01
ТК, уе	0,29 [0,09; 0,25]	0,12 [0,07; 0,18]	0,12 [0,05; 0,20]	0,09 [0,05; 0,17]	p1<0,001 p2<0,001 p=0,32
ОШ, уе	5,9±1,6	4,7±1,3	6,1±1,7	5,1±1,4	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,03
ОШ/(ДК+ТК)	17,4±3,4	14,9±2,2	18,0±3,3	15,6±2,1	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,04
NO <sub>3</sub> , мкмоль/л	50,4±18,3	39,1±13,2	51,1±21,3	45,7±17,7	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,01
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	44,4±15,6	36,0±11,3	44,1±16,1	39,3±14,5	p1<0,001 p2<0,001 p3=0,01

**Примечание.** Индекс I<sub>max</sub> (мВ) — максимальная интенсивность свечения, которая отражает потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению; индекс S (мВ) — светосумма хемилюминесценции за 30 с; ДК — диеновые конъюгаты; ТК — триеновые конъюгаты; ОШ — основания Шиффа; p1 — исходно и через 6 мес. лечения азилсартана медоксомилом (t-критерий для независимых выборок); p2 — исходно и через 6 мес. лечения фозиноприлом (t-критерий для независимых выборок); p3 — между азилсартана медоксомилом и фозиноприлом через 6 мес. (t-критерий для независимых выборок).

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение, за исключением показателей ДК и ТК, которые представлены как Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>].





  
**эдарби®**  
азилсартана медоксомил  
40 мг • 80 мг таблеток

**РАННЕЕ  
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ**

**МОЖЕТ ПОКАЗАТЬ ЗНАЧИМЫЙ  
ЭФФЕКТ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ<sup>1-4</sup>**

**ПРЕВОСХОДИТ  
ДРУГИЕ САРТАНЫ\*  
В СНИЖЕНИИ АД<sup>1-4</sup>**

**СТАБИЛЬНЫЙ  
КОНТРОЛЬ АД  
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ<sup>1-4</sup>**

  
STADA  
Наша миссия – ваше здоровье

**УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО\*\***



\*Валсартан, олмесартан. \*\*Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олмесартан 40 мг<sup>3,4</sup>.

Информация для специалистов здравоохранения. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014. 2. Bakris G., et al. J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8. 3. Sica D., et al. J. Clin. Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472. 4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

#### СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

**Торговое название:** Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжёлые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приема пищи. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата

можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приёма очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отёки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая

кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

АО «Нижфарм», Россия, 603950,  
г. Нижний Новгород, ул. Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278 80 88,  
E-mail: med@stada.ru,  
www.stada.ru

6666822002M00072

Реклама



ингибирующему действию на такие вазоконстрикторы, как ангиотензин II и эндотелин. Следовательно, нарушение процессов вазодилатации позволяет оценить метод ЭЗВД.

Таким образом, эндотелиальная дисфункция — сложный процесс, в основе которого, во-первых, лежит дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, во-вторых, нарушение выработки факторов воспаления и пролиферации сосудов, в-третьих, повреждение в системе тромбообразования. Все это приводит к ремоделированию сосудистой стенки [1], при этом механизм окончательной реализации вышеперечисленных процессов неясен. Для полноты представления нарушений функции эндотелия следует использовать комплексную оценку. Нами была предпринята попытка такого комплексного изучения: по количеству метаболитов NO и с помощью пробы с ЭЗВД. Были получены однонаправленные изменения, которые в совокупности с определением продуктов ПОЛ позволили дать оценку плейотропных эффектов изучаемых лекарственных препаратов.

Через 6 мес. лечения отмечено снижение показателей NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> у пациентов из обеих групп. Однако в группе азилсартана медоксомила динамика была более заметной и составила по NO<sub>2</sub> 4,3 Δ%, по NO<sub>3</sub> 12,1 Δ% (табл. 1).

До начала терапии ЭЗВД у пациентов из групп азилсартана медоксомила и фозиноприла равнялся 8,0±1,9% и 7,1±2,1% соответственно (p=0,073). Через 6 мес. лечения показатель ЭЗВД в 1-й группе составил 9,4±2,1% (p<0,001 по сравнению с исходным), во 2-й группе — 8,5±2,3 (p<0,001 по сравнению с исходным). Степень различий ЭЗВД между азилсартаном медоксомилом и фозиноприлом составила 3,7 Δ%.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хорошо известно, что любой блокатор РААС может приводить к улучшению функции эндотелия [11], однако от фармакокинетических характеристик лекарственного препарата будет зависеть его гипотензивное действие, его продолжительность и сила, а также плейотропные эффекты. Продемонстрированное нами преимущество азилсартана медоксомила связано с его большим сродством к рецепторам ангиотензина II, что позволяет удерживать АД в целевом диапазоне в течение 24 ч, а также положительно влиять на органы-мишени, в т. ч. на сосудистую стенку. Косвенно это отражают и сниженная интенсификация ПОЛ под воздействием лечения, и улучшение функции эндотелия, и снижение давления в легочной артерии.

Таким образом, у больных АГ и ХОБЛ через 6 мес. лечения азилсартаном медоксомилом отмечается достоверно большее улучшение показателей ПОЛ, функции эндотелия, а также снижение давления в легочной артерии по сравнению с показателями при лечении фозиноприлом, что позволяет говорить о более выраженных плейотропных

эффектах БРА. При выборе лекарственного препарата для лечения АГ у больных с сопутствующей ХОБЛ следует учитывать не только его гипотензивное действие, что, несомненно, важно, но и плейотропные эффекты, прежде всего влияние на сосудистую стенку. Таким критериям в полной мере отвечает последний представитель группы сартанов — азилсартан медоксомил.

## Литература

1. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и артериальная гипертензия: сосудистая стенка как орган-мишень у коморбидных больных. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(4):513–518 [Karoli N.A., Rebrov A.P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Arterial Hypertension: Vascular Wall as the Target Organ in Comorbid Patients. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017;13(4):513–518 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-513-518.
2. Зафираки В.К., Космачева Е.Д., Шульженко А.В. и соавт. Легочная гиперинфляция при хронической обструктивной болезни легких и отдаленные исходы плановых чрескожных коронарных вмешательств. Кардиология. 2018;58(1):11–16 [Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Shulzhenko L.V. et al. Lung Hyperinflation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Long-Term Outcomes of Percutaneous Coronary Intervention. Kardiologiya. 2018;58(1):11–16 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2018.1.10034.
3. Dal Negro R.W., Bonadiman L., Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. R Multidiscip Respir Med. 2015;10(1):24. DOI: 10.1186/s40248-015-0023-2.
4. Höcht C. Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications. Hypertension. 2013;2013. DOI: 10.5402/2013/398485.
5. Wacker M.E., Jörres R.A., Schulz H. et al. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German CO-SYCONET study. Respir. Med. 2016;111:39–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.001.
6. Gungor Z.B., Sipahioglu N., Sonmez H. et al. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. J Med Biochem. 2017;36(1):62–72. DOI: 10.1515/jomb-2016-0030.
7. Sundar I.K., Rashid K., Sellix M.T., Rahman I. The nuclear receptor and clock gene REV-ERBa regulates cigarette smoke-induced lung inflammation. Biochem Biophys Res Commun. 2017;493(4):1390–1395. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.157.
8. Tomiyama H., Ishizu T., Kohro T. et al. Longitudinal association among endothelial function, arterial stiffness and subclinical organ damage in hypertension. Int J Cardiol. 2018;253:161–166. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.022.
9. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension [published correction appears in Eur Heart J. 2019;40(5):475]. Eur Heart J. 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
10. Федеральные клинические рекомендации ХОБЛ. 2018. (Электронный ресурс). URL: [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) (дата обращения: 09.03.2020). [Federal Clinical Guidelines for COPD. 2018. (Electronic resource). URL: [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) (access date: 09.03.2020) (in Russ.)].
11. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;3:149–218 [Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations. 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;3:149–218 (in Russ.)].
12. Григорьева Н.Ю., Королёва М.Е. Влияние азилсартана медоксомила на вариабельность артериального давления у больных артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких. Лечащий врач. 2019;7:17–22 [Grigoryeva N.Yu., Koroleva M.E. The effect of azilsartan medoxomil on blood pressure variability in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Attending doctor. 2019;7:17 (in Russ.)]. DOI: 10.26295/OS.2019.40.83.003.
13. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2019. (Электронный ресурс). URL: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en>. (дата обращения: 15.02.2020).
14. Sunnetcioglu A., Alp H.H., Sertogullarndan B. et al. Evaluation of oxidative damage and antioxidant mechanisms in COPD, lung cancer, and obstructive sleep apnea syndrome. Respir Care. 2016;61(2):205–211. DOI: 10.4187/respcare.04209.
15. Ambrosino L. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. Internal and Emergency Medicine. 2017;5:877–885. DOI: 10.1007/s11739-017-1690-0.

# Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка

Член-корр. РАН Д.В. Шумаков, к.м.н. Д.И. Зыбин, М.А. Попов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

Несмотря на используемые в настоящее время схемы консервативного лечения, примерно у каждого четвертого пациента после инфаркта миокарда развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), имеющая высокие показатели 5-летней смертности (более 50%). Именно поэтому изучение и понимание механизмов развития сердечной недостаточности является крайне актуальным. Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются ключевыми ферментами, участвующими в ремоделировании миокарда левого желудочка. В то же время остаются не до конца решенными вопросы влияния ММП на базальные мембраны кардиомиоцитов. Именно базальные мембраны являются связующим звеном между внеклеточным матриксом и кардиомиоцитами, участвуя в передаче силы сокращений во время систолы. Одной из наиболее хорошо изученных является матриксная ММП-9. Более четкое понимание роли этой ММП, особенно в отношении разрушения коллагена IV типа в базальных мембранах кардиомиоцитов, возможно, позволит оптимизировать стратегию лечения ХСН после инфаркта миокарда и будет способствовать улучшению прогноза у этой тяжелой категории пациентов. Настоящий обзор посвящен изучению влияния ММП-9 на ремоделирование миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** матриксные металлопротеиназы, сердечная недостаточность, коллаген IV типа, ремоделирование миокарда левого желудочка, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Шумаков Д.В., Зыбин Д.И., Попов М.А. Роль матриксной металлопротеиназы 9 в ремоделировании миокарда левого желудочка. РМЖ. 2020;10:17–19.

## ABSTRACT

Matrix metalloproteinase 9 in the left ventricular remodeling

D.V. Shumakov, D.I. Zybin, M.A. Popov

Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow

Nowadays, chronic heart failure after myocardial infarction (MI) develops approximately in one of four patients and has a high five-year mortality rate (more than 50%), despite modern conservative treatment regimens. That is why understanding the mechanisms of heart failure is extremely relevant. Matrix metalloproteinases are key enzymes involved in left ventricular remodeling. At the same time, an issue concerning the effect of metalloproteinases on the basal cardiomyocyte membranes remains incompletely resolved. It is the basal membranes that are the link between the extracellular matrix and cardiomyocytes, participating in the transmission of the force of contractions during systole. One of the most well-studied is matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). A more comprehensive study of MMP-9, especially in relation to the type IV collagen destruction in the basal cardiomyocyte membranes, may help to optimize the chronic heart failure treatment tactics after MI and to improve the prognosis for difficult-to-treat patients. This review is devoted to the study of the MMP-9 effect on left ventricular remodeling.

**Keywords:** matrix metalloproteinases, heart failure, type IV collagen, left ventricular remodeling, myocardial infarction.

**For citation:** Shumakov D.V., Zybin D.I., Popov M.A. Matrix metalloproteinase 9 in the left ventricular remodeling. RMJ. 2020;10:17–19.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире, несмотря на значительные успехи в лечении и профилактике [1]. В то же время хроническая сердечная недостаточность (ХСН), развивающаяся вследствие раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), занимает одно из первых мест в структуре смертности от ССЗ. Ремоделирование миокарда, возникающее после инфаркта миокарда (ИМ), обусловлено изменением структуры внеклеточного матрикса (ВКМ) [2]. В свою очередь, повышение уровня матриксных металлопротеиназ (ММП) взаимосвязано с ремоделированием ЛЖ, его дисфункцией и, как следствие, развитием ХСН.

Характер ремоделирования миокарда после ИМ зависит от степени поражения артериального русла, выраженности воспалительного ответа и многих других процессов, которые происходят во время формирования рубцовой зоны. В ответ на повреждение кардиомиоцитов запускается ряд защитных механизмов — воспаление, пролиферация и созревание клеток [3]. Каждый из них вносит свой вклад во временные изменения уровней ММП в миокарде. ММП в зоне формирования рубца секретируются различными клетками: нейтрофилами, макрофагами, эндотелиальными клетками, поврежденными кардиомиоцитами и фибробластами. Процессы, происходящие в некротизированном и ишемизированном миокарде, делают ММП ключевыми медиаторами в прогрессирующем ремоделировании миокарда ЛЖ [4–7].

## ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС И ПРОЦЕСС РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЖ

Внеклеточный матрикс составляет основу соединительной ткани, обеспечивающей механический каркас клеток и транспорт химических веществ (табл. 1) [8].

Благодаря трехмерно организованной структуре, которая взаимосвязана с волокнами миокарда, достигается прочность и эластичность ВКМ. Коллаген I типа составляет примерно 70–85% общей массы ВКМ и обеспечивает его прочность. Коллаген III типа составляет около 10% общего сердечного коллагена, обеспечивая эластичность ВКМ [9–13].

Ремоделирование миокарда при ИМ патофизиологически обусловлено гибелью кардиомиоцитов в результате длительной ишемии, которая приводит к активации ММП, что в свою очередь становится причиной деградации ВКМ, нарушающей структурную целостность. Все это в конечном счете приводит к снижению как систолической (из-за гибели кардиомиоцитов), так и диастолической (деградация ВКМ) функции [14].

Ремоделирование миокарда ЛЖ в области ИМ проходит в несколько этапов [15, 16]. Эти этапы (воспаление, пролиферация и отложение коллагена) последовательны и важны для ограничения зоны инфаркта. Исход ремоделирования миокарда зависит от выраженности каждого из этих этапов и их соотношения.

Гомеостаз кардиомиоцитов ухудшается сразу после ишемии, и уже через 30 мин клетки погибают, что в свою очередь провоцирует активацию нейтрофилов и макрофагов, т. е. острую воспалительную реакцию [17–19]. Нейтрофилы и макрофаги, проникая в область ИМ, высвобождают медиаторы воспаления, в т. ч. ММП и тканевой ингибитор металлопротеиназ. Примерно на 5-й день после ИМ начинает формироваться рубец, богатый коллагеном, восполняющий потерю кардиомиоцитов в области инфаркта [20].

## БАЗАЛЬНАЯ МЕМБРАНА КАРДИОМИОЦИТОВ

В дополнение к коллагенам I и III типов, формирующим основу ВКМ, существуют белки, находящиеся в базальной мембране кардиомиоцитов: коллаген IV, V, VII, X и XIV типов, а также ламинин [10–13].

Базальная мембрана представляет собой плотную сеть различных белков, которая окружает кардиомиоциты, включает ламинин, коллаген IV типа и ряд протеогликанов [21, 22]. Она рассматривается как самостоятельная форма ВКМ, поскольку содержит коллаген IV типа, обнаруженный только в базальной мембране, и является слоем, ограничивающим ВКМ от кардиомиоцитов.

Фрагментация базальной мембраны происходит уже через 1 ч после ИМ и продолжается до 7 дней после реперфузии [23]. В исследованиях было показано увеличение толщины базальной мембраны, что способствует нарушению диффузии кислорода и возникновению гипоксического стресса [24]. Кроме того, после начала ИМ начинают вырабатываться антитела против коллагена IV типа, что также приводит к нарушению структурной целостности базальной мембраны и, следовательно, дисфункции эндотелиальных клеток [25]. В свою очередь, белки, образующиеся после распада ламинина, стимулируют заживление зоны некроза и ангиогенез [26]. Белки, являющиеся результатом деградации коллагена IV типа, напротив, играют критическую роль в подавлении ангиогенеза, нарушении структурной целостности сосудов и межклеточных взаимодействий после ишемического повреждения миокарда [27].

## МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ

ММП представляют собой семейство цинкзависимых эндопептидаз, которые регулируют обмен белков соединительной ткани, а также влияют на процесс нормального развития и ремоделирования ВКМ. ММП широко изучаются в качестве маркеров для прогнозирования ремоделирования ЛЖ после ИМ и развития СН [28, 29]. Большое количество публикаций подчеркивают важность этого фермента в списке перспективных и важных биомаркеров, которые могут быть использованы для улучшения диагностики и повышения эффективности лечения ССЗ [30].

В таблице 2 перечислены наиболее изученные ММП и их биологические функции [8].

ММП-9, или желатиназа В, — одна из наиболее хорошо изученных протеаз, регулирующих патологические процессы ремоделирования. ММП-9 играет главную роль в деградации ВКМ при различных физиологических и пато-

Таблица 1. Основные компоненты ВКМ

Белок	Функция	Локализация
Коллаген I	Прочность и структурность	ВКМ
Коллаген III	Эластичность	ВКМ
Коллаген IV	Поддержание архитектуры базальной мембраны	Базальная мембрана
Коллаген VI	Организация белков ВКМ, взаимодействие с базальной мембраной	Базальная мембрана ВКМ
Эластин	Эластичность	ВКМ
Фибронектин	Связь коллагена, образование фибриллярной структуры	ВКМ
Декорин	Связывание коллагена	ВКМ
Интегрины	Перенос сигналов от ВКМ к кардиомиоцитам	ВКМ
Ламинин	Поддержание архитектуры базальной мембраны	Базальная мембрана

Таблица 2. Семейство ММП

ММП	Патофизиологическое значение	Клиническое значение
ММП-1	Разрушение коллагена I и III типов	Дилатация ЛЖ
ММП-2	Позднее ремоделирование после ИМ, повышает риск разрыва ЛЖ	Дисфункция ЛЖ, ремоделирование ЛЖ, ХСН
ММП-3	Разрушение коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов и витронектина	Дисфункция ЛЖ, ремоделирование ЛЖ, ХСН
ММП-7	Деградация коллагена	Дилатация ЛЖ
ММП-8	Деградация коллагена	Повышение риска разрыва ЛЖ
ММП-9	Деградация коллагена I, III, IV типов, остеооптина	Дилатация ЛЖ, снижение фракции выброса
ММП-12	Деградация коллагена VI типа	Дисфункция ЛЖ
ММП-28	Нарушение баланса между адекватным заживлением раны и формированием качественного рубца	Дилатация ЛЖ, снижение фракции выброса



физиологических процессах, которые включают ремоделирование ткани.

ММП-9 секретируется большим количеством клеток, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, макрофаги и фибробласты [30]. S. Blankenberg et al. первыми стали использовать ММП-9 в качестве нового прогностического биомаркера развития дисфункции ЛЖ и поздней выживаемости [31]. Вместе с другими исследователями [32] они показали взаимосвязь повышенного содержания ММП-9 с высокой концентрацией интерлейкина 6, С-реактивного белка и фибриногена в плазме, что свидетельствует о высоком прогностическом значении ММП-9.

I.V. Squire et al. [33] продемонстрировали, что увеличение содержания ММП-9 ассоциируется с большими объемами ЛЖ и дисфункцией ЛЖ после ИМ. Оценив количественный уровень ММП-9 в течение 5 дней после ИМ у 60 пациентов, авторы пришли к выводу, что, опираясь на уровень ММП-9, можно судить о характере ремоделирования миокарда после ИМ: чем он выше, тем хуже прогностический результат.

ММП-9 регулирует ремоделирование миокарда, непосредственно разрушая ВКМ и активируя цитокины и хемокины [30]. Воздействие ММП-9 является как вредным, так и полезным для регенерации зоны инфаркта. С одной стороны, под действием ММП-9 снижается фагоцитоз макрофагов и пролонгируется воспалительный ответ нейтрофилов, что приводит к увеличению ЛЖ после ИМ [34]. С другой стороны, происходит расщепление остеопонтина, что сопровождается образованием двух биологически активных пептидов, которые увеличивают скорость миграции фибробластов сердца, что, в свою очередь, ускоряет заживление инфарктированной зоны [35]. По этой причине использование ММП-9 в качестве диагностического маркера в различные дни после ИМ может помочь в прогнозировании и предотвращении дисфункции ЛЖ после ИМ.

Отдельно стоит отметить роль ММП-9 в разрушении коллагена базальных мембран кардиомиоцитов, в частности коллагена IV типа. В недавно опубликованной работе авторы, используя иммуногистохимический метод исследования, показали накопление ММП-9 в цитоплазме кардиомиоцитов, которое сочеталось с частичным или полным разрушением базальных мембран кардиомиоцитов, образованных коллагеном IV типа [36].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ССЗ являются наиболее распространенной причиной смерти в развитых странах [37], а ИМ вносит значительный вклад в смертность от ССЗ [38]. По разным оценкам, распространенность ССЗ увеличится на 10% в течение следующих 20 лет и к 2030 г. станет причиной 23,6 млн смертей ежегодно во всем мире [39]. Кроме того, расходы на общественное здравоохранение в связи с ИМ увеличатся в 3 раза в течение следующих двух десятилетий [40].

После ИМ ЛЖ претерпевает ряд изменений на молекулярном и клеточном уровнях. Изменяется и ВКМ, со временем изменяя геометрию ЛЖ и нарушая его функцию [41]. Деградация ВКМ определяет прогноз в раннем и отдаленном периодах после ИМ [42]. Оценка ВКМ в различные периоды после ИМ может дать ранние диагностические или прогностические показатели ремоделирования ЛЖ и позволить группировать пациентов, учитывая их индивидуальные риски и дальнейшее лечение. В настоящее время

используются различные биомаркеры для своевременной диагностики ИМ, однако их применение ограничено из-за отсутствия специфичности и селективности [43].

Определение роли ММП-9 в ремоделировании после ИМ является важной задачей [44]. Лучшее понимание патофизиологических процессов, в т. ч. биологической функции ММП-9, возможно, позволит разработать новые стратегии диагностики и лечения для пациентов, перенесших ИМ.

Биомаркеры ремоделирования ВКМ, которые возможно обнаружить при структурных изменениях во время ИМ, могут помочь в прогнозировании дальнейшего развития ХСН. В частности, одним из таких маркеров может выступать коллаген IV типа, находящийся в базальных мембранах кардиомиоцитов и разрушающийся под воздействием ММП-9. Одновременный анализ уровня ММП-9 и содержания коллагена IV типа в миокарде позволит ввести критерии прогноза выживаемости данной группы больных, определения тактики лечения, а также лучшего понимания процессов ремоделирования.

## Литература

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2–e220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
2. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569–582. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00630-0.
3. Ertl G., Frantz S. Healing after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2005;66:22–32. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.01.011.
4. Lindsey M., Wedin K., Brown M.D. et al. Matrix-dependent mechanism of neutrophil-mediated release and activation of matrix metalloproteinase 9 in myocardial ischemia/reperfusion. *Circulation*. 2001;103:2181–2187.
5. Coker M.L., Jolly J.R., Joffs C. et al. Matrix metalloproteinase expression and activity in isolated myocytes after neurohormonal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H543–551.
6. Lindsey M.L., Escobar G.P., Mukherjee R. et al. Matrix metalloproteinase-7 affects connexin-43 levels, electrical conduction, and survival after myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113:2919–2928. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.612960.
7. Heymans S., Luttun A., Nuyens D. et al. Inhibition of plasminogen activators or matrix metalloproteinases prevents cardiac rupture but impairs therapeutic angiogenesis and causes cardiac failure. *Nat Med*. 1999;5:1135–1142.
8. DeLeon-Pennell K.Y., Meschiari C.A., Jung M., Lindsey M.L. Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:75–100. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.001.
9. Bishop J.E., Laurent G.J. Collagen turnover and its regulation in the normal and hypertrophying heart. *Eur Heart J*. 1995;16(Suppl C):3844. DOI: 10.1093/eurheartj/16.suppl\_c.38.
10. Bosman F.T., Stamenkovic I. Functional structure and composition of the extracellular matrix. *J Pathol*. 2003;200:423–428. DOI: 10.1002/path.1437.
11. Brown R.D., Ambler S.K., Mitchell M.D., Long C.S. The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:657–687.
12. Paulsson M., Saladin K. Mouse heart laminin. Purification of the native protein and structural comparison with Engelbreth-Holm-Swarm tumor laminin. *J Biol Chem*. 1989;264:18726–18732.
13. Yang H., Borg T.K., Liu H., Gao B.Z. Interactive relationship between basement-membrane development and sarcomerogenesis in single cardiomyocytes. *Exp Cell Res*. 2015;330:222–232. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.08.020.
14. Van den Borne S.W.M., Diez J., Blankesteijn W.M. et al. Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7:30–37. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.199.
15. Spinale F.G., Frangogiannis N.G., Hinz B. et al. Crossing into the next frontier of cardiac extracellular matrix research. *Circ Res*. 2016;119:1040–1045. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309916.
16. Diez J., Querejeta R., López B. et al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation*. 2002;105:2512–2517.
17. Frangogiannis N.G. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest*. 2017;127:1600–1612. DOI: 10.1172/JCI87491.
18. Ueland U., Laugsand L.E., Vatten L.J. et al. Extracellular matrix markers and risk of myocardial infarction: The HUNT Study in Norway. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1161–1167. DOI: 10.1177/2047487317703826.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

К.м.н. Т.Е. Колмакова, к.м.н. И.А. Алексеева, д.м.н. М.В. Ежов

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

## РЕЗЮМЕ

В соответствии с последними рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению дислипидемии для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний считается, что холестерин липопротеидов низкой плотности является единственным причинным фактором риска развития осложнений атеросклероза. В повседневной клинической практике целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности достигается нечасто, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Розувастатин по сравнению с другими статинами наиболее эффективен уже в начальных дозах, имеет лучший профиль безопасности. Доказана более низкая смертность от всех причин среди пациентов, принимающих розувастатин, по сравнению с лицами, получающими лечение другими статинами. Кроме того, отмечено преимущество розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа, риском сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что у пациентов без сердечно-сосудистых заболеваний, но с умеренным риском их возникновения розувастатин снижает риск возникновения осложнений.

**Ключевые слова:** дислипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эффективность, безопасность, дженерики.

**Для цитирования:** Колмакова Т.Е., Алексеева И.А., Ежов М.В. Розувастатин как доступное средство для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2020;10:20–24.

## ABSTRACT

Rosuvastatin as an affordable medicine for effective prevention of cardiovascular diseases

T.E. Kolmakova, I.A. Alexeeva, M.V. Ezhov

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

According to the latest ESC (European Society of Cardiology) Guidelines on dyslipidemia management for the prevention of cardiovascular diseases, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol is the only causative risk factor for the development of atherosclerosis complications. In everyday clinical practice, the target level of LDL cholesterol is rarely achieved, which is especially important for high-risk patients of cardiovascular complications. In comparison with other statins, rosuvastatin is already most effective in initial doses and has a better safety profile. Lower all-cause mortality has been shown in patients receiving rosuvastatin versus those treated with other statins. Besides, the significant effect of rosuvastatin was observed in patients with metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus; reduction in the risk of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension was also noted. Therapy with rosuvastatin has shown the reduction of complications risk in patients without cardiovascular diseases but with a moderate risk of their occurrence.

**Keywords:** dyslipidemia, low-density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, efficacy, safety, generics.

**For citation:** Kolmakova T.E., Alexeeva I.A., Ezhov M.V. Rosuvastatin as an affordable medicine for effective prevention of cardiovascular diseases. RMJ. 2020;10:20–24.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно от ССЗ умирают 17,5 млн человек, что составляет 31% от всех случаев смерти в мире, 85% этих смертей — следствие сердечного приступа и инсульта [1]. В России уровень смертности от болезней системы кровообращения также высокий. По данным Росстата, в 2018 г. россияне чаще умирали от болезней кровообращения, т. е. до 43% случаев составляли так называемые ишемические и цереброваскулярные болезни (в т. ч. инсульт), при этом абсолютные потери превысили 1 млн человек [2].

В основе профилактики ССЗ лежат мероприятия, посредством которых можно воздействовать на факторы

риска атеросклероза, такие как низкая физическая активность, ожирение, липидные нарушения, повышенное артериальное давление (АД), курение. Дислипидемия, в частности повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), — основной модифицируемый фактор риска, краеугольный камень возникновения и прогрессирования ССЗ [3, 4]. В случае нарушений липидного обмена изменяются уровень и функция липопротеидов в плазме крови, что при взаимодействии с другими факторами увеличивает риск возникновения и прогрессирования атеросклероза. В последнее время все большее внимание уделяется первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО), выявлению у практически здоровых лиц основных факторов риска атеросклероза, в т. ч. дислипидемии, и оптимизации подходов к их коррекции.

Принципы доказательной медицины и последние международные и российские рекомендации по лечению дислипидемии определяют статины в качестве основной группы лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС-ЛНП крови, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и ССО, позволяющих затормозить прогрессирование атеросклероза. Статины являются ингибиторами фермента гидрокси-метилглутарил-КоэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Терапия статинами позволяет снизить уровень ХС-ЛНП в среднем на 20–60%, триглицеридов (ТГ) — на 8–15%, а также повысить уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) на 5–15% [3–6]. Согласно данным целого ряда мультицентровых международных исследований длительное (не менее 5 лет) применение статинов снижает частоту летальных исходов от ишемической болезни сердца (ИБС) и осложненных ССЗ на 25–40% [7–9].

### СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РОЗУВАСТАТИНА

На фармацевтическом рынке России класс статинов представляют шесть лекарственных препаратов — ловастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин. В связи с разной гиполипидемической эффективностью препаратов этой группы требуется применение разных режимов дозирования для того, чтобы получить схожий терапевтический эффект. Несомненным преимуществом розувастатина является его высокая активность уже в начальной суточной дозе (5 мг/сут), активность возрастает с увеличением дозы до максимальной безопасной (40 мг/сут). Розувастатин в дозировках от 5 до 40 мг/сут снижает содержание ХС-ЛНП на 38–55%, показывая значительно большую эффективность по сравнению с эквивалентными дозами других статинов [3–11]. Выраженный гиполипидемический эффект розувастатина обусловлен очень продолжительным периодом полувыведения (19 ч), что позволяет препарату в течение большего периода времени блокировать активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Еще одно принципиальное отличие розувастатина — способность влиять на содержание ХС-ЛВП путем активизации синтеза аполипопротеина А на 5–15%, в зависимости от дозы [12]. Данные более десяти контролируемых исследований, проведенных в рамках единой программы GALAXY [13, 14] с целью оценки эффективности розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией и различной степенью сердечно-сосудистого риска, свидетельствуют о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы. Так, исследования ARIANE, ARIES, DISCOVERY Alpha [15–17] продемонстрировали более высокую гиполипидемическую активность розувастатина по сравнению с аторвастатином, а исследование SOLAR — по сравнению с симвастатином [18]. Исследования STELLAR, MERCURY-I и MERCURY-II, оценивавшие эффективность различных доз (10–80 мг) также и других препаратов этой группы (аторвастатина, симвастатина, правастатина), выявили более высокую эффективность розувастатина [19–21]. Анализ данных 37 рандомизированных исследований, объединенных в базе VOYAGER (An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin;

32 258 пациентов), сравнивавших липидснижающие эффекты статинов, показал несомненное преимущество розувастатина перед аторвастатином и симвастатином в снижении ХС-ЛНП до целевых значений у значительной когорты пациентов высокого риска, а также его преимущество при парных сравнениях различных дозировок (10, 20, 40 мг) этих трех препаратов [22, 23].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОЗУВАСТАТИНА В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

Последние рекомендации по применению статинов для профилактики первичных ССЗ основаны на результатах обзоров и метаанализов. В апреле 2019 г. был представлен метаанализ (n=94 283) систематических обзоров данных индивидуальных открытых двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований, опубликованных до 1 января 2018 г., в которых сравнивали статины с плацебо, а также статины попарно между собой, с целью определения наиболее эффективного и безопасного из них для первичной профилактики ССЗ. По результатам метаанализа класс статинов показал статистически значимое снижение риска нефатального инфаркта миокарда (ИМ) (отношение риска (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,53–0,72), смертности от ССЗ (ОР 0,80; ДИ 0,71–0,91), смертности от всех причин (ОР 0,89; ДИ 0,85–0,93), нефатального инсульта (ОР 0,83; ДИ 0,75–0,92), нестабильной стенокардии (ОР 0,75; ДИ 0,63–0,91) и сложных ССО (ОР 0,74; ДИ 0,67–0,81). Вместе с тем применение статинов значимо увеличивало относительные и абсолютные риски возникновения миопатии, почечной и печеночной дисфункции. Попарный анализ статинов различных поколений показал, что розувастатин наиболее эффективен в снижении риска развития ССЗ, а по частоте развития нежелательных побочных эффектов сопоставим с аторвастатином, имевшим лучший профиль безопасности [24].

В сравнительном ретроспективном исследовании, включившем более 48 000 пациентов с инициированной терапией статинами, а также в исследовании, оценивающим применение розувастатина в целях первичной профилактики сердечно-сосудистых событий (ССС) более чем у 100 000 пациентов, было отмечено преимущество розувастатина в первичной профилактике ССС, кроме этого, выявлены более низкие показатели смертности от всех причин на фоне терапии розувастатином по сравнению со статинами предшествующих поколений (симвастатин, аторвастатин) [25, 26].

Наиболее ярко продемонстрировано преимущество розувастатина в первичной профилактике ССС в крупномасштабном исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), по данным которого, розувастатин в дозе 20 мг, применяемый в течение двух лет, оказался безопасным и весьма эффективным в первичной профилактике ССС у пациентов без ИБС или сахарного диабета (СД), с базовым уровнем ХС-ЛНП менее 130 мг/дл и уровнем С-реактивного белка (СРБ), равным или превышающим 2 мг/л. В число участников JUPITER вошли 6801 женщина в возрасте  $\geq 60$  лет и 11 001 мужчина в возрасте  $\geq 50$  лет. В целом было показано, что снижающий эффект розувастатина относительно уровня СРБ значительно коррелирует с его снижающим эффектом относительно уров-



ня ХС-ЛНП. Индуцированное розувастатином снижение ХС-ЛНП и СРБ снизило риск развития серьезных ССС, таких как ИМ, инсульт, повторные реваскуляризации, госпитализации и сердечно-сосудистая смерть, примерно на 50%, а также риск смертности от всех причин на 20% [27, 28]. Кроме того, было установлено, что первичная профилактика розувастатином обуславливала значимое уменьшение числа ССС как у мужчин, так и у женщин. В дальнейшем это нашло подтверждение в метаанализе, объединившем исследования роли статинов в первичной профилактике ССЗ у женщин ( $n=13\,154$ ) и показавшем так же, как и в исследовании JUPITER, значительное (примерно на треть) снижение частоты ССС на фоне приема статинов (ОР 0,63; 95% ДИ 0,49–0,82;  $p<0,001$ ) [29]. В исследовании JUPITER были продемонстрированы противовоспалительные эффекты розувастатина и доказано, что воспаление принимает активное участие в развитии атеросклероза и его тромботических осложнений [30]. После досрочного завершения исследования ввиду явного преимущества розувастатина в снижении количества и частоты ССО в группе активной терапии были проведены популяционные исследования с целью уточнения количества лиц, имеющих показания к назначению статинов для первичной профилактики ССЗ. Так, исследователи из США, используя данные базы NHANES (Национального исследования состояния здоровья и питания) за 5 лет, выявили в общей сложности 3,9 млн мужчин в возрасте 50 лет и старше и 2,6 млн женщин в возрасте 60 лет и старше, удовлетворяющих критериям включения в исследование JUPITER и имеющих уровень ХС-ЛНП  $<130$  мг/дл, СРБ  $\geq 2$  мг/л. Таким образом, было показано, что значительная часть популяции — примерно 6,5 млн человек являются потенциальными кандидатами для терапии статинами [31].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ, САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Целый ряд исследований был посвящен оценке эффективности розувастатина у пациентов с метаболическим синдромом и СД. Исследование COMETS (Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome) — первое проспективное рандомизированное исследование по сравнению липидснижающей активности розувастатина и аторвастатина у пациентов с метаболическим синдромом. Сравнивались эквивалентные дозы статинов (10 мг и 20 мг). Уже через 6 нед. розувастатин в стартовой дозе 10 мг превосходил аторвастатин по степени снижения и частоте достижения целевого уровня ХС-ЛНП (41,7% против 35,7%;  $p<0,001$ ). Такая же динамика сохранилась и при увеличении дозы препаратов до 20 мг через 12 нед. (48,9% против 42,5%;  $p<0,001$ ). Оба статина сопоставимо снижали уровень ТГ в плазме крови [32]. В 16-недельном исследовании ANDROMEDA (A rANdomized, Double-blind study to compare Rosuvastatin [10 & 20 mg] and atorvastatin [10 & 20 mg] in patients with type II Diabetes), участниками которого стали 494 пациента с СД 2-го типа и уровнем ТГ более 5,32 ммоль/л, было выявлено, что на терапии розувастатином 10 мг и 20 мг снижение уровня ХС-ЛНП составило 51,3% и 57,4% соответственно и было достоверно выше, чем на фоне приема эквивалентных доз аторвастатина — 39% и 46% соответственно ( $p<0,001$ ). Таким образом, це-

левой уровень ХС-ЛНП был достигнут уже на фоне приема начальной дозы розувастатина у большего числа больных СД, кроме того, розувастатин достоверно чаще снижал уровень СРБ [33]. Исследования CORALL и URANUS также подтвердили значительную эффективность розувастатина у пациентов с СД и гиперхолестеринемией [34, 35].

Эффективность розувастатина в снижении риска ССО у больных артериальной гипертензией (АГ) была доказана в исследовании HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3). Его участниками стали 12 705 больных с показателями: систолическое АД  $136,6\pm 14,6$  мм рт. ст., диастолическое АД  $81,6\pm 9,3$  мм рт. ст., общий холестерин  $5,2\pm 1,0$  ммоль/л, ХС-ЛНП  $3,2\pm 0,9$  ммоль/л, ХС-ЛВП  $1,3\pm 0,4$  ммоль/л. Наблюдение проводилось в течение 5,6 года. Исследование ставило своей целью определить, можно ли снизить риск развития ССО у пациентов без ССЗ, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи статинов (розувастатин 10 мг) и препаратов, снижающих АД (комбинация: кандесартан 16 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг). Оценивали эффект от применения статинов и снижающих АД препаратов по отдельности, а также их комбинированное воздействие. Было показано, что и розувастатин отдельно, и комбинация препаратов (розувастатин + кандесартан + гидрохлортиазид) в изучаемой группе достоверно снижали риск ССО [36]. Анализ вклада разных компонентов терапии в снижение риска первичной конечной точки исследования показал, что основной вклад вносит именно розувастатин. Частота первой первичной комбинированной конечной точки — ССС (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт) была значимо ниже в группе розувастатина (3,7%), чем в группе плацебо (4,8%). Частота второй первичной комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация по поводу остановки сердца) также была достоверно ниже в группе розувастатина (4,4% против 5,7%) [36].

### ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ РОЗУВАСТАТИНА

Опыт активного применения розувастатина демонстрирует, что препарат имеет наилучший профиль безопасности среди статинов [7]. В отличие от ловастатина, симвастатина и аторвастатина розувастатин подвергается минимальному метаболизму в печени, он существенно менее липофилен [10], в связи с чем миопатия и рабдомиолиз при назначении розувастатина наблюдаются редко. Частота новых случаев миопатии и рабдомиолиза не превышает 0,1% и 0,01% соответственно [11], а встречаемость прочих нежелательных эффектов розувастатина сопоставима с таковой для других представителей класса статинов [37].

### ДЖЕНЕРИКИ

Учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость розувастатина, подтвержденную в целом ряде международных клинических испытаний, можно рекомендовать его активное применение для снижения уровня ХС-ЛНП у разных групп пациентов. Это позволит добиваться целевых значений липидов на стартовой дозе лечения, снизит частоту побочных эффектов, связанных с применением высоких доз других статинов, а также повысит приверженность лечению. Вместе с тем широкое при-

## Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии<sup>1, 2</sup>



Контроль уровня холестерина, сопоставимый с оригинальным розувастатином<sup>1</sup>



Поддержка пациента на пути приверженности терапии<sup>3, 4</sup>



Большая упаковка 10 мг № 90 обеспечивает 3 месяца доступной терапии<sup>3, 4</sup>



**ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:** Сувардио® **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** розувастатин. Регистрационный номер: ЛП-003023. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная homozygous гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой гиполипидемической терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (> 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, такие как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миопатических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин), гипотиреоз, миопатия в анамнезе, наследственные; миопатичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, применение у пациентов монголоидной расы; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миопатических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен соблюдать стандартную гиполипидемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендованная начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата. В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначать дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Со стороны нервной системы — часто: головная боль, головокружение; нарушение со стороны эндокринной системы — часто: сахарный диабет 2-го типа, со стороны пищеварительной системы — часто: запор, тошнота, боль в области живота; лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в позыве крови, активности гамма-глutamилтрансаминазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы; часто: астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки; нарушения со стороны мочевыделительной системы — при приеме препарата может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3%, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани — часто: миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Через 2–4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется профилировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмов, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции), ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ: необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятых потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1, Александров М. В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Лечебное дело, — 2018, — С. 82–88.  
2, Mach, F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Part 1: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis (2019).  
3, Elis A et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med. 2004; Jun;6(6): 338–345.  
4, Согласно данным базы ООО «АЙКЭВИА Солонш» «Розинский аудит ГПС и БАД в РФ» средняя розничная цена на национальном уровне в сентябре 2019 г. для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 481,24 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ЗАО «Сандоз» составляет 970,48 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 604,20 руб., для лекарственного препарата Росксер® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 30 ООО «КРКА-РВС» составляет 596,32 руб., для лекарственного препарата Росксер® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ООО «КРКА-РВС» составляет 1296,60 руб., для лекарственного препарата Росксер® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 30 ООО «КРКА-РВС» составляет 894,71 руб.

ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3  
Тел. +7 (495) 660-75-09. [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.  
FOR GOAL cholesterol control for life = ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ. Контроль холестерина в течение жизни.  
Реклама.



менение розувастатина ограничивается его высокой стоимостью, и частота достижения целевых уровней ХС-ЛНП даже среди пациентов, получающих лечение статинами, низка [38].

Однако сейчас на фармацевтическом рынке появились более доступные по цене препараты — дженерики. Это воспроизведенные лекарственные препараты, содержащие то же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, сопоставимые с ним по показаниям к назначению, фармакологическим свойствам, лекарственной форме, силе действия, способу применения и качеству. При выборе дженериков предпочтение следует отдавать препаратам, произведенным в строгом соответствии со стандартами GMP (Good Manufacturing Practice — Надлежащая производственная практика), для которых доказана терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату. Такой подход позволит решить сразу две проблемы: обеспечение пациента эффективным средством для снижения уровня ХС-ЛНП и повышение приверженности пациента длительному лечению за счет доступной стоимости препарата.

### Литература

- ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. (Электронный ресурс). URL: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/www](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/www). (дата обращения: 30.03.2019). [WHO. About cardiovascular diseases. (Electronic resource). URL: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/about\\_cvd/en/www](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/www) (access date: 30.03.2019) (in Russ.)].
- Российский статистический ежегодник. Статистический сборник. М.; 2019. [Russian Statistical Yearbook. Statistical handbook. M.; 2019 (in Russ.)].
- Mach F., Baigent C., Catapano A. et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2019;41(1):111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

- Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7–42. [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis Russian recommendations VII revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7–42 (in Russ.)]. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
- Catapano A.L., 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/ehw272.
- Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129:S1–S45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- 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;376:1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
- Алексеева И.А., Колмакова Т.Е., Ежов М.В. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» — удобство, безопасность и эффективность. Медицинский совет. 2019;(16):21–26. [Alekseeva I.A., Kolmakova T.E., Ezhov M.V. Ezetimibe and rosuvastatin oral fixed-dose combination: ease of use, safety and efficacy. Meditsinskiy sovet — Medical Council. 2019;(16):21–26 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet. 1994;344:1383–1389.
- Kapur N.K. Rosuvastatin: a highly potent statin for the prevention and management of coronary artery disease. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2007;5(2):161–175. DOI: 10.1586/14779072.5.2.161.
- Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease. Clin Med Insights Cardiol. 2012;6:17–33. DOI: 10.4137/CMC.S4324.
- Лекарственные препараты в России: справочник Видаль. М.: АстраФармСервис; 2019. [Pharmaceuticals in Russia: a guide Vidal. M.: AstraFarmService; 2019 (in Russ.)].
- Schuster H., Fox J.C. Investigating cardiovascular risk reduction—the Rosuvastatin GALAXY Programme. Expert Opin Pharmacother. 2004;5(5):1187–1200. DOI: 10.1517/14656566.5.5.1187.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



## РОССИЙСКИЙ ФОРУМ ПО ТРОМБОЗУ И ГЕМОСТАЗУ RUSSIAN FORUM ON THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

10-ая Юбилейная конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии

8-10 ОКТЯБРЯ 2020 МОСКВА. ПРЕЗИДЕНТ-ОТЕЛЬ

RFTH2020.RU

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМАТИКИ:

- Фундаментальные исследования патогенеза тромботических и геморрагических заболеваний и состояний
- Свертывание крови и естественные антикоагулянты
- Тромбоциты, мегакариоциты, лейкоциты
- Эндотелий и биология сосудов
- Гемореология и микроциркуляция.
- Свертывание крови, рак, воспаление, сепсис, иммунитет, система комплемента
- Фибринолиз и протеолиз
- Диагностика тромбозов и кровотечений
- Междисциплинарные вопросы тромбозов и кровотечений в профильных клинических рекомендациях: есть ли выход?
- Тромбоз и гемостаз у коморбидных пациентов: клинические рекомендации и индивидуальный подход
- Правовые и организационные аспекты проблемы тромбозов и кровотечений
- Экономические аспекты проблемы тромбозов и кровотечений. Дженерики vs. оригинальных препаратов.
- Что нового для «старых» антикоагулянтов, для «новых» антикоагулянтов, в тромболитической терапии? Антагонисты и реверсия эффектов
- Гемостатические средства: кому, что, когда, как?
- Гемофилии и другие геморрагические заболевания
- Тромбоцитопении и тромбоцитопатии. Тромботические микроангиопатии
- Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
- Периоперационные тромбозы и кровотечения
- Современные возможности гемостатического качества препаратов крови. Методы кровесбережения. Менеджмент крови пациента.
- Анемии. Трансфузионная и фармакологическая терапия.
- Система гемостаза при использовании экстракорпоральных и интракорпоральных искусственных устройств.
- Артериальные тромбозы и тромбоземболии
- Венозные тромбозы и тромбоземболии. Кардиоэмболии. Посттромботический синдром. Тромбофилия. Тромбоз висцеральных вен.
- Тромбоз и гемостаз в онкологии
- Тромбоз и гемостаз в кардиологии и кардиохирургии
- Тромбоз и гемостаз в неврологии и нейрохирургии
- Тромбоз и гемостаз в акушерстве и гинекологии
- Тромбоз и гемостаз в педиатрии

### В НАУЧНОЙ ПРОГРАММЕ ФОРУМА ЗАПЛАНИРОВАНЫ:

- Симпозиум EMLTD «Meet the Experts»
- Семинар «Клинические и правовые аспекты проблемы тромбозов и кровотечений»
- Заседание под эгидой ФАКТ+
- Лекториум «Многоликий гемостаз»
- Школа Российского антиромботического форума
- Симпозиум Самарского ГМУ
- Российско-Сербский семинар «Тромбозы и кровотечения: клиника и лаборатория» (Danijela Mikovic, Jovan Antovic)
- Заседание под эгидой Ассоциации анестезиологов-реаниматологов
- Конференция «Современные трансфузиологические технологии для медицинской практики». Год 2020
- Заседание под эгидой АААР
- 10-я (юбилейная) Всероссийская конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии
- Заседание под эгидой НМИЦ АГИП им.Кулакова
- Круглый стол «Лабораторные исследования в клинических рекомендациях» с участием ФЛМ
- «Science, Fast and Furious» (F.R. Rosendaal для молодых ученых)

УЧАСТИЕ ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫХ ЧЛЕНОВ НАТГ  
БЕСПЛАТНО

Организатор

При поддержке



Контакты

Елизавета Гаврилова  
Тел.: +7 (495) 646-01-55 доб. 292  
E-mail: [sci.secretary@rft2020.ru](mailto:sci.secretary@rft2020.ru)





# Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств

Член-корр. РАН Д.В. Шумаков, к.м.н. Г.Г. Шехян, Д.И. Зыбин, к.м.н. А.А. Ялымов, Е.В. Степина, М.А. Попов

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

## РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире в структуре причин смертности. В настоящее время стандартом интервенционного лечения пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Внедрение в клиническую практику стентов второго поколения с лекарственным покрытием (СЛП) позволило увеличить эффективность и безопасность ЧКВ за счет уменьшения выраженности воспалительных изменений, а также увеличения скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента. Однако техника и технология вмешательства сами по себе препятствуют полному восстановлению структуры и функции сосудов и сопряжены с риском отсроченного нарушения функции стента. У пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией СЛП, сохраняется риск поздних осложнений стентирования (тромбоз стента, рестеноза, неоатеросклероза и кровотечения), информация о которых представлена в настоящем обзоре. Важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома после стентирования, а также в рецидивировании клинических симптомов после ЧКВ играет неоатеросклероз. Расширенная коронарная визуализация и длительная двойная антитромбоцитарная терапия, возможно, будут иметь фундаментальное значение для дальнейшего понимания и лечения этого процесса.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, стент с лекарственным покрытием, рестеноз коронарных артерий, тромбоз стента, кровотечение.

**Для цитирования:** Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. и др. Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств. РМЖ. 2020;10:25–28.

## ABSTRACT

Late complications of percutaneous coronary interventions

D.V. Shumakov, G.G. Shekhyan, D.I. Zybin, A.A. Yalymov, E.V. Stepina, M.A. Popov

Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow

According to the World Health Organization, cardiovascular diseases occupy first place in the world as the causes of fatal outcomes. At present, percutaneous coronary intervention (PCI) is the standard treatment regimen of patients with atherosclerotic lesions of the coronary arteries. The introduction of second-generation drug-eluting stents (DES) into clinical practice has increased the efficacy and safety of PCI by reducing the severity of inflammatory changes, as well as increasing the rate of regeneration and endothelialization of the artery at the stent implantation site. However, the technique and technology of intervention itself prevent the complete regeneration of vascular structure and function and are associated with the risk of late stent dysfunction. Patients who have undergone PCI with DES implantation remain at risk of late stenting complications (stent thrombosis, restenosis, neoatherosclerosis and bleeding), which are described in this review. Neoatherosclerosis plays an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome after stenting, as well as the recurrence of clinical symptoms after PCI. Advanced cardiac imaging and long-term dual antiplatelet therapy may be of fundamental importance for further understanding and treatment of this pathological process.

**Keywords:** coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, drug-eluting stents, restenosis, stent thrombosis, bleeding.

**For citation:** Shumakov D.V., Shekhyan G.G., Zybin D.I. et al. Late complications of percutaneous coronary interventions. RMJ. 2020;10:25–28.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире в структуре причин смертности [1]. В Российской Федерации ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается у 13,5% населения [2], при этом 44,9% случаев смерти от всех причин у женщин и 55,4% у мужчин приходится именно на пациентов с ИБС (14% у лиц трудоспособного возраста) [3]. В настоящее время в лечении ИБС одно из ведущих мест занимает чрескожное коронарное вмешатель-

ство (ЧКВ) с имплантацией стента, которое ежегодно выполняется не менее чем у 5 млн пациентов во всем мире [4]. Внедрение в повседневную клиническую практику стентов с лекарственным покрытием (СЛП) второго поколения, которые в значительной степени заменили голометаллические стенты (ГМС), способствовало уменьшению выраженности воспалительных изменений, а также увеличению скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента [5]. Как следствие, при использовании СЛП наблюдалось снижение частоты осложнений, связан-

ных со стентированием, что способствовало расширению показаний к ЧКВ. Однако проблема безопасности вмешательства остается актуальной. Настоящий обзор посвящен наиболее часто встречающимся поздним осложнениям стентирования: тромбоз стента (ТС), рестеноз, неоатеросклероз и кровотечение.

## ТРОМБОЗ СТЕНТА

Под ТС подразумевается его тромботическая окклюзия [6]. ТС относится к большим осложнениям ЧКВ и ассоциирован с высоким риском заболеваемости и смертности. В отличие от рестеноза, на фоне которого могут возникать симптомы, характерные для стабильной стенокардии, ТС является острым процессом, который обычно манифестирует в виде острого коронарного синдрома (ОКС). Определение и классификация ТС представлены в таблице 1 [7].

По данным ранних публикаций [8, 9], ТС после ЧКВ отмечался в 16% случаев, при этом показатель 30-дневной смертности составлял 15–30%. По крайней мере отчасти, подобные результаты были обусловлены низкоэффективными схемами профилактики ТС (препараты ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол, декстран). С совершенствованием методов стентирования и внедрением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в клиническую практику наблюдалось выраженное снижение частоты ТС до 0,7% в течение 1 года и 0,2–0,6% в течение последующего наблюдения [10–12]. Распространенность ТС при плановом ЧКВ составляет 0,3–0,5% и увеличивается до 3,4% при ОКС. Не получено статистически значимых различий в отношении частоты ТС при использовании ГМС и СЛП. Однако для ГМС по сравнению с СЛП характерно более раннее развитие тромбоза (первые 30 дней с момента вмешательства по сравнению с 3 мес. и более) [13].

В крупных рандомизированных исследованиях и регистрах были идентифицированы факторы, ассоциированные с ТС. Так, в исследовании CHAMPION-PHOENIX инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на момент поступления, ангиографические характеристики тромботических поражений и длина стента являлись независимыми предикторами острого ТС [14]. В исследовании ACUITY была установлена ассоциация между сахарным диабетом (СД), почечной недостаточностью, количеством баллов по шкале Duke Jeopardy score, минимальным диаметром просвета стента, назначением тиенопиридинов в предоперационном периоде, исходным уровнем гемоглобина, протяженностью поражений коронарных артерий и ранним ТС [15]. В субанализе HORIZONS-AMI при использовании внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) были идентифицированы следующие предикторы ТС: площадь поперечного сечения менее 5 мм, некорректное позиционирование стента, пролапс или протрузия атеросклеротической бляшки, краевая диссекция, резидуальный стеноз и бифуркационное стентирование [16]. В исследовании Triton-TIMI 38 инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST был ассоциирован с более высоким риском ТС, который снижался на 50% при использовании некоторых антитромбоцитарных препаратов [17].

В настоящее время особое внимание уделяется позднему и очень позднему ТС. Если при развитии острого и подострого ТС основную роль, по-видимому, играют анатомические особенности коронарного русла, а так-

**Таблица 1.** Определение и классификация ТС в соответствии с ARC (Academic Research Consortium)

Классификация	Критерии
<b>Определение</b>	
Определенный тромбоз стента	ОКС с ангиографически или патологоанатомически документированным ТС
Вероятный тромбоз стента	Необъяснимая смерть в течение 30 дней или инфаркт миокарда с поражением инфаркт-связанной артерии без ангиографического подтверждения
Возможный тромбоз стента	Любая необъяснимая смерть по прошествии 30 дней
<b>Классификация по времени</b>	
Ранний	В течение 30 дней после стентирования <ul style="list-style-type: none"> <li>• острый — в течение 24 ч</li> <li>• подострый — от 24 ч до 30 дней</li> </ul>
Поздний	Спустя 30 дней — 1 год после стентирования
Очень поздний	Спустя 1 год после стентирования

же техники и технологии стентирования, то механизм отсроченных тромботических явлений представляется более сложным [18, 19]. В исследованиях идентифицированы следующие факторы риска позднего и очень позднего ТС: СД, ОКС во время исходной процедуры, почечная недостаточность, пожилой возраст, снижение фракции выброса левого желудочка, сердечно-сосудистые осложнения в течение 30 дней после исходной процедуры. Особенности ангиопластики (малый размер сосуда, бифуркационное стентирование, многососудистое поражение, наличие кальцификаций и окклюзий, использование длинных стентов), скорее всего, ассоциированы с поздним ТС как для ГМС, так и для СЛП. Риск ТС увеличивается при нарушениях, связанных с ДАТ: несоблюдение режима приема препаратов, субоптимальная дозировка, лекарственные взаимодействия, коморбидный фон, генетический полиморфизм. К позднему ТС также могут приводить неоатеросклероз (НА) в стенте и поздние реакции гиперчувствительности.

## РЕСТЕНОЗ

Применение коронарных стентов позволило улучшить прогноз при ЧКВ по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой, которая сопровождалась как механическими осложнениями (окклюзия, диссекция и т. д.), так и высокой частотой рестенозов (до 40–50%). К концу 1990-х гг. до 70% ЧКВ выполнялись с имплантацией ГМС [20]. Несмотря на совершенствование технологий вмешательства и медикаментозной терапии, риск рестеноза после имплантации ГМС оставался достаточно высоким и составлял около 20%, и внедрение в клиническую практику СЛП позволило дополнительно снизить частоту рестенозов [21, 22].

Одним из наиболее важных предикторов рестенозов является СД (табл. 2). Так, у пациентов с СД, перенесших имплантацию ГМС, риск развития рестеноза увеличивается на 30–50% [23]. При этом применение СЛП у больных с СД также не позволяет полностью предотвратить данное осложнение. Механизм формирования рестеноза при СД, вероятно, является комплексным и включает в себя как системные (например, вариабельность воспалительного

Таблица 2. Предикторы рестеноза

Факторы риска	Анатомические факторы	Хирургические особенности
<p>СД</p> <p>Хроническая почечная недостаточность</p> <p>Перенесенный инфаркт миокарда</p> <p>Предварительное ЧКВ</p> <p>Резистентность или реакции гиперчувствительности на фоне антитромбоцитарной терапии</p>	<p>Хроническая окклюзия</p> <p>Рестеноз в анамнезе</p> <p>Бифуркационное поражение</p> <p>Малый диаметр сосуда (&lt;2,75 мм)</p> <p>Протяженное поражение &gt;20 мм</p> <p>Выраженный кальциноз</p> <p>Поражение устья сосуда</p>	<p>Недостаточное раскрытие стента</p> <p>Избыточное расширение стента малого размера</p> <p>Повреждение стента</p> <p>Неравномерное расширение стента (с неоднородным отложением лекарственного средства)</p>

ответа), так и анатомические (например, стентирование сосудов малого диаметра; протяженность и диффузный характер поражений) факторы [24]. Также на распространенность рестенозов независимо влияют диаметр сосуда и протяженность поражения [22]. Кроме того, при длине стента свыше 35 мм (по сравнению с длиной менее 20 мм) наблюдалось практически двукратное увеличение частоты рестеноза. Немаловажную роль играет минимальный диаметр просвета стента [25].

## НЕОАТЕРОСКЛЕРОЗ

НА называют процесс трансформации нормального слоя интимы в атерогенную неоинтиму внутри стента. Процесс опосредован накоплением липидных макрофагов и в некоторых случаях сопровождается кальцификацией в области стентирования [26]. В отличие от атеросклероза в нативных коронарных артериях, прогрессирующего в течение десятилетий, формирование неоинтимы после ЧКВ происходит в течение нескольких месяцев — нескольких лет [27].

НА в стенке проявляется инфильтрацией и апоптозом макрофагов и последующим образованием некротического ядра [28]. Точная причина высокой скорости процесса в настоящее время не установлена, однако предложено несколько механизмов, в т. ч. неполное эндотелиальное покрытие, приводящее к эндотелиальной дисфункции. На фоне данного процесса, преимущественно после имплантации СЛП, нарушается формирование клеточных соединений, снижаются экспрессия антитромботических молекул и продукция оксида азота. Кроме того, при НА имеет место проникновение липопротеинов высокой плотности и протеогликанов в субэндотелиальное пространство [29].

В исследовании [29] изучалась распространенность НА у 142 пациентов с ГМС и 157 со СЛП. Было установлено, что частота возникновения НА была выше в группе СЛП, чем в группе ГМС (31% и 16% соответственно;  $p < 0,001$ ). Проявления НА манифестировали через 2160 дней (интерквартильный размах 1800–2880 дней) при использовании ГЛС и 420 дней (интерквартильный размах 361–683 дней) при использовании СЛП. Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом исследовании, где формирование НА было документировано через 111 дней (медиана) в группе СЛП и через 295 дней в группе ГМС [30]. В работе [31] с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) было показано, что НА отмечался в 58 (43,3%) из 134 случаев ТС [31]. Медиана времени до очень позднего ТС для всех пациентов составила 5,95 года (интерквартильный размах 2,99–8,65 года), для пациентов, перенесших имплантацию СЛП, — 4,52 года (интерквартильный размах 2,1–6,5 года), для пациентов, перенесших имплантацию ГМС, — 8,24 года (интерквар-

тильный размах 5,0–11,49 года). У пациентов с разрывом атеросклеротической бляшки чаще наблюдалась инфильтрация макрофагами (50,2% против 22,2% у пациентов со стабильной атеросклеротической бляшкой;  $p < 0,0001$ ) и реже — кальцификация (4% против 17,2% соответственно;  $p < 0,0001$ ). Как и в предыдущих исследованиях, имплантация СЛП была сопряжена с увеличением риска НА (отношение рисков (ОР) 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,15–4,3,  $p = 0,02$ ).

Для выявления механизмов недостаточности стента можно использовать ВСУЗИ или ОКТ [32]. Однако разрешение ОКТ (10–20 мкм) по сравнению с разрешением ВСУЗИ (80–120 мкм) делает его предпочтительным методом интракоронарной визуализации для оценки неоинтимальной ткани в стентированном сегменте.

Многоцентровой анализ показал, что среди пациентов, которым были установлены СЛП первого и второго поколения, распространенность НА, определяемого с помощью ОКТ, составила 27,4% (58/212) [33]. Первое поколение СЛП по сравнению со стентами второго поколения показало более высокую скорость развития НА (45,5% против 10,8%;  $p < 0,001$ ). Разницы между типами стентов установлено не было. Кроме того, пациенты с НА имели более высокий риск развития ОКС (19% против 3,9%;  $p = 0,001$ ). Многофакторный анализ показал, что хроническая болезнь почек, уровень липопротеинов низкой плотности выше 70 мг/дл и длительность наблюдения с момента установки стента были независимыми предикторами развития НА.

В недавнем опубликованной работе М. Kuroda et al. были представлены результаты долгосрочного наблюдения за 175 пациентами, у которых была выполнена коронарография с ОКТ-визуализацией за период с 2005 по 2013 г. [34]. Наличие НА было независимым предиктором сердечной смерти, реваскуляризации целевого сосуда (РЦС) и очень поздним ТС. В исследовании [35] НА был ассоциирован с более высокой потребностью в РЦС (55% и 9% у пациентов с и без НА соответственно;  $p < 0,001$ ), выраженной клинической симптоматикой (57% и 13% у пациентов с и без НА соответственно;  $p < 0,001$ ). В европейском протоколе PRESTIGE Consortium из 134 пациентов с очень поздним ТС у 58 был выявлен НА по данным ОКТ. Во всех случаях НА сопровождался клиникой ОКС (77% — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST), при этом основной причиной тромбоза был разрыв бляшки внутри стента. Как показал проведенный в последующем многофакторный анализ, СЛП, в отличие от ГМС, являлся предиктором НА. Кроме того, предшествующий инфаркт миокарда сопровождался повышением риска разрыва бляшки у пациентов с НА (ОР 4,87, 95% ДИ: 1,73–13,73,  $p = 0,003$ ).

Таким образом, не вызывает сомнений, что НА является распространенным осложнением ЧКВ с имплантацией СЛП. Широкое внедрение интракоронарной визуализа-



ции, особенно ОКТ, неизбежно будет способствовать повышению осведомленности и более глубокому пониманию данного процесса. Следует подчеркнуть, что НА не является доброкачественным процессом и может приводить к очень позднему ТС.

## КРОВОТЕЧЕНИЕ

Кровотечения после ЧКВ являются значимой причиной общей и сердечно-сосудистой смертности [36]. После острой кровопотери повышается риск развития ТС, вероятно, за счет образования незрелых крупных тромбоцитов с большей реактивностью [37]. По данным регистра [38], частота больших кровотечений после ЧКВ составляет 1,7%, при этом до 50% случаев связаны с сосудистым доступом. В остальных случаях наиболее распространенной локализацией являются органы желудочно-кишечного тракта. Внедрение радиального доступа в клиническую практику способствовало значительному снижению распространенности больших кровотечений в послеоперационном периоде [39].

В настоящее время предложено несколько инструментов оценки риска кровотечений, полученных в регистрах и клинических исследованиях ОКС и ЧКВ. Шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse out comes with Early implementation of the ACC/ANA guidelines) была разработана на когорте из 71 277 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и прошла валидацию на 17 857 больных [40]. При оценке риска больших кровотечений во время пребывания в стационаре используются исходные характеристики (женский пол, анамнез СД, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, инсульта), клинические (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, признаки правожелудочковой сердечной недостаточности) и лабораторные (гематокрит, расчетное значение клиренса креатинина) параметры на момент поступления. Однако для данной модели характерна умеренная точность (с-статистика 0,68 и 0,73 для консервативного лечения и инвазивного лечения соответственно).

Шкала ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) была разработана на когорте из 17 421 пациента с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, включенных в исследования ACUITY и HORIZONS-AMI [41]. По результатам анализа были выявлены независимые предикторы кровотечений (женский пол, пожилой возраст, увеличение сывороточной концентрации креатинина, концентрация лейкоцитов, анемия и инфаркт миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST, применение низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa). Модель позволила прогнозировать риск больших кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием, в течение 30 дней и смертности в течение 1 года наблюдения. Следует отметить, что представленная шкала не была валидирована на независимой когорте больных. Кроме того, для нее характерна умеренная точность (с-статистика 0,74). Изменение практики инвазивных вмешательств (например, внедрение радиального доступа), снижение дозировки низкомолекулярных гепаринов, снижение частоты использования ингибиторов GPIIb/IIIa и применение более эффективных ингибиторов рецепторов аденозиндифосфата тромбоцитов P2Y<sub>12</sub> (ингибиторы P2Y<sub>12</sub>) потенци-

ально могут модифицировать расчетную величину риска. Таким образом, вероятность ишемических событий и геморрагических осложнений следует оценивать индивидуально в каждом конкретном случае. Однако важно подчеркнуть, что одни и те же факторы могут быть ассоциированы с риском и тромбоза, и кровотечений.

Достижение баланса между тромботическими событиями и геморрагическими осложнениями у пациентов, получающих длительную ДАТ, вызывает определенные затруднения. Имплантация СЛП второго поколения и назначение ДАТ в течение 6 мес. представляется достаточным для предотвращения большинства случаев ТС. Внедрение шкал PRECISE-DAPT и DAPT может индивидуализировать решения относительно длительности ДАТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 40 лет произошли значительные изменения в области интервенционной ангиологии у пациентов с ОКС, которые позволили повысить эффективность и безопасность ЧКВ. Внедрение в клиническую практику СЛП первого поколения значительно снизило частоту рестеноза при увеличении риска позднего ТС. Использование СЛП второго поколения сопровождалось уменьшением частоты данного осложнения, однако техника и технология стентирования сами по себе препятствуют полному восстановлению структуры и функции сосудов с соответствующим риском отсроченного нарушения функции стента. В данной ситуации следует отметить роль НА как фактора риска ОКС и позднего рецидивирования симптомов у пациентов, перенесших ЧКВ. Расширенная коронарная визуализация и длительная ДАТ, возможно, будут иметь фундаментальное значение для дальнейшего понимания и лечения этого процесса.

## Литература

- Murray C.J.L., Lopez A.D. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2017;390(10100):1460–1464.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):21–28. [Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V. et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and prevention*. 2014;13(4):21–28 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.
- Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник / Росстат. М.; 2015. [The demographic year book of Russia. 2015: Statistical handbook / Rosstat. M.; 2015 (in Russ.).]
- Serruys P.W., Rutherford J.D. The birth, and evolution, of percutaneous coronary interventions: a conversation with Patrick Serruys. *Circulation*. 2016;134:97–100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023681.
- Mauri L., Silbaugh T.S., Wolf R.E. et al. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation*. 2008;118(18):1817–1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781377.
- Burzotta F., Parma A., Pristipino C. et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3011–3021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehh479.
- Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R. et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17) 2344–2351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
- Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967–1971. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1967.
- Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126–2130. DOI: 10.1001/jama.293.17.2126.
- Kedhi E., Joesoef K.S., McPadden E. et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62127-9.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Замедление прогрессирования мультифокального атеросклероза у больной с первичной гиперхолестеринемией на фоне длительной (16 лет) гиполипидемической терапии

Д.м.н. А.В. Сусеков<sup>1</sup>, к.м.н. З.Г. Лугинова<sup>2</sup>, к.м.н. Н.Б. Горнякова<sup>3</sup>, д.м.н. Т.В. Балахонова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>ГАУ РС (Я) «РБ № 1 — НЦМ», Якутск

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

## РЕЗЮМЕ

Повышение уровня апоВ-содержащих липопротеинов в плазме крови — самый важный модифицируемый фактор риска атеросклероза и его осложнений. Первичная гиперхолестеринемия характеризуется повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) >4,9 ммоль/л и, в соответствии с современными рекомендациями, требует интенсивного лечения статинами и/или назначения комбинированной гиполипидемической терапии. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки 73 лет с первичной полигенной гиперхолестеринемией, ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом сонных, коронарных и периферических артерий, которая получала такое лечение последние 16 лет. В течение этого времени уровень ХС-ЛНП колебался в пределах 1,39–4,26 ммоль/л, на максимуме терапии оригинальным розувастатином и эзетимибом лечение переносилось хорошо. Динамический мониторинг данных ультразвуковой доплерографии сонных и периферических артерий позволил констатировать стабилизацию атеросклероза. За период наблюдения удалось взять под контроль течение ИБС, о чем свидетельствовали клинические данные и результаты серии тредмил-тестов. За 16 лет наблюдения была сделана плановая операция по стентированию критического стеноза в общей сонной артерии, однако серьезных осложнений (инфаркта, инсульта, острого коронарного синдрома) отмечено не было.

**Ключевые слова:** первичная гиперхолестеринемия, длительное наблюдение, розувастатин, эзетимиб, атеросклероз, стабилизация.  
**Для цитирования:** Сусеков А.В., Лугинова З.Г., Горнякова Н.Б., Балахонова Т.В. Замедление прогрессирования мультифокального атеросклероза у больной с первичной гиперхолестеринемией на фоне длительной (16 лет) гиполипидемической терапии. РМЖ. 2020;10:29–34.

## ABSTRACT

Retarding progression of multifocal atherosclerosis in a patient with primary hypercholesterolemia in the setting of long-term hypolipidemic therapy (for 16 years)

A.V. Susekov<sup>1</sup>, Z.G. Luginova<sup>2</sup>, N.B. Gornyakova<sup>3</sup>, T.V. Balakhonova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

<sup>2</sup>Republic Hospital No. 1 of the National Medical Center, Yakutsk

<sup>3</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

<sup>4</sup>Sechenov University, Moscow

Increasing the level of apoB-containing lipoproteins in blood plasma is the most important modifiable risk factor for atherosclerosis and its complications. Primary hypercholesterolemia is characterized by an increase in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 4.9 mmol/l and requires intensive statin treatment and/or combined lipid-lowering therapy in accordance with current guidelines. The article presents a clinical case of a 73-year-old female patient with primary polygenic hypercholesterolemia, coronary heart disease (CHD), carotid, coronary and peripheral artery atherosclerosis, who has received such treatment for the last 16 years. During this period, the level of LDL-C fluctuated in the range of 1.39–4.26 mmol/l; the treatment was well tolerated at the maximum intensity of therapy with original rosuvastatin and ezetimibe. Dynamic monitoring data by transcranial doppler ultrasound of carotid and peripheral arteries allowed to state the atherosclerosis stabilization. During the follow-up, it was possible to control the CHD course, as evidenced by clinical data and the results of treadmill tests series. Within 16 years of follow-up, planned stenting surgery was performed due to critical stenosis in the common carotid artery. There were no serious complications (heart attack, stroke, acute coronary syndrome).

**Keywords:** primary hypercholesterolemia, long-term follow-up, rosuvastatin, ezetimibe, atherosclerosis, stabilization.

**For citation:** Susekov A.V., Luginova Z.G., Gornyakova N.B., Balakhonova T.V. Retarding progression of multifocal atherosclerosis in a patient with primary hypercholesterolemia in the setting of long-term hypolipidemic therapy (for 16 years). RMJ. 2020;10:29–34.

## ВВЕДЕНИЕ

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) — самый важный модифицируемый

фактор риска коронарной болезни сердца и ее осложнений — внезапной смерти, инфаркта миокарда, ишемического инсульта [1–4]. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы

(статины) — основной класс лекарственных средств, доказавших высокую эффективность в снижении уровня атерогенных липопротеинов в многочисленных рандомизированных исследованиях [5–8], метаанализах [9–11], в т. ч. при их комбинации с эзетимибом [12], ингибиторами проконвертазы PCSK9 [13–14] и этиловым эфиром эйкозапентаеновой кислоты [15]. Результаты рандомизированных исследований с применением статинов позволили подтвердить известную концепцию: чем ниже уровень атерогенных липидов, тем лучше, а также обосновать снижение уровня ХС-ЛНП до целевых значений не более 1,0 ммоль/л и снижение ХС-ЛНП более чем на 50% для групп экстремального сердечно-сосудистого (СС) риска [3, 4]. Ретроспективные анализы завершённых исследований и международные консенсусы продемонстрировали безопасность статинов и комбинированной липидснижающей терапии [16, 17].

Однако исследование SERPHEUS, проведённое в Восточной Европе, показало, что только у 9,8% пациентов, получавших статины, удалось снизить содержание ХС-ЛНП до 1,8 ммоль/л и ниже [18]. Схожие результаты (достижение уровня ХС-ЛНП <1,8 ммоль/л лишь у 12% больных) были получены в исследовании DYSIS-I, в котором принимали участие российские пациенты [19].

Настоящая статья посвящена обсуждению клинического наблюдения пациентки из группы очень высокого СС-риска с первичной полигенной гиперхолестеринемией IIa типа и мультифокальным атеросклерозом, которая получает гиполипидемическую терапию (оригинальный розувастатин 20–40 мг/сут в монотерапии и в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут) длительное время (16 лет).

## Клиническое наблюдение

Пациентка Д., 73 года, пенсионерка. Диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклероз аорты, коронарных сосудов, сонных артерий и артерий нижних конечностей. Первичная полигенная гиперхолестеринемия IIa типа. Варикозная болезнь нижних конечностей. Тромбофлебит нижних конечностей вне обострения. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии. Нейросенсорная тугоухость II степени. Состояние после ангиопластики со стентированием левой общей сонной артерии (ОСА), проведённым в 2013 г. Артериальная гипертензия I стадии, 1-й степени, риск 4 (очень высокий).

Впервые за консультацией кардиолога/липидолога пациентка обратилась в декабре 2004 г. (15,5 года назад). На тот момент она предъявляла жалобы на ощущение дискомфорта в грудной клетке продолжительностью 2–3 мин («щежит сердце») при эмоциональной и физической нагрузке с иррадиацией в правую кисть, возникающее 2–3 раза в неделю, а также приступы головокружений и снижение слуха.

Впервые боль за грудиной возникла в 2002 г. (в 55 лет). В анамнезе уровень общего ХС максимально повышался до 13 ммоль/л (со слов пациентки). С 2003 г. начала принимать симвастатин по 10–20 мг/сут, но на момент первичной консультации (декабрь 2004 г.) статины не получала, т. к. считала, что они не помогают. В мае 2004 г. после работы на даче внезапно на фоне полного здоровья появились онемение в правой руке (длительностью 15 мин), головная боль. К врачам не обращалась. Физическая активность низкая. Диету систематически не соблюдает. Работа в офисе, сидячая. Менопауза с 2003 г. Никогда не курила.

Семейный анамнез отягощен: мать в 60 лет перенесла острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у отца дебют ИБС наступил до 50 лет, умер от инфаркта миокарда в 74 года, брат в 56 лет перенес ОНМК.

По данным исходного анализа крови (2 нед. без статинов, декабрь 2004 г.): аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаргатаминотрансфераза (АсАТ), креатинфосфокиназа (КФК), глюкоза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), щелочная фосфатаза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, мочевины, креатинина, билирубина, натрия, калия — в норме, общий ХС 9,1 ммоль/л, триглицериды 1,81 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) 1,35 ммоль/л, ХС-ЛНП 6,93 ммоль/л. Уровень фибриногена повышен до 3,9 г/л. По результатам консультации был поставлен диагноз наследственной гиперлипидотеинемии (ГЛП) IIa типа и назначена начальная доза аторвастатина 20 мг/сут.

В феврале 2005 г. прошла амбулаторное обследование в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. При дуплексном сканировании были выявлены множественные стенозы в сонных артериях с максимальным стенозом 75% в области левой ОСА и множественные стенозы в сосудах нижних конечностей с максимальным стенозированием 40% в левой подколенной артерии. По результатам велоэргометрии (ВЭМ) на высоте нагрузки и в покое было зарегистрировано снижение сегмента ST в отведениях V4–V6 до 1,5 мм горизонтального характера. Проба была расценена как положительная, толерантность к физической нагрузке средняя. При суточном мониторинге электрокардиографии (ЭКГ) были зарегистрированы желудочковые экстрасистолы (2091) и 22 эпизода депрессии ST на 1 мм общей продолжительностью 3 мин (по дневнику при нагрузке). При эхокардиографии (ЭхоКГ), ЭКГ и суточном мониторинге артериального давления (АД) существенных отклонений от нормы не выявлено за исключением уплотнения стенок аорты. Были назначены ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, изосорбида динитрат 60 мг/сут для профилактики ангинозных болей, аторвастатин 20 мг/сут, рекомендовано продолжить лечение бетагистином 8 мг/сут и прийти на повторную консультацию через 6 мес. Также была рекомендована консультация ангиохирурга для определения показаний к хирургическому лечению стеноза левой сонной артерии. От оперативного лечения атеросклероза сонных артерий пациентка длительное время категорически отказывалась, было принято решение о медикаментозной терапии.

Результаты объективного осмотра (2005 г.): тоны сердца ритмичные, патологических шумов нет. Ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 64 в минуту. АД 98/60 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Пульсация на периферических артериях удовлетворительная. Ксантом, ксантелазм, утолщения ахилловых сухожилий, липоидной дуги роговицы не выявлено.

В 2010 г. в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России пациентке проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастированием. Это эффективный неинвазивный скрининговый метод исследования коронарного русла (особенно у асимптомных пациентов), который широко используется в отечественной [20] и зарубежной клинической практике и включен в международные рекомендации по диагностике и лечению нарушений липидного обмена [3, 4]. Заключение: коронарный кальций (эквивалент Agatston Score) 40,6 ед. КТ-картина атеросклероза и кальциноза аорты и коронарных артерий. Стеноз передней межже-



лудочковой нисходящей артерии (ПНА) 40%. Фракция выброса 70%. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу 8 мм, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу 7 мм. Правый тип кровоснабжения миокарда. Нарушений сократимости миокарда левого желудочка не выявлено.

Повторная МСКТ проведена в 2012 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Заключение: стеноз ПНА 50% на границе проксимальной и средней трети, кальцинированная бляшка. Комментарий: гемодинамически значимых стенозов не выявлено. По сравнению с данными МСКТ от 2010 г. динамики не отмечено.

За 15 лет наблюдения (в 2004, 2006, 2007, 2008, 2010, 2012 и 2020 гг.) пациентке был проведен ряд нагрузочных тестов (тредмил-тест) для неинвазивной оценки выраженности ишемии миокарда и толерантности к физической нагрузке. Как указано выше, исходно (в 2004 г.) на высоте нагрузки было выявлено снижение сегмента ST в отведениях V4–V6 до 1,5 мм горизонтального характера. Проба была расценена как положительная, толерантность к нагрузке средняя. Повторные тесты 2006–2008 гг. были положительными, а в 2010 г. впервые тест с нагрузкой показал отрицательный результат (отсутствие ишемии). Заключение по результатам тредмил-теста в 2010 г.: проба на наличие транзиторной ишемии миокарда отрицательная. Толерантность к нагрузке высокая. Реакция АД адекватная. Прекращение нагрузки по достижении субмаксимальной ЧСС (140 в минуту). Расчетное значение MET (метаболический эквивалент) 10,5. В марте 2020 г. проведена стресс-ЭхоКГ, по результатам которой также не было выявлено признаков ишемии. Заключение: проба на выявление скрытой коронарной недостаточности отрицательная. Исходно и на максимуме нагрузки зон нарушения локальной сократимости левого желудочка не отмечено. Толерантность к физической нагрузке средняя. Реакция АД на нагрузку по гипертоническому типу. На максимуме нагрузки пациентка жалоб не предъявляла.

В январе 2013 г. в нейрохирургическом отделении ФГБНУ НЦН выполнена операция на сонных артериях: транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием левой внутренней сонной артерии. Послеоперационный период протекал без осложнений. Данные контрольного дуплексного сканирования сосудов магистральных артерий головы: стент равномерно и адекватно расправлен. После операции около полугода беспокоили пульсирующие боли в височной области. В течение года принимала клопидогрел 75 мг, который с февраля 2014 г. принимать перестала в связи с появлением гематом разной локализации. В ноябре 2014 г. при обследовании в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России при проведении ВЭМ проба положительная, на высоте нагрузки зарегистрировано горизонтальное снижение сегмента ST до 1,5 мм в отведениях V5–V6, толерантность к нагрузке средняя. Было решено провести коронароангиографию. Заключение: ствол левой коронарной артерии имеет неровности контуров, в среднем сегменте определяется выраженный изгиб. Первая и вторая диагональные артерии с неровностями контуров. В устье интермедиарной ветви стеноз 50%. В огибающей артерии, первой артерии тупого края, правой коронарной артерии — неровности контуров. Показания к хирургическому лечению ИБС отсутствовали, и было решено продолжить консервативное лечение.

В течение всего периода амбулаторного наблюдения пациентка непрерывно получала лечение симва-, аторва- или розувастатином в качестве монотерапии или, больший период времени, комбинацию статина с эзетимибом 10 мг/сут (с 2013 г. по настоящее время принимает оригинальный розувастатин 40 мг/сут в комбинации с эзетимибом).

Пациентка наблюдалась и продолжает наблюдаться амбулаторно в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России и ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в течение последних 16 лет. В табл. 1–3 представлены данные исследований липидного профиля и некоторых биохимических

**Таблица 1.** Динамика уровня липидов, липопротеинов крови и некоторых биохимических показателей крови за 16 лет наблюдения

Показатель	2002 г.	2004 г. (исходно)	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2010 г.	2011 г.
Общий ХС, ммоль/л	13,6	9,1	6,4	6,3	4,24	4,37	6,48	5,17
Триглицериды, ммоль/л	—	1,81	1,26	1,56	0,97	1,30	1,17	1,25
ХС-ЛНП, ммоль/л	—	6,93	4,43	4,26	2,09	1,91	4,41	2,9
ХС-ЛВП, ммоль/л	—	1,35	1,40	1,34	1,65	1,66	1,55	1,70
КФК, Ед/л	—	53	89	45	95	73	97	82
АсАТ, Ед/л	—	18	15	28	28	20	26	23
АлАТ, Ед/л	—	18	16	17	37	21	23	28
Лечение	—	Без статинов	A-20	C-10 Э-10	P-20 Э-10	P-20 Э-10	P-20	P-40
Показатель	2012 г.	2013 г.	2014 г.*	2015 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Общий ХС, ммоль/л	5,87	4,6	6,81	5,21	5,47	4,63	4,42	4,38
Триглицериды, ммоль/л	1,07	1,20	1,38	1,22	1,26	1,40	0,91	1,09
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,87	1,39	4,71	3,52	3,47	2,74	2,51	2,4
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,51	2,51	1,47	1,33	1,43	1,35	1,49	1,49
КФК, Ед/л	—	—	111	92	—	—	—	112
АсАТ, Ед/л	—	28	22	24	26	—	28	24
АлАТ, Ед/л	—	24	28	27	34	—	32	29
Липопротеин(а), г/дл	—	—	—	—	0,39	—	0,48	—
Лечение	P-20/40	P-40 Э-10	P-40	P-40 Э-10	P-40 Э-10	P-40 Э-10	P-40 Э-10	P-40 Э-10

**Примечание.** Если анализов в течение года было несколько, в таблице представлено максимальное значение показателя. С – симвастатин, А – аторвастатин, Р – розувастатин, Э – эзетимиб. \* На фоне Р-40, но без эзетимиба в течение 2 нед.

Таблица 2. Динамика выраженности стенозов в сонных артериях за время наблюдения

Сосуд	2005 г.	2008 г.	2012 г.	2013 г.	2017 г.	2020 г.
Правая подключичная артерия	35%	30%	30%	35%	40%	40–45%
Правая ОСА:						
дистальная треть	30%	1,2 мм*	1,2 мм*	25%	20%	25%
средняя треть	40%	55%	50%	45%	50%	45%
Бифуркация левой ОСА, средняя треть	75%	75%	70%	Стент	Стент	Стент
Линейная скорость кровотока, м/с	1,7	1,8	2,5	2,3	0,7	0,6
Переход в устье наружной сонной артерии	30%	35%	30%	25%	30%	35%

Примечание. ОСА – общая сонная артерия. \* Толщина комплекса интима-медиа.

Таблица 3. Показатели выраженности стенозов в артериях нижних конечностей в динамике наблюдения

Сосуд	2005 г.	2006 г.	2008 г.	2010 г.	2013 г.	2017 г.	2020 г.
Правая общая бедренная артерия	25%	30%	25%	30%	30%	30%	40%
Левая общая бедренная артерия	30%	30%	35%	35%	30%	35%	35%
Поверхностная бедренная артерия:							
справа	20%	30%	35%	35%	30%	35%	35%
слева	20%	25%	30%	40%	40%	40%	40%
Подколенная артерия:							
справа	40%	50%	50%	35%	50%	60%	60%
слева	35%	35%	35%	35%	35%	45%	45%

параметров в динамике наблюдения (за исключением 2009 и 2016 гг.), а также результаты тестов дуплексного сканирования сонных артерий и артерий нижних конечностей. Все ультразвуковые исследования выполнялись на ультразвуковых системах экспертного класса линейными датчиками с частотой от 9 до 17 МГц (большая часть исследований выполнена на аппарате iU-22, Philips, одним экспертом).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всего периода наблюдения пациентка была высококомплаентна, перерывов в приеме статинов практически не было.

Повышение уровня ХС-ЛНП — самый сильный независимый фактор риска развития атеросклероза [1–4]. У пациентки в анамнезе имело место повышение уровня общего ХС до 13 ммоль/л, что характерно для семейной (наследственной) ГЛП IIa типа. С учетом отягощенного семейного анамнеза, исходного уровня ХС-ЛНП 6,93 ммоль/л диагноз «семейная (наследственная) ГЛП» вполне вероятен, поскольку оценка по алгоритму Dutch Lipid Clinic Network Score составила 8 баллов (вероятная семейная ГЛП) [3]. Так как ДНК-диагностика на предмет семейной гетерозиготной ГЛП не проводилась и при осмотре не выявлено утолщений ахилловых сухожилий, ксантоматоза и липоидной дуги роговицы, было принято решение поставить диагноз первичной полигенной гиперхолестеринемии IIa типа. Полигенная форма семейной ГЛП фенотипически может не отличаться от моногенных форм [21, 22], и такая диагностическая тактика более оправдана, если нет данных за моногенную семейную гиперхолестеринемии [23].

С 2004 г. опубликовано четыре пересмотра Европейских рекомендаций по диагностике и лечению дислипидемий, включая последнюю версию 2019 г. [3]. В этом документе в категорию «очень высокий СС-риск» введено дополнение: наличие бляшек в сонных артериях и артериях нижних конечностей по данным ультразвукового ис-

следования и диагноз «семейная гиперхолестеринемия». Для этой категории больных установлены целевые уровни ХС-ЛНП не более 1,4 ммоль/л и снижение уровня ХС-ЛНП более чем на 50% от исходных значений [3]. Содержание ХС-ЛНП за весь период наблюдения с учетом и низких (1,39 ммоль/л в 2013 г. после операции стентирования), и высоких (4,41 ммоль/л в 2010 г.) значений в среднем составило 3,14 ммоль/л, среднее снижение уровня ХС-ЛНП — 55% от исходного значения 6,93 ммоль/л. В последние годы на комбинированной терапии оригинальным розувастатином 40 мг/сут и эзетимибом был достигнут уровень ХС-ЛНП в пределах 2,4–2,74 ммоль/л, что выше существующих целевых значений для лиц очень высокого СС-риска [3]. Из дополнительных факторов риска у этой пациентки в два раза был повышен уровень липопротеина(а), что является независимым фактором атеросклероза, особенно у больных с наследственной дислипидемией [3, 24]. Наряду с повышением уровня триглицеридов высокое содержание липопротеина(а) — один из основных резидуальных факторов риска при терапии статинами [24]. При повышении уровня липопротеина(а) контроль гиперхолестеринемии должен быть еще более жестким, по принципу: чем меньше уровень ЛНП, тем лучше [3].

Ведение пациентки в течение длительного времени (2004–2013 гг.) было осложнено ее отказом (из-за боязни осложнений операции и смерти) от коронароангиографии и оперативного лечения выраженного стеноза. В декабре 2012 г. из-за значительного увеличения линейной скорости кровотока с 1,8 до 2,5 м/с в области стеноза 75% в бифуркации левой ОСА, по совокупности клинических данных консиллиумом врачей было принято решение о необходимости стентирования сонной артерии в области стеноза 75%.

На первичной консультации в декабре 2004 г. больная предъявляла жалобы на редкие загрудинные боли, характерные для стенокардии напряжения, принимала нитраты, результаты серии тредмил-тестов в 2004–2008 гг. были положительными. В 2010 г. тредмил-тест показал субмакси-

мальную ЧСС 140 в минуту (10,5 МЕТ) без болевых ощущений. Два исследования МСКТ коронарных артерий в 2010 и 2012 гг., а также коронароангиография выявили наличие одного стеноза в интермедиарной артерии и неровности контуров в других коронарных артериях. Особенность этого клинического наблюдения заключается в том, что ретроспективно удалось проанализировать ультразвуковую динамику стенозов в сонных и периферических артериях (исследования выполнялись одним и тем же исследователем на одном и том же оборудовании; см. табл. 2 и 3). С учетом того, что критерием прогрессии/регрессии атеросклеротических поражений считается изменение диаметра стеноза  $\pm 15\%$  от исходных значений, можно с высокой долей уверенности говорить о том, что за 16 лет наблюдения длительная и интенсивная (в последние 8–10 лет) гиполипидемическая терапия позволила замедлить прогрессирование атеросклероза в трех сосудистых бассейнах — сонных, коронарных и периферических артериях.

Выявленное на первичной консультации значительное повышение уровня ХС-ЛНП (6,93 ммоль/л) — основной и, пожалуй, единственный значительный модифицируемый фактор риска развития атеросклероза. За 16 лет уровень АД был в пределах нормы, отсутствуют такие факторы СС-риска, как сахарный диабет, курение, ожирение (индекс массы тела в течение 16 лет находился в диапазоне 24,4–25,3 кг/м<sup>2</sup>). К мягким реклассификаторам СС-риска можно отнести менопаузу [4] и повышенное содержание липопротеина(а) [3, 24]. Влияние длительной интенсивной терапии статинами на состояние атеросклероза

в сонных и коронарных артериях хорошо изучено в различных «регрессионных» исследованиях с проведением мониторинга толщины комплекса интима-медиа [25, 26], повторной количественной коронароангиографии [27], внутрисосудистого ультразвукового исследования [28–32], магнитно-резонансной томографии [33], а также оптической когерентной томографии [34–38]. В частности, ряд исследований показал, что за 24 мес. интенсивной терапии статинами (аторвастатин 80 мг/сут, розувастатин 40 мг/сут или в комбинации с i-PCSK9) возможно добиться замедления прогрессирования каротидного [26, 33] и коронарного [28–32] атеросклероза. Механизмы замедления прогрессии атеромы при интенсивном лечении статинами или использовании комбинированной терапии хорошо изучены и включают делипидирование бляшек, их последующую кальцификацию, снижение активности воспаления, количества макрофагов, уменьшение концентрации цитокинов, интерлейкинов 1 и 6, снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка [35–37].

В исследовании ASTEROID через 24 мес. лечения розувастатином 40 мг/сут у большинства (78%) пациентов удалось нормализовать общий объем бляшек и объем бляшек в наиболее пораженных сегментах, среднее снижение ХС-ЛНП составило 53% [29]. В другом исследовании, SATURN, по изучению возможности замедления прогрессии коронарного атеросклероза розувастатин в дозе 40 мг/сут имел преимущество перед аторвастатином 80 мг/сут по процентному изменению общего объема атеромы [30]. Согласно данным [34] всего за 13 мес.



**КРЕСТОР — первый и единственный статин\*, доказавший снижение общей смертности в рамках первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений<sup>1-3</sup>**

**ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН**  
**КРЕСТОР**  
**ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ<sup>1</sup>**

**КРЕСТОР®, КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.** Регистрационный номер: П11015644/01, ЛП-000226. Торговое название: Крестор®. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
**Показания к применению.** 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фредриксону (тип Iа, включая семейную гипертриглицеридемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IV) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. 2. Вторичная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фредриксону) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика серьезных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка ( $\geq 2$  мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертония, высокая концентрация ХС-ЛПНП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).  
**Противопоказания.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациенты, предрасположенные к развитию миопатических осложнений; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспоринов; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы) пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миопатичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояние, которое могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; чрезмерное употребление алкоголя; возраст старше 65 лет; состояние, при которых отмечены повышение плазменной концентрации розувастатина (азиатской расы); одновременное назначение с фибратами; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. Для таблеток 40 мг: почечная недостаточность легкой степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возраст старше 65 лет; заболевания печени в анамнезе; сепсис; артериальная гипотензия; обширные хирургические вмешательства, травмы, тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные припадки. **Побочное действие.** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит, в основном, дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам (<11%, <11%) относятся: головная боль, головокружение, запор, тошнота, боли в животе, мигрень, астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться протруниция. В большинстве случаев протруниция уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирующего острого заболевания почек.  
\* — Полюс разработки — «Бюльвер» — «Солгар» и «Ломов» — «Варшавские технологии». Дата утверждения — 08/02/2016.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь полностью с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.  
\* По данным исследований статистически достоверно уменьшен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин — JUPITER [1], аторвастатин — MISCOPCS [2], аторвастатин — ASCOT-LIA [3]).  
1. Ridker P. et al. N. Engl. J. Med. 2008;359: 2108–2117.  
2. Simes J. et al. European Heart Journal 2002 23(3):207–215.  
3. Sever P.S., Dahlöf B., Poulter MR, et al. Lancet. 2005 Apr 9; 366(9564): 1278–1285.  
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалс», Россия, 125115 г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, офис «ОКО», 30 этаж. Тел: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 www.astrazeneca.ru



лечения розувастатином 40 мг/сут у 83 пациентов после инфаркта миокарда удалось добиться достоверного увеличения толщины покрышки атеромы в неинфарктных артериях с 64,9 до 87,9 мкм ( $p=0,008$ ) и уменьшить крутизну арки макрофагов (уменьшение интенсивности воспаления) с  $9,6^\circ$  до  $6,4^\circ$  ( $p<0,0001$ ) [34]. Согласно недавно полученным данным высокие дозы розувастатина способствуют повышению оттока ХС из периферических тканей в печень через белок АТФ-binding cassette A1 (ABCA1; АТФ-связывающий кассетный транспортер А1) независимо от снижения уровня липидов [39]. Как уже указано, у больных с ишемическим инсультом / транзиторной ишемической атакой в анамнезе и в подгруппе больных с каротидным атеросклерозом интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут хорошо переносилась и позволила улучшить прогноз (исследование SPARCL [6]).

За весь период наблюдения не было отмечено ни одного эпизода плохой переносимости или клинически значимых отклонений от нормы лабораторных показателей (АсАТ, АлАТ, КФК, билирубина, глюкозы; см. табл. 1). Два международных консенсуса по безопасности статинов свидетельствуют об их хорошей переносимости и безопасности по всему диапазону зарегистрированных доз со стороны нервной системы, печени, почек, мышц, глаз и др. [16, 17]. Вместе с тем розувастатин имеет преимущество в снижении уровня ХС-ЛНП (анализ базы данных исследования VOYAGER) и лучший профиль безопасности в сравнении с другими статинами (особенно по сравнению с аторвастатином) в начальных и высоких дозах [40–43]. С учетом хорошей текущей переносимости комбинированной гиполипидемической терапии пациентка сдавала анализы на липиды и показатели безопасности 1 раз в год, как и указано в Рекомендациях EAS/EAS 2019 [3].

Из сопутствующих заболеваний у пациентки отмечены: многолетняя язва двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, нейросенсорная тугоухость, остеохондроз шейно-грудного отдела позвоночника, а также варикозная болезнь вен нижних конечностей. В течение длительного времени пациентка курсами принимала троксерутин, омега-3 в 2–3 раза в год капсельницы с цитиколином натрия и этилметилгидроксипиридина сукцинатом — с хорошим эффектом и переносимостью.

На момент консультации в марте 2020 г. пациентка чувствовала себя удовлетворительно. Остаются жалобы на головокружение, снижение слуха и онемение рук, больше в ночное время. АД по дневнику самоконтроля — 105/55 мм рт. ст., но в последнее время бывает повышение АД до 135/65 мм рт. ст. и 145/75 мм рт. ст. Степень физической активности высокая — 8–12 тыс. шагов 4–5 раз в неделю. Продолжает терапию оригинальным розувастатином в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут, ацетилсалициловой кислотой 100 мг, к лечению рекомендовано добавить метопролола сукцинат 50 мг под контролем АД и пульса. По данным очередной ультразвуковой доплерографии сонных и периферических артерий по сравнению с тестами 2017 г. прогрессии атеросклероза не отмечено. Результат стресс-ЭхоКГ на предмет ишемии миокарда отрицательный. Рекомендовано продолжить текущую терапию и чаще контролировать АД в домашних условиях.

Основным результатом длительного наблюдения и лечения пациентки можно считать отсутствие серьезных осложнений (инфарктов, внеплановых госпитализаций, транзиторной ишемической атаки и инсультов, за исключением

плановой операции стентирования левой ОСА в 2013 г., показания к которой имелись с 2004 г.). За весь период наблюдения удалось замедлить прогрессирование атеросклероза в трех сосудистых бассейнах, избежать прогрессирования стенокардии. Значительно улучшилось качество жизни, расширился режим физической активности (скандинавская ходьба и бассейн). Из текущих проблем в 2020 г. предстоит уточнение диагноза, обследование и подбор терапии по поводу частых эпизодов повышения АД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения современной кардиологии и липидологии, расширение диагностических и лечебных возможностей ведения пациентов очень высокого СС-риска во всем мире, и в частности в России, в клинической практике не удается полностью соответствовать рекомендациям международных организаций [3, 4], в т. ч. в части достижения целевого уровня липидов [19, 20, 44–48]. За последнее десятилетие было завершено много клинических исследований комбинированной терапии (статины + эзетимиб, i-PCSK9, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты), в которых показана возможность дальнейшего снижения СС-риска при достижении пороговых значений ХС-ЛНП в 0,5–0,7 ммоль/л [12–15].

В рамках представленного клинического наблюдения мы постарались обсудить важные вопросы повседневной рутинной клинической практики, касающиеся диагностики и долговременной интенсивной липидснижающей терапии у пациентов с первичной (наследственной) дислипидемией, роли неинвазивных методов исследования сосудов у таких больных, замедления/регрессии стабильной стенокардии напряжения при терапии статинами, возможных механизмов стабилизации/регрессии атеросклероза, а также использования современных международных рекомендаций при лечении конкретного пациента. Оптимизация терапии статинами в нашей стране — не только насущная необходимость, но и, пожалуй, единственная возможность значительно снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в самое ближайшее время.

## Литература

1. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. et al. Low density lipoprotein 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;38(32):2459–2472. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
2. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020;pii: ehz962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962.
3. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
4. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey C. et al. Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(25):e1082–e1143. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000698>.
5. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA. 2001;285(13):1711–1718.
6. Amarencu P., Goldstein L.B., Szarek M. et al. SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. Stroke. 2007;38(12):3198–204. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.493106.
7. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):1425–1435. DOI: 10.1056/NEJMoa050461.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

# Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом

К.м.н. А.Ю. Мартынов, М.Л. Диане, С. Байрамов

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

## РЕЗЮМЕ

Большинство исследователей инфаркта миокарда отмечают постепенное его «омоложение». В статье представлено клиническое наблюдение молодого мужчины 28 лет, длительно занимавшегося бодибилдингом, поступившего с клиникой острого инфаркта миокарда, подтвержденного данными электрокардиографии. Коронароангиография выявила протяженный окклюзивный тромбоз передней нисходящей артерии в проксимальном сегменте, потребовавший многократной тромбэкстракции, проведения ангиопластики, установки стента с лекарственным покрытием. Особенностью наблюдения является то, что у пациента имелся только один классический фактор риска ишемической болезни сердца — хронический стресс. Оценка по тесту Ридера соответствовала 1,71 балла (высокий уровень психоэмоционального стресса). В то же время присутствовали специфические модифицируемые факторы риска развития инфаркта миокарда — злоупотребление энергетическими напитками в течение 8 лет (до 1,5 л в сутки) и длительное употребление анаболических стероидов (таблеток метандростенолона и тестостерона внутримышечно). Среди возможных причин развития инфаркта миокарда рассмотрена роль перенесенной незадолго до этого тяжелой инфекции, спровоцировавшей активизацию факторов системного воспаления и протромботическую активность, а также нарушение режима тренировок.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, молодой возраст, фактор риска, бодибилдинг, энергетические напитки, анаболические стероиды, коронароангиография, острая аневризма желудочка.

**Для цитирования:** Мартынов А.Ю., Диане М.Л., Байрамов С. Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом. РМЖ. 2020;10:35–39.

## ABSTRACT

Myocardial infarction in a young male patient with specific risk factors for coronary heart disease who was a bodybuilder for a long time  
A.Yu. Martynov, M.L. Diane, S. Bayramov

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Most researchers of myocardial infarction note its gradual “rejuvenation”. The article presents a clinical case of a young male patient (28 y.o.), who was a bodybuilder for a long time and was admitted to the hospital with the acute myocardial infarction confirmed by electrocardiography data. Coronary angiography revealed an occlusion of the left anterior descending artery with thrombus formation in the proximal segment, which required repeated thromboextraction, angioplasty, and the installation of a drug-eluting stent. The case specificity was that the patient had only one classic risk factor for coronary heart disease — chronic stress. The Reeder's test score was 1.71 (high level of psychoemotional stress). At the same time, there were specific modifiable risk factors for myocardial infarction — abuse of energy drinks for 8 years (up to 1.5 liters per day) and long-term use of anabolic steroids (methandrostenolone and testosterone tablets intramuscularly). The role of severe infection (which patient has suffered shortly before) that provoked activation of systemic inflammation factors and prothrombotic activity, as well as the violation of the training regime, was considered among the possible causes of myocardial infarction.

**Keywords:** myocardial infarction, young age, risk factor, bodybuilding, energy drinks, anabolic steroids, coronary angiography, acute ventricular aneurysm.

**For citation:** Martynov A.Yu., Diane M.L., Bayramov S. Myocardial infarction in a young male patient with specific risk factors for coronary heart disease who was a bodybuilder for a long time. RMJ. 2020;10:35–39.

## ВВЕДЕНИЕ

Начиная со второй половины XX в. большинство исследователей инфаркта миокарда (ИМ) стали отмечать постепенное его «омоложение». В то же время с 1970-х гг. на фоне улучшения медицинской помощи происходило постепенное снижение заболеваемости и смертности от ИМ [1, 2].

В XXI в. данная тенденция сохранилась. Так, в Великобритании общая заболеваемость ИМ с 2002 по 2010 г. снизилась у мужчин на 33%, у женщин — на 31%, в возрастной группе от 30 до 55 лет у мужчин — на 26%, у женщин — на 12%.

За этот же период снижение смертности от ИМ во всех возрастных группах составило у мужчин 50%, у женщин — 53%, в возрастной группе от 30 до 55 лет — 39% и 41% соответственно. Общее количество случаев ИМ в популяции моложе 55 лет составило 11,3%: среди мужчин — 15,5%, среди женщин — 5,4% [3].

Согласно данным Национального реестра США (ACTION Registry) за 2007–2014 гг. из 322 523 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема ST, прошедших коронароангиографию, доля пациентов моложе 50 лет составила 18% (57 879 человек) [4].

Как видно из представленных данных, частота ИМ у пациентов моложе 50–55 лет варьирует от 11% до 18% среди всех возрастных групп и характеризуется наименьшим снижением общей заболеваемости и смертности от ИМ. Более существенная динамика в остальных возрастных группах связана со снижением факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). Среди пациентов молодого возраста выявляются специфические модифицируемые факторы риска ИБС и ИМ, которые в настоящее время получили широкое распространение. Сюда относят злоупотребление наркотическими токсическими веществами, среди которых чаще всего выявляют употребление кокаина [5, 6]. В токсических дозах анаболические стероиды и энергетические напитки оказывают различные неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему и могут провоцировать развитие ИМ [7, 8]. Другими значимыми факторами являются психологический стресс и депрессия, нарушение свертываемости крови [9, 10].

Приводим собственное клиническое наблюдение молодого пациента со специфическими факторами риска ИБС.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент С., 28 лет, поступил 25.06.2019 в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» в отделение реанимации и интенсивной терапии по скорой медицинской помощи с жалобами на очень сильные давящие боли за грудиной и в области сердца, отдающие в спину, обе руки, левую ключицу, выраженную одышку, слабость, холодный пот.

**Анамнез заболевания.** Пациент — активный спортсмен. С 2011 г. занимался боевыми единоборствами с регулярными спортивными тренировками, которые сопровождался поднятием тяжестей и приемом анаболических стероидов (метандростенолон и тестостерон) курсами раз в 3–4 мес. С 2011 г. постоянно принимает один и тот же энергетический напиток (состав: альпийская вода, таурин (250 мг / 100 мл), кофеин (32 мг / 100 мл), витамины группы В (В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), сахароза, глюкоза, регуляторы кислотности (лимонная кислота, гидрокарбонат натрия, карбонат магния), красители (сахарный колер простой, рибофлавин), ароматизаторы) по 250 мл по 5–6 банок в сутки. С 2016 г. прекратил заниматься боевыми единоборствами, но продолжал регулярные физические тренировки с поднятием тяжестей. В 2017 г. начал курить по 10 сигарет в день, с апреля 2019 г. курит по 20 сигарет в день. С июля 2018 г. после смерти отца от черепно-мозговой травмы с кровоизлиянием в мозг пациент находился в состоянии психоэмоционального стресса, спал по 4–6 ч в сутки, не чувствовал себя отдохнувшим после сна. В течение этого времени интенсивно работал и активно занимался бодибилдингом. В конце мая 2019 г. после кровопускания (по религиозному обряду) у больного повысилась температура тела до 39 °С, появилось частое мочеиспускание. Данные проявления отмечались в течение 2 нед., но к врачам не обращался и лекарства не принимал. С этого времени до момента госпитализации похудел на 10 кг.

22.06.2019 пациент начал очередной курс анаболических гормонов. 24.06.2019 в 22:00 после употребления 1 банки энергетического напитка пациент приступил к физической тренировке, хотя обычно тренируется днем. В начале тренировки внезапно возникли очень сильные головные боли, головокружение, затем тошнота и однократная рвота. Прекратил тренировку и вернулся домой. Около

24 ч ночи обратился в отделение оказания круглосуточной медицинской помощи, где был осмотрен терапевтом. Выполненная тогда же электрокардиограмма (ЭКГ) изменений не показала. Лечение назначено не было. 25.06.2019 около 2 ч ночи пациент проснулся из-за сильной боли за грудиной и в области сердца, отдающей в спину, обе руки и левую ключицу. Больной терпел боль в течение всего дня, лекарств не принимал, за медицинской помощью не обращался. 25.06.2019 в 19 ч в связи с присоединением слабости, холодного пота, выраженной одышки и нарастанием боли вплоть до чувства страха смерти больной вызвал скорую помощь и был доставлен в больницу.

**Анамнез жизни.** В детстве перенес аппендэктомию и гепатит А. Лекарства не принимал. Аллергии не отмечал. Алкоголь не употребляет. Привычное артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

**Результаты физического обследования при поступлении.** Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы обычной окраски, теплые, влажные. Отеков нет. Рост 176 см, масса тела 81 кг, индекс массы тела 26,15 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 88 см, температура тела 37,1 °С. При перкуссии звук легочный, притупления нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту, насыщение крови кислородом 96%. Область сердца не изменена, верхушечный толчок ослабленный. Перкуторно: границы сердца не расширены. При аускультации тоны сердца звучные, ритмичные, отмечается ослабление I тона на верхушке. ЧСС 90 в минуту, АД 100/70 мм рт. ст. Периферические артерии и вены не изменены. Язык розовый, влажный. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный. Пальпируется край печени по краю реберной дуги. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный.

**Результаты клинико-диагностического обследования.** Рентгенография грудной клетки (25.06.2019): без патологии.

**Данные ЭКГ при поступлении** (25.06.2019; рис. 1, А): отмечался подъем сегмента ST в отведениях I, AVL, V1–V6 с максимумом до 6 мм — острая стадия переднераспространенного ИМ левого желудочка (ЛЖ).

**Коронароангиография** (25.06.2019): тип кровоснабжения сердца сбалансированный. Ствол левой коронарной артерии обычно развит, не изменен. Оклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) в проксимальном сегменте, дистальные сегменты не визуализируются. Диагональная ветвь не визуализируется (рис. 2, А). Огибающая ветвь, ветвь тупого края, правая коронарная артерия не изменены. Заключение: острая окклюзия ПНА.

25.06.2019 проведена операция: механическая реканализация, тромбэкстракция, ангиопластика и стентирование ПНА стентом с лекарственным покрытием (1DES).

**Ход операции.** Коронарным проводником проведена реканализация окклюзии проксимального сегмента ПНА, проводник проведен в ее дистальный сегмент. Выполнена тромбэкстракция, удалены фрагменты тромбов (с фибриномым содержанием). При контрольной коронарографии результат признан неоптимальным: тромботическая окклюзия дистального и верхушечного сегментов ПНА, окклюзия дистального сегмента диагональной ветви. В зоне окклюзии выполнена ангиопластика баллонным катетером 2,0×20 и 2,5×20 мм давлением 14 атм. Подключен раствор эптифибатида 6,2 мл



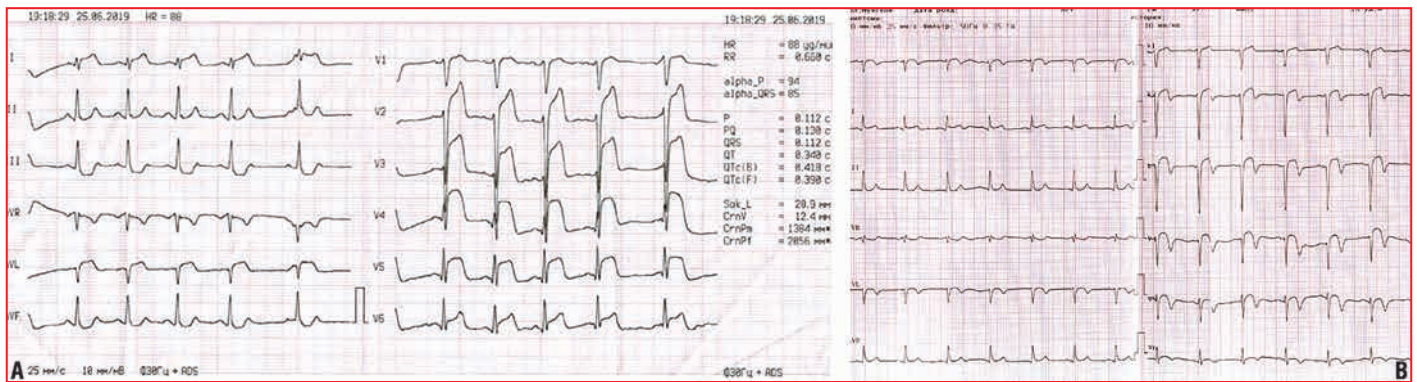


Рис. 1. Данные ЭКГ при поступлении (А) и при выписке (В)

(2-кратно), параллельно подключено дозированное введение препарата со скоростью 11 мл/ч. В зону резидуального стеноза проксимального сегмента ПНА позиционирован и имплантирован стент Promus PREMIER (Boston Scientific, США) 3,5×28 мм (давление 18 атм.). В области окклюзии многократно выполнены тромбэкстракции (с удалением фрагментов тромбов) и ангиопластика баллонными катетерами 2,0×20 и 2,5×20 мм давлением 4 и 6 атм. Кровоток в области стентированного сегмента TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) — 3 (нормальный кровоток); зон диссекций, экстравазации контрастного препарата, остаточных гемодинамически значимых стенозов нет. Кровоток в дистальном и верхушечном сегментах TIMI — 0 (отсутствие антеградного кровотока).

**Непосредственный результат.** Кровоток в ПНА: TIMI 3 (в проксимальном сегменте), TIMI 0 (в дистальном и верхушечном сегментах; рис. 2, В).

**Эхокардиография (ЭхоКГ) в В- и М-режиме с доплеровским анализом (26.06.2019).** В- и М-режим: аорта не уплотнена, корень 3,4 см, восходящий отдел 3,5 см (норма 2,0–3,7 см). Клапанный аппарат интактный. Левое предсердие: переднезадний размер 3,6 см (норма 2,0–4,0 см), апикальный размер 3,7×4,2 см (норма <4,4×4,8 см). Правое предсердие: 3,2×3,8 см (норма <4,4×4,8 см). Правый желудочек: переднезадний размер 2,5 см (норма 2,1–3,5 см), межжелудочковая перегородка 1,0 см (норма 0,6–1,0 см).

Задняя стенка ЛЖ 1,0 см (норма 0,6–1,0 см). ЛЖ: конечный диастолический размер 5,5 см (норма у мужчин 4,2–5,8 см); конечный систолический размер 4,4 см. Фракция выброса ЛЖ 38% (норма у мужчин >52%). Нарушение сократимости миокарда — акинез базально-перегородочного, среднеперегородочного, верхнеперегородочного, верхнебокового, верхненижнего, верхнепереднего, верхнезаднего сегментов, базального переднеперегородочного, среднего переднеперегородочного сегментов ЛЖ. Разделения листков перикарда нет. Нижняя полая вена не расширена, коллабирует на вдохе >50%. Допплеровский анализ: аортальный клапан — регургитации не выявлено, митральный клапан — регургитация I степени, трикуспидальный клапан — регургитация I степени. Систолическое давление в легочной артерии 20 мм рт. ст. Клапан легочной артерии: регургитация I степени.

**Заключение.** Полости сердца не расширены. Нарушение локальной сократимости ЛЖ. Снижение глобальной сократительной способности ЛЖ. Недостаточность митрального клапана I степени. Недостаточность трикуспидального клапана I степени.

В отделении рентгенэндоваскулярной хирургии проводилось следующее лечение: гепарин 5000 МЕ/мл подкожно 4 р./сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 таблетка вечером, омега-3 20 мг 1 таблетка 1 р./сут (25.06.2020–01.07.2020), варфарин 2,5 мг по 2 таблетки вечером,

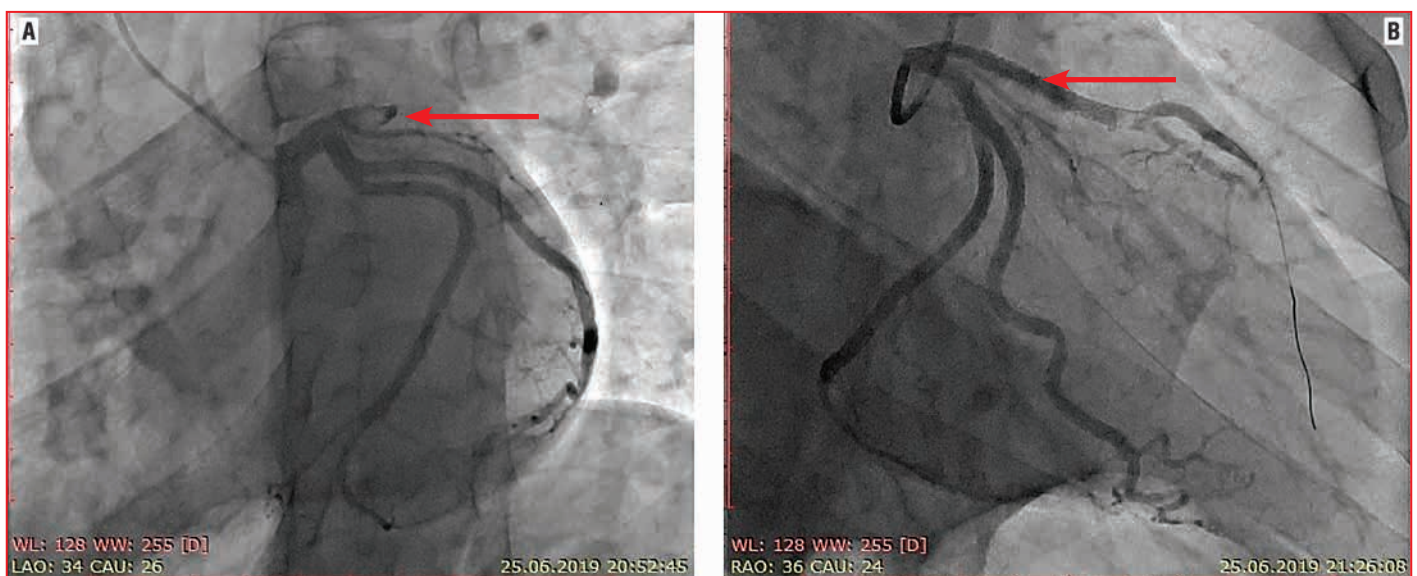


Рис. 2. Данные интраоперационной коронароангиографии. А — полная окклюзия ПНА тромбом в проксимальном сегменте; В — восстановление кровотока в ПНА после тромбэкстракции, баллонной ангиопластики и стентирования

биспролол 5 мг 1 таблетка утром, аторвастатин 40 мг 1 таблетка вечером, клопидогрел 75 мг 1 таблетка утром, эналаприл 2,5 мг 1 р./сут, спиронолактон 25 мг 1 таблетка утром (01.07.2020–04.07.2020).

*Данные лабораторных методов исследования в динамике наблюдения. Клинический анализ крови:* 26.06.2019 — гемоглобин 164,0 г/л, эритроциты  $5,44 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $193 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $17,2 \times 10^9$ /л, гематокрит 47,3; 02.06.2019 — гемоглобин 162,0 г/л, эритроциты  $5,52 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $198 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $7,51 \times 10^9$ /л, СОЭ 19 мм/ч, гематокрит 47,5.

*Биохимический анализ крови:* 26.06.2019 — глюкоза 6,94 ммоль/л, холестерин 4,07 ммоль/л, триглицериды 1,94 ммоль/л, белок общий 61 г/л, мочевины 4,4 ммоль/л, креатинин 63,53 мкмоль/л, билирубин общий 8,8 мкмоль/л, натрий 137 ммоль/л, калий 3,5 ммоль/л, хлор 98 ммоль/л; 27.06.2019 — без патологии.

*Глюкоза цельной крови:* 27.06.2019 — 5,5, 10,3, 7,1 ммоль/л, 28.06.2019 и 02.07.2019 — в пределах нормы.

*Общий анализ мочи:* 26.06.2019 — белок 0,5 г/л; 02.07.2019 — белок отрицательный.

*Коагулограмма:* 26.06.2019 и 29.06.2019 — в пределах нормы; 28.06.2019 — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) >100 с; международное нормализованное отношение (МНО) 1,00, протромбиновое время 13,3 с; 01, 02, 03 и 04.07.2019 — АЧТВ 24,0 с, МНО 0,88, 2,10, 1,96 и 2,50 соответственно; 03 и 04.07.2019 — протромбиновое время 23,8 и 29,7 с соответственно.

Тропонин (26.06.2019) 27,00–89,70 нг/мл.

Оценка психоэмоционального стресса по тесту Ридера соответствовала 1,71 балла — высокий уровень психоэмоционального стресса.

*Суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру (02.07.2019):* синусовый ритм. Максимальная ЧСС 112 в минуту. Минимальная ЧСС 69 в минуту. Средняя ЧСС 78 в минуту. Зарегистрированы 1 одиночная желудочковая и 2 одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Достоверной ишемической динамики сегмента ST и клинически значимых пауз не выявлено.

*ЭхоКГ в В- и М-режиме с доплеровским анализом (04.07.2019).* Заключение: Нарушение локальной сократимости. Тромб в полости ЛЖ (размер  $21 \times 17$  мм). Глобальная сократимость миокарда ЛЖ снижена (фракция выброса 40%).

*Данные ЭКГ при выписке (04.07.2019; рис. 1, В):* сохраняется подъем сегмента ST в отведениях I, AVL, V1–V5 с максимумом до 2 мм; выраженный регресс R в отведениях I, AVL, V2, V5, V6; QS в V3, V4; формирование отрицательного T в отведениях I, AVL, V1–V6 — подострая стадия переднераспространенного трансмурального ИМ ЛЖ.

**Клинический диагноз.** Основное заболевание: трансмуральный переднераспространенный инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST от 25.06.2019. Механическая реканализация, тромбэкстракция, транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ПНА стентом Promus Premier  $3,5 \times 28$  мм от 25.06.2019. Осложнения основного заболевания: острая аневризма верхушечной переднеперегородочной области левого желудочка. Тромб в полости левого желудочка.

Пациент выписан 05.07.2019 под наблюдение врача-кардиолога поликлиники по месту жительства.

**Состояние при выписке:** удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца при-

глушены, ритмичны. ЧСС 60 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Данные коагулограммы: МНО 3,20; протромбиновое время 35,2 с.

**Рекомендации при выписке:** 1) диета с ограничением жиров, углеводов, соли; 2) медикаментозная терапия: клопидогрел 75 мг утром в течение 1 года, ацетилсалициловая кислота 75 мг вечером в течение 1 мес., варфарин 2,5 мг 1,5 таблетки вечером (контроль МНО, целевой уровень 2,0–3,0), омега-3 20 мг вечером, аторвастатин 40 мг вечером, спиронолактон 25 мг утром, биспролол 2,5 мг утром, периндоприл 2,5 мг днем; 3) контроль ЭхоКГ через 10 дней (тромб в ЛЖ); контроль биохимических показателей крови, МНО.

## ОБСУЖДЕНИЕ

У данного больного имеются три классических фактора риска ИБС: мужской пол, курение и психоэмоциональный стресс при отсутствии наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, повышению уровня холестерина, наличия в анамнезе сахарного диабета, гипертонии.

В то же время возраст пациента не предполагал наличие классических симптомов ИБС. Признаков атеросклероза коронарных артерий при коронароангиографии не выявлено. Стаж курения около двух лет до 10 сигарет в сутки, и только в течение последних 3 мес. перед ИМ — 20 сигарет в день, что соответствует индексу курильщика 1,3 пачка/лет, который не расценивается как значимый. Только длительное нахождение пациента в состоянии психоэмоционального напряжения (высокий уровень стресса по тесту Ридера) является существенным фактором риска развития ИМ.

Более важными факторами, которые могли спровоцировать развитие ИМ у этого пациента, являются длительные, около 8 лет, занятия спортом: боевыми единоборствами, бодибилдингом с регулярным использованием стероидных анаболических препаратов, таблеток метандростенолона и тестостерона внутримышечно. Это, вероятно, послужило причиной высокого уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в крови, т. к. такие изменения характерны для всех занимающихся атлетической гимнастикой и использующих препараты тестостерона. Известно, что увеличение числа эритроцитов приводит к сгущению крови и замедлению кровотока [7], что, в свою очередь, создает условия для развития тромбоза и могло послужить одной из причин тромбообразования у этого пациента.

В качестве еще одного значимого фактора риска развития ИМ можно рассматривать злоупотребление энергетическим напитком. Пациент регулярно в течение 8 лет употреблял до 1,5 л данного напитка в сутки. Одна банка объемом 250 мл содержит 80 мг кофеина. По данным Европейского агентства по безопасности продуктов питания, безопасным считается потребление в сутки до 400 мг кофеина [11]. В то же время в докладе агентства говорится, что неблагоприятный эффект в виде беспокойства, нервозности, бессонницы, тремора возникает при употреблении энергетических напитков с ежедневной дозой 250–500 мг кофеина, что говорит о перевозбуждении симпатической нервной системы и развитии на этом фоне различных неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В частности, повышение



систолического и диастолического АД отмечается при употреблении более 250 мг кофеина в сутки. Данные по ИМ противоречивы. Употребление кофе в суточной дозе 814 мл, или 4 и более чашек в день, независимо от способа его приготовления ассоциируется с повышенным риском возникновения ИМ [11, 12]. Такое количество кофе может в среднем содержать около 300–400 мг кофеина. Применительно к нашему пациенту, у которого среднесуточная доза потребления кофеина составляла около 480 мг, с учетом длительности и регулярности потребления можно сделать заключение о злоупотреблении энергетическим напитком и расценивать это как один из факторов риска развития ИМ.

Непосредственным триггером развития тромбоза в коронарной артерии и ИМ могла послужить перенесенная незадолго до этого инфекция, вероятно, с септициемией и сопровождавшаяся полиурией, что обусловило сгущение крови. Наличие инфекции приводит к активизации факторов системного воспаления, протромботической активности, повышенной биомеханической нагрузке и нарушению тонуса коронарных артерий, изменению метаболического баланса миокарда. Все эти факторы связывают с развитием ИМ на фоне инфекции, что было показано в различных исследованиях [13, 14].

Нарушение режима занятий спортом, возможно, также спровоцировало развитие ИМ. Оптимальным периодом для занятий спортом является промежуток времени с 14:00 до 20:00, когда в соответствии с циркадными ритмами нервная и нейроэндокринная системы находятся в фазе активности, температура тела повышается [15]. В день развития ИМ пациент начал тренировку около 22 ч, тогда как обычно тренировался днем. К этому времени пик физиоло-

гической активности организма пройден и организм не готов к интенсивным физическим нагрузкам.

В литературе имеются очень скудные данные о влиянии времени занятия спортом, в частности бодибилдингом, на развитие ИМ. Известно, что тяжелые физические нагрузки могут спровоцировать развитие ИМ, но нет данных о связи их с временным фактором [16–18]. Не во всех исследованиях нашла подтверждение гипотеза о наличии наиболее благоприятного временного диапазона для проявления физических качеств [19]. В связи с этим в описанном нами наблюдении трудно однозначно утверждать, что нарушение режима занятия спортом непосредственно повлияло на развитие ИМ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение интересно тем, что у пациента молодого возраста, длительно занимающегося бодибилдингом, с единственным традиционным фактором риска ИБС в виде длительного стрессового состояния, причиной ИМ могли стать такие специфические факторы, как длительное употребление анаболических стероидов и злоупотребление энергетическими напитками. Непосредственным же триггером, возможно, послужили перенесенная инфекция и позднее время начала тренировки. Развитие обширного трансмурального ИМ с формированием аневризмы ЛЖ при отсутствии поражения атеросклерозом коронарных артерий ставит вопрос о причинах массивного тромбоза и требует прояснения его механизма.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

## Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

**Ж**урнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

**Титульный лист** должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

**Резюме** должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

**Текстовая часть статьи** должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц (до 24 000 знаков).

**Список литературы** необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: [postmaster@doctormedia.ru](mailto:postmaster@doctormedia.ru)





Ежегодная Всероссийская  
научно-практическая конференция  
**«Кардиология на марше!»**  
и 60-я сессия, посвященные  
75-летию ФГБУ «НМИЦ кардиологии»  
Минздрава России



**9-11**  
**сентября**  
**2020**  
**Москва**

На Конференции будут представлены фундаментальные аспекты кардиологии, самые последние научные достижения и клинические подходы в области профилактики, диагностики различных методов лечения сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний.

В мероприятии примут участие известные отечественные специалисты и ведущие мировые эксперты в области кардиологии и смежных дисциплин.

Конференция проводится при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Национального медицинского общества профилактической кардиологии, Российского научного медицинского общества терапевтов.





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2020

[WWW.SCARDIO.RU](http://WWW.SCARDIO.RU)



29 СЕНТЯБРЯ—1 ОКТЯБРЯ 2020 ГОДА | КАЗАНЬ



ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России,  
ФГБУ «ФЦЦПИ» Минздрава России, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,  
ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, ФГБНУ «ФНКЦ РР», ФГБУ «НМХЦ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России,  
ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, РОО «Медпрофстандарт», Союз реабилитологов России  
и Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов.  
При поддержке: Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федерального медико-биологического агентства,  
Главного медицинского управления Управления делами Президента РФ, Торгово-промышленной палаты России,  
Клуба инвесторов медицинской и фармацевтической промышленности



**24-25 сентября  
2020 г.**

# **XVIII Международный конгресс «Реабилитация и санаторно-курортное лечение 2020»**

**посвященный современным аспектам  
мультидисциплинарного  
подхода в реабилитационном процессе**

## **Основные направления работы конгресса:**

- Организация процесса медицинской реабилитации в кардиологии, травматологии и ортопедии, онкологии, акушерстве и гинекологии, терапии и педиатрии;
- Подготовка кадров для совершенствования системы оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации;
- Нормативно-правовое регулирование медицинской помощи по медицинской реабилитации;
- Современные аспекты мультидисциплинарного подхода в реабилитационном процессе;
- Организация санаторно-курортного лечения;
- Вопросы использования природных климатических факторов в санаторно-курортном лечении и медицинской реабилитации;
- Реабилитация в программе увеличения продолжительности жизни на пути к 80+, система долговременного ухода;
- Комплексная реабилитация инвалидов;
- Презентация новых медикаментозных и немедикаментозных технологий медицинской реабилитации.

**Документация по данному учебному мероприятию представлена в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО. Регистрация на сайте [www.expdata.info](http://www.expdata.info) обязательна**

### **Оргкомитет конгресса:**

E-mail: [o.komitet@bk.ru](mailto:o.komitet@bk.ru)

Тел: +7 (495) 617-36-43; (495) 617-36-44;

+7 (495) 617-36-79; [www.expdata.info](http://www.expdata.info)

