

<https://russjcardiol.elpub.ru>
doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720

ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск?

Шальнев В. И.

Медиаторы воспаления играют важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС). Результаты экспериментальных и рандомизированных клинических исследований, посвященных роли различных ингибиторов воспаления в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), проведенных в последние годы, в особенности, CANTOS и COLCOT, знаменуют новый этап, который может кардинально изменить течение и исходы заболевания. Анализируется собственный опыт в изучении данной проблемы. Перспективы применения иммуномодулирующих и противовоспалительных средств, снижающих остаточный воспалительный риск в лечении ИБС, видятся достаточно широкими, но требуются дополнительные исследования для определения их роли и места в терапии данного заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, атеротромбоз, воспаление, статины, иммуномодуляторы.

Отношения и деятельность: нет.

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Шальнев В. И. д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0002-6369-8237, ResearcherID: P-1672-2014.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vshalnev@gmail.com

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, СРБ — С-реактивный белок.

Рукопись получена 21.01.2020

Рецензия получена 03.02.2020

Принята к публикации 06.02.2020



Для цитирования: Шальнев В. И. Острый коронарный синдром: как снизить остаточный воспалительный риск? *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3720.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720

Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk?

Shalnev V. I.

Inflammatory mediators play an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS). The results of experimental and randomized clinical trials on the role of various inflammation inhibitors in the treatment of coronary artery disease (CAD), in particular CANTOS and COLCOT, mark a new stage that can significantly change the clinical course and outcomes of the disease. We analyze our own experience in studying this problem. There are much prospects for the use of immunomodulatory and anti-inflammatory drugs reducing the residual inflammatory risk, but additional studies are needed to determine their role in the treatment of CAD.

Key words: acute coronary syndrome, atherothrombosis, inflammation, statins, immunomodulators.

Relationships and Activities: not.

I. I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia.

Shalnev V. I. ORCID: 0000-0002-6369-8237, ResearcherID: P-1672-2014.

Received: 21.01.2020 **Revision Received:** 03.02.2020 **Accepted:** 06.02.2020

For citation: Shalnev V. I. Acute coronary syndrome: how to reduce the residual inflammatory risk? *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3720. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3720

Активное применение инвазивной реваскуляризации миокарда с использованием коронарных стентов и современной медикаментозной терапии привело к значительному снижению летальности при остром коронарном синдроме (ОКС) [1-4]. За 10 лет, с 2004 по 2014 гг количество чрескожных коронарных вмешательств в России увеличилось в 10 раз, а операций аорто-коронарного шунтирования в 3 раза. Смертность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) у мужчин трудоспособного возраста за этот период снизилась почти на 20% [1]. Однако в последнее время стало очевидно, что эти успехи, достигнутые за счет активного внедрения инвазивной реваскуляризации миокарда и оптимальной, по существующим

клиническим рекомендациям, комплексной терапии исчерпали свой потенциал и дальнейшего снижения летальности не происходит. Достигнутый прогресс относится в большей степени к острому периоду заболевания, тогда как отдаленные результаты не столь оптимистичны. В течение первого года после ОКС у 14,6% больных, перенесших чрескожную реваскуляризацию со стентированием и получающих оптимальную медикаментозную терапию, включающую двойную антитромботическую терапию, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина, β -блокаторы, происходят сосудистые события в виде повторных инфарктов миокарда (ИМ), госпитализа-

ции в связи с ОКС, реваскуляризации и сердечной смерти. В течение 2 лет после перенесенного ОКС указанные события происходят уже у 25% больных, а через 4 года — почти у 40%. По данным международных регистров, летальность через 6 мес. после перенесенного ОКС достигает 12,1%, через 2 года — 17,8% [5-8]. Чрескожная ангиопластика и стентирование в области стеноза коронарного русла, при всей их безусловной значимости, не влияют на основной патологический процесс, имеющий диффузный характер. Очевидно, что необходимо искать новые пути воздействия на патогенетические факторы ишемической болезни сердца (ИБС). Рядом авторов выдвинута концепция “остаточного риска” после перенесенного ОКС, который обусловлен различными факторами — состоянием сосудистого русла, выраженностью дислипидемии, сопутствующей патологией и активностью атеросклеротического процесса. Большинство исследователей выделяют 3 основные составляющие остаточного риска — воспалительный, липидный и тромботический риск, воздействие на которые может изменить прогноз у данной категории больных. Одним из ведущих факторов, определяющих судьбу атеромы, является активность иммунно-воспалительных процессов в бляшке и окружающих тканях, который сегодня определяется как “остаточный воспалительный риск” у больных ИБС [9]. По мнению Paul Ridker, одного из авторов данной концепции, о наличии такого риска у больных ИБС свидетельствует уровень С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови >2 мг/л на фоне терапии статинами. Появлению данного определения предшествовали многочисленные фундаментальные и клинические исследования, сформировавшие новую концепцию атерогенеза и изменивших традиционные представления о патогенезе ишемической болезни сердца. Это относится как к атеросклерозу — хроническому, длительно текущему процессу, лежащему в основе заболевания, так и острым формам ИБС — нестабильной стенокардии и ИМ, объединяемых сегодня термином “острый коронарный синдром”. В течение последних лет сформировалась новая концепция атеротромбоза, согласно которой значительную роль в прогрессировании атеросклеротических изменений в сосудах, разрушении коллагенового покрытия атеромы и последующего тромбоза играют иммунно-воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке и окружающих ее тканях [9-12]. Это подтверждается тем, что почти 50% больных ИМ и инсультом имеют нормальный уровень липидов, и ~20% больных ИБС не имеют никаких традиционно оцениваемых факторов риска, но у них отмечается повышенный уровень маркеров воспаления в плазме крови. Медиаторы воспаления участвуют в атерогенезе на всех стадиях, начиная с эндотелиальной дисфункции до разрыва или эрозии атеросклеротической бляшки и последу-

ющего тромбоза, непосредственной причины ОИМ и инсульта. Помимо многочисленных экспериментальных исследований, это подтверждено результатами изучения материалов, полученных при операциях и катетерных инвазивных процедурах у больных с различными формами ИБС. В кровотоке и атеросклеротических бляшках в зоне инфаркт-связанной артерии обнаружены высокая активность макрофагов, продуцирующих провоспалительные цитокины, повышенный уровень матричных металлопротеиназ — активных протеолитических ферментов, разрушающих коллагеновое покрытие бляшки, ряда других медиаторов воспаления [11-14]. При развитии ишемии и некроза в миокарде медиаторы воспаления играют важную роль в воспалительном ответе и постинфарктном ремоделировании миокарда, во многом определяя клиническое течение и репаративные процессы в миокарде у больных ОИМ [15]. Эти данные вызвали закономерный интерес к изучению возможностей фармакологического воздействия на воспалительные факторы, вовлеченные в патогенез атеротромбоза. Попытки применения традиционных мощных противовоспалительных средств — кортикостероидных гормонов и нестероидных противовоспалительных средств, окончились неудачей. Они вызывали большое количество побочных эффектов, увеличивали частоту разрывов миокарда, замедляли репаративные процессы при ОИМ и повышали сердечно-сосудистую смертность при более длительном применении [16, 17]. К сегодняшнему дню проведено большое количество исследований, в которых изучались различные фармакологические агенты, влияющие на активность медиаторов воспаления в зоне атеротромбоза, ишемии и некроза миокарда. Большинство из них, к сожалению, окончилось безрезультатно. Как правило, эти исследования не вышли за пределы экспериментальных исследований на животных, и, хотя несколько препаратов дошли до стадии клинических испытаний, они также не дали значимых положительных результатов [15, 16, 18]. Попытки применения моноклональных антител к CD18, блокатора фактора C5 комплемента пекселизумаба, ингибиторов секреторной фосфолипазы A2 вареспладиба и дарапладиба у больных ИБС не привели к положительным результатам (данные клинических исследований COMMA, PRIMO-CABG, COMPLY, SOLID-TIMI 52, VISTA-16). Первое применение ингибитора СРБ (1,6-бис-фосфор-холин-гексана) было успешным [19]. В эксперименте его введение ограничивало размер ИМ у животных, однако этот эффект не был подтвержден клиническими исследованиями. В 2016г Kleveland O, et al. сообщили о положительном эффекте при использовании моноклональных антител к рецепторам интерлейкина (ИЛ)-6 (тоцилизумаба) у больных ОИМ. Авторы отметили значительное снижение активности воспа-

лительного ответа, существенное снижение уровня СРБ и тропонина Т в крови у больных, получивших тоцилизумаб по сравнению с плацебо. В своем небольшом (107 больных) исследовании второй фазы авторы ограничились оценкой воспалительной реакции при ОИМ и не сообщили о влиянии данного лечения на клиническое течение заболевания [20]. Аналогичный результат был получен при изучении эффективности ингибитора Р-селектина инклакумаба. После успешной экспериментальной части было проведено клиническое исследование второй фазы у 544 больных ОКС. Внутривенное введение инклакумаба перед чрескожным коронарным вмешательством у больных ОКС уменьшало воспалительный ответ и уровень тропонина I на 24% по сравнению с плацебо, однако исследование третьей фазы с оценкой клинических результатов по твердым конечным точкам не было проведено [21]. Одним из последних в этой многолетней цепи неудач стало крупное международное клиническое исследование LATITUDE-TIMI 60, результаты которого были недавно опубликованы [22]. Авторы изучали влияние нового противовоспалительного агента, ингибитора Р 38 митоген-активируемой протеин-киназы лосмапимода на клиническое течение ИМ. Ранее в экспериментальных моделях и клиническом исследовании второй фазы получены данные об активном влиянии препарата на уровень маркеров воспаления. Результат лечения оценивался по конечной точке исследования, включавшей повторный ИМ, повторный эпизод ишемии с реваскуляризацией и смерть от сердечно-сосудистых причин. В исследование было включено 3500 больных, госпитализированных с ОИМ, рандомизированных к терапии лосмапимодом или плацебо в течение 3 мес. и наблюдения в течение 12 нед. после окончания терапии. Авторы не выявили различия в клиническом течении ОИМ по конечной точке исследования в группах лосмапимода и плацебо. До последнего времени единственным классом средств, способных влиять на активность воспаления в атероме, оставались статины, применение которых на сегодня является краеугольным камнем терапии ИБС. Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект статинов хорошо известен и подтвержден многочисленными исследованиями. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению ОКС, статины назначаются всем больным с ОКС, независимо от исходного уровня липидов в крови [3, 4]. В течение ряда лет авторы данного сообщения также изучали эффективность раннего назначения высоких доз статинов при ОКС, влияние этой терапии на активность широкого спектра цитокинов и СРБ в крови у больных ИБС и прогностическое значение различных медиаторов воспаления [23–25]. Нами было отмечено снижение активности ряда медиато-

ров воспаления в плазме крови на фоне ранней (с первых суток) терапии максимальными дозами статинов у больных ОКС, что сопровождалось более благоприятным клиническим течением заболевания [24–26]. Однако у части больных, несмотря на максимальные суточные дозы аторвастатина и симвастатина, существенного снижения уровня маркеров воспаления в первые 2 нед. заболевания не отмечалось, что сочеталось с более высоким риском повторных сосудистых событий в последующие 6 мес. наблюдения [27]. Обладая выраженным гиполипидемическим действием, статины имеют весьма умеренный противовоспалительный и иммуномодулирующий эффект. Резюмируя результаты проведенного исследования, мы отмечали необходимость поиска новых, селективно действующих ингибиторов воспаления в атероме. 2018г можно считать определенной вехой в истории изучения данной проблемы, т.к. после многих лет бесплодных поисков получены первые положительные клинические результаты применения ингибиторов воспаления при ИБС. В течение года опубликованы результаты крупных международных клинических исследований, в которых изучались два различных по механизму действия препарата, способных влиять на активность воспаления в области атеромы. В исследованиях CANTOS и CIRT изучалась эффективность использования моноклональных антител к ИЛ-1 β (канакинумаба) и малых доз иммунодепрессанта метотрексата на течение ИБС. Важно отметить, что все больные в данных исследованиях получали лечение статинами и терапия канакинумабом и метотрексатом дополняла иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект, присущий этому классу препаратов. В исследование CANTOS было включено 10061 больной, перенесших ОИМ и имевших уровень СРБ в крови >2 мг/л. В течение 5 лет оценивалось влияние канакинумаба в сравнении с плацебо на конечную точку исследования — повторный ИМ, инсульт и смерть от всех сердечно-сосудистых причин. В группе больных, рандомизированных к терапии канакинумабом, изучалось 3 дозы препарата — 50, 150, и 300 мг, которые вводились подкожно 1 раз в 3 мес. Оказалось, что из трех тестируемых доз препарата только одна — 150 мг оказалась достоверно эффективнее плацебо по влиянию на конечную точку исследования. В этой группе отмечено снижение на 15% всех сосудистых событий по сравнению с плацебо [28, 29]. Все три дозы достоверно снижали уровень СРБ в плазме крови, соответственно, на 26, 37 и 41%, по сравнению с плацебо, не влияя на уровень липидов крови. В группе канакинумаба, как и ожидалось, отмечено больше инфекционных осложнений и случаев тромбоцитопении, что характерно для препаратов этого класса. Одновременно было отмечено достоверно меньше новых случаев онкологической патологии, в частности, рака легких в группе канаки-

нумаба. Это явилось неожиданной находкой, и этот факт, по мнению авторов исследования, требует дополнительного изучения. Снижение случаев повторных ОИМ и сердечной смерти авторы объясняют ролью ИЛ-1 β в атеротромбозе и снижением остаточного воспалительного риска у больных ИБС. Роль ИЛ-1 β в патогенезе ОКС достаточно хорошо известна. ИЛ-1 β увеличивает экспрессию генов факторов тромбоза и ингибиторов фибринолиза, участвует в процессе миграции клеточных элементов через эндотелий, увеличивая синтез молекул эндотелиальной адгезии и ИЛ-8. Он служит основным стимулятором образования ИЛ-6, а также синтеза острофазовых воспалительных белков — СРБ и сывороточного амилоида А [30–32]. Воспалительный каскад ИЛ-1 β — ИЛ-6 — СРБ в последние годы привлекает большой интерес как одна из основных мишеней в снижении активности воспалительного процесса в атероме [20, 29, 33]. ИЛ-6 является одним из ведущих цитокинов в патогенезе ОКС, в связи с чем воздействие на ИЛ-6 и его сигнальную систему авторы считают одним из основных факторов достигнутого в исследовании CANTOS эффекта. Являясь основным стимулятором продукции СРБ, ИЛ-6 также увеличивает адгезивные свойства эндотелия за счет активации образования Е-селектина, клеточных молекул адгезии — ICAM-1, VCAM-1, и стимулирует образование ряда провоспалительных цитокинов. ИЛ-6 также влияет на содержание гемостатических факторов, таких как фибриноген, фактор Виллебранда, фактор свертывания VIII, активирует агрегацию тромбоцитов. ИЛ-6 усиливает продукцию макрофагами тканевого фактора, основного триггера тромбоза и матричных металлопротеиназ — ключевых факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки и последующей тромботической окклюзии сосуда [33, 34]. В проведенном нами исследовании динамика содержания ИЛ-6 в крови у больных ОКС оказалась наиболее точным предиктором осложненного течения заболевания из всех изучавшихся медиаторов воспаления. Отсутствие снижения или увеличения содержания ИЛ-6 в плазме крови в первые 14 суток ОКС сочеталось со значительным увеличением риска повторных ИМ и других сосудистых событий в течение последующего наблюдения. На основании полученных данных мы предложили уравнение логистической регрессии для индивидуальной оценки возможного риска осложнений, основанное на динамике содержания ИЛ-6 и СРБ в плазме крови в остром периоде заболевания [27, 35]. В крупном многоцентровом международном исследовании CIRT изучалось влияние на активность воспаления в сосуде и клиническое течение ИБС другого фармакологического агента — метотрексата. Базовой предпосылкой к проведению данного исследования являлись данные о том, что у больных с рев-

матоидным и псориатическим артритом, получавших терапию метотрексатом, отмечалось меньше случаев ОИМ и других сосудистых событий. В исследование было включено 4876 больных, рандомизированных к приему метотрексата в дозе 15–20 мг/нед. или плацебо. Критериями включения в исследование являлись перенесенный ОИМ или ИБС с ангиографически доказанным многососудистым поражением коронарного русла. Результат лечения оценивался по влиянию на конечную точку исследования — повторный ИМ, инсульт и смерть от всех сердечно-сосудистых причин. В отличие от исследования CANTOS, авторам не удалось получить положительных результатов. Терапия метотрексатом не влияла на уровень СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6. Не отмечено различия и в клиническом течении ИБС по конечной точке исследования в группах метотрексата и плацебо — отмечено, соответственно, 201 и 207 случаев, в связи с чем исследование было остановлено досрочно через 2 года после начала [36]. Сопоставляя результаты исследований CANTOS и CIRT, исследователи пытались ответить на вопрос, почему в них получены настолько различные результаты. Возможным объяснением авторы считают различный дизайн исследований и различные механизмы влияния на воспаление в зоне атеромы изучаемых средств. В исследование CANTOS включались больные с исходно повышенным уровнем СРБ, тогда как в исследовании CIRT уровень СРБ не был критерием включения. В связи с этим в исследовании CANTOS исходно средний уровень СРБ был в 4 раза выше, чем в исследовании CIRT и, следовательно, больные имели более высокий остаточный воспалительный риск. Этим можно объяснить снижение на 40% уровня СРБ и ИЛ-6 в исследовании CANTOS и отсутствие такого эффекта при терапии метотрексатом. Другим фактором является то, что метотрексат и канакинумаб действуют на различные воспалительные звенья при атеротромбозе. Очевидно, стимуляция каскада ИЛ-1 β — ИЛ-6 — СРБ является более значимой в патогенезе внутрисосудистого воспаления, чем активация освобождения аденозина, с которой связывают эффект метотрексата [36, 37]. Следующей возможной мишенью воздействия на триггеры внутрисосудистого воспаления является внутриклеточный протеиновый комплекс инфламмасом. Этот комплекс, содержащийся в макрофагах, нейтрофилах, клетках эндотелия и кардиомиоцитах, является механизмом иммунной защиты и одним из ведущих активаторов системного воспаления. На сегодняшний день известно несколько видов инфламмасом (NLRP1, NLRP3, NLRC4 и др.) из которых NLRP3 (nod-like receptor protein 3) тип, видимо, наиболее тесно связан с атеросклеротическим поражением сосудов [38, 39]. В ответ на ряд повреждающих стимулов происходит активация этого

протеинового комплекса. Активация NLRP3 инфламмасом запускает регулируемый каспазой-1 механизм синтеза мощных провоспалительных цитокинов — ИЛ-1 β и ИЛ-18, с последующей стимуляцией образования ИЛ-6, интерферона- γ и СРБ, важнейших триггеров воспаления в атероме и атеротромбоза. Одной из научных сенсаций последних лет было открытие механизма активации NLRP3 рецепторов кристаллами холестерина, что может быть еще одним доказательством связи липидного и воспалительного звеньев в атерогенезе [40]. В настоящее время идет поиск возможных путей воздействия на этот сложный внутриклеточный механизм активации воспаления в сосудах. В экспериментальных моделях ИМ на животных получены данные об уменьшении реперфузионного повреждения и активности воспалительного ответа при ингибировании NLRP3 инфламмасом некоторыми агентами [41, 42]. На сегодня известен один препарат, разрешенный к клиническому применению, эффект которого связывают с ингибирующим действием на NLRP3 тип инфламмасом. Это противовоспалительный препарат колхицин, который много лет применяется в лечении подагры и перикардита. Механизм действия колхицина окончательно неизвестен, обсуждается несколько возможных точек приложения, приводящих к снижению активности NLRP3 инфламмасом и синтеза провоспалительных цитокинов. Применение колхицина у больных ИБС и влияние на активность маркеров воспаления ранее изучалось в нескольких небольших исследованиях, давших противоречивые результаты [43]. В ноябре 2019г были представлены результаты первого крупного многоцентрового исследования по эффективности колхицина у больных, перенесших ОКС [44]. В исследование COLCOT было включено 4745 боль-

ных с недавно перенесенным ОКС. Больные были рандомизированы в группы получавших колхицин в дозе 0,5 мг/сут. или плацебо на фоне базовой терапии (двойная антитромботическая терапия, статины, β -блокаторы и др.) Главная комбинированная конечная точка исследования включала случаи остановки сердца, смерть от сердечных причин, инфаркт, инсульт, госпитализацию и реваскуляризацию в связи с ОКС. Было отмечено достоверное снижение на 23% сосудистых событий, составивших конечную точку исследования. Наибольшее снижение отмечено в отношении инсульта (отношение рисков, HR=0,26) и в частоте госпитализации по поводу ОКС (HR=0,50). В настоящее время продолжается несколько клинических исследований с колхицином у больных ОКС, которые должны подтвердить полученные в исследовании COLCOT результаты и уточнить роль этого препарата в терапии ИБС.

Резюмируя изложенное выше, можно сделать вывод о том, что достигнуты первые реальные успехи, подтверждающие воспалительную концепцию атеротромбоза и возможность снижения воспалительного риска у больных, перенесших ОКС. Результаты исследований CANTOS и COLCOT знаменуют новый этап в лечении ИБС, который может кардинально изменить течение и исходы заболевания. Однако столь же очевидно, что мы сегодня находимся в самом начале пути от первых положительных результатов до широкого применения селективных иммуномодулирующих и противовоспалительных средств в лечении ИБС.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Cardiovascular Prevention. Russian National Guidelines. Russ J Cardiol. 2018;23(8):7-122. (In Russ.) Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23:7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update-2016. Eur. Heart J. 2016;37:3232-45. doi:10.1093/eurheart/ehj334.
- Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2016;37:267-315. doi:10.1093/eurheart/ehj320.
- Ibanez B, Agawall S, Antunes M, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2018;39:119-77. doi:10.1093/eurheart/ehj393.
- Gale CP, Allan V, Cattle BA, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). Heart. 2014;100(7):582-9. doi:10.1136/heartjnl-2013-304517.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne R, et al. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the Management of Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2018;39:213-60. doi:10.1093/eurheart/ehj419.
- Caggegi A, Capodanno D, Capranzano P, et al. Comparison of one-year outcomes of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with unprotected left main coronary artery disease and acute coronary syndromes (from the CUSTOMIZE Registry). Am. J. Cardiol. 2011;108(3):355-9. doi:10.1016/j.amjcard.2011.03.050.
- Tang EW, Wong CK, Herbison P, et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. Am. Heart J. 2007;153:29-35.
- Ridker P.M. Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. Eur. Heart J. 2016;37:1720-2. doi:10.1093/eurheart/ehj024.
- Raggi P, Genest J, Giles J, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. Atherosclerosis. 2018;276:198-208. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54:2129-38.
- Kuhtina NB, Arefieva TI, Arefieva AM, et al. The expression of cytokines and hemokines in atherosclerotic plaques and internal artery surface in CHD patients. Therapeutic Archive. 2008;4:63-9. (In Russ.) Кухтина Н.Б, Арефьева Т.И., Арефьева А.М. и др. Экспрессия цитокинов и хемокинов в атеросклеротических бляшках и внутренней оболочке артерий у больных ИБС. Терапевтический архив. 2008;4:63-9.
- Ragino YI, Chernyavskiy AM, Polonskaya YV, et al. The content of pro-inflammatory cytokines, hemoattractants and destructive metalloproteinases in different types of

- atherosclerotic plaques. Atherosclerosis and dyslipidemias. 2011;1:23-7. (In Russ.) Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В. и др. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек. Атеросклероз и дислипидемии. 2011;1:23-7.
14. Ragino YI, Volkov AM, Chernyavskiy AM, et al. The stages of development of atherosclerotic lesions and types of unstable plaques: pathophysiological and histological characteristics. Russ J Cardiol. 2013;8:88-95. (In Russ.) Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. и др. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек — патофизиологическая и гистологическая характеристика. Российский кардиологический журнал. 2013;8:88-95.
15. Frangogiannis NG. Regulation of inflammatory response in cardiac repair. Circulation Res. 2012;110:159-73. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.243162.
16. Vogel RA, Forrester JS. Cooling off hot hearts: a specific therapy for vulnerable plaque? J Am Coll Cardiol. 2013;61:411-2. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.026.
17. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation. 2012;126:1955e1963. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.13944.
18. O'Donoghue ML, Braunwald E, White HD, et al. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. JAMA. 2014;312:1006-15. doi:10.1001/jama.2014.11061.
19. Kitsis R, Jialal I. Limiting Myocardial Damage during Acute Myocardial Infarction by Inhibiting C-Reactive Protein. N. Engl. J. Med. 2006;355:513-6.
20. Cleveland O, Kunst G, Bratlie M, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. Eur. Heart J. 2016;30:2406-13. doi:10.1093/eurheart/ehj171.
21. Rymer JA, Newby LK. Failure to launch: targeting inflammation in acute coronary syndromes. JACC Basic Transl Sci. 2017;2:484-97. doi:10.1016/j.jacbs.2017.07.001.
22. O'Donoghue ML, Glaser R, Cavender MA, et al. Effect of losmapimod on cardiovascular outcomes in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. JAMA. 2016;315:1591-9. doi:10.1001/jama.2016.3609.
23. Shalnev VI. The role of inflammatory factors in pathogenesis of atherosclerotic vascular lesions. Russian family doctor. 2005;3:4-11. (In Russ.) Шальнев В.И. Роль воспалительных факторов в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов. Российский семейный врач. 2005;3:4-11.
24. Shalnev VI, Mazurov VI, Miroshnichenko AG. The Early Start of Statin Therapy Reduces the Level of CRP and the Rate of post-AMI Angina. Acute Cardiac Care. 2006;8(Suppl.2):139-40.
25. Shalnev VI. The impact of early simvastatine therapy on C-reactive protein level, blood lipids and clinical course in acute coronary syndrome setting. Clinical Medicine. 2007;11:46-50. (In Russ.) Шальнев В.И. Влияние раннего применения симвастатина на уровень С-реактивного белка, липиды крови и клиническое течение при остром коронарном синдроме. Клиническая медицина. 2007;11:46-50.
26. Shalnev VI, Mazurov VI. C-reactive protein in acute coronary syndrome setting: concentration in blood plasma, role in pathogenesis and impact of early immunomodulating therapy by statins. The Herald of Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education. 2011;2:73-9. (In Russ.) Шальнев В.И., Мазуров В.И. С-реактивный белок при остром коронарном синдроме: содержание в плазме крови, роль в патогенезе и влияние ранней иммуномодулирующей терапии статинами. Вестник Санкт-Петербургской Медицинской академии последипломного образования. 2011;2:73-9.
27. Shalnev VI, Mazurov VI. Markers of inflammation in acute coronary syndrome: the role in pathogenesis and prognostic value. Emergency Medical Care. 2012;2:70-6. (In Russ.) Шальнев В.И., Мазуров В.И. Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме: Роль в патогенезе и прогностическое значение. Скорая медицинская помощь. 2012;2:70-6.
28. Ridker P, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. Lancet. 2018;391:319-28. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5.
29. Ridker PM, Libby P, MacFadyen JG, et al. Modulation of the interleukin-6 signalling pathway and incidence rates of atherosclerotic events and all-cause mortality: analyses from the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Eur. Heart J. 2018;39:3499-507. doi:10.1093/eurheart/ehj310.
30. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting interleukin-1 β reduces leukocyte production after acute myocardial infarction. Circulation. 2015;132:1880-90. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160.
31. Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP, et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study. Eur. Heart J. 2015;36:377-84. doi:10.1093/eurheart/ehj272.
32. Van Tassel B, Toldo S, Mezzaroma E. Targeting interleukin-1 in heart disease. Circulation. 2013;128:1910-23. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003199.
33. The Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium. The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. Lancet. 2012;379:1214-24. doi:10.1016/S0140-6736(12)60110-X.
34. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. Circulation Res. 2016;118:145-56. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
35. Shalnev VI. The dynamic changes of blood interleukine 6 level in patiens with acute coronary syndrome. Emergency Medical Care. 2011;1:75-80. (In Russ.) Шальнев В.И. Динамика содержания интерлейкина-6 в плазме крови больных острым коронарным синдромом. Скорая медицинская помощь. 2011;1:75-80.
36. Ridker P, Everett B, Pradhan M, et al. for the CIRT investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. New Engl. J. Med. 2019. 380(8):752-762. doi:10.1056/NEJMoa1809798. (Epub ahead of print Nov.10. 2018).
37. Weber C, von Hundelshausen P. CANTOS trial validates the inflammatory pathogenesis of atherosclerosis: setting the stage for a new chapter in therapeutic targeting. Circulation Res. 2017;121:1119-21. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311984.
38. Karasava T, Takahashi M. Role of NLRP3 Inflammasomes in Atherosclerosis. J. Atherosclerosis Thrombosis. 2017;24(5):443-51. doi:10.5551/jat.RV17001.
39. Wang Z, Hu W, Lu C, et al. Targeting NLRP3 inflammasome in cardiovascular disorders. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2018;38:2765-79. doi:10.1161/ATVBAHA.118.311916.
40. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. Nature. 2010;464:1357-61. doi:10.1038/nature08938.
41. Toldo S, Abbate A. The NLRP3 inflammasome in acute myocardial infarction. Nat Rev Cardiol. 2018;15(4):203-14. doi:10.1038/nrcardio.2017.161.
42. Buckley L, Libby P. Inhibiting NLRP3 Inflammasome Activity in Acute Myocardial Infarction. J. Cardiovascular Pharmacology. 2019;74:297-305. doi:10.1097/FJC.0000000000000701.
43. Vaidya K, Martinez G, Patel S. The Role of Colchicine in Acute Coronary Syndromes. Clinical Therapeutics. 2019; 41:11-20. doi:10.1016/j.clinthera.2018.07.023.
44. Tardif JC, Kouz S, Waters D, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. New Engl. J. Med. 2019;381:2497-505. doi:10.1056/NEJMoa1912388.