

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

## В НОМЕРЕ:

Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года

Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017

Повышенный уровень липопротеида(a) как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после реваскуляризации артерий нижних конечностей

Ассоциация молекулярно-генетических факторов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений

Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели

Аферез липопротеидов: вчера, сегодня, завтра

Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска

Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов

## В ФОКУСЕ:

Атеросклероз, атеротромбоз, заболевания периферических артерий

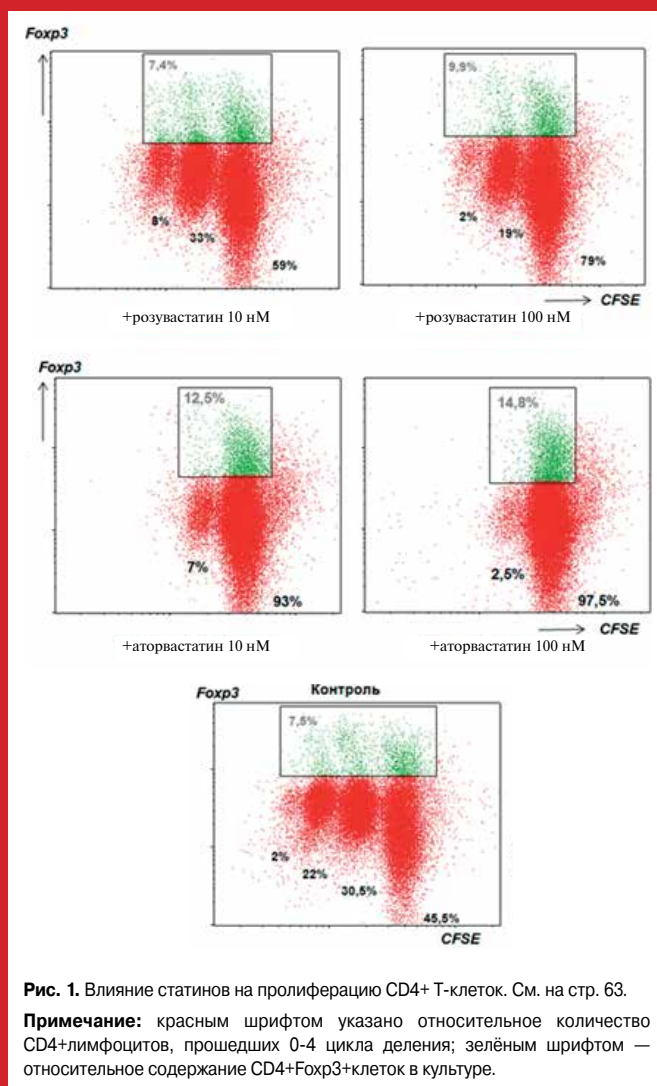


Рис. 1. Влияние статинов на пролиферацию CD4+ Т-клеток. См. на стр. 63.

Примечание: красным шрифтом указано относительное количество CD4+лимфоцитов, прошедших 0-4 цикла деления; зелёным шрифтом — относительное содержание CD4+Foxp3+клеток в культуре.



## Официальный сайт журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour](https://russjcardiol.elpub.ru/jour)

## Официальный сайт издательства

<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>

## Присоединяйтесь к нам в Фэйсбук:

<https://www.facebook.com/RossiiskijKardiologiceskijZurnal/>

## Правила для авторов:

<https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

## Политика журнала:

[https:// russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/editorialPolicies#focusAndScope)

В начале 2018 года Международный Комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) выпустил новые Рекомендации о “Проведении, представлении, редактуре и публикации научных исследований в медицинских журналах”.

Поскольку редакция журнала придает большое значение вопросам подготовки научной публикации работ авторских коллективов на высоком уровне, повышения грамотности авторов и их владения современной информацией, доступности результатов научных исследований не только для коллег в России, но и за рубежом, в Правила для авторов и разделы, касающиеся политики журнала, внесены изменения.

Что нового ждёт авторов статей и исследователей?

## 1. Изменилось отношение к критериям авторства.

Все члены группы авторов должны отвечать **всем четырём критериям авторства**, сформулированным в рекомендациях ICMJE: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных **И** 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания **И** 3) окончательное утверждение для публикации рукописи **И** 4) согласие быть ответственным за все аспекты работы, которое предполагает, что должным образом исследованы и разрешены вопросы, касающиеся тщательности и добросовестного выполнения любой части представленного исследования.

Большие группы авторов подписывают авторство от имени группы с/без указанием имён каждого из них. В этом случае рукопись авторизуется ответственным автором, а группе присваивается имя. Список имён не-авторов, но лиц, внёсших вклад в представленную работу, не отвечающих критериям авторства, представляется отдельно.

Не-авторы, но лица, внесшие вклад в работу, не отвечают **всем четырём критериям** авторства. Их функции могут быть следующими: финансирование, общее руководство группой исследователей, общая административная поддержка, участие в написании

текста, техническая редакция текста, научная редакция текста, коррекция и вычитка. Их вклад отмечается индивидуально или в составе группы в разделе **Благодарности**, их вклад в работу должен быть письменно определён (научный консультант, критический анализ данных, сбор данных и пр.).

## 2. Ужесточились требования к раскрытию конфликта интересов.

Раздел Конфликт интересов (даже если он не заявлен) должен быть не только в конце текста статьи, но и в резюме, которое является открытым во всех базах цитирования.

Все лица, участвующие в процессе подготовки статьи (авторы, исследователи-участники, рецензенты) заполняют установленную журналом форму, разработанную на основе рекомендаций ICMJE по раскрытию конфликта интересов.

3. При представлении клинического исследования прописывается не только, что исследование “соответствовало требованиям Хельсинской декларации...”, но и то, что **от всех испытуемых получено письменное согласие** на проведение исследования.

## 4. Изменилось отношение к двойной публикации, пре-публикации, изложению разных аспектов одного и того же исследования.

К этому вопросу нужно теперь относиться очень осторожно: редакции журналов ожидают, что рукописи, присланные для публикации, написаны в оригинальном стиле, который предполагает новое осмысление без использования ранее опубликованного текста. Рукописи проверяются в системе “Антиплагиат”. Рукописи, имеющие оригинальность ниже 75%, не принимаются к рассмотрению. При отправке рукописи в редакцию в официальном письме необходимо перечислить все ранние публикации, которые уже были сделаны авторами по данной теме.

С остальными изменениями можно ознакомиться на сайте журнала.



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати  
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год  
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных  
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в Scopus, WoS, EBSCO

Российский индекс научного цитирования:  
SCIENCE INDEX (2016) 4,084  
импакт-фактор (2016) 0,713

Полнотекстовые версии всех номеров размещены  
на сайте Научной Электронной Библиотеки:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Архив номеров: [www.rosocardio.ru](http://www.rosocardio.ru), [cardio.medi.ru/66.htm](http://cardio.medi.ru/66.htm)

Правила публикации авторских материалов:  
[www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

Прием статей в журнал:  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

Информация о подписке:  
[www.rosocardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html)

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только  
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Арина Барлова  
Менеджер по работе с партнерами  
Российского кардиологического общества  
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379  
e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

Отдел распространения Гусева А. Е.  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.  
Морозова Е. Ю.

Отпечатано: типография "OneBook",  
ООО "Сам Полиграфист",  
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты №180397 от 21.03.2018

# РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 23 (8) 2018

издается с 1996 г.

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва)  
Атьков О. Ю. (Москва)  
Беленков Ю. Н. (Москва)  
Бойцов С. А. (Москва)  
Васюк Ю. А. (Москва)  
Воевода М. И. (Новосибирск)  
Галаявич А. С. (Казань)  
Карпов Р. С. (Томск)  
Карпов Ю. А. (Москва)  
Козиолова Н. А. (Пермь)  
Конради А. О. (Санкт-Петербург)  
Крюков Н. Н. (Самара)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ШЕФ-РЕДАКТОР

## ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)  
Арутюнов Г. П. (Москва)  
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)  
Гафаров В. В. (Новосибирск)  
Говорин А. В. (Чита)  
Дземешкевич С. Л. (Москва)  
Довгалецкий П. Я. (Саратов)  
Дупляков Д. В. (Самара)  
Караськов А. М. (Новосибирск)  
Колпаков Е. В. (Москва)  
Концевая А. В. (Москва)  
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)  
Стефан Анкер (Германия)  
Салим Беркинбаев (Казахстан)  
Владимир Габинский (США)  
Рихард Чешка (Чешская республика)  
Роберто Феррари (Италия)  
Жан Шарль Фрушар (Франция)  
Владимир Коваленко (Украина)  
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:  
115478, Москва, а/я 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)  
Мареев В. Ю. (Москва)  
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)  
Оганов Р. Г. (Москва)  
Ревизишвили А. Ш. (Москва)  
Скибицкий В. В. (Краснодар)  
Таратухин Е. О. (Москва)  
Чазова И. Е. (Москва)  
Чумакова Г. А. (Барнаул)  
Шальнова С. А. (Москва)  
Якушин С. С. (Рязань)

Покровский С. Н. (Москва)

Морозова Е. Ю.  
Таратухин Е. О.  
Родионова Ю. В.  
Рыжова Е. В.

Либис Р. А. (Оренбург)  
Недогода С. В. (Волгоград)  
Недбайкин А. М. (Брянск)  
Олейников В. Э. (Пенза)  
Палеев Ф. Н. (Москва)  
Покровский С. Н. (Москва)  
Периуков И. В. (Воронеж)  
Протасов К. В. (Иркутск)  
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)  
Хлудеева Е. А. (Владивосток)  
Шульман В. А. (Красноярск)

Стивен Ленц (США)  
Жильбер Массад (Франция)  
Маркку Ниеминен (Финляндия)  
Питер Нильсон (Швеция)  
Джанфранко Парати (Италия)  
Михаил Поповичи (Молдова)  
Адам Торбицки (Польша)  
Ярле Вааге (Норвегия)  
Маркус Виигимаа (Эстония)

Издательство:  
ООО "Силица-Полиграф"  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)





РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

## Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388  
dated 06.04.1998

**Periodicity** — 12 issues per year

**Circulation** — 7 000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK)

The Journal is included in Scopus, WoS, EBSCO

**Russian Citation Index:**  
**SCIENCE INDEX (2016) 4,084**  
**Impact-factor (2016) 0,713**

**Complete versions** of all issues are published:  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

**Instructions for authors:**  
[www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html](http://www.rosccardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html)

**Submit a manuscript:**  
[www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

**Subscription:** [www.rosccardio.ru/ru/subscription.html](http://www.rosccardio.ru/ru/subscription.html)

## Open Access

For information on how to request permissions to reproduce articles/information from this journal, please contact with publisher

The mention of trade names, commercial products or organizations, and the inclusion of advertisements in the journal do not imply endorsement by editors, editorial board or publisher

**Advertising department** Arina Barlova  
Tel.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005379  
e-mail: [partners@scardio.ru](mailto:partners@scardio.ru)

**Distribution department** Guseva Anna  
e-mail: [guseva.silicea@yandex.ru](mailto:guseva.silicea@yandex.ru)

**Senior translator** Taratukhin E. O.

**Design, desktop publishing** Andreeva V. Yu.  
Morozova E. Yu.

**Printed:** OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.  
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)

© Russian Journal of Cardiology

Font's license №180397 от 21.03.2018

# RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 23 (8) 2018

founded in 1996

## EDITOR-IN-CHIEF

### ASSOCIATE EDITORS

*Alekyan B. G.* (Moscow)  
*Ar'kov O. Yu.* (Moscow)  
*Belenkov Yu. N.* (Moscow)  
*Boytsov S. A.* (Moscow)  
*Vasyuk Yu. A.* (Moscow)  
*Vojevoda M. I.* (Novosibirsk)  
*Galjovich A. S.* (Kazan)  
*Karpov R. S.* (Tomsk)  
*Karpov Yu. A.* (Moscow)  
*Koziova N. A.* (Perm)  
*Konradi A. O.* (St-Petersburg)  
*Kryukov N. N.* (Samara)

## EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

### SENIOR EDITOR

### EXECUTIVE SECRETARY

### MANAGING EDITORS

## ADVISORY BOARD

*Abdullajev A. A.* (Makhachkala)  
*Arutyunov G. P.* (Moscow)  
*Gabinskiy Ja. L.* (Ekaterinburg)  
*Gafarov V. V.* (Novosibirsk)  
*Govorin A. V.* (Chita)  
*Dzemeshevich S. L.* (Moscow)  
*Dovgalevskiy P. Ja.* (Moscow)  
*Dupljakov D. V.* (Samara)  
*Karaskov A. M.* (Novosibirsk)  
*Kolpakov E. V.* (Moscow)  
*Kontsevaya A. V.* (Moscow)  
*Lebedev D. S.* (St-Petersburg)

## INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

*Karlen Adamjan* (Armenia)  
*Stefan Anker* (Germany)  
*Salim Berkinbajev* (Kazakhstan)  
*Vladimir Gabinskiy* (USA)  
*Richard Ceska* (Czech Republic)  
*Roberto Ferrari* (Italy)  
*Jean Charles Fruchart* (France)  
*Vladimir Kovalenko* (Ukraine)  
*Ravshanbek Kurbanov* (Uzbekistan)

**Editorial office:**  
115478, Moscow, a/ja 509  
e-mail: [cardiojournal@yandex.ru](mailto:cardiojournal@yandex.ru)

*Shlyakhto E. V.* (St-Petersburg)

*Lopatin Yu. M.* (Volgograd)  
*Mareev V. Yu.* (Moscow)  
*Nedoshivin A. O.* (St-Petersburg)  
*Oganov R. G.* (Moscow)  
*Revishvili A. Sh.* (Moscow)  
*Skibitsky V. V.* (Krasnodar)  
*Taratukhin E. O.* (Moscow)  
*Chazova I. E.* (Moscow)  
*Chumakova G. A.* (Barnaul)  
*Shalnova S. A.* (Moscow)  
*Jakushin S. S.* (Ryazan)

*Pokrovskiy S. N.* (Moscow)  
*Morozova E. Yu.*  
*Taratukhin E. O.*  
*Rodionova Yu. V.*  
*Ryzhova E. V.*

*Libis R. A.* (Orenburg)  
*Nedogoda S. V.* (Volgograd)  
*Nedbaikin A. M.* (Brjansk)  
*Oleynikov V. E.* (Penza)  
*Paleev F. N.* (Moscow)  
*Pokrovskiy S. N.* (Moscow)  
*Pershukov I. V.* (Voronezh)  
*Protasov K. V.* (Irkutsk)  
*Tyurina T. V.* (Leningradskaya oblast)  
*Khludeeva E. A.* (Vladivostok)  
*Shulman V. A.* (Krasnoyarsk)

*Steven Lentz* (USA)  
*Gilbert Massard* (France)  
*Markku Nieminen* (Finland)  
*Peter Nilsson* (Sweden)  
*Gianfranco Parati* (Italy)  
*Mihail Popovici* (Moldova)  
*Adam Torbicki* (Poland)  
*Jarle Vaage* (Norway)  
*Margus Viigimaa* (Estonia)

**Publisher:**  
Silicea-Poligraf  
e-mail: [cardio.nauka@yandex.ru](mailto:cardio.nauka@yandex.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

Обращение к читателям

5 Address to the readers

### НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

### CLINICAL MEDICINE NEWS

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

6 Clinical medicine updates: a review of international news

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### ORIGINAL ARTICLES

Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Зотиков А. Е.,  
Клесарева Е. А., Абдулгамидов М. М., Езов М. В.,  
Покровский А. В., Покровский С. Н.  
Повышенный уровень липопроотеида(а)  
как предиктор сердечно-сосудистых осложнений после  
реваскуляризации артерий нижних конечностей

7 Tmojan N. A., Afanasieva O. I., Zotikov A. E., Klesareva E. A.,  
Abdulgamidov M. M., Ezhov M. V., Pokrovsky A. V.,  
Pokrovsky S. N.  
Raised level of lipoproteide(a) as a predictor of cardiovascular  
complication post revascularization of the lower extremities  
arteries

Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Кононова Е. В.,  
Уткина Е. А., Езов М. В., Балахонova Т. В.,  
Афанасьева М. И., Покровский С. Н.  
Повышенный титр IgM аутоантител к липопроотеиду(а)  
как антиатерогенный фактор у пациентов с тяжелой  
гиперхолестеринемией

13 Klesareva E. A., Afanasieva O. I., Kononova E. V.,  
Utkina E. A., Ezhov M. V., Balakhonova T. V., Afanasieva M. I.,  
Pokrovsky S. N.  
Raised IgM autoantibody titer to lipoproteide(a)  
as antiatherogenic factor in severe hypercholesterolemia  
patients

Рагино Ю. И., Стрюкова Е. В., Мурашов И. С.,  
Полонская Я. В., Волков А. М., Каштанова Е. В.,  
Кургузов А. В., Чернявский А. М.  
Ассоциация факторов свертывания крови с наличием  
нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных  
артериях

21 Ragino Yu. I., Striukova E. V., Murashov I. S.,  
Polonskaya Ya. V., Volkov A. M., Kashtanova E. V.,  
Kurguzov A. V., Chernjavskii A. M.  
Association of coagulation factors with the presence  
of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries

### ГЕНЕТИКА В КАРДИОЛОГИИ

### GENETICS IN CARDIOLOGY

Сметнев С. А., Мешков А. Н., Климушина М. В.,  
Гаврилова Н. Е., Ершова А. И., Киселева А. В.,  
Метельская В. А., Драпкина О. М.  
Ассоциация вариантов нуклеотидной последовательности  
гена ADIPOQ с плазменным уровнем адипонектина,  
степенью выраженности коронарного атеросклероза  
и частотой сердечно-сосудистых заболеваний

25 Smetnev S. A., Meshkov A. N., Klimushina M. V.,  
Gavrilova N. E., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Metelskaya V. A.,  
Drapkina O. M.  
Association of the variants of nucleotide sequence of the gene  
ADIPOQ with plasmatic level of adiponectin, the grade  
of coronary atherosclerosis severity and rate of cardiovascular  
diseases

Балацкий А. В., Самоходская Л. М., Бойцов С. А.,  
Ткачук В. А.  
Ассоциация молекулярно-генетических факторов  
с признаками нестабильности атеросклеротических  
поражений

32 Balatsky A. V., Samokhodskaya L. M., Boytsov S. A.,  
Tkachuk V. A.  
Association of molecular genetic factors with the signs  
of atherosclerotic plaques instability

### КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

### CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г.  
Влияние гиполипидемической терапии на уровень  
окислительно модифицированных липопроотеидов низкой  
плотности

39 Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Konovalova G. G.  
The influence of hypolipidemic therapy on the level  
of modified low density lipoproteides

Шукиль Л. В., Кореннова О. Ю., Подольная С. П.,  
Приходько Е. П.  
Клинико-экономическая эффективность программно-  
целевого метода в лечении пациентов с острым  
коронарным синдромом и проведенным чрескожным  
коронарным вмешательством. "Продолжать, нельзя  
прекращать"

45 Shukil L. V., Korennova O. Yu., Podolnaya S. P.,  
Prikhodko E. P.  
Clinical economy efficacy of targeted approach to acute  
coronary syndrome patients management with percutaneous  
intervention

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## EXPERIMENTAL STUDY

Иванов Д. Е., Рагино Ю. И., Шахтштейн Е. В., Михайлова С. В., Фишман В. С., Полонская Я. В., Каштанова Е. В., Чернявский А. М., Мурашов И. С., Воевода М. И.  
Анализ дифференциальной экспрессии матричных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования рнк: пилотное исследование

52 Ivanoschuk D. E., Ragino Yu. I., Shakhtshneider E. V., Mikhailova S. V., Fishman V. S., Polonskaya Ya. V., Kashtanova E. V., Chernyavsky A. M., Murashov I. S., Voevoda M. I.  
Analysis of differential expression of matrix metalloproteases in stable and unstable atherosclerotic lesions by a method of full genome sequencing of rna: pilot study

Филатова А. Ю., Потехина А. В., Рулева Н. Ю., Радюхина Н. В., Арефьева Т. И.  
Влияние аторвастатина и розувастатина у пациентов с атеросклерозом на показатели клеточного иммунитета и на активацию лейкоцитов *in vitro*

59 Filatova A. Yu., Potekhina A. V., Ruleva N. Yu., Radyukhina N. V., Arefieva T. I.  
The influence of atorvastatin and rosuvastatin in atherosclerosis on the parameters of cellular immunity and *in vitro* leucocyte activation

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## METHODS OF STUDY

Метельская В. А.  
Атеросклероз: мультимаркерные диагностические панели

65 Metelskaya V. A.  
Multimarker diagnostic panels for atherosclerosis

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

## LITERATURE REVIEWS

Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.  
Аферез липопротеидов: вчера, сегодня, завтра

74 Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.  
Lipoprotein apheresis: yesterday, today, tomorrow

Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К.  
Сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые осложнения: можно ли улучшить прогноз назначением сахароснижающих препаратов?

79 Kobalava Zh. D., Kiyakbaev G. K.  
Type 2 diabetes and cardiovascular complications: is it possible to improve prognosis by glucose lowering therapy?

Ершова А. И., Бойцов С. А., Драпкина О. М., Балахонova Т. В.  
Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска

92 Ershova A. I., Boytsov S. A., Drapkina O. M., Balakhonova T. V.  
Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk

Афанасьева О. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.  
Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов

99 Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.  
Antisense oligonucleotides and therapeutical monoclonal antibodies as a basement for novel biological lipidlowering drugs

## ИНФОРМАЦИЯ

## INFORMATION

110

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)  
Двойная антитромбоцитарная терапия при ишемической болезни сердца: обновленная версия 2017 года (текст доступен в электронной версии)

113 The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)  
2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS (text is available in electronic version)

Рабочая группа по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ).  
Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 (текст доступен в электронной версии)

164 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)  
2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) (text is available in electronic version)

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: [www.russjcardiol.elpub.ru](http://www.russjcardiol.elpub.ru)

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2018):  
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

**Дорогие Читатели!**

Перед Вами номер, посвященный проблемам атеросклероза.

Создание основ знаний о патогенезе атеросклероза принадлежит нашим соотечественникам, русским ученым — Николаю Николаевичу Аничкову, Семену Сергеевичу Халатову и их сотрудникам, работавшим в начале прошлого века в Санкт-Петербурге. Результаты этих работ привели к формированию “липидной гипотезы” и отнесены к числу значимых открытий прошлого века в области медицины. Поэтому они заслуженно получили международное признание и неслучайно, что одной из самых престижных премий Европейского Общества Атеросклероза (European Atherosclerosis Society (EAS) [www.eas-society.org](http://www.eas-society.org)) является премия имени Николая Николаевича Аничкова, которая с 2007г была присуждена 11 ученым (4 из США и по 1 из Дании, Бельгии, Нидерландов, Норвегии, Австралии, Франции и Швеции) к сожалению, пока нет ни одного Лауреата из России.

Позже в Ленинграде, в институте экспериментальной медицины творческим коллективом под руководством Анатолия Николаевича Климова был проведен цикл исследований по изучению различных аспектов возникновения атеросклероза. В знак признания результатов работ школы А. Н. Климова Российское кардиологическое общество (РКО) ([www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)) учредило премию его имени.

Авторами статей номера являются эксперты различных специальностей. Это связано с тем, что проблема атеросклероза и его осложнений является мультидисциплинарной и успех возможен лишь при совместной работе и мозговом штурме таких экспертов.

Сейчас мы находимся в стадии накопления результатов, окончание которой неизбежно приведет к возникновению прорывов в нашем правильном и более детальном понимании молекулярно-клеточных механизмов возникновения и развития атеросклеротических поражений в сосудах различных бассейнов, созданию новых методов биохимической, клеточной и инструментальной диагностики, принципиально новых методов лечения, новых поколений лекарств.

В номер включены оригинальные статьи, посвященные изучению различных аспектов фундаментальных основ атеросклероза, его диагностики и лечения, новым факторам риска, генетическим и биохимическим маркерам, связи атеросклероза с воспалением, методам инструментальной диагностики, возможным механизмам действия гиполипидемических препаратов. А так же обзоры литературы, которые позволят Вам быть в курсе последних событий.

Покровский Сергей Николаевич

профессор, д.б.н. ФГБУ МНИЦ кардиологии МЗ РФ

Лауреат премий: Правительства РФ, Европейского общества гемафереза и гемотерапии, им. А. Н. Климова Российского кардиологического общества



На международном уровне эти проблемы ежегодно обсуждаются на конгрессах EAS и раз в три года на конгрессах Международного Общества Атеросклероза (International Atherosclerosis Society (IAS) — [www.athero.org](http://www.athero.org)). Вы найдете в этом номере новости с последних Конгрессов этих Обществ — 86 Конгресса EAS, проходившего 5-8 мая, в Лиссабоне и XVIII Симпозиума IAS, проходившего 9 -12 июня в Торонто.

И наконец, приятная новость, опять же связанная с Санкт-Петербургом, 25 августа 2018г, на проходящем в Мюнхене Конгрессе Европейского общества кардиологов ([www.ESC](http://www.ESC)), директор ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” МЗ РФ, Президент РКО, главный редактор Российского кардиологического журнала, мой друг — Евгений Владимирович Шляхто был награжден Золотой медалью этого Общества. В нынешней не простой обстановке — это дорогого стоит и понятно, что для получения такой награды номинант из России должен обладать весомыми, международного уровня, заслугами. Давайте поздравим Евгения Владимировича и воспримем это не только как высокую оценку усилий Российских кардиологов, но и как приглашение к серьезному международному сотрудничеству.

Хочу поблагодарить всех авторов статей номера и коллектив редакции за совместную работу. Мы старались сделать его интересным, полезным и содержательным насколько нам это удалось — судить вам, уважаемые читатели!

Ваша работа нацелена на то, чтобы люди активно жили дольше и чувствовали себя лучше.

Успехов.

## ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Великобритании (Draper, et al., 2018) оценивали целесообразность рутинной торакальной эхокардиографии пациентам с бессимптомными шумами в области сердца при аускультации. Для этого было создано специальное подразделение “Клиника шумов”. На популяции 175 пациентов с шумами в сердце при трансторакальной эхокардиографии патология была выявлена у 30%, тогда как уже при аускультации — у 26%. Аускультация проводилась практикующим кардиологом и научным сотрудником. Оба показали высокую чувствительность выявления патологии, 91% и 83%, соответственно, и 100% специфичность. Напротив, у лиц с отсутствием каких-либо аускультативных признаков патологии она не была выявлена и на эхокардиографии. Авторы заключают, что подразделение по аускультации шумов может быть более экономичной альтернативой эхокардиографическим исследованиям клапанов.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Авторы из США (Hawkinz, et al., 2018) сравнивали разные виды операций на митральном клапане. Было включено 2300 плановых пациентов, среди которых 372 проводилась роботизированная, 576 малоинвазивная и 1352 традиционная стернотомическая операция. Отличие роботизированной и малоинвазивной процедур состояло в большей длительности процедур, однако количество осложнений было сравнимо с традиционной методикой при меньшей длительности госпитализации пациентов. При роботизированном подходе в сравнении с малоинвазивным была выше частота фибрилляции предсердий, требовалось больше трансфузии крови и был более долгим период госпитализации.

(По данным: *Heart BMJ*, 2018)

Американские авторы (Chen, et al., 2018) изучали недельные траектории ночного сна. Они включили 2043 участника (средний возраст 47 лет, 66% женщин) популяции латиносов, у которых регистрировали как минимум 7 дней активность и сон (актиграфия), в частности, пробуждение после начала сна, дремоту днём, индекс нестабильности ночью. Показано, что высокий уровень данных показателей (т.е., частые пробуждения, дремота, нестабильный сон) являются коррелирующими факторами с ожирением и гипертензией.

(По данным: *Sleep*, 2018)

Международная группа авторов (Peters, et al., 2018) изучала ортостатическую гипотензию как фактор риска деменции у стариков с артериальной гипертензией. Они включили 3121 участника старше 80 лет. Ортоста-

тическая гипотензия определялась как падение систолического АД  $\geq 15$  мм рт.ст. и диастолического  $\geq 7$  мм рт.ст. в течение 2 минут после вставания из положения сидя. Также оценивались симптомы: падение, неустойчивость, ощущения в голове в течение недели до исследования. Показано, что наличие ортостатической гипотензии повышает риск когнитивного дефицита с отношением рисков 1,36, деменции с ОР 1,34. При отсутствии симптомов ортостаза ОР было выше: 1,56 для когнитивного дефицита, 1,79 для деменции.

(По данным: *Eur Heart J*, 2018)

Авторы из Бразилии (Rosi, et al., 2018) изучали уровень гомоцистеина при интракраниальных аневризмах. Исследование по типу “случай-контроль” включило 180 пациентов, из которых у 142 были в анамнезе аневризмы, 38 имели диагноз мальформаций без признаков аневризм. Гипергомоцистеинемия определялась как уровень выше 15 мкмоль/л. Показано, что группа “случаев” была старше, в ней преобладали женщины, а также была выше частота гипертензии, дислипидемии и курения. Медиана уровня гомоцистеина была одинакова в обеих группах с тенденцией к более высокому его уровню в группе аневризм. После многофакторного анализа связь уровня гомоцистеина с интракраниальными аневризмами не была получена.

(По данным: *World Neurosurg*, 2018)

Международной группой авторов (Mir, et al., 2018) проведено исследование антитромботической терапии при открытом овальном окне для профилактики криптогенного инсульта у лиц моложе 60 лет. Проанализировано 10 рандомизированных исследований с общим числом больных 4416. Показано, что у лиц моложе 60 лет закрытие овального окна ведёт к существенному снижению частоты инсультов по сравнению только с антитромбоцитарной терапией и не отличается от антикоагулянтной терапии. Закрытие овального окна ведёт к повышенному риску персистирующей фибрилляции предсердий и связанных с вмешательством нежелательных явлений. Антикоагулянтная терапия, в сравнении с альтернативными подходами, повышает риск кровотечений.

(По данным: *BMJ Open*, 2018)

Международная группа авторов (Nicholls, et al., 2018) сообщает о результатах применения миметического рекомбинантного аполипопротеина A1 (MDCO-216), внедрённого в липопротеиды высокой плотности, после острого коронарного синдрома. Показано, что у пациентов не произошло регресса размера бляшки по сравнению со стандартной терапией статинами.



## ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ЛИПОПРОТЕИДА(А) КАК ПРЕДИКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Тмоян Н. А.<sup>1</sup>, Афанасьева О. И.<sup>1</sup>, Зотиков А. Е.<sup>2</sup>, Клесарева Е. А.<sup>1</sup>, Абдулгамидов М. М.<sup>3</sup>, Ежов М. В.<sup>1</sup>, Покровский А. В.<sup>2</sup>, Покровский С. Н.<sup>1</sup>

**Цель.** Липопротеид(а) (Лп(а)) является генетически обусловленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. О роли Лп(а) в возникновении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после реваскуляризации артерий нижних конечностей имеются данные недостаточны. Целью нашего исследования явилось изучение связи Лп(а) с возникновением ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года наблюдения.

**Материал и методы.** В исследование были включены 111 пациентов (97 мужчин и 14 женщин, средний возраст 66±9 лет), которым проводилась реваскуляризация артерий нижних конечностей по поводу стенозирующего атеросклероза. ССО в течение 1 года после реваскуляризации считали возобновление перемежающей хромоты, ампутация нижней конечности, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, повторная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть. Всем больным в сыворотке крови выполнено определение уровня липидов и Лп(а).

**Результаты.** В течение одного года после реваскуляризации артерий нижних конечностей зарегистрировано 45 (41%) ССО. В группе с повышенным уровнем Лп(а) ( $\geq 30$  мг/дл) зарегистрировано больше ССО по сравнению с группой с концентрацией Лп(а)  $< 30$  мг/дл: 31 (28%) против 14 (13%),  $p=0,004$ . Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям. Повышенная концентрация Лп(а) была ассоциирована с увеличением вероятности ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года с относительным риском 2,1 (95% ДИ, 1,3-3,5,  $p=0,004$ ). Таким образом, повышенный уровень Лп(а) являлся независимым предиктором ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

**Заключение.** При проспективном наблюдении в течение 1 года после реваскуляризации артерий нижних конечностей уровень Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл ассоциировался с двукратным увеличением риска развития ССО.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-7-12>

**Ключевые слова:** липопротеид(а), апобелок(а), периферический атеросклероз, атеросклероз артерий нижних конечностей, сердечно-сосудистые осложнения.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия.

Тмоян Н. А. \* — аспирант отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-3617-9343, Афанасьева О. И. — д. м. н., в. н. с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Зотиков А. Е. — д. м. н., профессор, ORCID: 0000-0002-1688-7756, Клесарева Е. А. — к. т. н., н. с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Абдулгамидов М. М. — аспирант кафедры ангиологии, сосудистой и рентгенэндоваскулярной хирургии, ORCID: 0000-0002-2634-3533, Ежов М. В. — д. м. н., в. н. с. отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский А. В. — академик РАН, профессор, ORCID: 0000-0001-7755-4317, Покровский С. Н. — д. б. н., профессор, руководитель лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [ntmoyan@gmail.com](mailto:ntmoyan@gmail.com)

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ИБС — ишемическая болезнь сердца, Лп(а) — липопротеид(а), ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопропротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопропротеидов низкой плотности, ХС ЛНП<sub>корр</sub> — холестерин липопропротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина липопропротеида(а), ДИ — доверительный интервал, ОР — относительный риск.

Рукопись получена 23.03.2018

Рецензия получена 26.03.2018

Принята к публикации 02.01.2018

## RAISED LEVEL OF LIPOPROTEIDE(A) AS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR COMPLICATION POST REVASCULARIZATION OF THE LOWER EXTREMITIES ARTERIES

Tmojan N. A.<sup>1</sup>, Afanasieva O. I.<sup>1</sup>, Zotikov A. E.<sup>2</sup>, Klesareva E. A.<sup>1</sup>, Abdulgamidov M. M.<sup>3</sup>, Ezhov M. V.<sup>1</sup>, Pokrovsky A. V.<sup>2</sup>, Pokrovsky S. N.<sup>1</sup>

**Aim.** Lipoproteide (a) (Lpa) is a pathogenetic risk factor of cardiovascular atherosclerotic disease. On the role of Lpa in the development of cardiovascular complications (CVC) after lower limbs arteries revascularization, there is lack of data. The aim of the study was assessment of Lpa relation to CVC occurrence after revascularization of lower extremities during 1 year follow-up.

**Material and methods.** In the study, 111 patients were included (97 males, 14 females, mean age 66±9 y.o.), who had undergone revascularization of lower limbs arteries due to atherosclerosis. As CVC during 1 year follow-up, the following were taken: recurrent intermittent claudication, lower extremity amputation, ischemic stroke, transient cerebral ischemia, non-fatal myocardial infarction, unstable angina, repeat revascularization and cardiovascular death. In all patients, in the blood serum, there were measured lipids and Lpa.

**Results.** Within 1 year after revascularization there were 45 (41%) CVC. In the group with raised Lpa  $\geq 30$  mg/dL there were more CVC than in Lpa  $< 30$  mg/dL: 31 (28%) vs 14 (13%),  $p=0,004$ . Groups were comparable by the main clinical and laboratory parameters. Increased concentration of Lpa was associated with the increase of probability of CVC after revascularization during 1 year with

relative risk 2,1 (95% CI 1,3-3,5;  $p=0,004$ ). Hence the increased level of Lpa is an independent predictor of CVC after revascularization of lower extremities arteries.

**Conclusion.** In prospective study, during 1 year after revascularization the level of Lpa  $\geq 30$  mg/dL is associated with double increase of the risk of CVC.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-7-12>

**Key words:** lipoproteide (a), apoprotein (a), peripheral atherosclerosis, lower extremities atherosclerosis, cardiovascular complications.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; <sup>2</sup> Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow; <sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia.

Tmojan N.A. ORCID: 0000-0002-3617-9343, Afanasieva O.I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Zotikov A.E. ORCID: 0000-0002-1688-7756, Klesareva E.A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Abdulgamidov M.M. ORCID: 0000-0002-2634-3533,

Ezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky A.V. ORCID: 0000-0001-7755-4317, Pokrovsky S.N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию липидснижающими препаратами, лечение сахарного диабета и артериальной гипертензии, а также применение антиагрегантной терапии, риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) остается довольно высоким. В исследовании IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) среди 18144 пациентов после острого коронарного синдрома частота первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация, нефатальный инсульт) составила 32,7% в группе симвастатин/эзетимиб, достигшей уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) 54 мг/дл (1,4 ммоль/л) против 34,7% в группе симвастатина с уровнем ХС ЛНП 70 мг/дл (1,8 ммоль/л) после медианы наблюдения 6 лет [3]. Возникает вопрос: почему треть пациентов, получивших оптимальную медикаментозную терапию, имели повторные ССО? Эти данные говорят о наличии дополнительных факторов риска ССО. Одним из нетрадиционных, но общепризнанным фактором риска ССЗ является липопротеид(а) (Лп(а)), концентрация которого определяется генетически геном *LPA* и не зависит от диеты и факторов среды, однако имеет этнические различия: выше у афроамериканцев по сравнению с другими этническими группами [4-6]. В общей популяции распространенность уровня Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл составляет 20% [7]. В США при исследовании 531144 лиц выявлено, что распространенность Лп(а) более 30 мг/дл составляет 35%, а более 50 мг/дл — 24% [8].

Атеросклероз артерий нижних конечностей (периферический атеросклероз) является распространенным заболеванием и более 200 млн лиц во всем мире страдают им [9]. По данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) частота сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и госпитализации по поводу атеротромботических осложнений в течение 1 года у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей была выше, чем у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или цереброваскулярной болезнью: 21,14%, 15,20% и 14,53%, соответственно [10, 11]. В крупном исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) среди 27564 пациентов очень высокого риска показана более высокая частота ССО

у пациентов с симптомным атеросклерозом артерий нижних конечностей, чем у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, но без периферического атеросклероза, в течение 2,5 лет наблюдения: 17% и 12%, соответственно [12]. Целью нашего исследования явилось изучение связи уровня Лп(а) с возникновением ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года наблюдения.

### Материал и методы

В исследование были включены 111 пациентов (97 мужчин и 14 женщин, средний возраст  $66 \pm 9$  лет), которым проводилась реваскуляризация артерий нижних конечностей по поводу стенозирующего атеросклероза.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ферментативным колориметрическим методом коммерческими наборами “Bioscop” (Германия). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

$\text{ХС ЛНП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - \text{ТГ}/2,2$  (ммоль/л).

Кроме того, рассчитывали уровень скорректированного ХС ЛНП, учитывающего холестерин, входящий в состав Лп(а):

$\text{ХС ЛНП}_{\text{корр}} = \text{ХС ЛНП} - 0,3 \times \text{Лп(а)}/38,7$ ,

где Лп(а) — концентрация Лп(а) в мг/дл [13]. Концентрацию Лп(а) измеряли при помощи иммуноферментного анализа с использованием поликлональных антител к Лп(а) [14]. Метод был валидирован относительно коммерческих наборов (Immunozyum Lp(a) и TintElize™ Lp(a)) и контрольного препарата Лп(а) (Technoclon), одобренного Международной Федерацией клинической химии.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Проводились следующие виды реваскуляризации: баллонная ангиопластика, стентирование, шунтирование, протезирование артерий нижних конечностей и эндартерэктомия из артерий нижних конечностей (рис. 1). ССО в течение 1 года после реваскуляризации считали следующее: возобновление перемежающейся хромоты, ампутация нижней конечности, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, повторная реваскуляризация и сердечно-сосудистая смерть.



**Рис. 1.** Виды проведенных оперативных вмешательств в исследованной группе.  
**Примечание:** данные представлены как абсолютное число больных (%).

Описательная статистика непрерывных количественных переменных после анализа нормальности распределения представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при нормальном распределении данных или в виде медианы и значений 25-го и 75-го перцентилей при распределении, отличном от нормального. Для определения нормальности распределения применяли тест Колмогорова-Смирнова. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Пороговое значение Лп(а), определение его чувствительности и специфичности получено при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Анализ выживаемости выполнен с использованием метода Каплана-Мейера с расчетом относительного риска (ОР) ССО и с вычислением доверительных 95%-х интервалов (95% ДИ).

### Результаты

Общая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. У 74 (67%) пациентов имелась ИБС, 32 (29%) пациента перенесли инфаркт миокарда. У 66 (59%) больных диагностирован стенозирующий атеросклероз сонных артерий. У 35 (32%) пациентов в анамнезе имелось чрескожное коронарное вмешательство, у 19 (17%) — аортокоронарное шунтирование и у 32 (29%) — операции по реваскуляризации сонных артерий.

Антиагрегантная терапия проводилась у 110 (99%) пациентов, а терапия статинами — у 99 (89%) пациен-

**Таблица 1**

### Общая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение
Возраст, годы	66±9
Мужчины	98 (88%)
Артериальная гипертензия	93 (84%)
Ожирение	21 (19%)
Сахарный диабет 2 типа	19 (17%)
Курение	61 (55%)
Ишемическая болезнь сердца	74 (67%)
Перенесенный инфаркт миокарда	32 (29%)
Перенесенный ишемический инсульт	12 (11%)
Стенозирующий атеросклероз сонных артерий	66 (59%)

**Примечание:** данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение или абсолютное число больных (%).

**Таблица 2**

### Липидный спектр обследованных больных

Показатель	Значение
ОХС, ммоль/л	4,7±1,1
ТГ, ммоль/л	1,7±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4
ХС ЛНП, ммоль/л	2,6±0,8
ХС ЛНП <sub>корр</sub> , ммоль/л	2,3±0,8
Лп(а), мг/дл	31 [15; 59]

**Примечание:** данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение, для Лп(а) — медиана [интерквартильный интервал].

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП<sub>корр</sub> — холестерин липопротеидов низкой плотности, скорректированный по уровню холестерина Лп(а), Лп(а) — липопротеид(а).

**Таблица 3**

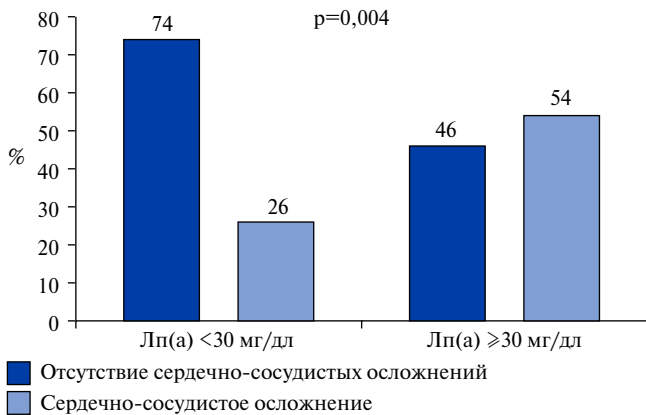
### Общая характеристика больных в зависимости от уровня Лп(а)

Показатель	Лп(а) <30 мг/дл, n=54	Лп(а) ≥30 мг/дл, n=57
Возраст, годы	66±10	67±9
Мужчины	48 (89%)	49 (86%)
Артериальная гипертензия	48 (89%)	45 (79%)
Ожирение	8 (15%)	13 (23%)
Сахарный диабет 2 типа	8 (15%)	11 (19%)
Курение	29 (54%)	32 (56%)
ОХС, ммоль/л	4,6±1,1	4,8±1,0
ТГ, ммоль/л	1,7±0,9	1,7±0,7
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4	1,3±0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5±0,7	2,7±0,9
ХС ЛНП <sub>корр</sub> , ммоль/л	2,4±0,7	2,2±0,8

**Примечание:** обозначения как в таблицах 1 и 2.

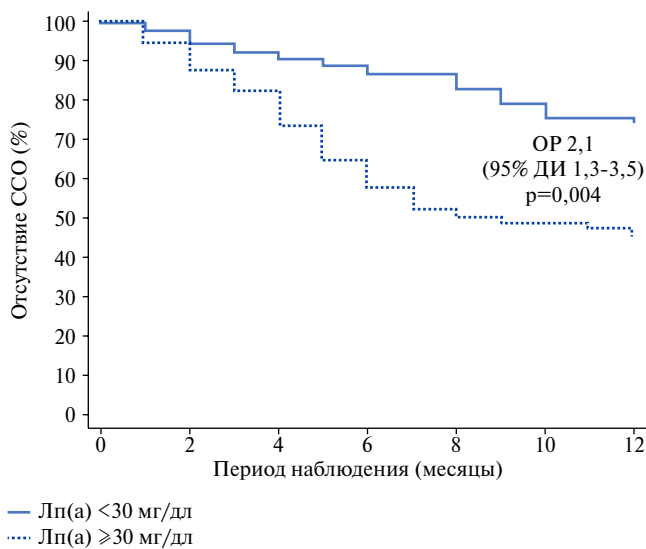
тов. Липидный спектр обследованных больных представлен в таблице 2.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня Лп(а): первую группу составили 54 пациента с концентрацией Лп(а) менее 30 мг/дл, вто-



**Рис. 2.** Частота сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от уровня Лп(а).

**Примечание:** p — уровень значимости.



**Рис. 3.** Кривые выживаемости без ССО в течение 12 месяцев после реваскуляризации артерий нижних конечностей в зависимости от уровня Лп(а).

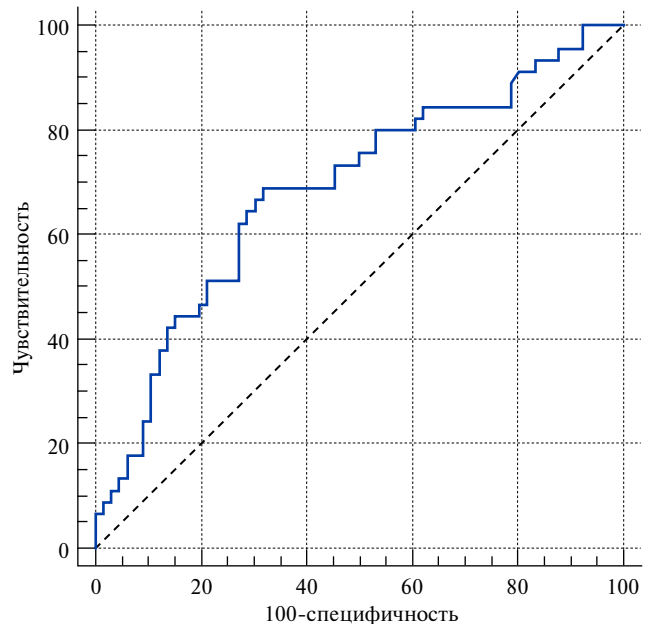
**Примечание:** p — уровень значимости.

**Сокращения:** ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал.

рую группу — 57 пациентов с концентрацией Лп(а) ≥ 30 мг/дл. Группы были сопоставимы по основным клинико-лабораторным показателям (табл. 3).

В течение одного года после реваскуляризации артерий нижних конечностей среди 111 пациентов зарегистрировано 45 (41%) ССО. В группе с уровнем Лп(а) ≥ 30 мг/дл зарегистрировано больше осложнений по сравнению с группой с концентрацией Лп(а) < 30 мг/дл: 31 (28%) против 14 (13%),  $p=0,004$  (рис. 2).

При проведении анализа Каплана-Мейера кривые выживаемости разошлись значимо в зависимости от уровня Лп(а) через 1 год наблюдения (рис. 3). Концентрация Лп(а) ≥ 30 мг/дл связана с увеличением риска ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года: относительный риск 2,1 (95% ДИ от 1,3 до 3,5,  $p=0,004$ ).



**Рис. 4.** Кривые операционных характеристик концентрации Лп(а) для риска развития ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей при 12-месячном наблюдении.

**Примечание:** площадь под кривой 0,69; 95% ДИ 0,59-0,77;  $p<0,001$ .

**Сокращение:** ДИ — доверительный интервал.

При построении кривых операционных характеристик концентрация Лп(а) более 32 мг/дл была связана с ССО у пациентов с периферическим атеросклерозом после реваскуляризации артерий нижних конечностей с чувствительностью 72% и специфичностью 69% (рис. 4). Больные с ССО и без после реваскуляризации артерий нижних конечностей не отличались по возрасту, полу, уровню ОХС, ТГ, ХС ЛВП, ХС ЛНП, частоте артериальной гипертензии, ожирения, сахарного диабета 2 типа, курения. Единственным отличительным параметром являлся уровень Лп(а). Таким образом, концентрация Лп(а) являлась независимым предиктором ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

## Обсуждение

Распространенность периферического атеросклероза в США по данным National Health and Nutritional Examination Survey ( $n=2174$ ) среди взрослых старше 40 лет составила 4,3%: 0,9% среди пациентов в возрасте 40-49 лет, 2,5% — в возрасте 50-59 лет, 4,7% — в возрасте 60-69 лет и 14,5% у лиц старше 69 лет [15]. По данным популяционного исследования, проводившегося в Швеции ( $n=5080$ ), распространенность периферического атеросклероза у лиц в возрасте 60-90 лет составила 18% [16]. В Германии при общенациональном анализе отмечен рост случаев периферического атеросклероза с 2005 по 2009гг на 20,7% с 400928 до 483961 [17]. Периферический атеросклероз является одним из основных факторов риска



ССО. По данным исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) у пациентов с симптомным периферическим атеросклерозом риск ССО был выше, чем у пациентов с перенесенным в прошлом инфарктом миокарда и ишемическим инсультом, но без периферического атеросклероза [12]. Из 27564 пациентов 3642 (13%) имели периферический атеросклероз. Несмотря на то, что у 99% пациентов проводилась терапия статинами высокой и умеренной интенсивности в течение 2,5 лет, частота таких ССО, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации, коронарная реваскуляризация у пациентов с периферическим атеросклерозом была выше, чем без него: 17% против 12%,  $p < 0,001$ . Даже в группе пациентов с периферическим атеросклерозом, получивших дополнительную гиполипидемическую терапию эволокумабом, с медианой уровня ХС ЛНП 31 мг/дл (0,8 ммоль/л) частота ССО составила 13% в течение 2,5 лет [12]. Таким образом, периферический атеросклероз представляет собой серьезную проблему в медицине и необходимы новые стратегии для профилактики и оптимального лечения данного процесса. Поиск нового биомаркера, позволяющего прогнозировать риск развития ССО, представляет большой клинический интерес.

Одним из малоизученных факторов риска ССЗ является Лп(а). Лп(а) состоит из ЛНП-подобной частицы, в которой апобелок В100 с помощью одной дисульфидной связи ковалентно связан с апобелком(а) [18]. Некоторые исследования показали, что Лп(а) является независимым предиктором ССЗ атеросклеротического генеза [19–22].

В настоящем исследовании нами было показано, что уровень Лп(а) более 30 мг/дл связан с двукратным увеличением вероятности ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей в течение 1 года. Согласно рекомендациям ESC/EAS по ведению пациентов с дислипидемией, рекомендуется определение концентрации Лп(а) у лиц с ранним развитием ССЗ, семейной гиперхолестеринемией, отягощенным наследственным анамнезом и/или повышенным уровнем Лп(а), повторными ССО, несмотря на оптимальную липидснижающую терапию и у лиц с риском развития фатального ССО в течение ближайших 10 лет по Score  $\geq 5\%$  [23]. В настоящее время принятым пороговым уровнем Лп(а), выше которого значимо повышен риск ССЗ, является 50 мг/дл [7, 23]. В данном исследовании при построении кривых операционных характеристик (ROC-анализ) показано, что концентрация Лп(а) более 32 мг/дл связана с ССО после реваскуляризации артерий нижних конечностей. Результаты отечественных и зарубежных исследований свидетельствуют, что риск ССЗ увеличивается уже при уровне Лп(а) более 30 мг/дл [13, 22],

в связи с чем в нашем исследовании пороговым уровнем Лп(а) считали 30 мг/дл. Также в рекомендациях Канадского сердечно-сосудистого общества по ведению пациентов с дислипидемией для профилактики ССЗ у взрослых отмечено, что пороговым уровнем Лп(а) следует считать 30 мг/дл [24].

Наши данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного в Японии с участием 189 пациентов (средний возраст 72 года, 160 мужчин) с периферическим атеросклерозом, перенесших эндоваскулярные вмешательства на артериях аорто-подвздошного сегмента [25]. В течение времени наблюдения, медиана которого составила 33 месяца, ССО были зарегистрированы у 44 (23%) пациентов. ССО в группе пациентов с уровнем Лп(а)  $> 40$  мг/дл отмечены чаще, чем в группе с Лп(а)  $\leq 40$  мг/дл: 45% и 15% соответственно,  $p < 0,001$ . Независимыми предикторами ССО являлись повышенный уровень Лп(а) (ОР 2,8, 95% ДИ 1,4–5,5,  $p = 0,003$ ) и проведение программного гемодиализа (ОР 2,23, 95% ДИ 1,04–4,78,  $p = 0,04$ ).

Недавние исследования подтверждают, что Лп(а) является фактором риска ССО, даже у пациентов с уровнем ХС ЛНП  $< 70$  мг/дл (1,8 ммоль/л). Так, по данным исследования AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes) у пациентов, достигших уровня ХС ЛНП 65,2 мг/дл (1,7 ммоль/л), и Лп(а)  $\geq 50$  мг/дл риск ССО (смерть, инфаркт миокарда, операции реваскуляризации) был на 89% выше по сравнению с пациентами аналогичным уровнем ХС ЛНП и Лп(а)  $< 50$  мг/дл [26]. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) пациенты, достигшие ХС ЛНП 55 мг/дл (1,4 ммоль/л), и с концентрацией Лп(а)  $\geq 21$  мг/дл имели риск ССО на 71% выше по сравнению с пациентами с Лп(а)  $< 21$  мг/дл [27]. Исследование LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) показало, что у пациентов с уровнем ХС ЛНП 112 мг/дл (2,9 ммоль/л) и Лп(а)  $\geq 74$  мг/дл риск ССО выше на 23% по сравнению с пациентами с Лп(а)  $< 74$  мг/дл и аналогичным уровнем ХС ЛНП [28]. Эти данные говорят о роли Лп(а) как независимого предиктора ССО. По данным исследования, проведенного в Национальном медицинском исследовательском центре кардиологии, с участием 356 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование по поводу хронической ИБС, Лп(а)  $\geq 30$  мг/дл и низкомолекулярный фенотип апо(а) были ассоциированы с трехкратным увеличением риска ССО в течение 15 лет после аорто-коронарного шунтирования [29].

Полученные данные говорят о важности определения концентрации Лп(а) у пациентов с периферическим атеросклерозом и необходимости дальнейших исследований по разработке лекарственных препаратов, снижающих его уровень.

Ограничениями нашего исследования являются малый объем, высокая частота ССО за год, что связано с более расширенными конечными точками в виде возврата перемежающейся хромоты, ампутации нижней конечности, транзиторной ишемической атаки, нестабильной стенокардии, плановой или экстренной реваскуляризации коронарных, сонных артерий или артерий нижних конечностей, помимо нефатального инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти.

### Заключение

Повышенный уровень Лп(а) ассоциируется с двукратным увеличением риска ССО в проспективном наблюдении в течение 1 года после реваскуляриза-

ции артерий нижних конечностей. Рекомендуется определять уровень Лп(а) у всех лиц с умеренным, высоким и очень высоким риском развития ССЗ. Значение Лп(а), как независимого фактора риска, должно приниматься во внимание при разработке алгоритмов по ведению пациентов с ССЗ атеросклеротического генеза, особенно, у пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей. Разработка новых лекарственных препаратов, эффективно снижающих уровень Лп(а), позволит сократить риск ССО.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература

- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. doi:10.1161/cir.000000000000152.
- Kim AS, Johnston SC. Global variation in the relative burden of stroke and ischemic heart disease. *Circulation*. 2011;124(3):314-23. doi:10.1161/circulationaha.111.018820.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97. doi:10.1056/nejmoa1410489.
- Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(1):87-100. doi:10.1007/s10557-016-6648-3.
- Witztum JL, Ginsberg HN. Lipoprotein (a): Coming of age at last. *J Lipid Res*. 2016;57(3):336-9. doi:10.1194/jlr.e066985.
- Schmidt K, Nooren A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016;57(8):1339-59. doi:10.1194/jlr.r067314.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010;31(23):2844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
- Varvel S, McConnell JP, Tsimikas S. Prevalence of Elevated Lp(a) Mass Levels and Patient Thresholds in 532359 Patients in the United States. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2239-45. doi:10.1161/atvbaha.116.308011.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013;382(9901):1329-40. doi:10.1016/s0140-6736(13)61249-0.
- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007;297(11):1197-206. doi:10.1001/jama.297.11.1197.
- Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. Three-year follow-up and event rates in the international Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Collaborators. *Eur Heart J*. 2009;30(19):2318-26. doi:10.1093/eurheartj/ehp355.
- Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/circulationaha.117.032235.
- Dahlen G. H. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scam AM, editor. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press. 1990;151-73.
- Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. An immunoenzyme method for determining lipoprotein(a). *Bull Exp Biol Med*. 1995;120(10):398-401. (In Russ.) Афана́сьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф. и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;120(10):398-401. doi:10.1007/bf02444976.
- Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110(6):738-43. doi:10.1161/01.cir.0000137913.26087.f0.
- Sigvant B, Wiberg-Hedman K, Bergqvist D, et al. A population-based study of peripheral arterial disease prevalence with special focus on critical limb ischemia and sex differences. *J Vasc Surg*. 2007;45(6):1185-91. doi:10.1016/j.jvs.2007.02.004.
- Malyar N, Fürstenberg T, Wellmann J, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*. 2013;34(34):2706-14. doi:10.1093/eurheartj/ehz288.
- Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(6):692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
- Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2009;301(22):2331-9. doi:10.1001/jama.2009.801.
- Willeit P, Kiechl S, Kronenberg F. Discrimination and net reclassification of cardiovascular risk with lipoprotein(a): prospective 15-year outcomes in the Bruneck study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(9):851-60. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.061.
- Gurdasani D, Sjouke B, Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) and risk of coronary, cerebrovascular, and peripheral artery disease: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(12):3058-65. doi:10.1161/atvbaha.112.255521.
- Ezhov MV, Afanas'eva OI, Benevolenskaia GF, et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. *Ter Arkh*. 2000;72(1):28-32. (In Russ.) Ежов М.В., Афана́сьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида(а) и феноптипа апобелка(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив*. 2000;72(1):28-32.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2016;32(11):1263-82. doi:10.1016/j.cjca.2016.07.510.
- Hishikari K, Hikita H, Nakamura S, et al. Usefulness of Lipoprotein(a) for Predicting Clinical Outcomes After Endovascular Therapy for Aortoiliac Atherosclerotic Lesions. *J Endovasc Ther*. 2017;24(6):793-9. doi:10.1177/1526602817728068.
- Albers JJ, Slee A, O'Brien KD, et al. Relationship of apolipoproteins A-1 and B, and lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1575-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.051.
- Khera AV, Everett BM, Caulfield MP, et al. Lipoprotein(a) concentrations, rosuvastatin therapy, and residual vascular risk: an analysis from the JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *Circulation*. 2014;129(6):635-42. doi:10.1161/circulationaha.113.004406.
- Nestel PJ, Barnes EH, Tonkin AM, et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(12):2902-8. doi:10.1161/atvbaha.113.302479.
- Ezhov MV, Safarova MS, Afanasieva OI, et al. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):477-82. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.944.

## ПОВЫШЕННЫЙ ТИТР IgM АУТОАНТИТЕЛ К ЛИПОПРОТЕИДУ(А) КАК АНТИАТЕРОГЕННЫЙ ФАКТОР У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ

Клесарева Е. А., Афанасьева О. И., Кононова Е. В., Уткина Е. А., Ежов М. В., Балахонova Т. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н.

**Цель.** Изучить связь Лп(а), подфракций атерогенных липопротеидов и титров специфических аутоантител (аутоАт) с наличием и тяжестью поражения сонных артерий (СА) у статин-наивных пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией.

**Материал и методы.** В исследование были включены 133 статин-наивных пациента в возрасте от 18 до 75 лет с отсутствием клинических признаков ИБС на фоне впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемии (общий холестерин выше 7,5 ммоль/л и/или холестерин липопротеидов низкой плотности более 4,9 ммоль/л) с результатами ультразвукового дуплексного сканирования СА. Всем пациентам измеряли концентрацию Лп(а), липидного спектра, субфракционный состав apoB-100-содержащих липопротеидов и титр аутоАт против них.

**Результаты.** В соответствии с результатами дуплексного сканирования СА больные были разделены на две группы: контрольная группа (n=76) без атеросклероза СА, пациенты со стенозом СА 20% и выше (n=57) составили основную группу. Больные с атеросклерозом СА были старше, чем пациенты контрольной группы, по другим клиническим характеристикам и показателям липидного спектра отличий не было. Титр аутоАт класса IgM, специфичных к Лп(а) и его окисленным модификациям, был достоверно ниже в группе пациентов с атеросклерозом СА по сравнению с контрольной группой. Степень стенозирования СА у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией была положительно связана с возрастом ( $r=0,24$ ,  $p=0,005$ ) и обратно — с титром аутоАт класса IgM к apoB100-содержащим липопротеидам ( $r=-0,28$  и  $r=-0,26$ ,  $p<0,005$ ). Также была выявлена прямая взаимосвязь степени стенозирования СА с подфракциями липопротеидов промежуточной плотности среднего размера (ЛПП-В) ( $r=0,21$ ,  $p=0,032$ ). Титр аутоАт против Лп(а) был независимым предиктором степени поражения СА вне зависимости от возраста и традиционных факторов риска по данным многофакторного регрессионного анализа. По данным ROC-анализа с наибольшей диагностической ценностью (площадь под кривой AUC =0,68) уровень аутоАт класса IgM к Лп(а) менее 0,083 л.б.ед. с чувствительностью 40% и специфичностью 88% был связан с поражением общих СА.

**Заключение.** У пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией Лп(а) является аутоантигеном и IgM аутоантитела к Лп(а) играют антиатерогенную роль.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8): 13–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-13-20>

**Ключевые слова:** атеросклероз, липопротеид(а), аутоантитела, иммуноглобулины М, стеноз СА.

**Конфликт интересов:** работа выполнена при поддержке "ООО Амджен", "Санофи", "АстраЗенека" и IAS/Pfizer Independent Grant.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Клесарева Е. А.\* — к.т.н., н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-0682-8699, Афанасьева О. И. — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Кононова Е. В. — клинический ординатор института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3970-7498, Уткина Е. А. — к.х.н., с.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-6742-5976, Ежов М. В. — д.м.н., н.с. отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Балахонova Т. В. — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела ультразвуковых методов исследования, ORCID: 0000-0002-7273-6979, Афанасьева М. И. — н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0002-5725-3805, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
hea@mail.ru

AUC — площадь под кривой, IgG — иммуноглобулины G, IgM — иммуноглобулины М, ОР — относительный риск, ROC-анализ — анализ кривых операционных характеристик, аутоАт — аутоантитела, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, Лп(а) — липопротеид(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции липопротеидов промежуточной плотности разного размера, ЛНП-1, ЛНП-2 — подфракции крупных липопротеидов низкой плотности, мЛНП — подфракции мелких плотных липопротеидов низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, МДА-ЛНП — липопротеиды низкой плотности модифицированные МДА, окЛНП —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленные ЛНП, окЛп(а) —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленные Лп(а), ОСА — общая сонная артерия, ОХС — общий холестерин, СА — сонные артерии, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина интима-медиа, ХС — холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНПкорр — холестерин ЛНП скорректированный на ХС-Лп(а), ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Рукопись получена 20.06.2018

Рецензия получена 04.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

## RAISED IgM AUTOANTIBODY TITER TO LIPOPROTEIDE(A) AS ANTIATHEROGENIC FACTOR IN SEVERE HYPERCHOLESTEROLEMIA PATIENTS

Klesareva E. A., Afanasieva O. I., Kononova E. V., Utkina E. A., Ezhov M. V., Balakhonova T. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N.

**Aim.** To investigate on the relation of lipoproteide(a) (Lpa), subfractions of atherogenic lipoproteides and titers of specific autoantibodies (autoAb) with the presence and severity of carotid arteries (CA) lesion in statin-naïve patients with severe hypercholesterolemia.

**Material and methods.** To the study, 133 statin-naïve patients included, age 18 to 75 y.o., with absent clinical signs of coronary heart disease, and with first time diagnosed severe hypercholesterolemia (total cholesterol >7,5 mM/L and/or low density lipoproteides cholesterol >4,9 mM/L) with ultrasound duplex scan data of CA. All patients underwent measurement of Lpa concentration, lipid profile, subfractional content of apoB-100-containing lipoproteides and autoAb titer against them.

**Results.** According to the data from duplex CA scan, patients were selected to 2 groups: control group (n=76) with no CA atherosclerosis; main group — patients with CA stenosis >20% (n=57). The participants of main group were older than controls, with no other clinical or lipid profile differences. Titre of autoAb IgM specific for Lpa and its oxidized modifications was significantly lower in CA atherosclerosis comparing to controls. The grade of CA stenosis in severe hypercholesterolemia patients positively correlated with age ( $r=0,24$ ,  $p=0,005$ ) and negatively — with autoAb IgM to apoB100-containing lipoproteides ( $r=-0,28$  and  $r=-0,26$ ,  $p<0,005$ ). Also, a correlation found for CA stenosis grade with subfractions of intermediate density lipoproteides of moderate size ( $r=0,21$ ,  $p=0,032$ ). AutoAb

titre against Lpa was an independent predictor of CA lesion severity regardless the age and traditional risk factors by the data from multifactorial regression. By ROC-analysis with the highest diagnostic value (square under AUC =0,68) the level of autoAb IgM to Lpa lower than 0,083 lab. units, with sensitivity 40% and specificity 88% is related to the lesion of common CA.

**Conclusion.** In patients with severe hypercholesterolemia Lpa is an autoantigen, and IgM autoantibodies to Lpa play antiatherogenic role.

**Russ J Cardiol.** 2018;23(8):13–20

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-13-20>

**Key words:** atherosclerosis, lipoproteide (a), autoantibodies, immunoglobulines M, stenosis of carotid arteries.

**Conflicts of Interest:** supported by “LLC Amgen”, “Sanofi”, “AstraZeneca” and IAS/Pfizer Independent Grant.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Klesareva E. A. ORCID: 0000-0002-0682-8699, Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Kononova E. V. ORCID: 0000-0002-3970-7498, Utkina E. A. ORCID: 0000-0001-6742-5976, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979, Afanasieva M. I. ORCID: 0000-0002-5725-3805, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

Согласно липидной гипотезе патогенеза атеросклероза, ключевым фактором атерогенеза является накопление липидов в эндотелии. В последнее время все больше данных свидетельствует о связи атеросклероза с хроническим воспалительным процессом [1], причем как гуморальные, так и клеточные звенья иммунитета играют важную роль в формировании и дальнейшем развитии атеросклеротических бляшек [2, 3]. Модификация нативных частиц липопротеидов низкой плотности (ЛНП) также важна для инициализации процесса атерогенеза [4]. Семейство атерогенных апоВ100-содержащих ЛНП является гетерогенным по своим физико-химическим свойствам: по размеру, плотности, соотношению белок/липид [5]. Показано, что модифицированные формы ЛНП, также, как и мелкие плотные подфракции ЛНП (мпЛНП) являются наиболее атерогенными [5]. Захват модифицированных липопротеидов, и, в частности, окисленных ЛНП (окЛНП) макрофагами

через сквенджер-рецепторы является одним из ключевых факторов образования “пенистых клеток” [6], что в конечном итоге приводит к прогрессированию атеросклеротических поражений. Синтез антител различной специфичности представляет собой один из наиболее эффективных созданных природой инструментов борьбы с патогенами. Благодаря связыванию с конкретными эпитопами на вирусах и бактериях они могут нейтрализовать токсины, активировать комплемент и усиливать фагоцитарный клиренс. Несмотря на то, что связь аутоантител (аутоАт), продуцируемых различными типами В-клеток, с атеросклерозом активно изучается, их роль до конца не выяснена. Согласно различным источникам, аутоАт к различным аутоантигенам могут оказывать прямо противоположные эффекты: проатерогенный и антиатерогенный [2].

По данным клинических, генетических и эпидемиологических исследований, повышенная концент-

**Таблица 1**

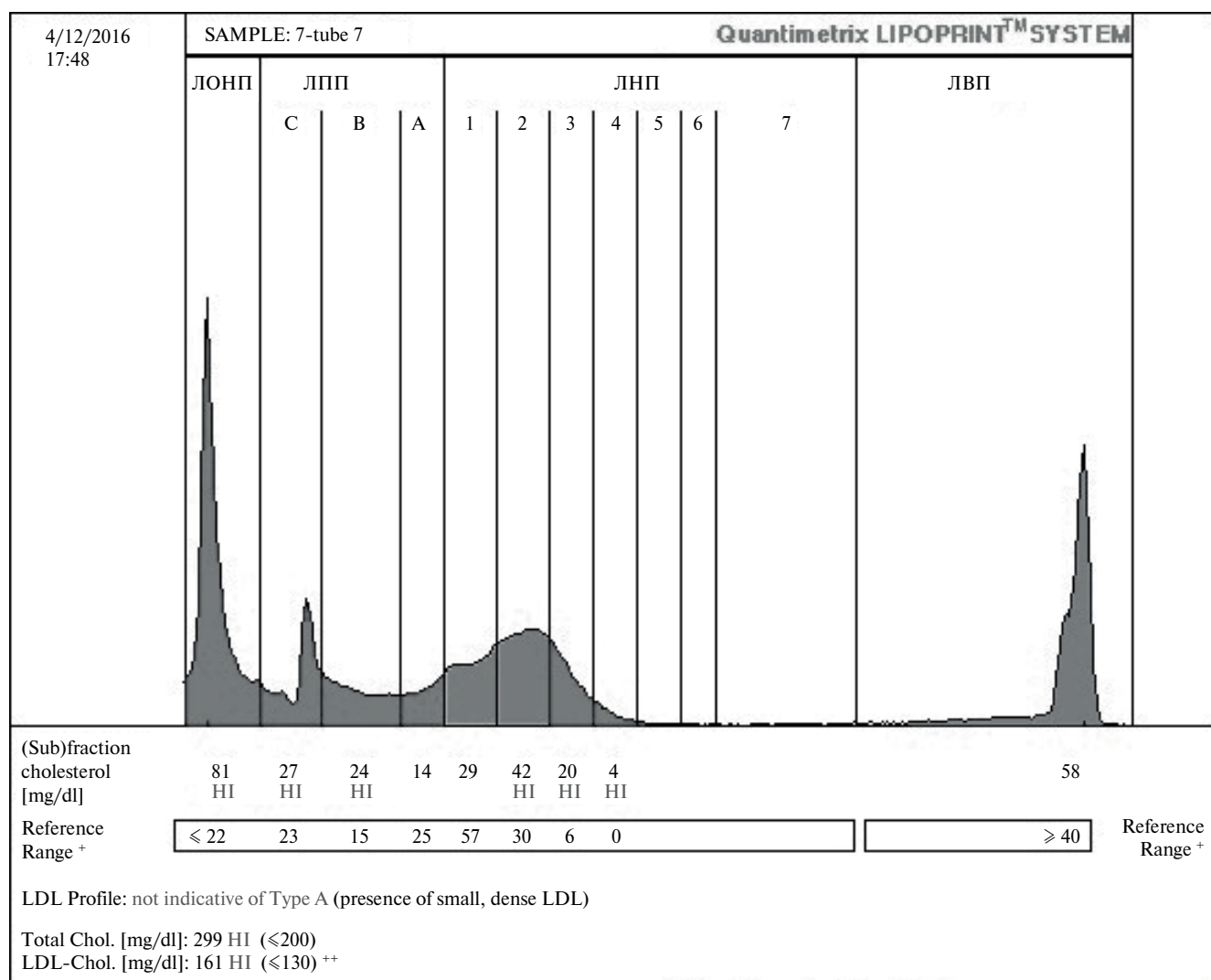
**Характеристика исследуемых групп**

Параметр	Все пациенты n=133	Без поражения СА n=76	Пораженные СА n=57
Возраст, годы	52,4±10,7	50,5±11,0	54,8±9,9*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26,3±4,2	25,9±4,2	26,8±4,1
Мужчины, n (%)	42 (32%)	24 (32%)	18 (32%)
Курение, n (%)	47 (35%)	30 (40%)	17 (30%)
АГ, n (%)	61 (46%)	31 (41%)	30 (53%)
Сахарный диабет, n (%)	10 (8%)	4 (5%)	6 (11%)
ТГ, ммоль/л	1,6±0,6	1,6±0,7	1,6±0,5
ОХС, ммоль/л	8,5±1,3	8,4±1,4	8,5±1,0
ХС ЛВП, ммоль/л	1,5±0,4	1,6±0,5	1,4±0,4*
ХС ЛНП, ммоль/л	6,1±1,3	6,0±1,5	6,3±1,0
ХС ЛНП корр, ммоль/л	5,9±1,3	5,7±1,5	6,1±0,9
ЛНП-1, мг/дл	46,0 (43,0-49,0)	47,0 (42,0-51,0)	44,5 (40,5-49,0)
ЛНП-2, мг/дл	14,0 (11,0-18,02)	13,0 (10,0-19,20)	14,5 (10,67-22,6)
Лп(а), мг/дл	15,9 (6,1-44,2)	16,1 (6,9-45,5)	15,6 (5,7-33,9)

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$  (достоверное различие между группами с атеросклерозом СА и контрольной группой). Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; для показателей, не имеющих нормального распределения, приведены медиана и интерквартильный разброс (25%; 75%).

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертония, ТГ — триглицериды, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП корр — холестерин липопротеидов низкой плотности скорректированный на содержание ХС в составе Лп(а), ЛНП-1, ЛНП-2 — крупные подфракции ЛНП, Лп(а) — липопротеид(а).





\*Reference ranges derived from 125 serum samples that met the NCEP ATPIII guidelines for desirable lipid status

\*\*LDL-C is comprised of the sum of cholesterol in Mid bands C through A as all the subfraction

Рис. 1. Профиль субфракционного состава apoB100-содержащих липопротеидов пациента N согласно классификации в системе Липопринт.

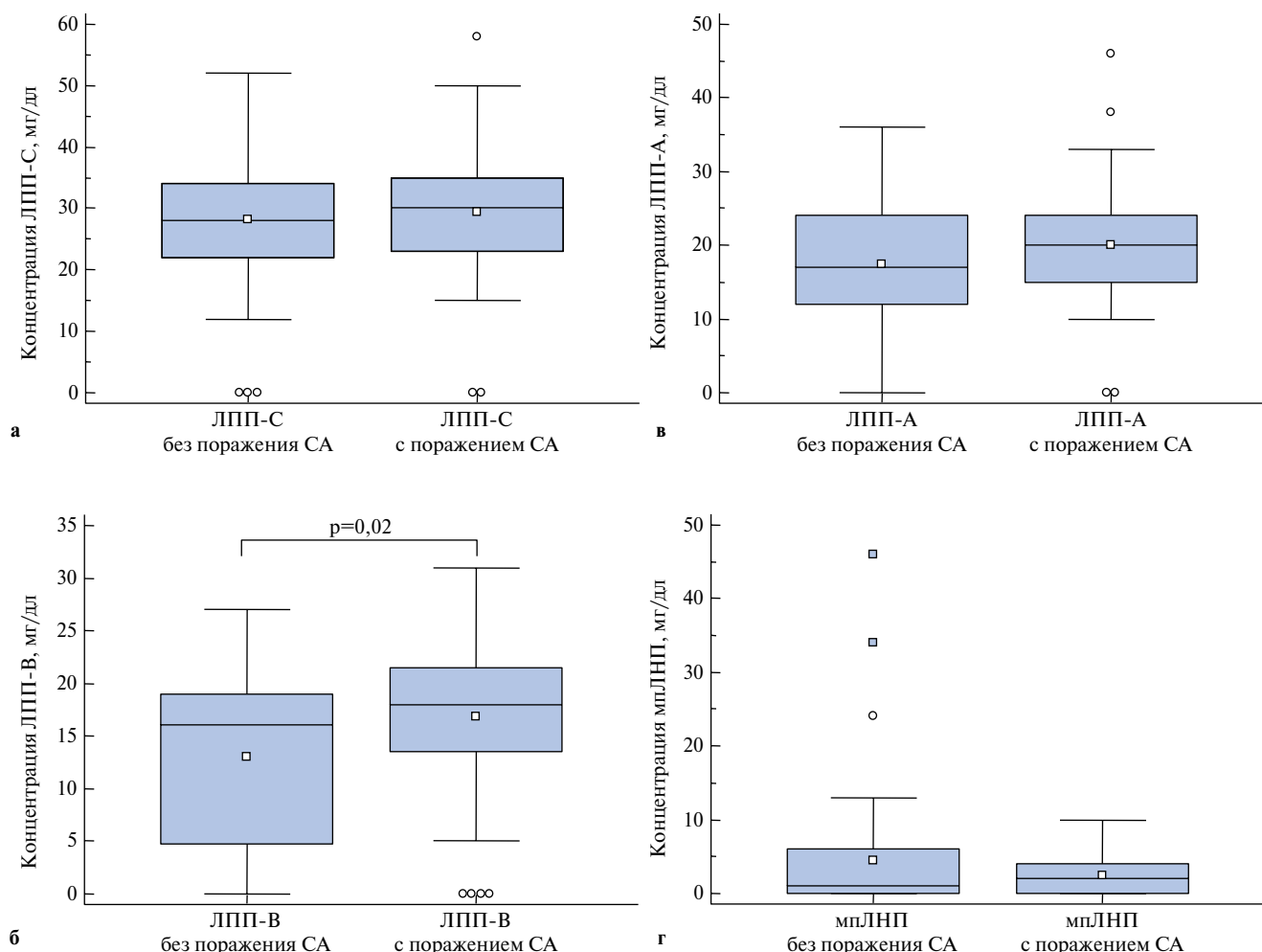
**Сокращения:** ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С — подфракция крупных ЛПП, ЛПП-В — подфракция средних ЛПП, ЛПП-А — подфракция мелких липопротеидов промежуточной плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛНП-1 и ЛНП-2 — подфракции крупных рыхлых ЛНП, ЛНП-3-7 подфракции мелких плотных ЛНП, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

рация липопротеида(а) [Лп(а)] является независимым фактором риска ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечно-сосудистых осложнений, однако механизмы патогенности Лп(а) до сих пор до конца не понятны [7]. Связь титров IgG аутоантител против Лп(а) с тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов, получающих оптимальную гиполипидемическую терапию, была показана нами ранее [8]. Способность статинов оказывать влияние как на содержание подфракций липопротеидов [5], так и на уровень аутоантител [9], делает актуальным изучение роли Лп(а) как возможного аутоантигена у пациентов, не получающих гиполипидемическую терапию. Цель исследования — изучить связь Лп(а), подфракций атерогенных липопротеидов и титров

специфических аутоАт с наличием и тяжестью поражения сонных артерий (СА) у статин-наивных пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией.

### Материал и методы

В исследование были включены 133 статин-наивных пациента обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет с отсутствием клинических признаков ИБС на фоне впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемии с уровнем общего холестерина (ОХС) выше 7,5 ммоль/л и/или холестерина ЛНП (ХС ЛНП) — выше 4,9 ммоль/л. У всех оценивали наличие классических факторов риска атеросклероза: возраст, пол, гипертония, диабет, курение (табл. 1). Всем пациентам было проведено ультразвуковое дуплексное ска-



**Рис. 2 (а, б, в, г).** Уровни подфракций ЛПП (а) ЛПП-С, (б) ЛПП-В, (в) ЛПП-А и (г) мПЛНП у больных с атеросклеротическим поражением СА и без.

**Примечание:** данные представлены как медиана (линия), среднее (точка), интерквартильный разброс (прямоугольник), наблюдаемые минимум и максимум (усы) и выбросы ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции ЛПП; мПЛНП — мелкие плотные подфракции ЛНП.

нирование СА. Степень стенозирования сонных артерий выражали как суммарный процент стеноза дистальной трети общей СА слева и справа.

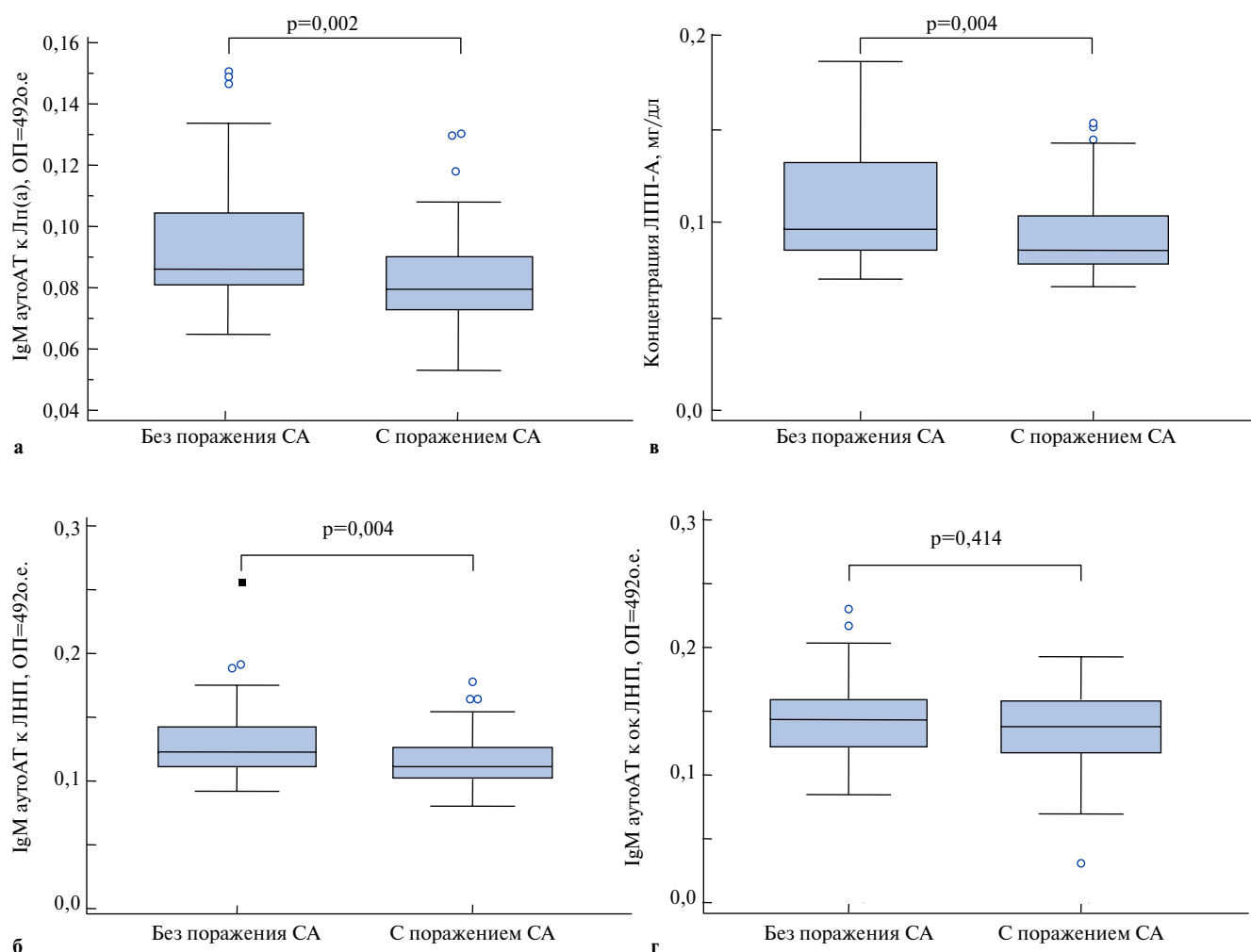
Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Концентрацию Лп(а) определяли разработанным нами ранее методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием моноспецифических поликлональных антител барана против Лп(а) человека [10]. Субфракционный состав апоВ100-содержащих липопротеидов определяли с помощью системы Липопринт® (“Quantimetrix”, США), как это было описано ранее [11]. Концентрацию ХС ЛНП с поправкой на холестерин, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Dahlen:  $ХС\ ЛНП_{корр} = ХС\ ЛНП - 0,33 \times Лп(а),\text{ мг/дл}$  [12]. Препараты окисленного Лп(а) (окЛп(а)) получали  $Cu^{2+}$  — индуцированным свободно-радикальным окислением при 37° С в течение

3 часов [13]. Титр аутоАт к Лп(а), к ЛНП и их окисленным модификациям был измерен оригинальным методом ИФА как описано нами ранее [8]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных статистических программ MedCalc. При сравнении показателей между группами использовали критерий *t* Стьюдента или непараметрический критерий *U* Манна-Уитни. Для сравнения частот данных в группах применяли точный критерий Фишера. Корреляционный анализ по Спирмену и Пирсону, а также множественный регрессионный анализ использовали при изучении связи между исследуемыми параметрами. Оценку порогового уровня и диагностической ценности измерения уровня аутоАт проводили методом кривых операционных характеристик (ROC-анализ).

## Результаты

Согласно поставленной нами цели, в настоящее исследование были включены пациенты с впервые выявленной тяжелой гиперхолестеринемией без кли-



**Рис. 3 (а, б, в, г).** Титр аутоантител к апоВ100-содержащим липопотеидам у больных с интактными и пораженными сонными артериями: (а) IgM аутоАт к Лп(а), (б) IgM аутоАт к окЛп(а), (в) IgM аутоАт к ЛНП, (г) IgM аутоАт к окЛНП.

**Примечание:** данные представлены как медиана, интерквартильный разброс, наблюдаемые минимум/максимум и выбросы.

**Сокращения:** IgM аутоАт — аутоантитела класса М, специфичные к: Лп(а) — липопотеид(а), окЛп(а) —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленный Лп(а), ЛНП — липопотеиды низкой плотности, окЛНП —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленные ЛНП.

нических признаков ИБС и ранее не принимавшие статины. В соответствии с результатами проведенного дуплексного сканирования, СА участники были разделены на две группы — 76 (57%) пациентов не имели атеросклероза СА (контрольная группа), в основную группу вошли 57 (43%) со стенозом СА 20% и выше. Больных с гемодинамически значимыми стенозами (свыше 50%) выявлено не было. Больные в группе с пораженными СА были старше, чем участники группы без поражения СА, тогда как по другим клиническим характеристикам и показателям липидного спектра, за исключением ХС ЛВП, отличий не было (табл. 1).

В соответствии с классификацией, используемой в системе Липопринт, липопотеиды промежуточной плотности (ЛПП) подразделялись на три подфракции: крупные ЛПП-С, средние ЛПП-В и наиболее мелкие ЛПП-А (рис. 1).

Концентрация подфракций липопотеидов промежуточной плотности среднего размера (ЛПП-В) была достоверно выше у пациентов с пораженными СА (рис. 2 б), а также коррелировала с тяжестью поражения СА ( $r=0,21$ ,  $p=0,03$ ). Другие подфракции ЛПП (рис. 1 а, в), а также наиболее атерогенные подфракции мелких плотных ЛНП (рис. 2 г) в группах с поражением СА и без достоверно не отличались.

Титр IgM аутоАт, специфичных к Лп(а), окЛп(а) и ЛНП, был достоверно ниже в группе пациентов с атеросклерозом СА по сравнению с группой без атеросклероза СА рисунок 3.

Корреляционный анализ не показал связи между концентрацией Лп(а), субфракционным составом апоВ100-содержащих липопотеидов, титрами аутоАт против ЛНП и Лп(а) и их окисленным модификациям с такими факторами риска как: пол, возраст, курение, диабет и гипертония.

Таблица 2

**Связь степени стенозирования СА  
с клиническими и биохимическими показателями**

Параметр	Коэффициент корреляции		
	Без поправок	С поправкой на	
Возраст	0,24**	Возраст	Пол и возраст
Пол	-0,04	0,06	
Сахарный диабет 2 типа	0,13	0,10	0,09
Статус курения	-0,07	-0,05	-0,08
ТГ	0,03	0,04	0,02
ОХС	-0,08	-0,04	-0,04
ХС-ЛВП	-0,16	-0,21*	-0,20*
ХС-ЛНП	0,11	0,14	0,14
ХС-ЛНПкорр	0,13	0,16	0,16
Лп(а)	-0,07	-0,09	-0,10*
Подфракции apoB <sub>100</sub> -содержащих липопротеидов			
ЛПП-С	0,04	0,08	0,08
ЛПП-В	0,21*	0,20*	0,20*
ЛПП-А	0,10	0,07	0,07
ЛНП-1	-0,05	-0,01	-0,01
ЛНП-2	0,07	0,10	0,09
млЛНП	-0,13	-0,08	-0,10
IgG аутоАт против:			
ЛНП	-0,25*	-0,23*	-0,23*
Лп(а)	-0,12	-0,13	-0,12
окЛНП	-0,13	-0,18	-0,17
окЛп(а)	-0,16	-0,16	-0,16
IgM аутоАт против:			
ЛНП	-0,25*	-0,27*	-0,28**
Лп(а)	-0,28**	-0,31**	-0,31**
окЛНП	-0,11	-0,13	-0,13
окЛп(а)	-0,26*	-0,28**	-0,29**

**Примечания:** результаты однофакторного анализа приведены как коэффициент корреляции по Пирсону. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,005$ .

**Сокращения:** ТГ — триглицериды, ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛНП корр — холестерин липопротеидов низкой плотности скорректированный на содержание ХС в составе Лп(а), ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, ЛПП-С, ЛПП-В, ЛПП-А — подфракции ЛПП, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛНП-1, ЛНП-2 — крупные подфракции ЛНП, млЛНП — мелкие плотные подфракции ЛНП, Лп(а) — липопротеид(а), окЛНП —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленные ЛНП, окЛп(а) —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленный липопротеид(а), аутоАт — аутоантитела, IgG, IgM — иммуноглобулины классов G и M.

Степень стенозирования СА у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией была напрямую связана с возрастом ( $r=0,24$ ,  $p=0,005$ ) и обратно — с титром IgM аутоАт к ЛНП, Лп(а) и окЛп(а) ( $r=-0,25$ ,  $p=0,01$ ,  $r=-0,28$ ,  $p=0,005$ ,  $r=-0,26$ ,  $p=0,008$ , соответственно) (табл. 2). После введения поправки на пол и возраст уровень ХС ЛВП также был связан со степенью атеросклеротического изменения СА (табл. 2).

По данным многофакторного регрессионного анализа с включением в каждую модель (1-9, табл. 3) возраста, наличия сахарного диабета 2 типа, пола, статуса курения, уровня ОХС и попеременно различ-

ных классов и изотипов аутоАт, в группе обследованных пациентов только уровень аутоАТ класса IgG против ЛНП ( $r=-0,24$ ,  $p=0,02$ ) и аутоАт класса IgM против ЛНП, Лп(а) и окЛп(а) сохраняли свою отрицательную связь со степенью поражения СА ( $r=-0,29$ ,  $r=-0,32$  и  $r=-0,31$ , соответственно,  $p < 0,005$  для всех).

По данным ROC-анализа, с наибольшей диагностической ценностью (площадь под кривой  $\text{AUC}=0,68$ ) уровень IgM аутоАт к Лп(а) менее 0,083 лаб.ед. с чувствительностью 40% и специфичностью 88% был связан с наличием поражения СА.

### Обсуждение

Возможная роль аутоантител различной специфичности в развитии сердечно-сосудистых заболеваний привлекает значительное внимание исследователей, однако имеются доказательства как защитной, так и патогенной их функций [2]. Многочисленные исследования выделяют два главных подкласса В-лимфоцитов, участвующих в атерогенезе: (1) В1, продуцирующие природные аутоАТ класса М вне зависимости от Т-клеточного иммунитета, вероятно, оказывают кардиопротективное действие и (2) В2, которые участвуют в адаптивном (приобретенном) иммунном ответе и продуцируют специфические IgM, а затем и IgG аутоантитела, при этом, как сами аутоантитела, так и образуемые ими иммунные комплексы являются атерогенными [2].

Ранее в наших исследованиях было показано, что даже незначительно повышенная концентрация Лп(а), на фоне сдвигов в содержании минорных популяций Т-лимфоцитов значимо потенцирует риск прогрессирующего и множественного поражения коронарных артерий, а аутоАт против Лп(а) связаны с маркером активации лимфоцитов [3]. Основная часть естественных аутоантител класса IgM распознает так называемые специфически окисленные эпитопы (oxidation-specific epitopes OSE), которые присутствуют в apoB100-содержащих липопротеидах, и особенно в Лп(а), апоптотических клетках и микрочастицах. Такие молекулярные антигенные детерминанты обладают ярко выраженными иммуногенными, провоспалительными, атерогенными свойствами и представляют собой так называемые “danger associated molecular patterns (DAMPs)”, распознающиеся врожденной иммунной системой через скэвенджер-рецепторы природных IgM аутоантител, а также фактор комплемента Н, которые в свою очередь связывают, нейтрализуют и обеспечивают их клиренс [14]. Высокая распространенность естественных антител к окисленным эпитопам предполагает развитие защитных противовоспалительных механизмов от воздействия таких структур, приобретенных в процессе эволюции.

Особенностью больных, включенных в данное исследование, было наличие впервые выявленной



Таблица 3

Результаты многофакторного анализа связи степени стеноза ОСА с клиническими и биохимическими показателями

Параметр	Модель многофакторного регрессионного анализа								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возраст	0,25*	0,21*	0,24*	0,28*	0,27*	0,28*	0,23*	0,24*	0,25*
Пол	-0,04	0,02	0,05	0,13	0,09	0,13	0,09	0,06	0,09
Сахарный диабет 2 типа	0,13	0,23*	0,17	0,13	0,12	0,09	0,13	0,09	0,12
Статус курения	-0,08	-0,09	-0,09	-0,15	-0,14	-0,15	-0,10	-0,09	-0,11
ОХС	-0,04	-0,09	-0,13	0,06	0,01	0,03	0,03	-0,08	0,4
ХС-ЛВП	-0,21*	-	-	-	-	-	-	-	-
ЛПП-В	-	0,28**	-	-	-	-	-	-	-
ЛПП-С	-	-	0,17	-	-	-	-	-	-
аутоАт:									
IgM к окЛп(а)	-	-	-	-0,31**	-	-	-	-	-
IgM к Лп(а)	-	-	-	-	-0,32**	-	-	-	-
IgM к ЛНП	-	-	-	-	-	-0,29**	-	-	-
IgG к ЛНП	-	-	-	-	-	-	-0,24*	-	-
IgG к окЛНП	-	-	-	-	-	-	-	-0,18	-
IgG к окЛп(а)	-	-	-	-	-	-	-	-	-0,18

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,005$ .

**Сокращения:** ОХС — общий холестерин, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ЛПП — липопротеиды промежуточной плотности, Лп(а) — липопротеид(а), окЛп(а) —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленный липопротеид(а), ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПП-С, ЛПП-В — подфракции ЛПП, окЛНП —  $\text{Cu}^{2+}$  окисленные ЛНП, аутоАт — аутоантитела, IgG, IgM — иммуноглобулины классов G и M.

тяжелой гиперхолестеринемии. Пациенты не принимали гиполипидемические препараты, но и не имели клинических признаков ИБС. При этом по результатам дуплексного сканирования СА гемодинамически значимых стенозов СА свыше 50% также выявлено не было. Разделение больных на две группы в зависимости от наличия или отсутствия каротидного атеросклероза (стенозов СА 20–49%) выявило достоверные различия в возрасте, уровне ХС ЛВП и подфракциях ЛПП среднего размера. Интересно, что по таким факторам риска, как пол, курение, сахарный диабет 2 типа, величина индекса массы тела, так же, как и по основным показателям липидного спектра и Лп(а) обе группы были сопоставимы. Отсутствие у исследуемых пациентов клинических признаков ИБС, так же, как и тяжелых гемодинамически-значимых поражений СА, на фоне выявленной гиперлипидемии свидетельствует, на наш взгляд, о наличии дополнительных антиатерогенных механизмов. Действительно, титр аутоАт класса IgM, специфичных к атерогенным apoB100-содержащим липопротеидам — ЛНП и Лп(а), и их окисленным модификациям, был достоверно выше в подгруппе пациентов с неизмененными сонными артериями, чем у пациентов с атеросклеротическим поражением. При этом взаимосвязь титра IgM аутоантител, специфичных к Лп(а) и его окисленным модификациям подтвердилась методами корреляционного и регрессионного анализов, а также анализом кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Таким образом, можно предположить, что аутоАт

класса IgM против Лп(а) и их окисленных модификаций обладают выраженной атеропротективной способностью, возможно, даже большей, чем аутоАт против ЛНП.

В длительном, 15-летнем проспективном исследовании, посвященном оценке влияния биомаркеров окисления на частоту сердечно-сосудистых событий [15], было показано, что аутоАт класса IgM к ЛНП, модифицированным малоновым диальдегидом (МДА-ЛНП), ассоциированы с более низким риском сердечно-сосудистых событий (менее 15%). Результаты другого проспективного исследования показали, что наиболее высокий титр аутоАт класса IgM против МДА-модифицированных ЛНП, так же, как и концентрация образованных ими иммунных комплексов, были связаны с меньшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск (ОР) = 0,58 (95% ДИ 0,39–0,86) и 0,47 (0,31–0,71), соответственно). Однако после введения в модель традиционных факторов риска, и, в частности, возраста, достоверность связи терялась. Напротив, титр IgG аутоАт против МДА-ЛНП независимо от традиционных факторов риска ассоциировался со временем возникновения сердечно-сосудистых событий в смешанной этнической группе [16]. Интересно, что наиболее высокий уровень аутоАт класса IgM против МДА-ЛНП, так же как и наиболее выраженная связь IgG с сердечно-сосудистыми событиями, были отмечены для чернокожих, но не европейцев [16]. Возможно, эти наблюдения могут объяснять феномен достоверно более высокой пороговой концентрации

Лп(а), связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями в этнической группе африканцев [17].

Корреляции между концентрацией Лп(а), субфракционного состава апоВ100-содержащих липопротеидов, титра аутоАт к ЛНП и Лп(а) с общепринятыми факторами риска, такими как пол, возраст, курение, диабет и гипертония нами не выявлено. Однако корреляционный анализ показал, что степень стенозирования СА была напрямую связана с возрастом ( $r=0,24$ ,  $p=0,005$ ). Наиболее высокий уровень титра IgM к МДА-ЛНП регистрируется у молодых пациентов, постепенно снижаясь с возрастом [16.]. В недавно опубликованном исследовании ассоциации генома с использованием базы данных Pakistan Risk of Myocardial Infarction Study (PROMIS) продемонстрировано, что полиморфизм в локусе HLA-B (человеческий лейкоцитарный антиген-В) 6 хромо-

сомы и в локусе С1Т 12 хромосомы были связаны как с уровнем циркулирующих IgM, специфичных к ряду антигенов, включая модифицированный ЛНП и модифицированный фосфохолином альбумин, с наличием апоВ100-содержащих иммунных комплексов, так и с сердечно-сосудистыми осложнениями [18].

## Заключение

У пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией без ишемической болезни сердца Лп(а) является аутоантигеном и IgM аутоантитела к нему обладают выраженной антиатерогенной функцией.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при поддержке “ООО Амджен”, “Санофи”, “АстраЗенека” и IAS/Pfizer Independent Grant.

## Литература

- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-43. doi:10.1161/hc0902/104353.
- Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res*. 2014; 114(11):1743-56. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301145.
- Afanasieva OI, Pylaeva EA, Ritsareva EA, et al. Lipoprotein(a), its autoantibodies, and circulating T lymphocyte subpopulations as independent risk factors for coronary artery atherosclerosis. *Therapeutic archive*. 2016;9:31-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Пылаева Е.А., Клесарева Е.А., и др. Липопротеид(а) [Лп(а)], аутоантитела к Лп(а) и циркулирующие субпопуляции Т-лимфоцитов как независимые факторы риска атеросклероза коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2016;9:31-8. doi:10.17116/terarkh201688931-38.
- Miller YI, Tsimikas S. Lipoprotein oxidation and modification. In: Ballantyne C.M. editor, *Clinical Lipidology: a companion to Braunwald's heart disease* Elsevier Inc. 2009;93-110.
- Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;414:215-24. doi:10.1016/j.cca.2012.09.010.
- Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013;234:245-52. doi:10.1016/j.cca.2013.06.006.
- Scipione CA, Koschinsky ML, Boffa MB. Lipoprotein(a) in clinical practice: New perspectives from basic and translational science. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(1):33-54. doi:10.1080/10408363.2017.1415866.
- Afanasieva OI, Klesareva EA, Levashov PA, et al. Autoantibodies against lipoprotein (a) in patients with ischemic heart disease. *Cardiology*. 2014;54(6):4-8. (In Russ.) Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Левашов П.А., и др. Аутоантитела против липопротеида(а) у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2014;54:6-8.
- Goncalves I, Cherfan P, Soderberg I, et al. Effects of simvastatin on circulating autoantibodies to oxidized LDL antigens: relation with immune stimulation markers. *Autoimmunity*. 2009 Mar;42(3):203-8. doi:10.1080/08916930802668602.
- Afanasieva OI, Adamova IYu, Benevolenskaya GF, et al. Immunoenzyme method for determining the lipoprotein (a). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1995;10:398-401. (In Russ.) Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., и др. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995;10:398-401.
- Utkina EA, Afanasyeva OI, Ezhov MV, et al. The connection of various lipoprotein subfractions with coronary atherosclerosis in middle-aged men receiving statin therapy. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;IX(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е.А., Афанасьева О.И., Ежов М.В., и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. *Кардиологический вестник*. 2014;IX:1:68-76.
- Dahlen GH. Incidence of Lp(a) among populations. In: Scanu AM, editor. *Lipoprotein(a)*. New York: Academic Press; 1990;151-73.
- Lankin VZ, Afanasyeva OI, Konovalova GG, et al. Oxidability of low-density lipoprotein and lipoprotein (a). *Kardiologicheskij Vestnik*. 2014;IX(3):84-8. (In Russ.) Ланкин В.З., Афанасьева О.И., Коновалова Г.Г., и др. Окисляемость липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а). *Кардиологический вестник*. 2014;IX:3:84-8.
- Miller Y, Tsimikas S. Oxidation-specific epitopes as targets for biotheranostic applications in humans: Biomarkers, molecular imaging and therapeutics. *Curr Opin Lipidol*. 2013;24(5):426-37. doi:10.1097/MOL.0b013e328364e85a.
- Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, et al. Oxidation-specific biomarkers, prospective 15-year cardiovascular and stroke outcomes, and net reclassification of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(21):2218-29. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.979.
- Prasad A, Clopton P, Ayers C, et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(6):1213-21. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309101.
- Enkhmaa B, Anurad E, Berglund L. Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*. 2016;57(7):1111-25. doi:10.1194/jlr.R051904.
- Taleb A, Zhao W, Shahzada A, et al. Increased levels of IgM autoantibodies to oxidation-specific epitopes are inversely associated with coronary heart disease: analyses of data from 204,257 participants. *Circulation*. 2015;132:A14351.

## АССОЦИАЦИЯ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ С НАЛИЧИЕМ НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Рагино Ю.И.<sup>1</sup>, Стрюкова Е.В.<sup>1</sup>, Мурашов И.С.<sup>2</sup>, Полонская Я.В.<sup>1</sup>, Волков А.М.<sup>2</sup>, Каштанова Е.В.<sup>1</sup>, Кургузов А.В.<sup>2</sup>, Чернявский А.М.<sup>2</sup>

**Цель.** Настоящее исследование было посвящено изучению некоторых факторов свертывания крови (фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III) с целью поиска их ассоциаций с биомаркерами эндотелиальной дисфункции (эндотелин 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, липопротеин(а), адгезивные молекулы sVCAM-1, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин), воспаления (интерлейкины, интерлейкин-6, интерлейкин-8, С-реактивный протеин) и с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у мужчин с коронарным атеросклерозом.

**Материал и методы.** У 93 мужчин с коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома исследовали в крови концентрации факторов свертывания крови (фактор II, фактор VII, фактор XII, антитромбин III) с целью поиска их ассоциаций с биомаркерами эндотелиальной дисфункции (эндотелин 1, моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 типа, липопротеин(а), адгезивные молекулы sVCAM-1, асимметричный диметиларгинин, гомоцистеин), воспаления (интерлейкин-6, интерлейкин-8, С-реактивный белок) и с наличием нестабильных бляшек в коронарных артериях.

**Результаты.** У мужчин с наличием нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях содержание в крови фактора VII и фактора XII было выше в 1,3 и 1,3 раза, соответственно, в сравнении с мужчинами, у которых в коронарных артериях были стабильные бляшки. Выявлены корреляционные связи между содержаниями в крови фактора II и фактора XII и наличием у пациентов нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях ( $r=0,239$  и  $r=0,250$ ,  $p<0,05$ , соответственно), а также между факторами свертывания крови и уровнями в крови липопротеина(а), адгезивные молекулы sVCAM-1, интерлейкина-6 и С-реактивный белок. Результаты логистического регрессионного анализа показали, что относительный риск наличия в коронарных артериях нестабильных атеросклеротических бляшек связан с повышенным уровнем в крови фактора XII (OR=1,008, 95% CI 1,000-1,017,  $p=0,048$ ).

**Заключение.** Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что повышенный уровень в крови фактора Хагемана может быть новым биомаркером вероятности наличия нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):21–24  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-21-24>

**Ключевые слова:** факторы свертывания крови, маркеры воспаления, маркеры дисфункции эндотелия, стабильные и нестабильные атеросклеротические бляшки в коронарных артериях, кровь.

**Конфликт интересов:** работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № 0324-2018-0002, бюджетной темы по поддержке биоресурсных коллекций по Государственному заданию № 0324-2017-0048 и при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 17-04-02120а.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Рагино Ю.И.\* — д.м.н., член-корр. РАН, рук. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Стрюкова Е.В. — аспирантка лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0001-5316-4664, Мурашов И.С. — н.с. лаборатории патоморфологии, ORCID: 0000-0002-3712-1258, Полонская Я.В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, Волков А.М. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией патоморфологии, ORCID: 0000-0001-9697-7091, Каштанова Е.В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, Кургузов А.В. — н.с. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0003-1345-2199, Чернявский А.М. — д.м.н., профессор, рук. Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 ragino@mail.ru

ADMA — asymmetric dimethylarginin, CRP — C-reactive protein, IL — interleukins, LP(a) — lipoprotein (a), MCP-1 — monocytic chemoattractant protein type 1.

Рукопись получена 05.04.2018

Рецензия получена 02.05.2018

Принята к публикации 08.05.2018

## ASSOCIATION OF COAGULATION FACTORS WITH THE PRESENCE OF UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN CORONARY ARTERIES

Ragino Yu.I.<sup>1</sup>, Striukova E.V.<sup>1</sup>, Murashov I.S.<sup>2</sup>, Polonskaya Ya.V.<sup>1</sup>, Volkov A.M.<sup>2</sup>, Kashtanova E.V.<sup>1</sup>, Kurguzov A.V.<sup>2</sup>, Chernjavskii A.M.<sup>2</sup>

**Aim.** The study was aimed to explore some blood coagulation factors (factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III) in order to find their associations with biomarkers of endothelial dysfunction (endothelin 1, monocytic chemoattractant protein type 1, MCP-1, lipoprotein (a), LP (a), adhesive molecules sVCAM-1, asymmetric dimethylarginin, ADMA, homocysteine), inflammation (interleukins, IL-6, IL-8, C-reactive protein, CRP) and with unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries in men with coronary atherosclerosis.

**Material and methods.** In 93 men with coronary atherosclerosis with no acute coronary syndrome, blood coagulation factors concentrations (factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III) were studied in the blood with the aim to find associations with biomarkers of endothelial dysfunction (endothelin 1, MCP-1, LP(a), adhesion molecules sVCAM-1, ADMA, homocysteine), of inflammation (IL-6, IL-8, CRP) and with the presence of unstable plaques in coronary arteries.

**Results.** In men with unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries, blood levels of factor VII and factor XII were 1,3 and 1,3 times higher, respectively, compared to men who had stable plaques in coronary arteries. Correlations between the blood levels of factor II and factor XII and presence of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries ( $r=0,239$  and  $r=0,250$ ,  $p<0,05$ , respectively) have been found, as well as between coagulation factors and blood levels of LP(a), sVCAM-1, IL-6 and CRP. Results of logistic regression analysis showed that the relative risk in presence of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries is associated with an elevated blood level of factor XII (OR=1,008, 95% CI 1,000-1,017,  $p=0,048$ ).

**Conclusion.** Our results indicate that elevated blood levels of Hageman factor may be a new biomarker of probability of unstable atherosclerotic plaques presence in coronary arteries.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):21–24

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-21-24>

**Key words:** coagulation factors, inflammation markers, endothelial dysfunction markers, stable and unstable atherosclerotic plaques, blood.

**Conflicts of Interest:** the work was completed under budget issues for State Assignment № 0324-2018-0002, budget issues in support of bio-resource collections of the State Assignment № 0324-2017-0048 and with the financial support of RFFR Grant No. 17-04-02120a.

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Institute of Cytology and Genetics of SD RAS, Novosibirsk; <sup>2</sup>E. N. Meshalkin National Medical Research Center of the Ministry of Health, Novosibirsk, Russia.

Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Striukova E.V. ORCID: 0000-0001-5316-4664, Murashov I.S. ORCID: 0000-0002-3712-1258, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Volkov A.M. ORCID: 0000-0001-9697-7091, Kashtanova E.V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Kurguzov A.V. ORCID: 0000-0003-1345-2199, Chernjavskii A.M. ORCID: 0000-0001-9818-8678.

Prevalence and mortality from acute coronary syndrome (ACS) and myocardial infarction remain high in Russia. The trigger for the clinical manifestations of ACS is an erosion of the integrity of the endothelium at the site of ulceration/destruction of unstable atherosclerotic plaque cover and subsequent thrombus formation and artery occlusion, ischemia and necrosis of the myocardium [1]. Stable plaque is characterized by a thick cover, homogeneous lipid core, the absence of inflammatory changes, and unstable — by thin cover (thickness <65 µm), or section of thinned cover with focal destruction of the endothelium, inflammatory cell infiltration (more than 25 cells per field of view with a length of 0,3 mm), loose lipid core (>40% of plaque volume) with areas of necrosis [2].

It is known that at the initial stage of atherosclerotic plaque development endothelial dysfunction and oxidative changes play an important role, while at the stage of unstable plaque development the activity of inflammatory-destructive processes is pronounced [1, 3–5]. At the same time, it is known that disorders of hemostasis accompany almost all stages of atherosclerotic focus development. Components of the hemostatic system not only participate in thrombosis of the affected areas of blood vessels, but also can play an important role in the process of formation and progression of atherosclerotic stenosis [5, 6].

In recent years, many studies have been carried out to find and study various etiopathogenetic biomarkers of coronary atherosclerosis and its complications, especially ACS [7–9]. This study was devoted to examination of some factors of blood coagulation (factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III) in order to find their associations with biomarkers of endothelial dysfunction (endothelin 1, monocyte chemoattractant protein type 1, MCP-1, lipoprotein (a), LP (a), adhesive molecules sVCAM-1, asymmetric dimethylarginin, ADMA, homocysteine), inflammation (interleukins, IL-6, IL-8, C-reactive protein, CRP) and with unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries in men with coronary atherosclerosis.

### Material and methods

The study was conducted under the framework of combined study of Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences and The Federal State Budgetary Institution

“National Medical Research Center named after academician E. N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation. The study was approved by the Ethics committees of both institutions. The study was performed in the framework of the budget theme of the State assignment № 0324-2018-0002, budget theme in support of bioresource collections of the State assignment № 0324-2017-0048 and with the financial support of RFBR Grant No. 17-04-02120a.

The study included 93 men 40–70 years of age with coronary angiographic verified coronary atherosclerosis, without ACS with stable angina II–III FC admitted to the Clinic of the FSBI “National Medical Research Center named after academician E. N. Meshalkin” of the Ministry of Health of the Russian Federation on coronary bypass surgery, which during surgery for intraoperative indications was performed endarterectomy from coronary artery/arteries. Material from endarterectomy containing the intima/media of the artery was transversely divided into fragments, containing atherosclerotic plaque for histological studies. Histological analysis of fragments of the intima/media of the coronary arteries after standard hematoxylin-eosin and van Gison staining was carried out on a binocular microscope Axiostar Plus (C. Zeiss) with a digital photo output. Stable and unstable atherosclerotic plaques differentiated according to the criteria described above. According to the histological conclusion, 38 men (41%) had only stable atherosclerotic plaques in coronary arteries (CA), and 55 men (59%) also had unstable plaques in CA along with stable plaques. According to this criterion, all examined patients were selected to 2 groups.

For biochemical research with enzyme immunoassay (ELISA) using standard test systems ELISAs on the analyzer Multiscan EX (Finland) before coronary artery bypass surgery all the men one-shot after an overnight fast were carried out blood sampling from a vein to obtain plasma and serum. In the blood plasma was determined following clotting factors: factor II, factor VII, factor XII, antithrombin III (test system AssayPro). Endothelial dysfunctional and inflammatory biomarkers were determined in serum: endothelin 1 (Biomedica), monocyte chemoattractant protein type 1, MCP-1 (Bender Medsystems), lipoprotein (a), LP(a) (AssayPro), adhesive molecules sVCAM-1 (Biosource), asymmetric dimethylarginin, ADMA (Immunodiagnost),



Table 1

**Factors of hemostasis and endothelial function in men with coronary atherosclerosis (M±σ)**

Factors of hemostasis and endothelial dysfunction in the blood	Men (n=38) with stable plaques in the coronary arteries	Men (n=55) with unstable plaques in the coronary arteries	P
Factor II, µg/ml	250,5±55,5	261,5±57,5	0,134
Factor VII, ng/ml	420,5±143,5	553,9±141,0*	0,046
Factor XII, µg/ml	85,7±57,7	114,7±54,3*	0,016
Antithrombin III, µg/ml	611,4±185,9	598,4±227,7	0,771

Note: \* —  $p < 0,05$ .

Table 2

**Correlations of hemostatic factors with factors of endothelial dysfunction (ED), inflammatory factors and indicators of instability of atherosclerotic plaques in coronary arteries (r Spearman)**

Factors of hemostasis	Factor II	Factor VII	Factor XII	Antithrombin III
Factors ED and inflammation				
Endothelin 1, fmol/ml	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
MCP1, pg/ml	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
sVCAM-1, ng/ml	$p > 0,05$	0,347*	$p > 0,05$	$p > 0,05$
LP(a), mg/dl	-0,821*	0,812*	$p > 0,05$	$p > 0,05$
ADMA, ng/ml	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Homocysteine, µmol/l	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
IL-6, pg/ml	0,235*	$p > 0,05$	$p > 0,05$	-0,355**
IL-8, pg/ml	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
CRP, mg/l	$p > 0,05$	$p > 0,05$	0,274*	$p > 0,05$
The presence of unstable plaques in CA	0,239*	$p > 0,05$	0,250*	$p > 0,05$

Note: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$

Abbreviation: CA — coronary arteries.

homocysteine (Ahis-Shield), interleukins, IL-6, IL-8 (Bender Medsystems), C-reactive protein, CRP (Biomerica).

Statistical processing of the results was carried out in the licensed version of SPSS for Windows with the use of correlation, logistic regression and One-Way ANOVA analyses using The Dunnet criteria for multiple comparisons.

### Results

In men with unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries, plasma levels of factor VII and factor XII (Hageman factor) were both 1,3 higher ( $p < 0,05$ ), compared with men who, according to the histological conclusion on intima/media samples, did not have unstable plaques in the coronary arteries (Table 1). There were no differences between the two groups of men in plasma levels of factor II and antithrombin III.

The results obtained do not contradict the data of other studies devoted to the study of coagulation factors VII and XII in atherosclerosis. Thus, according to the research of Cirillo P. and co-authors, activation of the external blood clotting pathway by binding tissue factor with circulating factor VII plays a crucial role in the development of endothelial dysfunction and atherosclerosis progression. There was a positive and independent link between the activity of coagulation factor VII and cardiovascular events

[10]. Renne T, et al. believe that the Hageman factor — one of the key factors in the formation of fibrin — is a biomarker of atherosclerotic vascular damage [11].

The results of the correlation analysis of the studied hemostasis factors and atherosclerosis biomarkers in the blood, taking into account the nonparametric distribution of features is presented in Table 2. Revealed correlation of blood levels of factor II (prothrombin) concentration of LP(a) (strong negative relationship) and IL-6 (weak positive relationship); the positive correlation of factor VII with LP(a) (strong positive relationship) and sVCAM-1; a weak correlation between the Hageman factor and CRP and a negative correlation between antithrombin III and IL-6. In addition, blood levels of coagulation factors II and XII are positively weakly correlated with the presence in men unstable atherosclerotic plaques in the CA.

Combination of inflammatory process with hemocoagulation disorders is characteristic of atherogenesis. It is known that the Hageman factor involved in two important biological processes — coagulation and kinin formation — active mediators of inflammation, so it is the link between inflammation and coagulation [12, 13]. Therefore, revealed correlation between the Hageman factor and the inflammatory marker CRP is quite understandable. We have identified the correlation of prothrombin with inflammatory marker IL-6 can also be explained because of Hageman factor

Table 3

**Logistic regression analysis of the relative risk of unstable atherosclerotic plaques presence  
in coronary arteries associated with hemostasis factors**

Factors of hemostasis	Exp(B)	95,0% C.I. for Exp(B)		P
		Lower	Higher	
Factor II	1,001	0,993	1,009	0,832
Factor VII	1,000	1,000	1,001	0,667
Factor XII	1,008	1,000	1,017	0,048
Antithrombin III	1,000	0,998	1,002	0,797

activates prothrombin by activation of a plasma thromboplastin precursor. In addition, the results obtained confirm the data of Miller GJ, et al, who also revealed the correlation of CRP with several markers of blood coagulation activation, the largest-with the factor XII [14].

All studied factors of blood clotting were included in the model of logistic regression analysis (Table 3). The results showed that the relative risk of unstable atherosclerotic plaques in the coronary arteries is associated only with an increased level of factor XII (OR=1,008, 95% CI 1,000-1,017, p=0,048).

Kuijpers MJ, et al. who studied the accumulation of factor XIII on the external surface of blood clots by means of their immunological staining believe that factor XII regulates the pathological process of thrombosis on the surface of atherosclerotic plaques complicated by rupture [15].

### Conclusion

The results obtained, firstly, on the correlation of blood plasma levels of factors II and XII with the presence in men with coronary atherosclerosis histologically verified unstable plaques in coronary arteries and, secondly, on the link of elevated blood levels of factor XII with the relative risk of unstable atherosclerotic plaques presence in coronary arteries, not only do they not contradict the literature data, but also showed that elevated blood Levels of the Hageman factor may be a new biomarker of probability of unstable atherosclerotic plaques presence in the coronary arteries.

**Conflicts of Interest.** The work was done with support by State Assignment № 0324-2018-0002, budget issues in support of bio-resource collections of the State Assignment № 0324-2017-0048 and with the financial support of RFFR Grant No. 17-04-02120a.

### References

- Ragino Yul, Chernjavskii AM, Volkov AM, et al. Factors and mechanisms of instability of atherosclerotic plaque. Novosibirsk: Science. 2008. p. 88. ISBN 978-5-02-023256-3.
- Waksman R, Seruys PW. Handbook of the Vulnerable Plaque. London, 2004:1-48. ISBN 0-203-48989-6.
- Ragino Yul, Chernjavskii AM, Polonskaya YaV, et al. Oxidative and endothelial dysfunctional biomarkers of instability of atherosclerotic plaques. Studies of the vascular wall and blood. Bulletin of experimental biology and medicine. 2012;153(3):308-13. doi:10.1007/s10517-012-1708-6.
- Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the vulnerable plaque. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47(8 Suppl):13-8. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.065.
- Niccoli G, Liuzzo G, Montone RA, et al. Advances in mechanisms, imaging and management of the unstable plaque. Atherosclerosis. 2014;233(2):467-77. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.036.
- Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque. Cardiovasc. Pathol. 2010;19(1):6-11. doi:10.1016/j.carpath.2008.08.004.
- Ragino Yul, Chernjavskii AM, Volkov AM, et al. Factors and mechanisms of coronary atherosclerosis. Novosibirsk: Science. 2011. p. 168. ISBN 978-5-02-018975-1.
- Jenny NC, Olson NC, Allison MA, et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Biomarkers of key biological pathways in cardiovascular disease. Glob Heart. 2016;11(3):327-36. doi:10.1016/j.gheart.2016.07.003.
- Koenig W, Khuseynova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2007;27:15-26. doi:10.1161/01.ATV.0000251503.35795.4f.
- Cirillo P, Cali G, Golino P, et al. Tissue factor binding of activated factor VII triggers smooth muscle cell proliferation via extracellular signal-regulated kinase activation. Circulation. 2004;109(23):2911-6. doi:10.1161/01.CIR.0000129312.43547.08.
- Renne T, Schmaier AH, Nickel KF, et al. In vivo roles of factor XII. Blood. 2012;120(22):4296-303. doi:10.1182/blood-2012-07-292094.
- Nickel KF, Long AT, Fuchs TA, et al. Factor XII as a therapeutic target in thromboembolic and inflammatory diseases. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2017;37(1):13-20. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308595.
- Kenne E, Nickel KF, Long AT, et al. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. J. Intern. Med. 2015;278(6):571-85. doi:10.1111/joim.12430.
- Miller GJ, Ireland HA, Cooper JA, et al. Relationship between markers of activated coagulation, their correlation with inflammation, and association with coronary heart disease. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008;6(2):259-67. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02819.x.
- Kuijpers MJ, van der Meijden PE, Feijge MA, et al. Factor XII regulates the pathological process of thrombus formation on ruptured plaques. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2014;34(8):1674-80. doi:10.1161/ATVBAHA.114.303315.

## АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТОВ НУКЛЕОТИДНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА *ADIPOQ* С ПЛАЗМЕННЫМ УРОВНЕМ АДИПОНЕКТИНА, СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ЧАСТОТОЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сметнев С. А., Мешков А. Н., Климушина М. В., Гаврилова Н. Е., Ершова А. И., Киселева А. В., Метельская В. А., Драпкина О. М.

**Цель.** Поиск генетических маркеров гена *ADIPOQ*, ассоциированных с уровнем адипонектина и развитием коронарного атеросклероза.

**Материал и методы.** В исследование включались пациенты, которым была проведена диагностическая коронароангиография в 2011–2012 гг. в ФГБУ НМИЦ ПМ Минздрава России с оценкой степени выраженности коронарного атеросклероза. Уровень адипонектина определяли в плазме крови с применением тест-системы на основе иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Генетические варианты rs17300539, rs182052 и rs266729 гена *ADIPOQ* определялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени (Applied Biosystems, 7500 Real Time PCR System). Аллели исследуемых вариантов суммировались в единой шкале генетического риска (ШГР).

**Результаты.** В исследование было включено 447 пациентов, из них 319 мужчин (70,7%). Медиана возраста составляла 61 [55–69] год. Все пациенты были разделены на 2 группы по значению ШГР ( $\leq 2$  и  $> 2$ , соответственно). Группы различались по уровню адипонектина 7,64 против 8,29 мкг/мл ( $p=0,01$ ), общего холестерина 4,60 против 5,00 ммоль/л ( $p=0,03$ ), холестерина липопротеинов низкой плотности 2,8 против 3,09 ммоль/л ( $p=0,03$ ), а также частоте развития нестабильной стенокардии 2,15% против 6,8% ( $p=0,02$ ) и сахарного диабета 2 типа 11,8% против 21,1% ( $p=0,01$ ), соответственно. Различий между группами по выраженности коронарного атеросклероза и показателям Syntax и Gensini score получено не было.

**Заключение.** Генетическая шкала на основе трех вариантов гена *ADIPOQ* определяет плазменный уровень адипонектина и риск наличия нестабильной стенокардии и сахарного диабета, но не степень выраженности коронарного атеросклероза.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):25–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-25-31>

**Ключевые слова:** адипонектин, коронарный атеросклероз, ген *ADIPOQ*, генетические маркеры, шкала генетического риска, SCORE.

**Конфликт интересов:** исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00272.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Сметнев С. А.\* — лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-8493-4761, Мешков А. Н. — к.м.н., руководитель лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-5989-6233, Климушина М. В. — к.б.н., с.н.с. отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7876-9325, Гаврилова Н. Е. — д.м.н., главный врач, с.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-8963-5325, Ершова А. И. — к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0001-7989-0760, Киселева А. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории молекулярной генетики, ORCID: 0000-0003-4765-8021, Метельская В. А. — д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Драпкина О. М. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): stefancom@mail.ru

IL-1 — интерлейкин-1, IL-6 — интерлейкин-6, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, ВНП — вариант нуклеотидной последовательности, ИМТ — индекс массы тела, КАГ — коронароангиография, СД — сахарный диабет, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ШГР — шкала генетического риска.

Рукопись получена 14.06.2018

Рецензия получена 02.07.2018

Принята к публикации 12.07.2018

## ASSOCIATION OF THE VARIANTS OF NUCLEOTIDE SEQUENCE OF THE GENE *ADIPOQ* WITH PLASMATIC LEVEL OF ADIPONECTIN, THE GRADE OF CORONARY ATHEROSCLEROSIS SEVERITY AND RATE OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Smetnev S. A., Meshkov A. N., Klimushina M. V., Gavrilova N. E., Ershova A. I., Kiseleva A. V., Metelskaya V. A., Drapkina O. M.

**Aim.** The search for genetic markers of *ADIPOQ*, associated with the level of adiponectin and development of coronary atherosclerosis.

**Material and methods.** To the study, patients included, who had undergone diagnostic coronary arteriography in 2011–2012 in the NMRCPM with assessment of the severity of coronary atherosclerosis. The level of adiponectin was measured in plasma with the test-system based on the immune enzyme analysis. Genetic variants rs17300539, rs182052 and rs266729 gene *ADIPOQ* were measured real-time (Applied Biosystems, 7500 Real Time PCR System). Alleles of the studied variants were summarized by a unified score of genetic risk (SGR).

**Results.** To the study, 447 patients included, of those 319 males (70,7%). Median of age was 61 [55–69] y.o. All patients were selected to 2 groups by SGR ( $\leq 2$  and  $> 2$ , respectively). Groups differed by the level of adiponectin 7,64 vs 8,29 mcg/mL ( $p=0,01$ ), total cholesterol 4,60 vs 5,00 mM/L ( $p=0,03$ ), cholesterol of low density lipoproteides 2,8 vs 3,09 mM/L ( $p=0,03$ ), and the rate of unstable angina development 2,15% vs 6,8% ( $p=0,02$ ) and type 2 diabetes 11,8% vs 21,1% ( $p=0,01$ ), respectively. There was no difference in the groups by Syntax and Gensini score.

**Conclusion.** Genetic score based on the three variants of *ADIPOQ* does determine the plasmatic level of adiponectin and risk of unstable angina and diabetes, but not the grade of coronary atherosclerosis.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):25–31

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-25-31>

**Key words:** adiponectin, coronary atherosclerosis, gene *ADIPOQ*, genetic markers, scale of genetic risk, SCORE.

**Conflicts of Interest:** supported by Russian Foundation for Fundamental Research, № 18-315-00272.

National Medical Research Center of Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Smetnev S. A. ORCID: 0000-0002-8493-4761, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0001-5989-6233, Klimushina M. V. ORCID: 0000-0002-7876-9325, Gavrilova N. E. ORCID: 0000-0001-8963-5325, Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Kiseleva A. V. ORCID: 0000-0003-4765-8021, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

Коронарный атеросклероз и его осложнения продолжают оставаться основной причиной смерти в РФ. Применяемые в настоящее время системы стратификации риска в ряде случаев могут занижать риск пациентов, в виду небольшого числа используемых критериев оценки. Поэтому продолжает оставаться актуальным поиск новых маркеров риска развития атеросклероза и его осложнений. В настоящее время внимание исследователей направлено на изучение роли регуляторных пептидов, в частности адипонектина, в развитии коронарного атеросклероза. Показано, что регуляторные пептиды коррелируют с распространенностью атеросклероза у пациентов, влияют на физиологические и воспалительные процессы в сосудистой стенке [1, 2]. Адипонектин — это гормон, регулирующий уровень глюкозы и окисление жирных кислот, который способен оказывать влияние на энергетический гомеостаз, имеет противовоспалительный и антиатерогенный эффекты и косвенно может влиять на активность провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) с приоритетом на его снижение, учитывая тот факт, что его повышенный уровень ведет к гипергликемии и инсулинорезистентности [3]. Гормон локализуется в висцеральной жировой ткани. Жировая ткань является источником не только специфических пептидных гормонов, таких как адипонектин, но также и источником провоспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 и др.), секретируемых макрофагами. Все это способствует развитию инсулинорезистентности и, в конечном итоге, сахарного диабета (СД) 2 типа [4]. Помимо всего прочего, инсулинорезистентность оказывает влияние на состояние эндотелия сосудов, что также является важным механизмом атеросклероза.

Не менее важную роль в развитии атеросклероза и его осложнений играет наследственная предрасположенность. Показан вклад как частых, так и редких вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов, связанных с обменом липопротеинов плазмы крови, регуляцией артериального давления (АД), воспалением и т.д. в развитии атеросклероза [5, 6]. Уровень адипонектина также во многом зависит от генетических особенностей пациента, вклад наследственности оценивается от 30 до 50% [7]. В проекте UK10K Consortium была показана ассоциация гипертриглицеридемии с редкими вариантами гена *ADIPOQ*, а учитывая связь гипертриглицеридемии с развитием атеросклероза, можно предполагать и влияние вариантов гена *ADIPOQ* на его развитие [8, 9]. Также показана ассоциация ряда ВНП гена *ADIPOQ* с уровнем адипонектина [7, 10–13] и со степенью выраженности атеросклероза [14]. В то же время, имеются данные о различном влиянии одних и тех же ВНП в разных популяциях на уровень адипонектина в крови и развитие СД [7, 12, 15–17].

Учитывая, что исследований ассоциации уровня адипонектина с атеросклерозом и СД по РФ не проводилось, а также отсутствие работ, где была бы показана связь уровня адипонектина крови с ВНП гена *ADIPOQ*, целью данной работы являлся поиск вариантов гена *ADIPOQ*, ассоциированных с уровнем адипонектина и развитием коронарного атеросклероза и его осложнений в российской популяции.

### Материал и методы

В исследование включались пациенты, которые были госпитализированы в ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России за период с 12.05.2011 по 03.06.2012гг и которым была проведена диагностическая коронароангиография (КАГ). Показаниями к КАГ являлись: положительная проба с физической нагрузкой, положительная стресс-эхокардиография, нарушения ритма сердца, наличие стенокардии напряжения, наличие патологических изменений на электрокардиограмме с невозможностью выполнять физические упражнения или высокий индекс Дюка. Критериями исключения были: перенесенное менее 6 месяцев назад острое клиническое осложнение атеросклероза; любое острое воспалительное заболевание; хроническая болезнь почек III и более стадии (скорость клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>); СД обоих типов в стадии декомпенсации (уровень гликированного гемоглобина  $>11\%$  или уровень глюкозы в течение суток  $\geq 11,0$  ммоль/л); фракция выброса левого желудочка  $<40\%$ ; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации. Более подробно включение пациентов, а также материалы и методы отбора пациентов рассмотрены в ранее опубликованных работах [18, 19].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

При включении в исследование измеряли рост и вес пациентов, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>). Массу тела измеряли с точностью до 0,1 кг, рост — с точностью до 0,5 см. При ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> диагностировали ожирение. АД измеряли на правой руке в положении пациента сидя после 5–10-минутного отдыха 2 раза через 5 мин, в анализ включали среднее двух измерений; частоту сердечных сокращений измеряли в течение 60 сек в положении пациента сидя после отдыха. Пробу с физической нагрузкой проводили на тредмиле на аппарате Schiller Cardiovit (Швейцария) пациентам с синусовым ритмом на электрокардиограмме по протоколу, разработанному в ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России. Показаниями

Таблица 1

## Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Общая группа (N=451)
Возраст, (лет)*	61,0 [55,0-69,0]
Мужчины, %	70,73
Вес, (кг)*	84,75 [75,00-95,00]
ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )*	28,73 [26,22-32,83]
Объем талии, (см)*	100 [94,00-106,00]
Курение, %	16,41
АГ, %	97,55
СД 2 типа, %	17,29
ОХ, (моль/л)*	4,8 [4,00-5,70]
ХС-ЛПОНП, (ммоль/л)*	0,71 [0,52-0,95]
ХС-ЛНП, (ммоль/л)*	2,96 [2,27-3,87]
ХС-ЛПВП, (ммоль/л)*	0,97 [0,84-1,14]
ТГ, (ммоль/л)*	1,58 [1,14-2,11]
Адипонектин, (мкг/мл <sup>10</sup> )*	7,89 [5,64-11,83]
СРБ, (мг/л)*	2,70 [1,20-5,80]
ЛП (а), (мг/дл)*	16,60 [7,45-44,35]
Количество пораженных магистральных артерий*	2,0 [1,0-3,0]
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка*	2,5 [1,0-4,0]
SYNTAX Score*	12,00 [5,00-22,00]
GENSINI Score*	34 [8-72]
ИБС, %	41,46
ПИКС, %	41,46
Нестаб, %	4,88
ЧКВ+стентирование, %	15,52
ИБС (ПИКС+нестаб+ЧКВ), %	50,33
Рестеноз после ЧКВ, %	6,87

**Примечание:** \* — данные представлены в виде медианы (25-75 перцентиль).

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ОХ — общий холестерин, ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, СРБ — С-реактивный белок, ЛП (а) — липопротеин (а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, нестаб — нестабильная стенокардия, ЧКВ — чрескожное вмешательство.

## Результаты

Всего в исследование был включен 451 пациент, доля мужчин и женщин составила 70,73% (n=319) и 29,27% (n=132), соответственно. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Примерно 98% пациентов имели артериальную гипертонию.

Изучаемые нами ВНП гена *ADIPOQ* были ассоциированы с плазменным уровнем адипонектина и выраженностью коронарного атеросклероза (табл. 2). Так, для rs182052 (G/A (-10066)) в группе пациентов с генотипами GA и AA уровень адипонектина был достоверно ниже, чем в группе пациентов с генотипом GG (7,67 [5,35-10,77] мкг/мл против 8,15 [6,10-12,64] мкг/мл, соответственно, (p=0,027)). Для rs266729 (C/G (-11365)) в группе пациентов с генотипами CC и CG

к проведению тредмил-теста служили рекомендации, составленные рабочей группой экспертов секции хронической ишемической болезни сердца Всероссийского научного общества кардиологов [20]. Всем пациентам была проведена КАГ по методике Judkins (1967г) с использованием, как правило, трансфеморального доступа в условиях рентгеноперационной на ангиографических установках “Philips Integris Allura” и “General Electric Innova 4100”. Для количественной оценки стенозов применяли компьютерную программу установки “General Electric Innova 4100”.

Определение биохимических параметров проводили в сыворотке или плазме крови, полученной стандартными методами из венозной крови, взятой после 12-часового голодания перед проведением КАГ. Уровень адипонектина определяли с помощью иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя: (BioVendor, Чехия). Геномную ДНК выделяли с помощью набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Германия). Концентрацию ДНК определяли на спектрофотометре Nano Photometer (IMPLEN, Германия). Для анализа были выбраны 4 ВНП (rs17300539, rs182052, rs266729, rs2241766), которые, как было показано ранее, оказывают влияние на уровень сывороточного адипонектина [7, 12, 13]. Генотипирование ВНП осуществляли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени на приборе Applied Biosystems, 7500 Real-Time PCR System (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием методики TaqMan. Генотипирование rs17300539, rs182052, rs266729 и rs2241766 осуществляли с помощью наборов фирмы СИНТОЛ (Россия) в соответствии с протоколом фирмы производителя. Аллели трех исследуемых ВНП (rs17300539 G/A (-11391); rs182052 (G/A (-10066)); rs266729(C/G (-11365)) с однонаправленным эффектом объединяли в единую шкалу генетического риска (ШГР) посредством суммирования по формуле:

Суммарный балл ШГР = N (количество) минорного аллеля (rs17300539)\*1 + N минорного аллеля (rs182052) + N минорного аллеля (rs266729)\*1. Таким образом, минимальное значение ШГР для изучаемой выборки составило 0 баллов, максимальное 6 баллов.

Соответствие частот генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга оценивали по критерию  $\chi^2$  с помощью программы Rodriguez [21]. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.6.0. Данные представлены медианой (M) и 25-75 квартилем распределения (Q 25-75). При сравнении групп по количественному признаку использовали критерий Манна-Уитни. При сравнении групп по качественному признаку использовался критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера (для бинарных признаков). Тестировали рецессивную и доминантную модель для каждого ВНП. Статистически достоверными считали различия при p<0,05.



Таблица 2

Ассоциация ВНП гена *ADIPOQ* с плазменным уровнем адипонектина и атеросклерозом

rs17300539 ( <i>ADIPOQ</i> )										
Показатель	GG+GA		AA		p-value	GG		GA+AA		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	449	61,0 [55,0-69,0]	2	51,0 [49,0-53,0]	0,077	388	61,0 [55,0-69,0]	63	63,0 [57,0-71,0]	0,158
Адипонектин	446	7,92 [5,63-11,83]	2	7,02 [6,26-7,78]	0,635	385	7,79 [5,54-11,48]	63	8,44 [6,60-12,31]	0,084
Syntax score	449	12,00 [5,00-22,00]	2	10,25 [4,00-16,50]	0,669	388	12,00 [5,00-21,75]	63	12,00 [4,00-24,00]	0,948
Gensini score	449	34,00 [8,00-70,00]	2	57,75 [32,00-83,50]	0,514	388	34,00 [8,00-71,00]	63	40,00 [3,00-77,00]	0,854
Количество пораженных магистральных артерий	449	2,0 [1,0-3,0]	2	1,50 [1,0-2,0]	0,714	388	2,0 [1,0-3,0]	63	2,0 [1,0-3,0]	0,726
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	448	2,50 [1,0-4,0]	2	2,0 [1,0-3,0]	0,677	387	3,0 [1,0-4,0]	63	2,0 [1,0-4,0]	0,711

rs182052 ( <i>ADIPOQ</i> )										
Показатель	GG+GA		AA		p-value	GG		GA+AA		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	377	61,0 [55,0-69,0]	74	62,0 [57,0-70,0]	0,168	180	61,0 [55,0-69,0]	271	62,0 [55,0-69,0]	0,667
Адипонектин	374	7,95 [5,79-12,06]	74	7,63 [5,01-10,53]	0,131	178	8,15 [6,10-12,64]	270	7,67 [5,35-10,77]	0,027
Syntax score	377	12,00 [5,00-21,50]	74	14,25 [8,00-23,50]	0,208	180	12,00 [4,00-20,75]	271	12,00 [5,00-23,00]	0,449
Gensini score	377	34,00 [7,00-70,00]	74	39,00 [17,00-80,00]	0,339	180	35,50 [5,50-72,00]	271	34,00 [9,00-70,00]	0,884
Количество пораженных магистральных артерий	377	2,0 [1,0-3,0]	74	2,0 [1,0-3,0]	0,747	180	2,0 [1,0-3,0]	271	2,0 [1,0-3,0]	0,419
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	376	2,0 [1,0-4,0]	74	3,0 [1,0-4,0]	0,798	179	2,0 [1,0-4,0]	271	3,0 [1,0-4,0]	0,736

rs2241766 ( <i>ADIPOQ</i> )										
Показатель	TT+TG		GG		p-value	TT		TG+GG		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	449	61,0 [55,0-69,0]	2	69,0 [64,0-74,0]	0,192	395	61,0 [55,0-69,0]	56	61,0 [56,0-66,0]	0,875
Адипонектин	446	7,89 [5,65-11,83]	2	7,61 [4,16-11,06]	0,638	392	7,80 [5,63-11,39]	56	8,18 [5,82-15,29]	0,220
Syntax score	449	12,00 [5,00-22,00]	2	33,25 [24,50-42,00]	0,061	395	12,00 [5,00-22,50]	56	10,00 [5,50-19,50]	0,298
Gensini score	449	34,00 [8,00-70,00]	2	137,00 [98,00-176,00]	0,036	395	35,00 [8,00-70,00]	56	34,00 [4,50-77,00]	0,899
Количество пораженных магистральных артерий	449	2,0 [1,0-3,0]	2	2,50 [2,0-3,0]	0,347	395	2,0 [1,0-3,0]	56	1,0 [1,0-2,0]	0,067
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	448	2,0 [1,0-4,0]	2	4,0 [3,0-5,0]	0,218	394	3,0 [1,0-4,0]	56	2,0 [1,0-3,0]	0,125

rs266729 ( <i>ADIPOQ</i> )										
Показатель	CC+CG		GG		p-value	CC		CG+GG		p-value
	N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1		N	медиана (25-75); n=0	N	медиана (25-75); n=1	
Возраст, (лет)	398	61,0 [55,0-69,0]	53	62,0 [55,0-70,0]	0,412	243	61,0 [55,0-70,0]	208	62,0 [56,0-67,0]	0,701
Адипонектин	395	7,95 [5,80-12,31]	53	6,77 [4,97-9,54]	0,037	241	7,95 [6,03-12,19]	207	7,87 [5,29-11,08]	0,162
Syntax score	398	12,00 [5,00-22,00]	53	13,00 [9,00-22,00]	0,494	243	11,00 [4,00-22,00]	208	13,00 [5,00-22,00]	0,386
Gensini score	398	35,00 [8,00-72,00]	53	32,00 [16,00-66,00]	0,875	243	35,00 [8,00-74,00]	208	34,00 [8,00-66,50]	0,890
Количество пораженных магистральных артерий	398	2,0 [1,0-3,0]	53	2,0 [1,0-3,0]	0,888	243	2,0 [1,0-3,0]	208	2,0 [1,0-3,0]	0,534
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка	397	2,0 [1,0-4,0]	53	3,0 [1,0-3,0]	0,583	242	2,0 [1,0-4,0]	208	3,0 [1,0-4,0]	0,817

Таблица 3

## Клиническая характеристика пациентов в зависимости от значений ШГР

Показатель	I группа пациентов Генетическая шкала (0-2) (N=186)	II группа пациентов Генетическая шкала (3-6) (N=265)	p-value
Мужчины, %	71,51	70,19	0,762
Возраст, (лет)*	61,0 [55,0-69,0]	62,0 [55,0-68,0]	0,727
Вес, (кг)*	83,00 [74,00-90,00]	86,00 [76,00-95,00]	0,153
ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )*	28,08 [25,71-32,64]	29,39 [26,50-33,09]	0,062
Объем талии, (см)*	98,00 [94,00-104,00]	101,00 [96,00-107,00]	0,068
Курение, %	12,37	19,24	0,201
АГ, %	98,39	96,98	0,248
СД 2 типа, %	11,83	21,13	0,010
ОХ, (моль/л)*	4,60 [3,90-5,50]	5,00 [4,00-5,90]	0,029
ХС-ЛПОНП, (ммоль/л)*	0,69 [0,50-0,89]	0,72 [0,54-0,98]	0,127
ХС-ЛНП, (ммоль/л)*	2,80 [2,22-3,69]	3,09 [2,31-4,06]	0,032
ХС-ЛПВП, (ммоль/л)*	0,97 [0,86-1,17]	0,97 [0,81-1,12]	0,316
ТГ, (ммоль/л)*	1,50 [1,09-1,95]	1,62 [1,18-2,20]	0,085
Адипонектин, (мкг/мл <sup>10</sup> )*	8,29 [6,17-12,63]	7,64 [5,34-10,61]	0,012
IL-6, (пг/мл)*	0,86 [0,26-2,82]	0,93 [0,21-2,70]	0,824
Эндотелин, (фмоль/мл)*	1,41 [0,79-2,75]	1,65 [0,94-3,04]	0,298
Инсулин, (мкЕд/мл)*	10,25 [7,15-13,95]	10,50 [7,50-15,00]	0,287
СРБ, (мг/л)*	3,15 [1,40-6,15]	2,55 [1,10-5,60]	0,204
ЛП (а), (мг/дл)*	16,35 [8,60-45,00]	16,95 [6,40-42,30]	0,307
Количество пораженных магистральных артерий*	2 [1-3]	2 [1-3]	0,396
Количество пораженных коронарных артерий, включая ветви 1-2 порядка*	2 [1-4]	3 [1-4]	0,747
SYNTAX Score*	11,50 [4,00-20,50]	12,00 [5,00-23,00]	0,311
GENSINI Score*	34,50 [6,00-72,00]	34,00 [9,00-70,00]	0,728
ИБС, %	40,86	41,89	0,828
ПИКС, %	40,86	41,89	0,828
Нестаб, %	2,15	6,79	0,024
ЧКВ+стентирование, %	14,51	16,23	0,622
ИБС (ПИКС+нестаб+ЧКВ), %	46,77	52,83	0,206
Рестеноз, %	8,60	5,66	0,225

**Примечание:** \* — данные представлены в виде медианы (25-75 перцентиль).

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ОХ — общий холестерин, ХС-ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ — триглицериды, СРБ — С-реактивный белок, ЛП (а) — липопротеин (а), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, нестаб — нестабильная стенокардия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

уровень адипонектина был достоверно выше, чем в группе пациентов с генотипом GG (7,95 [5,80-12,31] мкг/мл против 6,77 [4,97-9,54] мкг/мл, соответственно, (p=0,037)). Для ВНП rs 2241766 (A/G (+349)) значение Gensini score в группе пациентов с генотипом GG было достоверно выше, чем в группе пациентов с генотипами TT и TG (137 [98,00-176,00] против 34 [8,00-70,00], соответственно, (p=0,036)), однако генотип GG имели всего 2 пациента. Поэтому для исключения случайных находок в виду малого числа гомозигот, результаты генотипирования трех ВНП гена *ADIPOQ* были объединены в единую ШГР. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от значений ШГР показана в таблице 3. Все пациенты были

разделены на 2 группы по значению ШГР ( $\leq 2$  и  $> 2$ ). Группа со значениями  $\leq 2$  достоверно отличалась от группы со значениями  $> 2$ : по уровню адипонектина — 8,29 [6,17-12,63] мкг/мл против 7,64 [5,34-10,61] мкг/мл (p=0,012), общего холестерина — 4,60 [3,90-5,50] ммоль/л против 5,00 [4,00-5,90] ммоль/л (p=0,029), ХС-ЛНП — 2,80 [2,22-3,69] ммоль/л против 3,09 [2,31-4,06] ммоль/л (p=0,031), а также частоте СД 2 типа — 11,83% против 21,13% (p=0,01) и частоте развития нестабильной стенокардии — 2,15% против 6,79% (p=0,024), соответственно. Различий между группами по выраженности коронарного атеросклероза и показателям Syntax и Gensini score получено не было.

### Обсуждение

Выбранные нами для исследования ВНП rs17300539, rs182052, rs2241766 и rs266729 гена *ADIPOQ* ранее показали ассоциацию с плазменным уровнем адипонектина в различных популяциях [15–17]. В нашей работе мы также выявили ассоциацию двух ВНП: rs182052 и rs266729 с плазменным уровнем адипонектина, еще для одного ВНП rs17300539 имелась тенденция. Мы не выявили ассоциаций изучаемых ВНП с наличием и степенью выраженности коронарного атеросклероза. Только rs2241766 ассоциировался с показателем Gensini score в рецессивной модели, однако минорный генотип GG имели всего 2 пациента и полученные различия могут быть случайны и требуют подтверждения. Для повышения мощности исследования мы объединили два ВНП, показавших ассоциацию с плазменным уровнем адипонектина и ВНП rs17300539 для которого имелась тенденция к ассоциации в единую ШГР и впервые показали ее ассоциацию как с уровнем адипонектина, так и с наличием нестабильной стенокардии. Кроме того, ШГР была ассоциирована с наличием СД 2 типа, уровнем общего холестерина и холестерином липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП). Варианты гена *ADIPOQ* в ранее проведенных исследованиях показывали ассоциацию не только с плазменным уровнем адипонектина, но и с СД 2 типа и с ожирением [7, 12, 15–17]. В частности, в работе Hui S, et al. была показана протективная роль генотипа GA полиморфизма rs182052 при развитии СД 2 типа [16]. В исследовании Ramya K, et al. также была выявлена связь с гиперадипонектиемией для ряда минорных аллелей ВНП rs17300539, rs3774261, rs2241767 у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе и у пациентов без ожирения. Такая же связь наблюдалась у пациентов с ожирением для минорных аллелей для вышеперечисленных ВНП. Что касается ассоциации с СД, то из 8 вариантов четыре ВНП, а именно: +276 G/T (rs1501299), -4522 C/T (rs822393), -11365 C/G (rs266729) и +712 G/A (rs3774261) были значительно связаны с СД 2 типа в данной популяции. ВНП -3971 A/G (rs822396) и -11391 G/A (rs17300539) были связаны с СД 2 типа опосредованно через ожирение (ассоциация с СД потеряна после коррективки на ИМТ). Выявлена независимая ассоциация +276 G/T (rs1501299) и -3971 A/G (rs822396) ВНП с генерализованным ожирением и +349 A/G (rs2241767) с центральным ожирением [7]. В исследо-

вании Al Saleh A, et al. у белых европейцев были выявлены как низкие (rs1501299), так и высокие (rs182052) уровни сывороточного адипонектина после коррективки на возраст, ИМТ и пол. Было показано, что у гомозигот rs182052 с возрастом уровень сывороточного адипонектина повышается при диете, обогащенной высоко мононенасыщенными жирными кислотами и снижается при обезжиренной диете [13].

Muiya N, et al. установили корреляцию ряда ВНП 3'UTR области гена *ADIPOQ* с метаболическими факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями, тем самым показав важность этого локуса гена в патогенезе атеросклероза [14].

Таким образом, ряд проведенных ранее работ показывает наличие четкой ассоциативной связи между ВНП гена *ADIPOQ* с уровнем адипонектина, а также атеросклерозом и СД 2 типа в разнообразных популяциях при различных условиях.

В нашей же работе, проведенной на выборке пациентов из российской популяции, не удалось найти прямой связи отобранных ВНП с коронарным атеросклерозом, но, тем не менее, была подтверждена устойчивая связь ряда ВНП с СД 2 типа и уровнем плазменного адипонектина крови, а также выявлена корреляция ШГР с нестабильной стенокардией. Рассматривая связь ШГР с нестабильной стенокардией, обнаруженную в настоящей работе, и с выраженностью коронарного атеросклероза, мы можем сделать заключение, что, несмотря на отсутствие прямой связи, ШГР связана с атеросклерозом косвенно, посредством ассоциации последней с последствиями и исходами атеросклероза, которые проявились конкретно у данной выборки, и протекающими в виде нестабильной стенокардии. Требуется дальнейшее изучение данного вопроса с возможным расширением выборки пациентов и включения в исследование большего числа женщин.

### Заключение

Генетическая шкала на основе трех ВНП гена *ADIPOQ* определяет плазменный уровень адипонектина и риск наличия нестабильной стенокардии и СД, но не степень выраженности коронарного атеросклероза.

**Конфликт интересов.** Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-315-00272.

## Литература

1. Kumada M, Kihara K, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:85-9. doi:10.1161/01.ATV.0000048856.22331.50.
2. Hao G, Li W, Guo R, et al. Serum total Adiponectin level and the risk of cardiovascular disease in general population: a meta-analysis of 17 prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;228:29-35. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.018.
3. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: More than Just Another Fat Cell Hormone. *Diabetes Care.* 2003 Aug;26(8):2442-50. doi:10.2337/diacare.26.8.2442.
4. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(2):85-97. doi:10.1038/nri2921.
5. Meshkov AN, Sherbakova NV. Molecular genetic diagnosis of predisposition to the development of coronary heart disease: the current state of the problem. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):22-6. (In Russ.) Мешков А.Н., Щербакоева Н.В. Молекулярно-генетическая диагностика предрасположенности к развитию ишемической болезни сердца: современное состояние проблемы. *Consilium Medicum.* 2016;18(12):22-6.
6. Meshkov AN, Malyshev PP, Kuharchuk VV. Family hypercholesterolemia in Russia: genetic and phenotypic characteristics. *Ther. arch.* 2009;81(9):23-8. (In Russ.) Мешков А.Н., Малышев П.П., Кухарчук В.В. Семейная гиперхолестеринемия в России: генетическая и фенотипическая характеристика. *Терапевтический архив.* 2009;81(9):23-8.
7. Ramya K, Ayyappa KA, Ghosh S, et al. Genetic association of *ADIPOQ* gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene.* 2013 Dec 15;532(2):253-62. doi:10.1016/j.gene.2013.09.012.
8. Walter K, Min JL, Huang J, et al. The UK10K project identifies rare variants in health and disease. *Nature.* 2015;526(7571):82-90. doi:10.1038/nature14962.
9. Chepetova TV, Meshkov AN. Hypertriglyceridemia: etiology, pathogenesis, diagnosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2006;5(5):94-100. (In Russ.) Чепетова Т.В., Мешков А.Н. Гипертриглицеридемия: этиология, патогенез, диагностика. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(5):94-100.
10. Pei Y, Xu Y, Niu W. Causal relevance of circulating adiponectin with cancer: a meta-analysis implementing Mendelian randomization. *Tumor Biol.* 2015;36:585-94. doi:10.1007/s13277-014-2654-x.
11. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes.* 2015 February 15;6(1):151-66. doi:10.4239/wjd.v6.i1.151.
12. Mackevics V, Heid IM, Wagner SA, et al. The adiponectin gene is associated with adiponectin levels but not with characteristics of the insulin resistance syndrome in healthy Caucasians. *European Journal of Human Genetics.* 2006;14:349-56. doi:10.1038/sj.ejhg.5201552.
13. AlSaleh A, O'Dell SD, Frost GS, et al. Single nucleotide polymorphisms at the *ADIPOQ* gene locus interact with age and dietary intake of fat to determine serum adiponectin in subjects at risk of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:262-9. doi:10.3945/ajcn.111.014209.
14. Muiya N, Al-Najai M, Tahir AI, et al. The 3'-UTR of the adiponectin Q gene harbours susceptibility loci for atherosclerosis and its metabolic risk traits. *BMC Med Genet.* 2013;14:127. doi:10.1186/1471-2350-14-127.
15. Miraoui N, Ezzidi I, Turki A, et al. Single-nucleotide polymorphisms and haplotypes in the adiponectin gene contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in Tunisian Arabs. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Aug;97(2):290-7. doi:10.1016/j.diabres.2012.02.015.
16. Hui S, Ying L, Juan D, et al. Application of Back Propagation Artificial Neural Network on Genetic Variants in Adiponectin *ADIPOQ*, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$ , and Retinoid X Receptor- $\alpha$  Genes and Type 2 Diabetes Risk in a Chinese Han Population. *Diabetes Technol Ther.* 2012 Mar;14(3):293-300. doi:10.1089/dia.2011.0071.
17. Richardson DK, Schneider J, Fourcaudot MJ, et al. Association between variants in the genes for adiponectin and its receptors with insulin resistance syndrome (IRS)-related phenotypes in Mexican Americans. *Diabetologia.* 2006 Oct;49(10):2317-28. doi:10.1007/s00125-006-0384-3.
18. Gumanova NG, Metelskaya VA, GavriloVA NE, et al. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. *Biomarkers.* 2017;22(3-4):239-45. doi:10.1080/1354750X.2016.1201539.
19. GavriloVA NE, Metelskaya VA, Ozerova IN, et al. Features of the sub-fraction spectrum of apolipoprotein B-containing lipoproteins in patients with carotid and or coronary atherosclerosis. *Russ J Cardiol.* 2016;21(10):64-70. (In Russ.) Гаврилова Н.Е., Метельская В.А., Озерова И.Н., и др. Особенности субфракционного спектра аполипопротеин В-содержащих липопротеинов у больных с каротидным и/или коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал.* 2016;21(10):64-70. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-64-70.
20. Diagnostics and therapy of stable angina. Russian guidelines. 2<sup>nd</sup> revision. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2008;7(6), suppl. 4, p. 40. (In Russ.) Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. 2 пересмотр. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008;7(6), прил. 4, с. 40.
21. Rodriguez S, Gaunt TR, Day INM. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Biological Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):505-14. doi:10.1093/aje/kwn359.

## АССОЦИАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С ПРИЗНАКАМИ НЕСТАБИЛЬНОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ

Балацкий А. В.<sup>1</sup>, Самоходская Л. М.<sup>1</sup>, Бойцов С. А.<sup>2</sup>, Ткачук В. А.<sup>1,2</sup>

**Цель.** Провести анализ возможных ассоциаций полиморфизма генов урокиназной системы и матриксных металлопротеиназ с критериями нестабильности атеросклеротических поражений сонных артерий.

**Материал и методы.** Обследовано 50 пациентов с каротидным атеросклерозом (32 мужчины и 18 женщин). Критериями включения являлись стеноз сонной артерии 70% и более и перенесенная в связи с этим каротидная эндартерэктомия. Пациенты были подразделены на группы в зависимости от макроскопических признаков нестабильности атеросклеротических поражений и в зависимости от толщины фиброзной капсулы. Группы сравнивались по частотам однонуклеотидных полиморфизмов C(-1306)T (rs243865) гена *MMP2*, C(-1562)T (rs3918242) и A855G (Gln279Arg, rs17576) гена *MMP9*, Pro141Leu (C7240T, rs2227564) и C/T 3'-UTR (rs4065) гена *PLAU*, Lys220Arg (A659G, rs2302524) и T(-516)C (rs344781) гена *PLAUR*, (-675)4G/5G (rs1799768) гена *SERPINE1*.

**Результаты.** Однофакторный анализ показал ассоциацию вариантов 279Gln/Gln гена *MMP9* и 141Leu/Leu гена *PLAU* с развитием макроскопически стабильных бляшек. По данным многофакторного анализа только носительство генотипа 141Leu/Leu гена *PLAU* ассоциировано с развитием стабильных бляшек. Для группы носителей генотипов 141Pro/Leu и 141Leu/Leu отношение шансов составляет 0,22 (95% доверительный интервал 0,05-0,93). С развитием бляшек, имеющих толщину капсулы менее 65 мкм, по данным однофакторного анализа ассоциированы варианты 3'-UTR C/T гена *PLAU* и (-516)T/C гена *PLAUR*, а также нормальная масса тела. Наличие ожирения и носительство аллели (-516) C гена *PLAUR* являются протективными для развития бляшек с тонкой капсулой. У пациентов с отсутствием ожирения и генотипом (-516)T/T гена *PLAUR* отношение шансов выявления атеросклеротической бляшки с тонкой капсулой составляет 10,16 (95% доверительный интервал 2,57-40,16).

**Заключение.** В работе показана ассоциация полиморфизма генов урокиназной системы (урокиназного активатора плазминогена и его рецептора) с критериями нестабильности атеросклеротических поражений. Также продемонстрирована ассоциация ожирения с развитием более стабильных бляшек.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):32–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-32-38>

**Ключевые слова:** атеросклероз, нестабильная бляшка, урокиназный активатор плазминогена, матриксные металлопротеиназы, генетический полиморфизм.

**Конфликт интересов:** работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-24-00086) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем (соглашение РНФ № 14-50-00029), и оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития МГУ имени М. В. Ломоносова.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ НМИЦ Кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Балацкий А. В.\* — к.м.н., с.н.с. отдела лабораторной диагностики медицинского научно-образовательного центра, факультет фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6694-2231, Самоходская Л. М. — к.м.н., доцент, зав. отделом лабораторной диагностики медицинского научно-образовательного центра, ORCID: 0000-0001-6734-3989, Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Ткачук В. А. — д.б.н., профессор, акад. РАН, декан факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7492-747X.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
balatsky@fbm.msu.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГХС — гиперхолестеринемия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КЭАЭ — каротидная эндартерэктомия ММП — матриксная металлопротеиназа, НУО — нарушения углеводного обмена, ОШ — отношение шансов, ПЦР — полимеразная цепная реакция, *MMP2* — ген матриксной металлопротеиназы 2, *MMP9* — ген матриксной металлопротеиназы 9, *PLAU* — ген урокиназного активатора плазминогена, *PLAUR* — ген рецептора урокиназного активатора плазминогена, *SERPINE1* — ген ингибитора активатора плазминогена 1 типа, uPA — урокиназный активатор плазминогена, uPAR — рецептор урокиназного активатора плазминогена.

Рукопись получена 02.07.2018

Рецензия получена 05.07.2018

Принята к публикации 12.07.2018

## ASSOCIATION OF MOLECULAR GENETIC FACTORS WITH THE SIGNS OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES INSTABILITY

Balatsky A. V.<sup>1</sup>, Samokhodskaya L. M.<sup>1</sup>, Boytsov S. A.<sup>2</sup>, Tkachuk V. A.<sup>1,2</sup>

**Aim.** Analysis of possible associations of polymorphisms of the urokinase system and matrix metalloproteases genes with criteria of atherosclerotic plaques instability.

**Material and methods.** Totally, 50 patients were investigated, with carotid atherosclerosis (32 males and 18 females). Inclusion criteria were carotid stenosis  $\geq 70\%$  and carotid endarterectomy. Patients were selected to groups according to macroscopic signs of instability of the lesions and thickness of fibrous cap. The groups were compared by the rates of mononucleotide polymorphisms C(-1306)T (rs243865) gene *MMP2*, C(-1562)T (rs3918242) and A855G (Gln279Arg, rs17576) gene *MMP9*, Pro141Leu (C7240T, rs2227564) and C/T 3'-UTR (rs4065) gene *PLAU*, Lys220Arg (A659G, rs2302524) and T(-516)C (rs344781) gene *PLAUR*, (-675)4G/5G (rs1799768) gene *SERPINE1*.

**Results.** Monofactorial analysis showed the association of the variants 279Gln/Gln of gene *MMP9* and 141Leu/Leu gene *PLAU* with development of macroscopically stable plaques. By multifactorial analysis, only the carriage of genotype 141Leu/Leu

gene *PLAU* was associated with development of stable plaques. For the group of genotype carriers 141Pro/Leu and 141Leu/Leu odds ratio is 0,22 (95% confidence interval 0,05-0,93). With the development of plaques with capsule less than 65 mcm, by monofactorial analysis, the associated variants are 3'-UTR C/T gene *PLAU* and (-516)T/C gene *PLAUR*, and normal body mass. Presence of obesity and the carriage of allele (-516) C gene *PLAUR* are protective against the thin cap plaques development. In patients with absent obesity and genotype (-516)T/T gene *PLAUR* odds ratio for the thin cap plaque occurrence is 10,16 (95% confidence interval 2,57-40,16).

**Conclusion.** In the work, an association is shown of the polymorphism of urokinase system gene (urokinase plasminogen activator and receptor) with criteria of atherosclerotic lesion instability. Also, an association demonstrated of obesity with more stable plaques.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):32–38

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-32-38>



**Key words:** atherosclerosis, unstable plaque, urokinase plasminogen activator, matrix metalloproteases, genetic polymorphism.

**Conflicts of Interest:** supported by the grant from Russian Scientific Foundation (project № 14-24-00086) with human specimens collected and deposited in the framework of the program "Scientific foundations for national depository of life systems" (agreement of RSF № 14-50-00029), and equipment acquired by the Development program of Lomonosov MSU.

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Balatsky A. V. ORCID: 0000-0002-6694-2231, Samokhodskaya L. M. ORCID: 0000-0001-6734-3989, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Tkachuk V. A. ORCID: 0000-0002-7492-747X.

Бессимптомные нестабильные атеросклеротические поражения — частое и опасное явление. Нестабильная атеросклеротическая бляшка (АСБ) — это бляшка с высоким риском тромбоза в ближайшем периоде времени [1]. Её отличают следующие признаки:

1) истончённая соединительнотканная капсула — как правило, пороговым значением считают толщину 65 мкм [2];

2) большое некротическое атероматозное ядро;

3) позитивное ремоделирование сосуда [1];

4) неоваскуляризация бляшки [3].

На стабильность АСБ влияет, в частности, повышенная активность внеклеточных матриксных металлопротеиназ (ММП) [4], разрушающих фиброзную капсулу. Однако не менее важной представляется роль системы урокиназного активатора плазминогена (uPA). Протеолитический домен uPA расщепляет неактивный плазминоген, переводя его в плазмин. Плазмин, в свою очередь, не только расщепляет фибрин, но и активирует ряд латентных ММП [5]. Кроме того, на поверхности клеток существует специфический рецептор uPA (uPAR). Связывание uPA с uPAR активирует uPA и обеспечивает образование плазмينا в строго определенных участках клеточной поверхности (рис. 1). Существует также ингибитор uPA (PAI-1, кодируется геном *SERPINE1*).

В данной работе был проведен анализ возможных ассоциаций полиморфизма генов урокиназной системы и ММП (табл. 1) с критериями нестабильности АСБ сонных артерий.

### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В данное одномоментное исследование было включено 50 пациентов с атеросклерозом сонных артерий (32 мужчины и 18 женщин). Критериями включения являлись стенозирование сонной артерии более 70%, ставшее показанием к проведению каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ).

Разделение пациентов на группы производилось двумя способами в зависимости от макроскопических характеристик бляшки и толщины фиброзной капсулы.

Подгруппы в зависимости от макроскопических параметров:

1. Пациенты с атероматозными АСБ, соответствующими АСБ типа Va по классификации Американской ассоциации сердца (n=29).

2. Пациенты с фиброзными АСБ, соответствующими АСБ типа Vc по классификации Американской ассоциации сердца АСБ (n=21).

Подгруппы в зависимости от микроскопических параметров:

1. Пациенты с АСБ, имеющими толщину фиброзной капсулы <65 мкм (n=29).

2. Пациенты с АСБ, имеющими толщину фиброзной капсулы ≥65 мкм АСБ (n=21).

По историям болезни всех пациентов изучались жалобы и анамнез. Принималось во внимание наличие артериальной гипертензии (АГ) и курение. Также учитывались данные физикального, лабораторного и инструментального обследований.

АГ диагностировалась при наличии в анамнезе повышений уровня систолического артериального давления >140 мм рт.ст. или диастолического артериального давления >90 мм рт.ст. длительностью не менее 1 года. Ожирение определяли при индексе массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м<sup>2</sup>. Гиперхолестеринемией (ГХС) считалось повышение общего холестерина ≥5,3 ммоль/л. Нарушениями углеводного обмена (НУО) считали нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет 2 типа.

После операций КЭАЭ полученные фрагменты сонных артерий вскрывались, после чего обнаружен-

**Таблица 1**  
**Исследуемые полиморфные маркеры**

Группа генов	Ген	Полиморфизм
Гены матриксных металлопротеиназ	<i>MMP2</i>	C(-1306)T (rs243865)
	<i>MMP9</i>	C(-1562)T (rs3918242)
		A855G (Gln279Arg, rs17576)
Гены урокиназной системы	<i>PLAU</i>	Pro141Leu (C7240T, rs2227564)
		3'-UTR C/T (rs4065)
	<i>PLAUR</i>	Lys220Arg (A659G, rs2302524)
		T(-516)C (rs344781)
	<i>SERPINE1</i>	(-675)4G/5G (rs1799768)

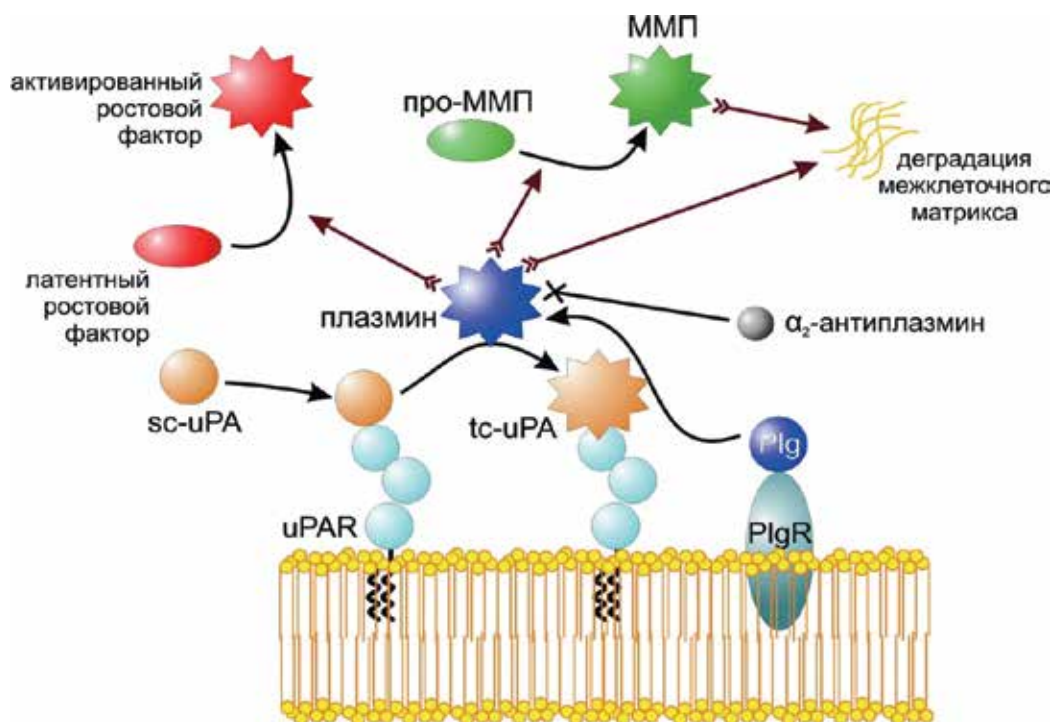


Рис. 1. Система uPA и деградация внеклеточного матрикса.

Сокращения: sc-uPA — одноцепочечная uPA, tc-uPA — двуцепочечная uPA, Plg — плазминоген, PlgR — рецептор плазминогена.

ные АСБ оценивались разделялись согласно классификации Американской ассоциации сердца [6]. Фрагменты, содержащие АСБ, замораживались в среде TissueTek, после чего изготавливались срезы толщиной 10 мкм. Толщина фиброзной капсулы оценивалась при микроскопии после окраски масляным красным "О".

ДНК выделялась из венозной крови при помощи набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN). Для определения вариантов C(-1306)T (rs243865) гена *MMP2*, C(-1562)T (rs3918242) и A855G (Gln279Arg, rs17576) гена *MMP9*, Pro141Leu (C7240T, rs2227564) гена *PLAU* и Lys220Arg (A659G, rs2302524) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) использовались готовые наборы производства "ДНК-технология" (Россия). Определение вариантов C/T 3'-UTR (rs4065) гена *PLAU* и T(-516)C (rs344781) гена *PLAUR* проводилось посредством ПЦР с детекцией в реальном времени, применялись гидролизующие зонды TaqMan. Для определения полиморфизма (-675)4G/5G (rs1799768) гена *SERPINE1* применялась аллель-специфичная ПЦР с раздельной амплификацией каждой аллели.

Статистическая обработка осуществлялась при помощи пакета программ Statistica 8.0. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Соответствие распределения нормальному проверялось при помощи критерия Шапиро-Уилка. В настоящей работе нормально распределённые данные не встречались. Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

Для сравнения выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни. Гипотезы об ассоциации между качественными признаками в таблицах сопряженности 2x2 и 2x3 проверялись при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса, а также с использованием двустороннего точного теста Фишера при невозможности использования критерия  $\chi^2$ .

Обработка данных также проводилась при помощи веб-программы SNP Stats. С помощью данной программы проведён анализ ассоциаций генотипов с необходимыми показателями на основе линейной или логистической регрессии [7]. Информационный критерий Акаике (ИКА) использовали для определения модели наследования, наиболее соответствующей полученным результатам (кодоминантная, доминантная, рецессивная, сверхдоминантная или лог-аддитивная). Предпочтение отдавалось моделям с наименьшими значениями ИКА, указывающими на хорошее соответствие данным при использовании меньшего числа параметров.

Для многофакторного анализа применялась модель многофакторной логистической регрессии.

## Результаты

Как было указано выше, разделение пациентов на группы производилось в зависимости от макроскопических характеристик бляшки и толщины фиброзной капсулы. В таблицах 2 и 3 приведена клиническая характеристика обследованных групп.

Таблица 2

Характеристика пациентов, перенесших КЭАЭ, по группам в зависимости от макроскопических параметров АСБ

Показатель	Макроскопически нестабильная АСБ (n=29)	Макроскопически стабильная АСБ (n=21)	p
Возраст начала заболевания, лет	69,0 (60,0; 72,0)	71,0 (60,0; 73,0)	0,03
Мужской пол, %	62,1 (n=18)	66,7% (n=14)	0,97
Курение, %	34,5 (n=10)	47,6 (n=10)	0,52
Ожирение, %	41,4 (n=12)	38,1 (n=8)	0,95
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (26,6; 31,7)	30,2 (27,1; 34,9)	0,89
АГ, %	93,1 (n=27)	100,0 (n=21)	0,62
ГХС, %	27,6 (n=8)	19,1 (n=4)	0,72
НУО, %	37,9 (n=11)	9,52% (n=2)	0,05

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ИМТ — индекс массы тела, НУО — нарушения углеводного обмена.

Таблица 3

Характеристика пациентов, перенесших КЭАЭ, по группам в зависимости от толщины капсулы АСБ

Показатель	Капсула АСБ <65 мкм (n=21)	Капсула АСБ ≥65 мкм (n=29)	p
Возраст начала заболевания, лет	71,0 (65,0; 74,0)	71,0 (60,0; 73,0)	0,50
Мужской пол, %	71,4% (n=15)	58,6% (n=17)	0,53
Курение, %	52,4 (n=11)	31,0 (n=9)	0,22
Ожирение, %	19,1 (n=4)	55,2 (n=16)	0,02
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,3 (26,4; 29,3)	30,2 (27,1; 34,9)	0,03
АГ, %	90,5 (n=19)	100,0 (n=29)	0,33
ГХС, %	33,3 (n=7)	17,2 (n=5)	0,33
НУО, %	23,8 (n=5)	27,6 (n=8)	0,98

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ГХС — гиперхолестеринемия, ИМТ — индекс массы тела, НУО — нарушения углеводного обмена.

При разделении пациентов в зависимости от макроскопических параметров АСБ возраст лиц с фиброзными бляшками был больше. Очевидно, это связано с тем, что плотные фиброзные АСБ развиваются медленнее и такие пациенты переносят оперативное вмешательство на каротидных артериях позже. Тем не менее, возраст не был ассоциирован с толщиной капсулы АСБ, при этом толщина капсулы была ассоциирована с ожирением. Нестабильные бляшки с толщиной капсулы <65 мкм обнаруживались у 20,0% пациентов с ожирением и у 56,7% — при отсутствии ожирения: отношение шансов (ОШ) = 0,19 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,05-0,73). При наличии ожирения медиана значения толщины фиброзной капсулы составила 166,2 (76,3; 390,7) мкм, тогда как у пациентов с нормальной массой тела медиана составила 60,5 (40,0; 241,9) мкм. Разница медиан значений толщины фиброзной капсулы АСБ была на уровне тенденции (p=0,06).

В таблицах 4 и 5 приведены результаты однофакторного анализа ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов с признаками нестабильности атеросклеротических поражений — макроскопической характеристикой (табл. 4) и толщиной капсулы бляшки (табл. 5). Для каждого однонуклеотидного полиморфизма приведены данные по кодоминантной модели наследования, а также по модели, имею-

щей наименьшее значение информационного критерия Акаике. Расчёты выполнены с учётом поправки на пол, возраст, уровень общего холестерина плазмы крови, курение, наличие ожирения, АГ и НУО.

Представленные результаты демонстрируют, что с развитием макроскопически стабильных АСБ ассоциировано носительство вариантов 279Gln/Gln гена *MMP9* и 141Leu/Leu гена *PLAU*. Многофакторный анализ (табл. 6) показывает, что только генотип 141Leu/Leu гена *PLAU* ассоциирован с развитием стабильных поражений. По всей видимости, имеет значение и гетерозиготное носительство аллели 141Leu, поскольку для лог-аддитивной модели  $p=0,0032$ , а для группы носителей генотипов 141Pro/Leu и 141Leu/Leu ОШ составляет 0,22 (95% ДИ 0,05-0,93).

Тонкая фиброзная капсула (менее 65 мкм), как демонстрирует однофакторный анализ, ассоциирована с генотипами 3'-UTR C/T *PLAU* и (-516)T/C *PLAUR*. Кроме того, в многофакторном анализе (табл. 7) учитывалось наличие ожирения. Полиморфизм гена *PLAU* оказался незначимым, в то время как ожирение и вариант гена *PLAUR* сохранили ассоциацию с наличием истончённой капсулы АСБ. Таким образом, наличие у пациента ожирения и аллели (-516) C гена *PLAUR* являются факторами, препятствующими развитию поражения с тонкой капсулой.

Таблица 4

## Ассоциация полиморфных генетических маркеров с макроскопическими параметрами АСБ

Модель	Генотип	Макроскопич, стабильная АСБ, % (n)	Макроскопич, нестабильная АСБ, % (n)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
C(-1306)T (rs243865) MMP2						
КД	C/C	15 (71,4%)	14 (48,3%)	1,00	0,23	69,1
	C/T	6 (28,6%)	14 (48,3%)	3,28 (0,78-13,80)		
	T/T	0 (0%)	1 (3,5%)	NA (0,00-NA)		
Д	C/C	15 (71,4%)	14 (48,3%)	1,00	0,091	67,2
	C/T-T/T	6 (28,6%)	15 (51,7%)	3,32 (0,79-13,91)		
C(-1562)T (rs3918242) MMP9						
-	C/C	16 (76,2%)	22 (75,9%)	1,00	0,81	70
	C/T	5 (23,8%)	7 (24,1%)	1,20 (0,27-5,47)		
T(-516)C (rs344781) PLAUR						
КД	T/T	12 (57,1%)	16 (55,2%)	1,00	0,41	70,3
	T/C	6 (28,6%)	12 (41,4%)	1,75 (0,42-7,25)		
	C/C	3 (14,3%)	1 (3,5%)	0,28 (0,02-5,20)		
Р	T/T-T/C	18 (85,7%)	28 (96,5%)	1,00	0,28	68,9
	C/C	3 (14,3%)	1 (3,5%)	0,23 (0,01-4,01)		
C/T 3'-UTR (rs4065) PLAU						
КД	T/T	5 (23,8%)	11 (37,9%)	1,00	0,43	70,4
	C/T	9 (42,9%)	10 (34,5%)	0,41 (0,08-2,14)		
	C/C	7 (33,3%)	8 (27,6%)	1,09 (0,16-7,35)		
СД	T/T-C/C	12 (57,1%)	19 (65,5%)	1,00	0,2	68,4
	C/T	9 (42,9%)	10 (34,5%)	0,40 (0,09-1,68)		
Pro141Leu (C7240T, rs2227564) PLAU						
КД	Pro/Pro	8 (38,1%)	21 (72,4%)	1,00	0,003	60,4
	Pro/Leu	6 (28,6%)	7 (24,1%)	0,57 (0,11-3,00)		
	Leu/Leu	7 (33,3%)	1 (3,5%)	0,01 (0,00-0,37)		
Р	Pro/Pro-Pro/Leu	14 (66,7%)	28 (96,5%)	1,00	0,0008	58,9
	Leu/Leu	7 (33,3%)	1 (3,5%)	0,01 (0,00-0,42)		
(-675)4G/5G (rs1799768) SERPINE1						
КД	4G/4G	5 (23,8%)	12 (41,4%)	1,00	0,26	69,3
	4G/5G	12 (57,1%)	13 (44,8%)	0,33 (0,07-1,58)		
	5G/5G	4 (19,1%)	4 (13,8%)	1,19 (0,12-11,82)		
СД	4G/4G-5G/5G	9 (42,9%)	16 (55,2%)	1,00	0,1	67,4
	4G/5G	12 (57,1%)	13 (44,8%)	0,32 (0,08-1,32)		
A855G (Gln279Arg, rs17576) MMP9						
КД	Gln/Gln	12 (57,1%)	9 (31%)	1,00	0,047	66
	Gln/Arg	8 (38,1%)	16 (55,2%)	4,40 (0,87-22,14)		
	Arg/Arg	1 (4,8%)	4 (13,8%)	17,78 (0,93-339,64)		
Д	Gln/Gln	12 (57,1%)	9 (31%)	1,00	0,025	65
	Gln/Arg-Arg/Arg	9 (42,9%)	20 (69%)	5,45 (1,14-26,12)		
	Gln/Arg	8 (38,1%)	16 (55,2%)	2,30 (0,56-9,38)		
Л-А	---	---	---	4,30 (1,21-15,27)	0,014	64
Lys220Arg (A659G, rs2302524) PLAUR						
-	Lys/Lys	16 (76,2%)	21 (72,4%)	1,00	0,73	69,9
	Lys/Arg	7 (24,1%)	6 (28,6%)	1,81 (0,33-9,82)		

**Примечание:** обозначение моделей наследования: КД — кодоминантная, Д — доминантная, Р — рецессивная, СД — сверхдоминантная, Л-А — лог-аддитивная. NA — расчёт невозможен.

У пациентов с отсутствием ожирения и генотипом (-516)T/T *PLAUR* ОШ выявления бляшки с истончённой фиброзной капсулой составляет 10,16 (95% ДИ 2,57-40,16).

## Обсуждение

В настоящей работе пациенты, перенесшие КЭАЭ, подразделялись на две группы. Фиброзные плотные бляшки (поражения типа Vc) считались макроскопи-

Таблица 5

## Ассоциация полиморфных генетических маркеров с толщиной капсулы АСБ

Модель	Генотип	Капсула АСБ ≥65 мкм, % (n) (n=29)	Капсула АСБ <65 мкм, % (n) (n=21)	ОШ (95% ДИ)	p	ИКА
C(-1306)T (rs243865) MMP2						
КД	C/C	16 (55,2%)	13 (61,9%)	1,00	0,68	72,6
	C/T	12 (41,4%)	8 (38,1%)	0,57 (0,14-2,31)		
	T/T	1 (3,5%)	0 (0%)	0,00 (0,00-NA)		
Л-А	---	---	---	0,56 (0,14-2,20)	0,4	70,6
C(-1562)T (rs3918242) MMP9						
-	C/C	21 (72,4%)	17 (81%)	1,00	0,14	69,1
	C/T	8 (27,6%)	4 (19,1%)	0,28 (0,05-1,62)		
T(-516)C (rs344781) PLAUR						
КД	T/T	13 (44,8%)	15 (71,4%)	1,00	0,09	68,6
	T/C	14 (48,3%)	4 (19,1%)	0,21 (0,04-1,03)		
	C/C	2 (6,9%)	2 (9,5%)	1,70 (0,13-21,68)		
СД	T/T-C/C	15 (51,7%)	17 (81%)	1,00	0,031	66,7
	T/C	14 (48,3%)	4 (19,1%)	0,20 (0,04-0,95)		
C/T 3'-UTR (rs4065) PLAU						
КД	T/T	10 (34,5%)	6 (28,6%)	1,00	0,06	67,8
	C/T	8 (27,6%)	11 (52,4%)	3,66 (0,62-21,60)		
	C/C	11 (37,9%)	4 (19,1%)	0,41 (0,05-3,68)		
СД	T/T-C/C	21 (72,4%)	10 (47,6%)	1,00	0,026	66,4
	C/T	8 (27,6%)	11 (52,4%)	5,26 (1,10-25,15)		
Pro141Leu (C7240T, rs2227564) PLAU						
КД	Pro/Pro	16 (55,2%)	13 (61,9%)	1,00	0,8	72,9
	Pro/Leu	8 (27,6%)	5 (23,8%)	1,27 (0,25-6,38)		
	Leu/Leu	5 (17,2%)	3 (14,3%)	2,00 (0,25-16,09)		
Л-А	---	---	---	1,38 (0,52-3,71)	0,52	70,9
(-675)4G/5G (rs1799768) SERPINE1						
КД	4G/4G	9 (31%)	8 (38,1%)	1,00	0,5	72
	4G/5G	16 (55,2%)	9 (42,9%)	0,38 (0,08-1,95)		
	5G/5G	4 (13,8%)	4 (19,1%)	0,60 (0,06-6,32)		
Д	4G/4G	9 (31%)	8 (38,1%)	1,00	0,27	70,1
	4G/5G-5G/5G	20 (69%)	13 (61,9%)	0,42 (0,09-2,01)		
A855G (Gln279Arg, rs17576) MMP9						
КД	Gln/Gln	10 (34,5%)	11 (52,4%)	1,00	0,22	70,4
	Gln/Arg	16 (55,2%)	8 (38,1%)	0,25 (0,05-1,33)		
	Arg/Arg	3 (10,3%)	2 (9,5%)	0,34 (0,03-3,57)		
Д	Gln/Gln	10 (34,5%)	11 (52,4%)	1,00	0,087	68,4
	Gln/Arg-Arg/Arg	19 (65,5%)	10 (47,6%)	0,26 (0,05-1,32)		
Lys220Arg (A659G, rs2302524) PLAUR						
-	Lys/Lys	22 (75,9%)	15 (71,4%)	1,00	0,49	70,9
	Lys/Arg	7 (24,1%)	6 (28,6%)	1,81 (0,33-9,82)		

Примечание: обозначение моделей наследования: КД — кодоминантная, Д — доминантная, Р — рецессивная, СД — сверхдоминантная, Л-А — лог-аддитивная.

Таблица 6

**Многофакторный анализ ассоциации  
полиморфных генетических маркеров  
с макроскопическими параметрами АСБ**

Фактор	p для статистики Вальда	ОШ (95% ДИ)	p для модели логистической регрессии
<i>PLAU</i> 141Leu/Leu	0,041	0,09 (0,01-0,97)	0,01
<i>MMP9</i> 279Gln/Gln	0,414	0,58 (0,15-2,21)	

Таблица 7

**Многофакторный анализ ассоциации  
различных факторов с толщиной капсулы АСБ**

Фактор	p для статистики Вальда	ОШ (95% ДИ)	p для модели логистической регрессии
<i>PLAU</i> 3'-UTR C/T	0,08	3,56 (0,83-15,25)	<0,001
<i>PLAUR</i> (-516)T/C	0,014	0,14 (0,03-0,70)	
Наличие ожирения	0,005	0,11 (0,02-0,54)	



чески стабильными, а фиброатеромы (поражения типа Va) — макроскопически нестабильными.

Многофакторный анализ выявил только один молекулярно-генетический фактор, ассоциированный с макроскопическими характеристиками бляшки — однонуклеотидный полиморфизм Pro141Leu (C7240T, rs2227564) гена *PLAU*. Генотип 141LL существенно реже (в 11,1 раз, ОШ=0,09) обнаруживается при наличии фиброатеромы.

Таким образом, впервые была показана ассоциация полиморфизма Pro141Leu гена *PLAU* с типом развивающихся АСБ. Данных о взаимосвязи данного полиморфизма с заболеваниями сердечно-сосудистой системы крайне мало. При изучении литературы была найдена только одна статья, авторы которой продемонстрировали отсутствие ассоциации данного маркера с развитием инфаркта миокарда [8]. Полученные в нашей работе данные, тем не менее, позволяют говорить о существенной роли урокиназы в процессах развития АСБ. Аминокислотная замена в uPA приводит к увеличению гидрофобности кринг-домена, что снижает сродство uPA к фибрину и, возможно, прочим белкам внеклеточного матрикса [9]. Возможно, изменение аффинности uPA к матриксу бляшки приводит к меньшей его деградации в результате протеолиза и формированию бляшек, имеющих большую плотность и содержащих большее количество соединительной ткани.

С толщиной капсулы бляшки были ассоциированы полиморфизмы 3'-UTR C/T *PLAU* и (-516)T/C *PLAUR*; многофакторный анализ показал значимость только последнего. Эти данные хорошо соотносятся с результатами, показывающими повышение уровня uPAR в разорвавшихся АСБ, а также ассоциацию увеличения количества uPAR с содержанием в АСБ липидов, макрофагов и других воспалительных элементов [10, 11]. Кроме того, было продемонстрировано, что мутантный промотор гена *PLAUR* в 6 раз увеличивает экспрессию репортера (люциферазы) в линейных клетках [12]. Таким образом, полимор-

физм промотора гена *PLAUR* может приводить к повышению уровня uPAR в АСБ, что, в свою очередь, усиливает миграцию макрофагов и протеолиз внутри бляшки, дестабилизируя её.

Из данных литературы следует, что наибольшим эффектом должен обладать генотип (-516)TT *PLAUR*. Несмотря на то, что при однофакторном анализе различия между группами по частотам генотипа (-516)TT не были статистически значимыми, при включении в анализ фактора ожирения генотип (-516)TT демонстрировал сильную ассоциацию с истончением капсулы (ОШ = 10,16 при отсутствии ожирения). Генотип (-516)CC встречался редко (4 пациента в обеих группах), что не дало возможности показать его протективную роль.

Результаты генетического анализа позволяют предположить, что для дестабилизации АСБ система uPA играет существенную роль.

### Заключение

В работе показана ассоциация полиморфизма генов урокиназной системы (урокиназного активатора плазминогена и его рецептора) с критериями нестабильности атеросклеротических бляшек. Неожиданным результатом является обнаружение протективной роли ожирения, что требует дальнейших исследований.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 14-24-00086) с использованием биоматериала человека, собранного и сохраняемого в рамках научной программы Научные основы создания национального банка-депозитария живых систем (соглашение РНФ № 14-50-00029), и оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития МГУ имени М. В. Ломоносова.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарности Дарье Павловне Ивановой и Данияру Таалайбековичу Дыйканову.

### Литература

1. Schaar JA, Muller JE, Falk E, et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *European heart journal*. 2004 Jun;25(12):1077-82. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.002.
2. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000 May;20(5):1262-75. doi:10.1161/01.ATV.20.5.1262.
3. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Current opinion in cardiology*. 2001 Sep;16(5):285-92.
4. Yla-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, et al. Stabilization of atherosclerotic plaques: an update. *European heart journal*. 2013 Nov;34(42):3251-8. doi:10.1093/eurheartj/ehh301.
5. Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost*. 2001 Jul;86(1):324-33. doi:10.1055/s-0037-1616230.
6. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74. doi:10.1161/01.CIR.92.5.1355.
7. Sole X, Guino E, Valls J, et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinformatics*. 2006 Aug 1;22(15):1928-9. doi:10.1093/bioinformatics/btl268.
8. Xu J, Li W, Bao X, et al. Association of putative functional variants in the *PLAU* gene and the *PLAUR* gene with myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010 Oct;119(8):353-9. doi:10.1042/CS20100151.
9. Yoshimoto M, Ushiyama Y, Sakai M, et al. Characterization of single chain urokinase-type plasminogen activator with a novel amino-acid substitution in the kringle structure. *Biochimica et biophysica acta*. 1996 Mar 7;1293(1):83-9. doi:10.1016/0167-4838(95)00228-6.
10. Edsfieldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human atherosclerotic plaque. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Dec;43(12):3305-12. doi:10.1161/STROKEAHA.112.664094.
11. Svensson PA, Olson FJ, Hagg DA, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor is associated with macrophages and plaque rupture in symptomatic carotid atherosclerosis. *Int J Mol Med*. 2008 Oct;22(4):459-64. doi:10.3892/ijmm.00000043.
12. Campbell DB, Li C, Sutcliffe JS, et al. Genetic evidence implicating multiple genes in the MET receptor tyrosine kinase pathway in autism spectrum disorder. *Autism research: official journal of the International Society for Autism Research*. 2008 Jun;1(3):159-68. doi:10.1002/aur.27.

## ВЛИЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА УРОВЕНЬ ОКИСЛИТЕЛЬНО МОДИФИЦИРОВАННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ

Ланкин В. З., Тихазе А. К., Коновалова Г. Г.

**Цель.** Изучить влияние терапии больных ишемической болезнью сердца (ИБС) статинами или ингибитором PCSK9 на уровень окислительно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) плазмы крови и активность эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px).

**Материал и методы.** В исследование были включены больные ИБС (9-10 мужчин в группу), которым в течение 6 мес. проводили терапию с включением статинов — 40 мг/сут. правастатина (группа 1) или 0,4 мг/сут. цериастатина (группа 2), а также терапию с включением ингибитора PCSK9 — 420 мг/мес. эволюкумаба (группа 3) в течение 1 года. Уровень липогидропероксидов в ЛНП (LOOH-ЛНП) измеряли в группах 1 и 2 при помощи модифицированного метода с использованием реагента Fe-ксиленолоранж; содержание окислительно модифицированных ЛНП (ок-ЛНП) в группе 3 — при помощи иммунохимического метода (тест-наборы Mercodia, Швеция). Активность GSH-Px во всех группах определяли при помощи модифицированного метода в сопряженной глутатионредуктазной системе с использованием гидропероксида трет-бутила в качестве субстрата.

**Результаты.** Одновременно со снижением уровня холестерина в ЛНП (ХС-ЛНП) в группах 1 и 2 значительно увеличивался (в группе 2 — в 6-7 раз через 3-6 мес. терапии) уровень LOOH-ЛНП. В группе 2 отмечено резкое падение активности GSH-Px, начиная с 3-го мес. терапии. В группе 3 на фоне снижения концентрации ХС-ЛНП обнаружено существенное снижение уровня ок-ЛНП при отсутствии изменений активности GSH-Px.

**Заключение.** Статины, эффективно снижая уровень ХС-ЛНП одновременно индуцируют окислительную модификацию ЛНП и снижают активность GSH-Px. Ингибитор PCSK9 не только эффективно снижает уровень ХС-ЛНП, но и содержание ок-ЛНП, не вызывая снижения активности GSH-Px.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):39–44  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-39-44>

**Ключевые слова:** липогидропероксиды, окислительно модифицированные ЛНП, глутатионпероксидаза, статины, ингибитор PCSK9.

**Конфликт интересов:** работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 14-1500245 П Российского научного фонда.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ланкин В. З.\* — д.б.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0002-8018-0296, Тихазе А. К. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0003-3870-9923, Коновалова Г. Г. — к.б.н., с.н.с. отдела биохимии свободнорадикальных процессов, ORCID: 0000-0002-0172-9472.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lankin941@mail.ru

GSH-Px — эритроцитарная Se-содержащая глутатионпероксидаза, LOOH-ЛНП — липогидропероксиды в изолированных липопротеидах низкой плотности, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АПФ/АРА — ангиотензинпревращающий фермент/антагонист рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, МДА — малоновый диальдегид, ок-ЛНП — окислительно модифицированные липопротеиды низкой плотности, ХС — холестерин, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 20.06.2018

Рецензия получена 25.06.2018

Принята к публикации 03.07.2018

## THE INFLUENCE OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY ON THE LEVEL OF MODIFIED LOW DENSITY LIPOPROTEIDES

Lankin V. Z., Tikhaze A. K., Konvalova G. G.

**Aim.** To assess the influence of coronary heart disease patients (CHD) therapy with statins or PCSK9 inhibitors influence on the level of oxidatively modified low density lipoproteides (LDL) and activity of erythrocyte Se-glutathione peroxidase (GSH-Px).

**Material and methods.** To the study, CHD patients were included (9-10 males per group), who during 6 months were undergoing statin therapy — 40 mg per day of pravastatin (group 1) or 0,4 mg per day of cerivastatin (group 2), as the therapy with PCSK9 inhibitor — 420 mg per month evolocumab (group 3) during 1 year. The level of lipohydroperoxide in LDL (LOOH-LDL) was measured in the groups 1 and 2 with the modified method and usage of Fe-xilenolorange; content of oxidized LDL (oxLDL) in the group 3 — with immune chemistry method (assays Mercodia, Sweden). Activeness of GSH-Px in all groups was assessed with the modified methods bound with glutathione reductase system and tret-buthyl hydroperoxide as a substrate.

**Results.** Simultaneously with the decrease of LDL cholesterol in the groups 1 and 2 there was significant increase (in the group 2 — 6-7 times in 3-6 months of therapy) of the level of LOOH-LDL. In the group 2 there was marked significant decrease of GSH-Px activity beginning from the month 3. In the group 3, with decreased LDL cholesterol there was significant decline in oxLDL with changed activity of GSH-Px.

**Conclusion.** Statins, effectively decreasing the level of LDL cholesterol, simultaneously induce the oxidation of LDL and decrease the activity of GSH-Px. Inhibitor PCSK9 not only does effectively decrease the level of LDL cholesterol, but also the content of oxLDL, not leading to decreased GSH-Px activity.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):39–44

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-39-44>

**Key words:** lipohydroperoxides, oxidatively modified LDL, glutathione peroxidase, statins, PCSK9 inhibitor.

**Conflicts of Interest:** supported by Russian Scientific Foundation, grant № 14-1500245.

National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Lankin V. Z. ORCID: 0000-0002-8018-0296, Tikhaze A. K. ORCID: 0000-0003-3870-9923, Konvalova G. G. ORCID: 0000-0002-0172-9472.

Использование гиполипидемических лекарственных средств является одним из основных принципов медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и атеросклероза. В качестве холестерин-снижающих препаратов, в частности, активно используют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), которые подавляют синтез холестерина (ХС) на раннем этапе — на стадии образования мевалоновой кислоты [1-3]. Тем не менее, ингибирование биосинтеза ХС лекарственными препаратами этого класса одновременно приводит к подавлению синтеза изопrenoидов и селенопротеидов (рис. 1), что, соответственно, должно вызывать снижение образования двух важнейших компонентов природной антиоксидантной системы — коэнзима  $Q_{10}$  и Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) [2-3]. Следует отметить, что при терапии статинами у ряда больных наблюдаются характерные побочные явления, такие как миалгии, миопатии и, в тяжелых случаях, рабдомиолиз и почечная недостаточность [2-3], которые объяснимы возникновением дефицита коэнзима  $Q_{10}$  — промежуточного переносчика электронов в митохондриальной дыхательной цепи мышечных клеток. Действительно, снижение содержания коэнзима  $Q_{10}$  в липопротеидах низкой плотности (ЛНП) при терапии статинами неоднократно подтверждено экспериментально [2-3], причем нами было обнаружено, что при действии статинов имеет место существенное снижение уровня макроэргических фосфатов (АТФ и креатинфосфата) в кардиомиоцитах экспериментальных животных [3], которое может быть сопряжено с развитием дефицита коэнзима  $Q_{10}$  в сердечной мышце. Известно, что предатеросклеротическое поражение (липоидоз) в интима возникает при неконтролируемом захвате циркули-

рующих в кровяном русле холестерин-содержащих ЛНП клетками стенки сосудов, в результате чего образуются обогащенные липидами так называемые “пенистые клетки” [1-2]. Полиеновые фосфолипиды наружного слоя частиц ЛНП способны к свободно-радикальному окислению, поскольку в кровотоке имеется большое количество индукторов их окисления, таких как кислород, ионы железа и гемопротейиды [1]. Показано, что восстановленная (фенольная) форма убихинона  $Q_{10}$  (коэнзима  $Q_{10}$ ) является эффективным антиоксидантом, причем именно убифенол  $Q_{10}$  осуществляет защиту частиц ЛНП от свободнорадикального окисления [2, 3]. В процессе окисления ЛНП первичные продукты — липогидропероксиды претерпевают окислительную деструкцию с образованием  $\alpha$ -оксоальдегидов, подобных 4-гидроксиноненалу и малоновому диальдегиду (МДА) [1, 3]. Альдегидные группы низкомолекулярного дикарбонила МДА способны легко реагировать с концевыми  $\epsilon$ -аминогруппами аргинина в апопротеине В-100 частиц ЛНП, вызывая модификацию структуры белковой молекулы, вследствие чего окислительно-модифицированные ЛНП более эффективно захватываются клетками стенки сосудов с образованием “пенистых клеток” при помощи скэвинджер-рецепторов [2, 3]. Таким образом, подавление статинами биосинтеза ХС одновременно с уменьшением эффективности антиоксидантной защиты может приводить к усилению свободнорадикального окисления частиц ЛНП, провоцируя манифестирование атерогенных повреждений в стенке сосудов. Прямое антиоксидантное действие статинов маловероятно и экспериментально установлено не было, тем не менее в литературе имеются сведения об опосредованном “антиоксидантном” действии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [4]. Нами впервые было продемонстрировано купирование образования окисленных ЛНП при комплексной терапии больных ИБС статинами с включением природных (коэнзим  $Q_{10}$ ) и синтетических (пробукол) фенольных антиоксидантов [2, 3]. Еще одним из распространенных побочных эффектов статинов, кроме отмеченных выше, является обнаружение повышенного уровня трансаминаз печени (АЛТ, АСТ) в кровяном русле [3]. Очевидно, что это действие статинов связано с увеличением проницаемости биомембран гепатоцитов, которое, как показано в наших экспериментах, может быть вызвано инициацией свободнорадикального окисления в биомембранах клеток печени при введении статинов [3, 5]. Исходя из вышесказанного, назрела необходимость использования в качестве холестерин-снижающих препаратов лекарственных средств, имеющих механизм действия отличный от статинов. В последние годы в качестве холестерин-снижающих препаратов начали использоваться лиганды рецепторов к ЛНП — ингибиторы протеиновой конвертазы субтилизин-кексинового

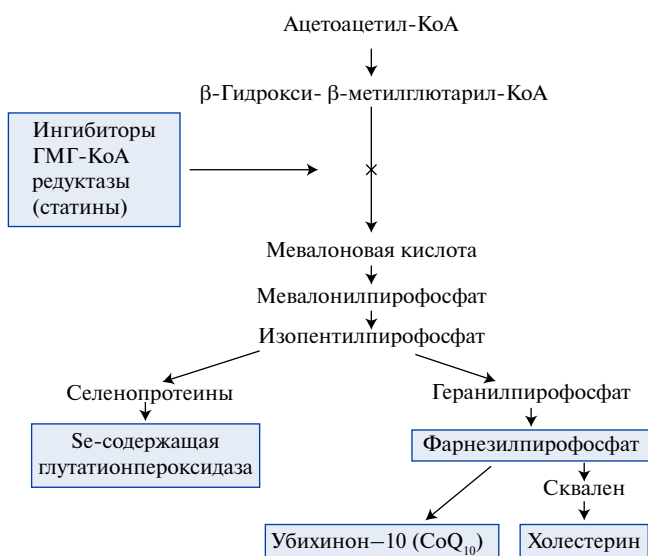


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) на биосинтез холестерина, коэнзима  $Q_{10}$  и Se-содержащей глутатионпероксидазы [2].

типа 9 (protein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), содержащие моноклональные антитела к PCSK9 [6]. Блокада PCSK9 должна приводить к экспрессии рецепторов ЛНП в клетках печени, в результате чего утилизация ЛНП в печени может увеличиваться, а содержание ЛНП в плазме крови — уменьшаться. Действительно, использование препаратов, содержащих моноклональные антитела к PCSK9 приводит, по данным большого числа исследований, к стойкому и длительному снижению уровня общего ХС и холестерина ЛНП (ХС-ЛНП) у больных ИБС [6]. Тем не менее, в доступной литературе отсутствуют данные о влиянии терапии с использованием ингибиторов PCSK9 на уровень окислительно-модифицированных ЛНП и активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px в крови больных ИБС. Исходя из вышесказанного, настоящая работа посвящена исследованию динамики содержания окисленных ЛНП (частиц ЛНП, содержащих гидропероксиацилы в фосфолипидах наружного слоя — LOOH-ЛНП) при действии статинов, а также изучению динамики уровня окислительно-модифицированных ЛНП (частиц ЛНП с альдегид-зависимой модификацией апопротеина В-100 — ок-ЛНП) в плазме крови больных ИБС в процессе терапии ингибитором PCSK9. Кроме того, в работе исследовали изменение активности GSH-Px в эритроцитах больных ИБС при терапии статинами или ингибитором PCSK9.

### Материал и методы

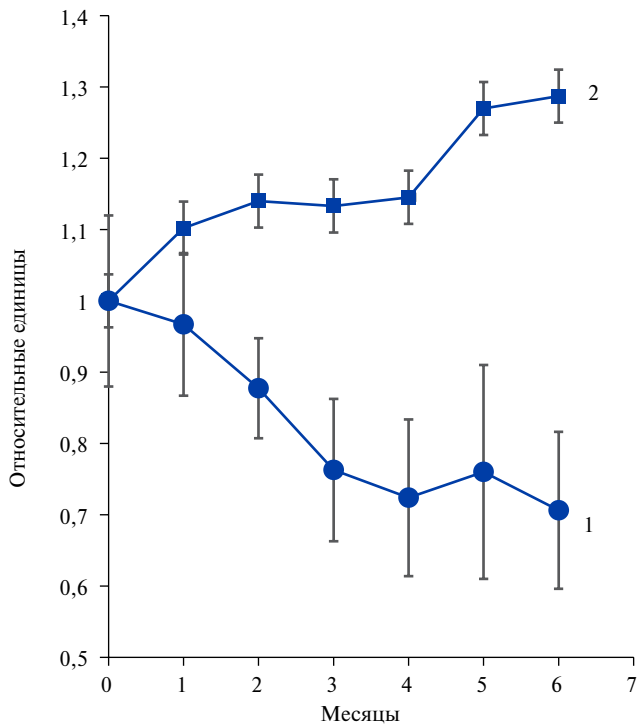
В исследование были включены больные ИБС с гиперхолестеринемией, которые получали в течение 6 мес. гиполипидемическую терапию с включением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы — правастатина в суточной дозе 40 мг (10 мужчин;  $49 \pm 2,5$  года) — группа 1, либо церивастатина в суточной дозе 0,4 мг (16 мужчин;  $53 \pm 5$  лет) — группа 2. Кроме того, в группу 3 было включено 9 мужчин со стабильной ИБС в возрасте  $59 \pm 10$  лет, у которых имелось документированное подтверждение атеросклеротического поражения не менее одной магистральной коронарной артерии по данным коронароангиографии. Пациенты этой группы получали стандартную терапию, включая антиагреганты,  $\beta$ -блокаторы и ингибиторы АПФ/АРА, причем до начала исследования все больные принимали максимально переносимую дозу статинов. Поскольку за время терапии статинами в группе 3 не было достигнуто целевых уровней ХС-ЛНП, пациентам была назначена гиполипидемическая терапия с включением ингибитора PCSK9 — эволюмаб в дозе 420 мг 1 раз в мес.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

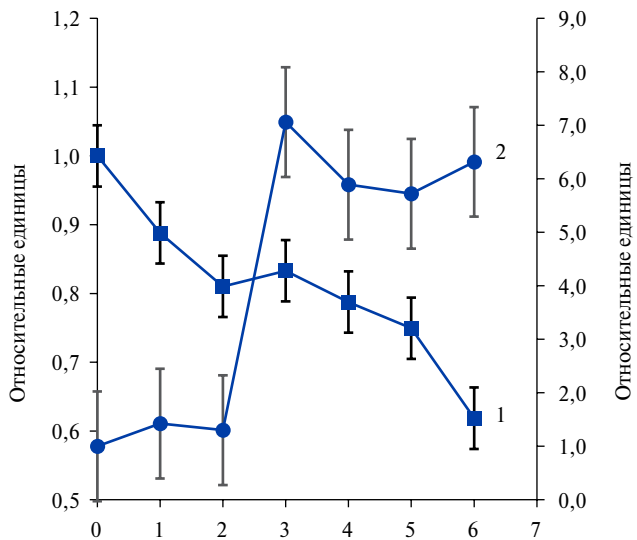
Содержание ХС-ЛНП определяли стандартными методами на химическом анализаторе Architect С 8000 фирмы Abbott (США) с использованием реактивов этой же фирмы. ЛНП из плазмы крови больных групп 1 и 2 выделяли при помощи дифференциального ультрацентрифугирования в градиенте плотности NaBr по модифицированному методу [7], используя препаративную рефрижераторную ультрацентрифугу Beckman L8-M (США) с угловым ротором Ti-50. Концентрацию липогидропероксидов в изолированных ЛНП (LOOH-ЛНП) определяли модифицированным колориметрическим методом, используя реакцию окисления ионов экзогенного  $\text{Fe}^{2+}$  гидропероксидами и анализируя содержание стехиометрически образованного  $\text{Fe}^{3+}$  при помощи цветной реакции с ксиленолоранжем [8] на спектрофотометре Hitachi-557 (Япония) до и после специфичного восстановления органических (липидных) гидропероксидов трифенилфосфином. Уровень окислительно модифицированных ЛНП (ок-ЛНП) в плазме крови определяли иммунохимическим методом с использованием планшетного спектрофотометра BioTek EL808 (США) при помощи тест-наборов фирмы Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция), содержащих моноклональные антитела mAb-4E6 к МДА-модифицированным ЛНП. Активность эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы (GSH-Px) определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе в нашей модификации [9] с гидропероксидом трет-бутила в качестве субстрата на регистрирующем спектрофотометре Hitachi 557 (Япония) по скорости окисления NADPH при 340 нм. Активность фермента выражали в ед/г.Нв, исследование каждого образца повторяли трижды. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10, применяя непараметрические методы статистического анализа. Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Для удобства восприятия результаты выражали в относительных единицах, принимая за 1 значения соответствующих параметров до начала терапии. Приведенные результаты биохимических исследований групп 1 и 2 основаны на вновь произведенных расчетах данных клинических трайлов, выполненных в 2002–2003 гг и ранее не публиковавшихся.

### Результаты

На рисунке 2 приведены данные об изменении содержания ХС-ЛНП и LOOH-ЛНП при терапии больных ИБС правастатином (группа 1). Как видно, уровень ХС-ЛНП прогрессивно уменьшается в процессе терапии, через 6 мес. достигая уровня почти на 30% ниже исходного (рис. 2, кривая 1). Уровень LOOH-ЛНП при терапии правастатином, напротив, неуклонно возрастает и через 6 мес. лечения достигает уровня, превышающего исходный в 1,3 раза

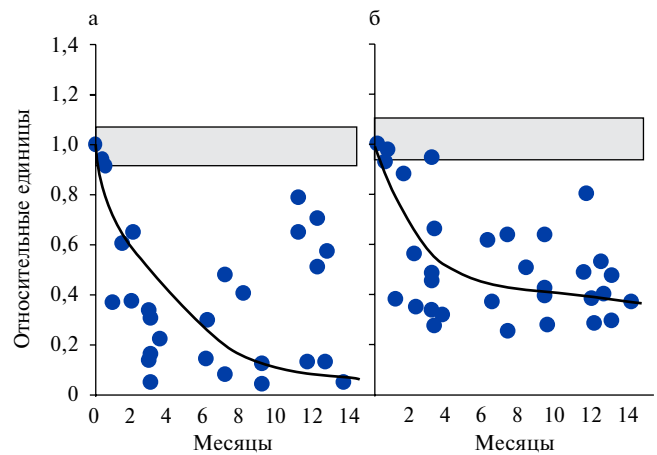


**Рис. 2.** Изменение содержания холестерина (кривая 1) и липогидропероксидов (кривая 2) в ЛНП плазмы крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии правастатином.

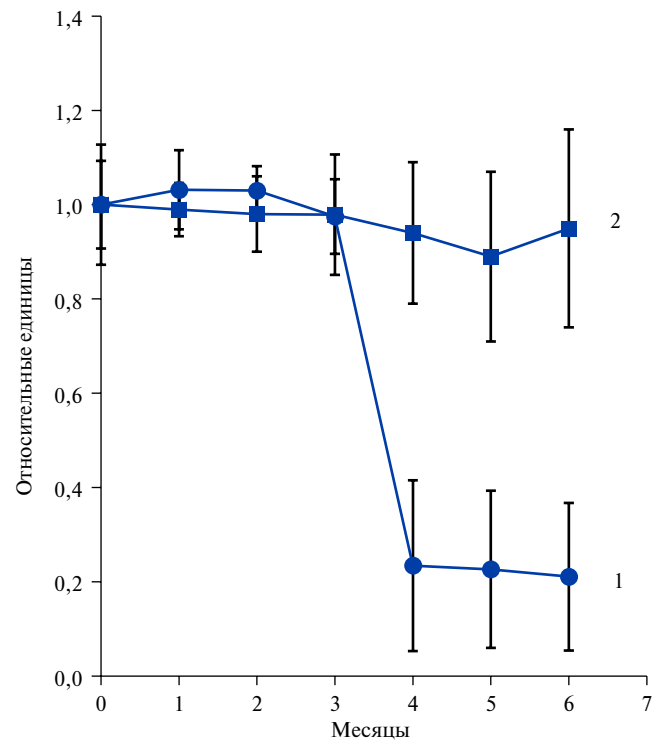


**Рис. 3.** Изменение содержания холестерина (кривая 1, левая шкала) и липогидропероксидов (кривая 2, правая шкала) в ЛНП плазмы крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии церивастатином.

(рис. 2, кривая 2). В этом исследовании была выявлена сильная отрицательная корреляция ( $r=-0,80$ ;  $p<0,01$ ) между концентрациями LOOH-ЛНП и ХС-ЛНП. Данные об изменении содержания ХС-ЛНП и LOOH-ЛНП при терапии больных ИБС церивастатином (группа 2) представлены на рисунке 3. Уровень ХС-ЛНП в процессе терапии этим статином прогрессивно уменьшается, через 6 мес. достигая уровня



**Рис. 4 (а, б).** Изменение содержания холестерина ЛНП (а) и окислительно модифицированных ЛНП (б) в плазме крови больных ИБС в процессе холестерин-снижающей терапии ингибитором PCSK9 эволокумабом.



**Рис. 5.** Изменение активности эритроцитарной Se-содержащей глутатионпероксидазы при терапии больных ИБС правастатином (кривая 1) и ингибитором PCSK9 эволокумабом (кривая 2).

почти на 40% ниже исходного (рис. 3, кривая 1). Уровень LOOH-ЛНП, напротив, резко возрастает через 3 мес. терапии церивастатином и остается на высоком уровне (с 3-х до 6-и мес. терапии церивастатином содержание LOOH-ЛНП увеличивается в 6-7 раз) в продолжение последующего периода лечения (рис. 3, кривая 2). В этом исследовании также была выявлена сильная отрицательная корреляция



( $r=-0,67$ ;  $p<0,01$ ) между концентрациями LOOH-ЛНП и ХС-ЛНП. Как и следовало ожидать, исходя из ранее выполненных исследований, через 3 мес. после начала терапии ингибитором PCSK9 (группа 3) уровень ХС-ЛНП резко уменьшался по сравнению с исходным (на 74%;  $p<0,01$ ), причем столь же пониженный уровень ХС-ЛНП сохранялся и на более поздних сроках наблюдения (рис. 4, а). В то же время, уровень ок-ЛНП значительно снижался уже через 1-2 мес. после начала терапии с использованием ингибитора PCSK9, а через 3 мес. уменьшался более чем на 50% ( $p<0,01$ ) и оставался на таком же пониженном уровне в течение последующих 12 мес. лечения (рис. 4, б). При исследовании этой группы выявлена сильная положительная корреляция ( $r=0,79$ ;  $p<0,01$ ) между содержанием ок-ЛНП и ХС-ЛНП. Активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px в эритроцитах при терапии больных ИБС правастатином резко падала, начиная с 3-го мес. и оставалась на уровне в 4,3-4,7 раза ниже исходного в продолжение последующего периода наблюдения (рис. 5, кривая 1). Активность GSH-Px при терапии больных ИБС ингибитором PCSK9 достоверно не изменялась в течение 6 мес. наблюдения (рис. 5, кривая 2).

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что статины эффективно снижают уровень ХС-ЛНП, но одновременно резко увеличивают окисленность ЛНП — содержание липопероксидов в наружном слое частиц ЛНП (рис. 2 и 3). Как было показано нами ранее [10], возрастание уровня липопероксидов в ЛНП не увеличивает их атерогенность, т.е. захват ЛНП макрофагами, приводящий к образованию пенных клеток. Тем не менее, увеличение окисленности наружного слоя частиц ЛНП, несомненно, способствует дальнейшей окислительной деструкции липогидропероксидов с образованием дикарбониллов, подобных МДА [1, 2], что приводит к накоплению ок-ЛНП — атерогенных частиц ЛНП, содержащих альдегидмодифицированный апопротеин В-100 и увеличению поглощения окислительно модифицированных ЛНП макрофагами стенки сосудов [10]. МДА-модифицированные ЛНП, как было показано нами и другими авторами [2, 10, 11], способны эффективно поглощаться моноцитами-макрофагами с образованием “пенных клеток”. Таким образом, LOOH-содержащие ЛНП являются потенциально атерогенными и увеличение их содержания при холестерин-снижающей терапии статинами можно рассматривать как проявление прооксидантного эффекта, вызванного развитием дефицита коэнзима  $Q_{10}$  вследствие подавления ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы биосинтеза этого природного антиоксиданта (рис. 1). Дополнительным доказатель-

ством справедливости этого утверждения служит обнаруженное нами резкое снижение активности GSH-Px при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (рис. 5, кривая 1), что характерно для ингибирующего GSH-Px действия статинов в модельных системах (рис. 1) и [2, 11]. В то же время, ингибитор PCSK9 обладает не только выраженным холестерин-снижающим действием, но одновременно значительно снижает уровень атерогенных ок-ЛНП (рис. 4), и не влияет на активность ключевого антиоксидантного фермента GSH-Px (рис. 5, кривая 2). При отсутствии выявленных побочных эффектов это наблюдение позволяет предположить перспективность применения ингибиторов PCSK9 для терапии ИБС и атеросклероза. Следует отметить, что снижение уровня ХС-ЛНП через 3 мес. терапии ингибитором PCSK9 было более значительным (почти в 4 раза), чем уменьшение содержания ок-ЛНП (лишь в 2 раза). Этот факт, вероятно, указывает на то, что снижение концентрации ок-ЛНП в плазме крови отражает повышенную утилизацию именно ок-ЛНП в печени при терапии ингибитором PCSK9. Ранее в популяционных исследованиях мы показали, что наиболее окислены те частицы ЛНП, которые содержат наибольшее количество ХС, т.е. те ЛНП, которым приписывается наибольшая атерогенность [3]. Статины же, как указано выше, способны эффективно снижать уровень ХС-ЛНП, но одновременно стимулируют образование окисленных ЛНП (рис. 2 и 3). Именно поэтому нами выявлена негативная корреляция между уровнем ХС-ЛНП и окисленных ЛНП при терапии статинами. В соответствии с результатами настоящей работы, обнаруженная нами в популяционных исследованиях положительная корреляция между уровнями ок-ЛНП и ХС-ЛНП сохраняется и при резком уменьшении их содержания в процессе терапии ингибитором PCSK9. Можно полагать, что существование подобной корреляции между уровнями гидроперокси-ацилов и холестерина в липид-белковых надмолекулярных комплексах, в соответствии с высказанной нами гипотезой [3], является физиологически обусловленным и отражает последствия нормальной структурно-динамической регуляции жидкостности фосфолипидного монослоя/бислоя. Если наше предположение верно, выявленная негативная корреляция между уровнями гидроперокси-ацилов и холестерина в ЛНП при терапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, напротив, отражает существенное нарушение нормальных механизмов регуляции жидкостности ЛНП и биомембран. Можно думать, что нарушение подобных механизмов лежит в основе нарушения проницаемости мембран гепатоцитов для АЛТ и АСТ при терапии статинами вследствие увеличения окисленности биомембран этих клеток [5]. Действительно, нам удалось экспериментально подтвердить увеличение

проницаемости клеточных биомембран при действии вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов МДА [12]. В выполненных ранее исследованиях [3, 7, 9] нами была убедительно доказана важная роль окислительного стресса в этиологии и патогенезе атеросклероза и сахарного диабета 2 типа, причем была сформулирована гипотеза о едином молекулярном механизме повреждения стенки сосудов при этих заболеваниях [7]. Исходя из этого, симптоматичны указания на то, что стимулирование развития окислительного стресса при терапии статинами способствует возникновению диабета [13] и манифестированию атеросклероза [14].

### Заключение

В настоящее время показаниями к назначению ингибиторов PCSK9 являются наследственные гиперхолестеринемии и недостижение целевых уровней ХС-ЛНП при терапии статинами и эзети-

мибом. Очевидно, что нынешняя доступность статинов делает их основным лекарственным средством в ряду холестерин-снижающих лекарств, однако следует признать перспективность создания новых гиполипидемических препаратов, подобных ингибитору PCSK9. Кроме того, представляется необходимым проведение исследований по возможности использования коэнзима Q<sub>10</sub> в качестве антидота, предотвращающего прооксидантное действие статинов.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта № 14-1500245 П Российского научного фонда.

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю признательность к.м.н. Шуваловой Ю.А. за помощь в выполнении одного из фрагментов клинической части работы.

### Литература

1. Menshchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, et al. Oxidative stress. Pathological states and diseases. Novosibirsk. ARTA. 2008. 284p. (In Rus) Меньщикова Е. Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Издательство АРТА. 2008. 284 с. ISBN 5-902270-15-9.
2. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG, et al. Aldehyde-dependent modification of low-density lipoproteins. In: Handbook of Lipoprotein Research, N.Y., Nova Sci. 2010:85-107. ISBN10:1616681861.
3. Lankin VZ, Tikhaze AK. Role of Oxidative Stress in the Genesis of Atherosclerosis and Diabetes Mellitus: A Personal Look Back on 50 Years of Research. Curr Aging Sci. 2017;10(1):18-25. doi:10.2174/1874609809666160926142640.
4. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(Suppl1):10-17. doi:10.2165/1158822-S0-000000000-00000.
5. Lankin VZ, Ivanova MV, Konovalova GG, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors and antioxidant vitamins on free radical lipid oxidation in rat liver. Bull Exp Biol Med. 2007;143:414-7. (In Russ.) Ланкин В.З., Иванова М.В., Коновалова Г.Г. и др. Влияние ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и витаминов-антиоксидантов на свободнорадикальное окисление липидов печени крыс. Бюлл экп биол мед. 2007;143:414-7.
6. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years from the Open-Label OSLER-1 Extension Study. JAMA Cardiol. 2017;2(6):598-607. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747.
7. Lankin V, Konovalova G, Tikhaze A, et al. The initiation of free radical peroxidation of low-density lipoproteins by glucose and its metabolite methylglyoxal: a common molecular mechanism of vascular wall injury in atherosclerosis and diabetes. Mol Cell Biochem. 2014;395(1-2):241-52. doi:10.1007/s11010-014-2131-2.
8. Nourooz-Zadeh J, Tajaddini-Sarmadi J, Wolff SP. Measurement of plasma hydroperoxide concentrations by the ferrous oxidation-xylenol orange assay in conjunction with triphenylphosphine. Anal Biochem. 1994;220(2):403-9.
9. Lankin VZ, Konovalova GG, Tikhaze AK, et al. Aldehyde inhibition of antioxidant enzymes in blood of diabetic patients. J Diabetes. 2016;8(3):398-404. doi:10.1111/1753-0407.12309.
10. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kumskova EM. Macrophages actively accumulate malonyldialdehyde-modified but not enzymatically oxidized low-density lipoprotein. Mol Cell Biochem. 2012;365(1-2):93-8. doi:10.1007/s11010-012-1247-5.
11. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kapel'ko VI, et al. Mechanisms of oxidative modification of low density lipoproteins under conditions of oxidative and carbonyl stress. Biochemistry. 2007;72(10):1081-90. (In Russ.) Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И., и др. Механизмы окислительной модификации липопротеинов низкой плотности в условиях окислительного и карбонильного стресса. Биохимия. 2007;72(10):1081-90.
12. Samsonov MV, Khapchaev AY, Vorotnikov AV, et al. Impact of Atherosclerosis- and Diabetes-Related Dicarbonyls on Vascular Endothelial Permeability: A Comparative Assessment. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1625130. doi:10.1155/2017/1625130.
13. Chrysant SG. New onset diabetes mellitus induced by statins: current evidence. Postgrad Med. 2017;129(4):430-5. doi:10.1080/00325481.2017.1292107.
14. Okuyama H, Langsjoen PH, Hamazaki T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8(2):189-99. doi:10.1586/17512433.2015.1011125.

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОГРАММНО-ЦЕЛЕВОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ПРОВЕДЕННЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ. “ПРОДОЛЖАТЬ, НЕЛЬЗЯ ПРЕКРАЩАТЬ”

Шукиль Л. В.<sup>1,2</sup>, Кореннова О. Ю.<sup>1,2</sup>, Подольная С. П.<sup>2</sup>, Приходько Е. П.<sup>2</sup>

**Цель.** Клинико-экономическое обоснование необходимости продолжения реализации “Государственной программы Омской области “Развитие здравоохранения Омской области” в части льготного лекарственного обеспечения жизненно важными лекарственными препаратами пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома (далее — Программа).

**Материал и методы.** В исследование методом сплошной выборки включены 255 пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 июля по 31 декабря 2015г, которые ежемесячно наблюдались у кардиологов кардиодиспансера и бесплатно получали в течение 12 месяцев ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и atorvastatin. Использован метод клинико-экономического анализа “приращение эффективности затрат”, оценен порог готовности платить.

**Результаты.** Одногодичная летальность больных, участвовавших в Программе, составила 1,2%, против 3,5% среди лиц, не участвовавших в Программе; частота госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома, которым потребовалось стентирование коронарных артерий, среди участников Программы составила 3,5% против 9% среди лиц, не участвовавших в Программе; частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений составила менее 1%; 100% пациентов трудоспособного возраста или работающих выписаны к труду.

Расчетный показатель приращения эффективности затрат при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение 2018г (статин, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” составил 215906,93 рублей из расчета на одного дополнительно выжившего пациента без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома в течение года после стентирования коронарных артерий.

**Заключение.** Технология лекарственного обеспечения жизненно важными лекарственными препаратами пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома, явилась выгодной бюджетной инвестицией в сохранение качественной жизни пациентов. Полученные результаты послужили обоснованием необходимости продолжения использования программно-целевого метода в организации лечения пациентов с острым коронарным синдромом и прове-

денным чрескожным коронарным вмешательством с учетом актуальных клинических рекомендаций.

**Российский кардиологический журнал.** 2018;23(8):45–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-45-51>

**Ключевые слова:** клинико-экономический анализ, лекарственное обеспечение, острый коронарный синдром, стентирование коронарных артерий.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; <sup>2</sup>БУЗОО Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия.

Шукиль Л. В. — к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1546-0734, Кореннова О. Ю.\* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Подольная С. П. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-2059-7727, Приходько Е. П. — зав. отделением медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-9339-7024.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [korennova@mail.ru](mailto:korennova@mail.ru)

$CER_{incr}$  — показатель приращения эффективности затрат (инкрементный или маржинальный показатель соотношения затрат и эффективности), DC — прямые затраты при использовании технологии, IC — косвенные затраты при использовании технологии,  $Ef_1$  и  $Ef_2$  — эффекты лечения при использовании технологий, ПГП — фармакоэкономический показатель, определяющий, сколько российское общество готово заплатить для достижения определенного эффекта (единицы эффективности).

Рукопись получена 24.07.2018

Рецензия получена 27.07.2018

Принята к публикации 03.08.2018

## CLINICAL ECONOMY EFFICACY OF TARGETED APPROACH TO ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS MANAGEMENT WITH PERCUTANEOUS INTERVENTION

Shukil L. V.<sup>1,2</sup>, Korennova O. Yu.<sup>1,2</sup>, Podolnaya S. P.<sup>2</sup>, Prikhodko E. P.<sup>2</sup>

**Aim.** Clinical economical grounding of necessity for continuation of a “State Managed Program of Omsk Region “Development of Healthcare in Omsk Region” (the Program) in allowance granted supply with life saving medications of patients after endovascular treatment of acute coronary syndrome.

**Material and methods.** To the study, by a continuous sampling method, 255 patients included, after endovascular treatment of coronary arteries in acute coronary syndrome during July 1 to December 31 2015, who monthly attended cardiologists office and received free acetylsalicylic acid, clopidogrel and atorvastatin for 12 months. Method of clinical and economical analysis was applied “Increment efficacy of expenses”, and a threshold for self-payment by patients was evaluated.

**Results.** One-year mortality of the Program participants was 1,2% versus 3,5% in non-participants. Hospitalization rate for repeated acute coronary syndrome was 3,5% versus 9% in non-participants; serious adverse event hospitalization rate was less than 1%. All economically active patients were discharged “to work”.

Calculated parameter of increment efficacy of expenses with the technology “stenting of coronary arteries and drug supply in 2018 (statin, acetylsalicylic acid, clopidogrel

or ticagrelor)” was 215906,93 Rub for every additional survived patient with no hospitalizations for repeated acute coronary syndrome during one year after stenting.

**Conclusion.** Technology of medication supply with life saving drugs of patients underwent endovascular interventions on coronary arteries for acute coronary syndrome is an advantageous investment of budget funds to life quality of patients. The results of the analysis have grounded the necessity to continue program targeted method in acute coronary syndrome patients management after percutaneous intervention taken current clinical guidelines.

**Russ J Cardiol.** 2018;23(8):45–51

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-45-51>

**Key words:** clinical economy analysis, pharmacy supply, acute coronary syndrome, coronary artery stenting.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>Omsk State Medical University of the Ministry of Health, Omsk; <sup>2</sup>Clinical Cardiological Dispensary of Omsk Region, Omsk, Russia.

Shukil L. V. ORCID: 0000-0002-1546-0734, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Podolnaya S. P. ORCID: 0000-0002-2059-7727, Prikhodko E. P. ORCID: 0000-0001-9339-7024.

Необходимость организации лекарственного обеспечения пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий по поводу острого коронарного синдрома, обусловлена достаточными возможностями оказания специализированной медицинской помощи в Омской области (4 сосудистых центра, около 2000 в год первичных чрескожных коронарных вмешательств); значительными финансовыми затратами в системе обязательного медицинского страхования (в 2015г — 195, в 2016г — 310, в 2017г — 348 млн руб.); неблагоприятными медико-социальными и экономическими последствиями в случае отсутствия адекватной лекарственной терапии после процедуры реваскуляризации миокарда.

По данным мировой и российской статистики ежегодно у 19% пациентов после стентирования наблюдался повторный инфаркт миокарда с летальностью около 50% из-за низкой приверженности к терапии (65% пациентов нерегулярно принимали двойную антиагрегантную терапию, либо отказывались от нее преждевременно, наряду с отсутствием достижения целевых уровней холестерина на фоне неадекватной статинотерапии). При этом смертность среди пациентов, не принимавших клопидогрел вместе с аспирином, была в 2,5 раза выше, чем среди больных, получавших двойную антиагрегантную терапию [1-3]. Низкая комплаентность пациентов к назначенной терапии обусловлена, с одной стороны, недостаточной мотивацией пациентов к приему антиагрегантов и статинов — проблема недостаточного информирования больных со стороны врачей, с другой, высокой стоимостью лечения больного с ишемической болезнью сердца с учетом необходимости приема, как минимум, пяти групп препаратов (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатор, статин и два антиагреганта).

В связи с вышесказанным, в 2015г было проведено клинко-экономическое обоснование реализации “Государственной программы Омской области “Развитие здравоохранения Омской области” в части льготного лекарственного обеспечения ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, аторвастатином пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 июля по 31 декабря 2015г [4].

В настоящей работе проведен анализ фактических результатов реализации указанного мероприятия на территории Омской области и обоснована необхо-

димость дальнейшего использования программно-целевого метода в лечении пациентов с острым коронарным синдромом и проведенным чрескожным коронарным вмешательством с учетом актуальных клинических рекомендаций [2, 3].

### Материал и методы

В исследовании использован метод клинко-экономического анализа “приращение эффективности затрат”, так как технология “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение 12 мес. (статинов, аспирина, клопидогрела или тикагрелора)” эффективнее технологии “только стентирование коронарных артерий” [5, 6].

За стоимость оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий принят действующий тариф в системе обязательного медицинского страхования [7], в котором учтены прямые и непрямые затраты (при одноканальном финансировании) в рублях.

В основу расчетов положено фактическое количество пациентов с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий, включенных в Программу в 2015-2016гг и прогнозируемое количество больных на 2018г.

Стоимость на лекарственные препараты по международному непатентованному наименованию рассчитана как сумма зарегистрированных предельных отпускных цен производителей и предельных оптовых надбавок, установленных в Омской области в рублях.

За эффективность в расчетах принято фактическое количество выживших больных в течение года при использовании технологий “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статинов, аспирина, клопидогрела или тикагрелора)” и “только стентирование коронарных артерий”. Помимо одногодичной выживаемости больных, учтены случаи без госпитализации по поводу повторных острых сердечно-сосудистых событий в течение 1 года.

Расчет “приращения эффективности затрат” при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статинов, аспирина, клопидогрела или тикагрелора)” по сравнению с технологией “только стентирование коронарных артерий” произведен по формуле:

$$CER_{incr} = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2},$$

где  $CER_{incr}$  — показатель приращения эффективности затрат (инкрементный или маржинальный показатель соотношения затрат и эффективности). Фактически демонстрирует, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективной технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)”;

$DC_1$  — прямые затраты при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)”;

$IC_1$  — косвенные затраты при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)”;

$DC_2$  и  $IC_2$  — соответственно, прямые и косвенные затраты при использовании технологии “только стентирование коронарных артерий”;

$Ef_1$  и  $Ef_2$  — соответственно, эффекты лечения при использовании технологий “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” и “только стентирование коронарных артерий”.

Для оценки результата расчета инкрементального показателя  $CER_{incr}$  оценен порог готовности платить (ПГП) — фармакоэкономический показатель, определяющий, сколько российское общество готово заплатить для достижения определенного эффекта (единицы эффективности) (рекомендации ВОЗ по макроэкономике):

$ПГП = (3 * ВВП \text{ на душу населения})$ .

По данным Всемирного банка [8], внутренний валовой продукт на душу населения (ВВП) России по паритету покупательной способности в 2014, 2015, 2016 гг составил 24165, 25095 и 24451\$ США или 1369527,21, 1422234,03 и 1385735,974 рублей по курсу 56,674 рубля за 1\$ США, соответственно.

В 2015 г ПГП для России составлял  $3 * 1422234,03 = 4266702,09$  рублей.

### Результаты и обсуждение

В 2015 г на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области “Клинический кардиологический диспансер” реализована “Государственная программа Омской области “Развитие здравоохранения Омской области” в части льготного лекарственного обеспечения ацетилсалициловой кислотой, клопидогрелом, аторвастатином пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 июля по 31 декабря 2015 г. Пациенты наблюдались в течение 12 мес., т.е. до 31 декабря 2016 г.

В Программу включено 255 пациентов, средний возраст составил 59,5 лет. Все они ежемесячно наблюдались у кардиологов диспансера и бесплатно получали жизненно необходимые лекарственные препараты. Стоимость 1 года лечения 1 пациента составила 19373,76 рублей, 255 человек — 4940308,8 рублей.

Стоимость оперативного лечения 1 больного с острым коронарным синдромом в системе обязательного медицинского страхования в среднем составила 188838 рублей. Соответственно, затраты на 255 человек составили 48153690 рублей.

Фактические результаты реализации Программы:

- годовая летальность больных составила 1,2% (3 человека на 255 пролеченных пациентов), против 3,5% среди лиц, не участвовавших в Программе;

- частота госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома, которым потребовалось стентирование коронарных артерий, среди участников Программы составила 3,5% (9 человек) против 9% (23 человека) среди лиц, не участвовавших в Программе;

- частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений составила менее 1%;

- 100% пациентов трудоспособного возраста или работающих выписаны к труду.

В основу расчетов на 2018 г положено прогнозируемое в 2018 г количество процедур реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома в Омской области — 1840, стоимостью в системе обязательного медицинского страхования (по тарифам 2017 г) 347461920 рублей. Потенциально в Программе смогут принять участие порядка 700 человек, соответственно, стоимость оказания им специализированной помощи составит 132186600 рублей.

При обосновании перечня и доз лекарственных средств, которые необходимо рассматривать для включения в Программу в 2018 г, учтены актуальные данные клинических рекомендаций по острому коронарному синдрому 2017 г [2, 3]: в качестве базового компонента двойной антиагрегантной терапии, наряду с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, рекомендован тикагрелор, а также доказана необходимость использования высоких доз аторвастатина (80 мг).

Стоимость лекарственных препаратов составила:

- ацетилсалициловая кислота 100 мг — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет 1200 рублей (30 таблеток 100 рублей, 1 таблетка в день);

- ацетилсалициловая кислота 100 мг и клопидогрел 75 мг — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет 12775 рублей (100 таблеток 3500 рублей, 1 таблетка в день);

- тикагрелор (60 таблеток 4300 рублей) — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет



52316,7 рублей (60 таблеток 4300 рублей, 2 таблетки в день);

— аторвастатин 80 мг — стоимость 12 мес. лечения 1 пациента составляет 3500 рублей (30 таблеток 300 рублей, 1 таблетка в день).

В связи с клиническими особенностями когорты пациентов — участников Программы (риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после стентирования), рассчитана ориентировочная стоимость лечения препаратами в год — 15466670 рублей:

— 100 человек: тикагрелор + ацетилсалициловая кислота + статин — 5231670 + 120000 + 350000 = 5701670 рублей;

— 600 человек: клопидогрел + ацетилсалициловая кислота + статин — 7665000 + 2100000 = 9765000 рублей.

Расчет “приращения эффективности затрат” при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” по сравнению с технологией “только стентирование коронарных артерий”:

$$CER_{incr} 700 = \frac{((132186600 + 15466670) + (188838 \cdot 25)) - 675,3 - 636,9}{-((132186600) + (188838 \cdot 63))} = 215906,93,$$

где  $CER_{incr} 700$  — показатель приращения эффективности затрат при условии, что проведено стентирование коронарных артерий 700 больным в год (прогнозируемое число на 2018г) и все они обеспечены статином, аспирином, клопидогрелом (600 человек) или тикагрелором (100 человек) в течение года;

132186600 — прямые затраты ( $DC_1$ ) при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” 700 больным в год (стоимость 700 законченных случаев лечения пациентов с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования);

15466670 — прямые затраты ( $DC_1$ ) на лекарственное обеспечение 700 больных статином, аспирином, клопидогрелом (600 человек) или тикагрелором (100 человек) в течение года;

188838\*25 — косвенные затраты ( $IC_1$ ) при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” — стоимость 25 прогнозируемых законченных случаев лечения пациентов с повторным острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования в течение года;

132186600 — прямые затраты ( $DC_2$ ) при использовании технологии “только стентирование коронарных артерий” 700 больным в год (стоимость 700 законченных случаев лечения пациентов с острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования);

188838\*63 — косвенные затраты ( $IC_2$ ) при использовании технологии “только стентирование коронарных артерий” 700 больным в год — стоимость 63 прогнозируемых законченных случаев лечения пациентов с повторным острым коронарным синдромом и стентированием коронарных артерий в системе обязательного медицинского страхования в течение года;

675,3 и 636,9 — соответственно ( $Ef_1$  и  $Ef_2$ ) прогнозируемое количество выживших больных из 700 человек без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома в течение года при использовании технологий “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор;  $Ef_1$ )” и “только стентирование коронарных артерий” ( $Ef_2$ ).

Таким образом, приращение эффективности затрат при использовании технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” составит 215906,93 рублей из расчета на одного дополнительно выжившего пациента без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома в течение года после стентирования коронарных артерий.

Ожидаемым краткосрочным результатом описанной технологии “стентирование коронарных артерий и лекарственное обеспечение 700 человек в течение года (статины, аспирин, клопидогрел или тикагрелор)” будет снижение одногодичной летальности стентированных больных с 3,7% до 1,5%, что составит 17 дополнительно выживших пациентов, а также увеличение числа выживших больных без госпитализаций по поводу повторного острого коронарного синдрома с 636 до 675 человек (дополнительно 38,4 человека). В финансовом выражении это составит 8290826 рублей приращения эффективности затрат.

Приведенный клинико-экономический анализ предложено взять за основу принятия постановления Правительства Омской области о включении в “Государственную программу Омской области “Развитие здравоохранения Омской области” (7) мероприятия по медикаментозному обеспечению ацетилсалициловой кислотой, аторвастатином, клопидогрелом или тикагрелором пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в период с 1 января 2018г с финансовым обеспечением в размере 15466670 рублей.

# ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСКИ ПАЦИЕНТОВ<sup>1,2</sup>

**Плавикс® – универсальный\*  
антиагрегант, который может  
применяться при различных  
подходах к лечению ОКС<sup>2-4</sup>**

**Коплавикс® – двойная  
антиагрегантная терапия пациентов  
с ОКС в одной таблетке<sup>5,6</sup>**

## Плавикс® / Коплавикс®



\* Под словом «универсальный» подразумевается возможность применения препарата Плавикс® при любой стратегии лечения острого коронарного синдрома в соответствии с инструкцией: Вторичная профилактика атеротромботических осложнений: У взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного инсульта (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий. Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Прием клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерную ишемию. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Прием клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт. Может применяться для профилактики атеротромботических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией).

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (CURE Trial Investigators. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494–502; Mehta S.R., et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527–533) и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (Sabatine M., et al. N. Engl. J. Med. 2005; 352: 1179–89). 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П N 015542/01, дата обновления: 28.02.2018. 3. Ibanez B., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2018; 39(2): 119–177. 4. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267–315. 5. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163, дата обновления: 14.03.2018. 6. Под двойной терапией подразумевается фиксированная комбинация двух антиагрегантов.

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Плавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрел гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.**  
Код АТХ: B01AC04. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. В 1 таблетке содержится действующее вещество: клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений: У взрослых пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесенного ишемического инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Профилактика атеротромботических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости пациентом лечения АВК, показан прием клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность, острое кровотечение, например кровотечение из желудочно-кишечного тракта или внутримозговое кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печеночной недостаточности, при почечной недостаточности, при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приема пищи. ИМ, ИИ и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: 75 мг один раз в сутки. ОКС без подъема сегмента ST: лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приема нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его прием в дозировке 75 мг один раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. ОКС с подъемом сегмента ST: суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Прием клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без нее. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приема его нагрузочной дозы. ФП: Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П N 015542/01, дата последнего изменения инструкции: 28.02.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®, Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Коплавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО. Клопидогрел гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчете на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.**  
Код АТХ: B01AC30. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъемом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитики. Профилактика атеротромботических и тромботических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае непереносимости пациентом лечения АВК, показан прием клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) – из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты (АСК); острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приемом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего поллиноза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; наследственные редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы, непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы, синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печеночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–30 мл/мин); при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутримозговых или желудочно-кишечных; при недавно перенесенном предрасположенности к нарушению мозгового кровообращения или ишемическому инсульту; при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе; при указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиреоиды (такие как тиропидин, прасурил) (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. ОКС: прием Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно – клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75–325 мг в сутки. ФП: Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. ФОРМА ВЫПУСКА. По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163, дата последнего изменения инструкции: 14.03.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Коплавикс®, Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru  
SARU.CLO.18.03.0593

РЕКЛАМА



Лекарственное обеспечение в течение года пациентов, получивших стентирование коронарных артерий, реализуется на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области “Клинический кардиологический диспансер” (далее — БУЗОО “ККД”) на амбулаторном этапе.

В целях рационального использования финансовых средств Программы для улучшения прогноза жизни пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства (снижение смертности, количества повторных сердечно-сосудистых событий), разработан алгоритм получения пациентами лекарственных препаратов.

В Программу включается пациент при условии соответствия всем нижеперечисленным критериям включения:

1. Перенесший рентгенэндоваскулярное вмешательство по поводу острого коронарного синдрома;
  2. При обращении в поликлинику “БУЗОО “ККД” в первый день после выписки из стационара, но не позднее 3 дней после выписки из стационара<sup>#</sup>;
  3. Не имеющий право на получение мер социальной поддержки по обеспечению лекарственными препаратами для медицинского применения и медицинскими изделиями в соответствии с федеральным законодательством (за исключением лиц, перенесших инфаркт миокарда);
  4. Подписавший добровольное информированное согласие на участие в Программе.
- <sup>#</sup> — в случае обращения пациента в поликлинику “БУЗОО “ККД” в срок позднее 3 дней после выписки из стационара решение о включении в Программу принимается индивидуально.

Мотивированное решение о досрочном прекращении (приостановлении) участия пациента в Программе принимается при наличии следующих оснований:

1. На основании письменного заявления гражданина об отказе от приема необходимых лекарственных препаратов в полном объеме согласно перечню или частично в отсутствие медицинских противопоказаний к их приему и неблагоприятных явлений;
2. В случае неявки пациента на прием к врачу-кардиологу БУЗОО “ККД” в рамках диспансерного наблюдения без уважительных причин;
3. В случае наличия медицинских противопоказаний к приему необходимых лекарственных препаратов в полном объеме согласно перечню и (или) неблагоприятных явлений на фоне их приема;
4. В случае обеспечения пациента необходимыми лекарственными препаратами в полном объеме согласно перечню при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях в рамках Территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Омской области в соответствии

с законодательством Российской Федерации и законодательством Омской области по рецептам врачей бесплатно или с пятидесятипроцентной скидкой;

#### 5. В случае смерти пациента.

При реализации Программы на территории Омской области, помимо “прямых” результатов, необходимо отметить иные составляющие эффективности организации ведения пациентов после рентгенэндоваскулярного вмешательства для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий:

- внедрен единый для региона регистр пациентов, получивших рентгенэндоваскулярные вмешательства;
- приведена в соответствии с порядком организации медицинской помощи кардиологическим больным маршрутизация пациентов после госпитального этапа;
- организовано “жесткое” диспансерное наблюдение пациентов с оценкой приверженности и возможностью мотивации к выполнению врачебных рекомендаций;
- разработан механизм ежемесячного отпуска жизненно важных лекарственных препаратов;
- внедрена технология дистанционных телеконсультаций для пациентов, проживающих в отдаленных от областного центра районах Омской области с возможностью получения лекарственных препаратов в поликлинике доверенными лицами;
- созданы условия для организации третьего (амбулаторного) этапа медицинской реабилитации пациентов после острого коронарного события, что было и сделано в 2017г на базе БУЗОО “ККД”. Появилась уникальная возможность дополнить клинико-экономический анализ данными эффективности физической и психологической реабилитации.

### Заключение

1. Бесплатное лекарственное обеспечение пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий по поводу острого коронарного синдрома, в течение 12 мес. является способом сохранения качественной жизни пациентов (сохранение трудоспособности) и, в конечном итоге, повышает эффективность уже затраченных на больных средств (стентирование в системе обязательного медицинского страхования).

2. Проведенный клинико-экономический анализ явился фармакоэкономическим обоснованием необходимости продолжения реализации “Государственной программы Омской области “Развитие здравоохранения Омской области” в части льготного лекарственного обеспечения жизненно важными лекарственными препаратами пациентов, перенесших рентгенэндоваскулярные вмешательства на коронарных сосудах по поводу острого коронарного синдрома в 2018г.

3. Предлагаемый программно-целевой подход к лечению пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами является моделью для организации эффективных бюджетных инвестиций в сохранение жизни пациентов.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература

1. Erikh AD, Gratsiansky NA and participants in the RECORD register. Register RECORD. Treatment of patients with acute coronary syndromes in hospitals, as well as in case of inability to perform invasive coronary procedures. Atherotromboz. 2010;1(4):101-7. (In Russ.) Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. и участники регистра РЕКОРД. Регистр РЕКОРД. Лечение больных с острыми коронарными синдромами в стационарах, имеющих и не имеющих возможности выполнения инвазивных коронарных процедур. Атеротромбоз. 2010;1(4):101-7.
2. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal. 2018;39,2:119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
3. Acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation (management of). ESC Clinical Practice Guidelines. European Heart Journal. 2016;37,3:267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
4. The resolution of the government of Omsk region from 16 October 2013 No. 265-p "State program of the Omsk region "Development of health of the Omsk region". (In Russ.) Постановление Правительства Омской области от 16 октября 2013 года № 265-п "Государственная программа Омской области "Развитие здравоохранения Омской области", приложение. <http://docs.cntd.ru/document/446620918> (01 May 2018).
5. Yagudina RI, Kulikov AYU, Metelkin AI. Methodology of the analysis "cost-effectiveness" in conducting pharmacoeconomic studies. Pharmacoeconomics. 2012;5,4:3-8. (In Russ.) Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа "затраты-эффективность" при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2012;5,4:3-8.
6. Vorobyev PA., Avksent'eva MV, Yuriev AS, Sura MV. Clinical and economic analysis (evaluation, choice of medical technologies and quality management of medical care). M.: Publishing House "Novamed". 2004. 404 p. (In Russ.) Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М.: Издательство "НьюДиамед". 2004. 404 с. ISBN 5-88107-049-6.
7. The resolution of the Government of the Omsk region from December 24, 2014 № 330-p "About the Territorial program of free medical care to citizens in Omsk region for 2015 and planning period 2016 and 2017". (In Russ.) Постановление Правительства Омской области от 24 декабря 2014 года № 330-п "О Территориальной программе бесплатного оказания медицинской помощи гражданам в Омской области на 2015 год и плановый период 2016 и 2017 годов". <http://docs.cntd.ru/document/467319889> (01 May 2018).
8. Gross Domestic Product of Russia. (In Russ.) Валовой внутренний продукт России. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/rates/46880c804a41fb53bdcebf78e6889fb6](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/rates/46880c804a41fb53bdcebf78e6889fb6) (01 May 2018).

## АНАЛИЗ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В СТАБИЛЬНОЙ И НЕСТАБИЛЬНОЙ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШКАХ МЕТОДОМ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ РНК: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Иванов Д. Е.<sup>1,2,4</sup>, Рагино Ю. И.<sup>1</sup>, Шахтштейн Е. В.<sup>1,4</sup>, Михайлова С. В.<sup>1</sup>, Фишман В. С.<sup>2,4</sup>, Полонская Я. В.<sup>1</sup>, Каштанова Е. В.<sup>1</sup>, Чернявский А. М.<sup>3</sup>, Мурашов И. С.<sup>3</sup>, Воевода М. И.<sup>1,2,4</sup>

**Цель.** Выполнить анализ дифференциальной экспрессии генов металлопротеиназ, вовлеченных в процесс стабилизации/дестабилизации атеросклеротической бляшки методом полногеномного секвенирования РНК и определить уровень металлопротеиназ в гомогенатах атеросклеротических бляшек разного типа методом иммуноферментного анализа (ИФА).

**Материал и методы.** Исследование выполнено на образцах атеросклеротических бляшек пациентов 45-65 лет, жителей Западно-Сибирского региона с коронароангиографически документированным коронарным атеросклерозом без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II-IV функционального класса. Забор тканей атеросклеротической бляшки проводился в ходе операции при наличии интраоперационных показаний. Выполнено гистологическое исследование бляшек. В гомогенатах фрагментов интима/медии методом ИФА с использованием наборов BCM Diagnostics определены уровни деструктивных биомаркеров MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 на анализаторе Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, USA). Подготовка библиотек для полногеномного секвенирования РНК проведена с использованием набора Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, USA). Профиль экспрессии в тканях бляшек определен на приборе HiSeq 1500 (Illumina, USA).

**Результаты.** Отличия в экспрессии между типами бляшек были отмечены для генов матриксных металлопротеиназ *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP9*, *MMP12* и *MMP14*. Наблюдалось 8-кратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии *MMP9* ( $p < 0,001$ ) в нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического вида. Исследование методом ИФА содержания *MMP-7*, являющейся активатором про-*MMP-9*, а также содержания самой *MMP-9*, выявило их повышение в нестабильных бляшках в сравнении липидными пятнами (в 1,5 и 2,4 раза) и молодыми стабильными бляшками (в 1,4 и 2,1 раза).

**Заключение.** Для гена *MMP9* получены статистически значимые различия уровня экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшке дистрофически-некротического вида. При проведении ИФА выявлено, что в липидных пятнах и молодых стабильных атеромах коронарных артерий повышена концентрация *MMP-3* и снижена активность тканевого ингибитора металлопротеиназ. В нестабильных бляшках со склонностью к изъязвлению/разрыву повышены концентрации *MMP-1*, *MMP-7*, *MMP-9*.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):52–58  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-52-58

**Ключевые слова:** матриксные металлопротеиназы, атеросклеротические бляшки, РНК, полногеномное секвенирование РНК, транскриптом, атеросклероз.

**Конфликт интересов:** работа выполнена при поддержке РФФИ (№ 17-04-00210) и ГЗ 0324-2018-0001.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск; <sup>2</sup>ФИЦ Институт цитологии и гене-

тики СО РАН, Новосибирск; <sup>3</sup>ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина, Новосибирск; <sup>4</sup>ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Иванов Д. Е. — н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, м.н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, м.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, ORCID: 0000-0002-0403-545X, ResearcherID: N-2325-2018, Рагино Ю. И. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Шахтштейн Е. В.\* — к.м.н., в.н.с. лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, с.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-6108-1025, ResearcherID: E-9453-2015, Михайлова С. В. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной генетики человека, ORCID: 0000-0002-0897-5473, ResearcherID: N-2399-2018, Фишман В. С. — в.н.с. сектора геномных механизмов онтогенеза, преподаватель кафедры молекулярной биологии, ORCID: 0000-0002-5573-3100, ResearcherID: R-8892-2016, Полонская Я. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-3538-0280, ResearcherID: H-4397-2016, Каштанова Е. В. — д.б.н., с.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0003-2268-4186, ResearcherID: J-4675-2016, Чернявский А. М. — д.м.н., профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий, ORCID: 0000-0001-9818-8678, ResearcherID: I-9975-2014, Мурашов И. С. — н.с. лаборатории патоморфологии, ORCID: 0000-0002-3712-1258, ResearcherID: N-5706-2017, Воевода М. И. — академик РАН, д.м.н., профессор, руководитель института, зав. лабораторией молекулярной генетики человека, зав. лабораторией молекулярной эпидемиологии и биоинформатики, ORCID: 0000-0001-9425-413X, ResearcherID: N-6713-2015.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
2117409@mail.ru

ГМК — гладкомышечные клетки, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФА — иммуноферментный анализ, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота, РНК — рибонуклеиновая кислота, рРНК — рибосомная рибонуклеиновая кислота, тРНК — транспортная рибонуклеиновая кислота, FDR — false discovery rate, средняя доля ложных отклонений гипотез, *MMP1/MMP26* — гены матриксных металлопротеиназ, *MMP-1/MMP-26* — матриксные металлопротеиназы, RNA-seq — метод полногеномного секвенирования РНК.

Рукопись получена 28.06.2018

Рецензия получена 03.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018



## ANALYSIS OF DIFFERENTIAL EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEASES IN STABLE AND UNSTABLE ATHEROSCLEROTIC LESIONS BY A METHOD OF FULL GENOME SEQUENCING OF RNA: PILOT STUDY

Ivanoschuk D. E.<sup>1,2,4</sup>, Ragino Yu. I.<sup>1</sup>, Shakhtshneider E. V.<sup>1,4</sup>, Mikhailova S. V.<sup>1</sup>, Fishman V. S.<sup>2,4</sup>, Polonskaya Ya. V.<sup>1</sup>, Kashtanova E. V.<sup>1</sup>, Chernyavsky A. M.<sup>3</sup>, Murashov I. S.<sup>3</sup>, Voevoda M. I.<sup>1,2,4</sup>

**Aim.** To analyze differential expression of metalloproteases genes, involved into the processes of stabilization/destabilization of atherosclerotic plaque, with the method of full genome sequencing of RNA, and to evaluate the level of metalloproteases in homogenates of plaques of various types by immune enzyme assay method (IEA).

**Material and methods.** The study has been conducted on the specimens of atherosclerotic plaques of patients aged 45-65 y.o., inhabitants of Western Siberia with angiographically proven coronary atherosclerosis and no acute coronary syndrome, with stable angina II-IV functional class. Specimens collection from the plaques was done during an operation if there were intraoperative indications. Histology performed. In intima/media homogenates by IEA method, with BCM Diagnostics assays the levels of destructive markers were measured: MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 on the Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, USA). Libraries preparation for full genomic sequencing of RNA was done with Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, USA). Expression profile in tissues was done on HiSeq 1500 (Illumina, USA).

**Results.** There are differences in expression of the genes *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP9*, *MMP12*, и *MMP14* in different types of plaques. There was 8 times higher significant raise in increase of the expression level of *MMP9* ( $p < 0,001$ ) in unstable plaque of dystrophic-necrotic type. Study by IEA of MMP-7 content, which is an activator of pro-MMP-9, as well as the content of MMP-9 itself, showed their increased levels in unstable plaques comparing to fatty streaks (1,5 and 2,4 times) and young stable plaques (1,4 and 2,1 times).

**Conclusion.** For the gene *MMP9* there were significant differences obtained, of expression levels in stable atherosclerotic fibrous plaque and unstable plaque of dystrophic-necrotic type. With the IEA it was found that fatty streaks and young stable

atheromas of coronary arteries have an increased concentration of MMP-3 and decreased activity of tissue inhibitor of metalloproteases. In unstable plaques with the tendency to rupture/ulceration there are increased levels of MMP-1, MMP-7, MMP-9.

**Russ J Cardiol.** 2018;23(8):52–58

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-52-58>

**Key words:** matrix metalloproteases, atherosclerotic plaques, RNA, full genomic sequencing of RNA, transcriptome, atherosclerosis.

**Conflicts of interest:** supported by RFFR (№ 17-04-02120) and State Assignment 0324-2018-0001.

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Therapy and Prevention Medicine — branch of FRCCG SD RAS, Novosibirsk; <sup>2</sup>Federal Research Center for Cytology and Genetics (FRCCG) of SD RAS, Novosibirsk; <sup>3</sup>E.N. Meshalkin Novosibirsk National Medical Research Institute, Novosibirsk; <sup>4</sup>Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia.

Ivanoschuk D. E. ORCID: 0000-0002-0403-545X, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Shakhtshneider E. V. ORCID: 0000-0001-6108-1025, Mikhailova S. V. ORCID: 0000-0002-0897-5473, Fishman V. S. ORCID: 0000-0002-5573-3100, Polonskaya Ya. V. ORCID: 0000-0002-3538-0280, Kashtanova E. V. ORCID: 0000-0003-2268-4186, Chernyavsky A. M. ORCID: 0000-0001-9818-8678, Murashov I. S. ORCID: 0000-0002-3712-1258, Voevoda M. I. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

В клинической картине атеросклероза важно своевременно диагностировать признаки дестабилизации атеросклеротической бляшки, т.к. нестабильные бляшки подвержены разрыву, что может привести к развитию осложнений (инсульт, инфаркт и т.д.). Актуален поиск и выявление молекулярных факторов, отражающих процессы, связанные с дестабилизацией бляшек, особенно для пациентов с бессимптомным течением заболевания. Согласно литературным данным, существует положительная корреляция риска деструкции атеросклеротической бляшки с изменением уровня экспрессии ряда матриксных металлопротеиназ [1, 2].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) принадлежат к семейству эндопептидаз, которые содержат цинк-связывающий консервативный мотив на сайте, отвечающем за каталитическую активность белка. Известно, более 20 членов этого семейства, разделенные на 5 основных групп, исходя из их субстратной специфичности. Секретируемые тканевые пептидазы: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), матриксин (ММП-7), макрофагальная металлоэластаза (ММП-12) и мембранно-связанные эндопротеиназы ММП-14, ММП-17, ММП-25 и ММП-26 [3]. Помимо разрушения внеклеточных компонентов, ММП участвуют во многих

физиологических процессах, таких как органогенез, ремоделирование тканей, ангиогенез, апоптоз, иммунный ответ и процессы заживления ран. Активность данного семейства протеаз регулируется на транскрипционном уровне, на стадии процессинга белка, а также контролируется рядом тканеспецифичных ингибиторов — tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) — для внеклеточных ММП и  $\alpha 2$ -макроглобулином для плазма-ассоциированных ММП [4]. Смещение равновесия между образованием активной формы ММП и ингибиторами приводит к развитию патологических состояний, связанных с воспалением, нарушением пролиферации и миграции клеток. Известно четыре ингибитора семейства TIMP (TIMP1-TIMP4), которые селективно подавляют активность матриксных металлопротеиназ через связывание N-терминального конца ингибитора с каталитическим центром металлопротеиназы. TIMP-1 ингибирует ММП-7, ММП-9, ММП-1 и ММП-3, TIMP-2 — эффективный ингибитор для ММП-2, TIMP-3 может ингибировать ММП-2 и ММП-9, в то время как TIMP-4 подавляет активность ММП-14 и ММП-2 [5].

Повышенная экспрессия и протеолитическая активность желатиназы В (ММП-9) обнаружена в гладкомышечных клетках атеросклеротической бляшки, эндотелиальных клетках, макрофагах и микрососуди-

стом эндотелии артерий с атеросклеротическим повреждением. В экспериментах на модельных объектах было показано влияние MMP-9 на миграцию гладкомышечных клеток (ГМК) к месту повреждения стенки сосуда и обусловленное этим утолщение интимы и, как следствие, стабилизацию бляшек. В этом же эксперименте была установлена зависимость активации про-MMP-9 от стромелизина 1 (MMP-3) [2]. Миграция гладкомышечных клеток на участках повреждения сосудов наблюдалась также при повышенной экспрессии MMP-9 и MMP-2 [6]. При миграции и пролиферации гладкомышечных клеток из стенки сосудов в область атеросклеротической бляшки происходит формирование и укрепление фиброзной капсулы бляшки. Поскольку этот процесс происходит при участии желатиназы В (MMP-9), желатиназы А (MMP-2) и стромелизина 1 (MMP-3), было выдвинуто предположение об участии этих пептидаз в стабилизации бляшек [2]. Существующие данные дифференцируют роль MMP-9 на различных стадиях атерогенеза: в зависимости от стадии заболевания, повышенная экспрессия MMP-9 обладает различным эффектом. На ранних стадиях высокий уровень MMP-9 вызывает внешнее ремоделирование бляшки и морфологические признаки дестабилизации, но не коррелирует с частотой осложнений, таких как разрыв бляшки или тромбоз. В случае зрелых бляшек, высокий уровень MMP-9 ассоциирован с повышением частоты внутрибляшечных кровоизлияний, способствуя ее надрыву/разрыву [7].

Повышенный уровень матрилизина 7 (MMP-7) наблюдался в плазме крови у пациентов с атеросклерозом по сравнению со здоровым контролем [8].

Перспективным маркером развития атеросклеротического процесса является коллагеназа-2 (MMP-8) — один из распространенных белков внеклеточного матрикса. Экспрессия гена *MMP-8* показана в гладкомышечных, эндотелиальных клетках и макрофагах атеросклеротической бляшки. MMP-8 эффективнее расщепляет коллаген первого типа по сравнению с другими членами этой группы: MMP-1 и MMP-13. MMP-8 способна активировать MMP-2, MMP-3 и MMP-9 и инактивировать TIMP-1. По сравнению со здоровым сосудом, 8-кратное увеличение активной формы MMP-8 было зафиксировано в нестабильных бляшках и лишь 3-кратное — в фиброзных по сравнению со здоровым сосудом, из чего было выдвинуто предположение, что MMP-8 может играть важную роль в ремоделировании или созревании бляшки [9].

Биомеханическая прочность бляшки зависит от баланса между синтезом коллагена и его деградацией. Накопление коллагена в фиброзной покрышке атеросклеротической бляшки наблюдалось в эксперименте на мышцах при селективном ингибировании MMP-13, что способствовало стабилизации бляшки [10]. Ис-

следование пациентов с атеросклерозом разной степени выраженности показало повышенную экспрессию MMP-13 и MMP-1 клетками макрофагов в атероматозных бляшках по сравнению со зрелыми бляшками. Было выдвинуто предположение, что атероматозные бляшки (не фиброзные) могут быть больше подвержены разрыву из-за повышенного коллагенолиза [2].

Мембранная эндопептидаза MMP-14 известна своей способностью секретироваться в активной форме, участвовать в деградации компонентов внеклеточного матрикса при деструкции бляшки и специфической активации прожелатиназы А (MMP-2) и коллагеназы-3 (MMP-13). Высокий уровень экспрессии белка MMP-14 наблюдался в гладкомышечных клетках и пенистых клетках атеросклеротической бляшки [2, 11].

Еще одним потенциальным участником, вовлеченным в процесс дестабилизации бляшки, может являться макрофагальная металлоэластаза (MMP-12). Основной ее функцией является гидролиз эластина и компонентов внеклеточного матрикса. Недавние исследования среди лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний показали ассоциацию повышенной плазменной концентрации MMP-12 с цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми осложнениями. Было установлено, что MMP-12 вовлечена в развитие атеросклеротического повреждения крупных сосудов через повышение деградации эластина и инвазию макрофагов [12].

Метод полногеномного секвенирования РНК (RNA-seq) позволяет идентифицировать полный набор транскрипционных единиц (малые РНК, мРНК, рРНК, тРНК, некодирующие РНК) и продукты их альтернативного сплайсинга (тканеспецифические транскрипты), которые экспрессируются при определенных условиях в разных клетках или тканях. Данный метод позволяет выявлять паттерны совместно экспрессирующихся генов и выделять функционально связанные единицы. В представленной работе мы использовали метод RNA-seq для проведения пилотного исследования по изучению транскриптомов двух типов бляшек — стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида.

Цель исследования — выполнить анализ дифференциальной экспрессии генов металлопротеиназ, вовлеченных в процесс стабилизации/дестабилизации атеросклеротической бляшки, методом полногеномного секвенирования РНК и определить уровень металлопротеиназ в гомогенатах атеросклеротических бляшек разного типа методом ИФА.

### Материал и методы

Сбор образцов атеросклеротических бляшек проводился в ФГБУ НМИЦ им. академика Е. Н. Мешал-

кина Министерства Здравоохранения РФ. Исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН. В исследование были включены мужчины (возраст 45–65 лет), жители Западно-Сибирского региона с диагнозом коронарный атеросклероз без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса (ФК), подтвержденный данными коронароангиографии. Для каждого пациента заполнялся протокол исследования, проводился забор крови и тканей атеросклеротической бляшки в ходе операции при наличии интраоперационных показаний. У лиц, включенных в исследование, энarterи-оэктомия выполнена на коронарных артериях, от каждого пациента получены образцы атеросклеротических бляшек. Каждый фрагмент полученного материала атеросклеротических бляшек симметрично разделен на 3 части для гистологического, биохимического и молекулярно-генетического исследований.

Исследование соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципам Хельсинкской декларации. Все пациенты были ознакомлены с целями и основными положениями исследования, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Гистологическое исследование всех образцов выполнено в патоморфологической лаборатории ФГБУ НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина Минздрава России (рук. лаборатории д.м.н. профессор Волков А. М.). После макроскопического описания образцов, включающего описание степени распространенности бляшки, уровня стенозирования просвета артерии, наличия кровоизлияния в структуры бляшки, участков обызвествления, тромбов и окрашивания образцов гематоксилин-эозином и Ван Гизон, проводился гистологический анализ фрагментов интимы/меди коронарных артерий на бинокулярном микроскопе с цифровым фотовыходом Axiostar Plus (Carl Zeiss, Германия). В ходе гистологического анализа определяли разные стадии формирования бляшки, с подробным описанием состояния покрышки бляшки, её эндотелиальной поверхности, ядра бляшки, периферии бляшки/очага, клеточно-элементного состава всех компонентов атеросклеротического очага.

Из 144 образцов в 15 случаях определена стадия липидных пятен/полосок, в 58 случаях нестабильные бляшки, в 71 — стабильные атеросклеротические бляшки (из них атероматозная бляшка стабильная молодая — 24 образца, атероматозная бляшка с фиброзом/кальцинозом стабильная — 47 образцов).

Нестабильная атеросклеротическая бляшка определялась как повреждённая бляшка с толщиной фиброзной покрышки менее 65 мкм, инфильтрированная макрофагами и Т-лимфоцитами (более 25

клеток в поле зрения диаметром 0,3 мм), с крупным липидным ядром (>40%). Был определен тип нестабильных бляшек [13]: 1) липидный тип — фиброатерома с тонкой фиброзной покрышкой; 2) воспалительно-эрозивный тип — бляшка с повышенным содержанием протеогликанов или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу; 3) дистрофически-некротический тип — бляшка с кальцинированным ядром. Из 58 образцов нестабильных бляшек было 12 бляшек липидного типа, 4 бляшки с воспалением/эрозией и 42 бляшки дистрофически-некротического типа.

Фрагменты образцов замораживали в жидком азоте и гомогенизировали в растворе фосфатно-солевого буфера (рН 7,4) для проведения биохимических исследований.

В гомогенатах фрагментов интимы/меди методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов BSM Diagnostics определяли уровни деструктивных биомаркеров MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, TIMP-1 на анализаторе Multiscan EX (Thermo Fisher Scientific, США).

После проведения гистологического исследования и определения типов бляшек было выполнено полногеномное секвенирование РНК для двух образцов атеросклеротических бляшек в двух повторах: стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида. Пациенты для включения в исследование транскриптома были выбраны по следующим критериям: оба пациента мужского пола, близкого возраста (61 год и 64 года); диагноз (Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения III функциональный класс. ПИКС. ХСН IIА ст. ФК III NYHA); во всех трех образцах атеросклеротических бляшек, полученных от каждого пациента, тип и вид бляшек был однороден для каждого из пациентов по результатам гистологического исследования.

Для предотвращения деградации РНК, пробы ткани атеросклеротических бляшек помещались в стабилизирующий раствор RNeasy (QIAGEN, Германия) и замораживались для последующей транспортировки. Выделение РНК из образцов проводили при помощи набора РНК-экстракция 100 (АО Вектор Бест, Новосибирск, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Для детекции выделенной РНК выполнялась реакция обратной транскрипции кДНК с последующей постановкой ПЦР на кДНК гена альфа актина. Подтверждение наличия РНК, качество и количество полученных проб тотальной РНК проверялось методом УФ-спектроскопии на приборе “Epoch” (BioTek, США). Перед приготовлением библиотек, примеси геномной ДНК удалялись с использованием набора DNA free kit (Ambion, США). Качество извлеченной РНК конт-

Таблица 1

**Дифференциальная экспрессия металлопротеиназ нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида и стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида**

Название гена	Продукт гена	Позиция в хромосоме	Идентификационный номер белковой последовательности	Изменение уровня экспрессии (Fold change) Нестабильная vs стабильная бляшки	P значение
MMP2	Желатиназа А	chr16:55514444-55540603	NM_001302509	2.095	<0,000
		chr16:55515468-55540603	NM_001127891	2.095	<0,000
		chr16:55513909-55540603	NM_001302510	2.095	<0,000
		chr16:55512741-55540603	NM_001302508	1.963	<0,000
		chr16:55513080-55540603	NM_004530	1.963	<0,000
MMP3	Стромелизин -1	chr11:102706527-102714420	NM_002422	0.496	<0,253
MMP7	Матрилизин	chr11:102391238-102401484	NM_002423	21.915	<0,000
MMP8	Коллагеназа 2	chr11:102582525-102595685	NM_002424	11.883	<0,000
MMP9	Желатиназа В	chr20:44637546-44645200	NM_004994	8.253	<0,000
MMP12	Макрофагальная металлоэластаза	chr11:102733459-102745764	NM_00242	8.155	<0,000
MMP13	Коллагеназа 3	chr11:102813720-102826463	NM_002427	2.260	<0,218
MMP14	Матриксная металлопротеиназа мембранного типа 1	chr14:23305741-23316808	NM_004995	0.897	<0,029

ролировалось с помощью системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec. Inc., США). Подготовка библиотек для секвенирования проводилась с использованием набора Illumina's TruSeq RNA Sample Preparation Kit (Illumina, США). Количественный анализ библиотек выполнялся на флуориметре Qubit® 2.0 (Invitrogen, Thermo Fisher Scientific, США), качество библиотек контролировалось с использованием системы капиллярного электрофореза Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Tec. Inc., США). Полногеномный профиль экспрессии в тканях бляшек определялся с помощью высокопроизводительного секвенирования на приборе HiSeq 2000 (Illumina, США).

Анализ данных секвенирования включал картирование данных на геном человека версии GRCh38 с помощью программы BWA 0.7.12, расчет RPKM (reads per kilobase per million mapped reads) для всех генов, присутствующих в аннотации используемой версии генома человека.

Для выявления транскриптов генов со статистически значимыми различиями в экспрессии между типами бляшек, использовали следующие параметры: FDR <0,05, более чем 8-кратные различия ( $-3 < \log_2 \text{fold\_change} < +3$ ), экспрессия одного и того же гена в одном из типов бляшек на уровне более 50 RPKM. Сравнительный анализ белковых взаимодействий выполнялся при помощи программы STRING 10.5 (<http://string-db.org>).

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS (13.0). Значения в таблицах представлены как  $M \pm m$ , где M — среднее арифметическое значение, m — ошибка среднего. Для оценки формы распределения признаков использовали тест Колмо-

горова-Смирнова, при  $p > 0,05$  распределение считалось нормальным. Достоверность различий между средними значениями оценивали с использованием t-критерия Стьюдента (для признаков с нормальным распределением) или критерия Манна-Уитни (для признаков с не нормальным распределением). Множественное сравнение между группами проводили методом дисперсионного анализа с использованием критерия Bonferroni для нормального распределения и методом Краскела-Уоллиса для ненормального. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Было проведено транскриптомное профилирование двух типов бляшек — стабильной атеросклеротической бляшки фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида — у двух неродственных пациентов, с последующим анализом дифференциально экспрессирующихся генов. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Пациент 1 (61 год) — стабильные атеросклеротические бляшки фиброзного вида в трех образцах коронарных сосудов. По результатам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70-75%) из плотной соединительной ткани, состоящей из коллагеновых и эластических пучков волокон, с крупным формирующимся кальцификатом. Без клеточной активности. Стадия фиброза и кальциноза.

Пациент 2 (64 года) — нестабильные атеросклеротические бляшки дистрофически-некротического вида в трех образцах коронарных сосудов. По резуль-



Таблица 2

Содержание матриксных металлопротеиназ в атеросклеротических очагах разных стадий развития ( $M \pm m$ )

Показатели \ Гомогенаты	1. Липидное пятно/ полоска	2. Бляшка стабильная молодая	3. Бляшка стабильная фиброзная	4. Бляшка нестабильная	* — $p < 0,05$
TIMP-1, нг/мг белка	203,4 $\pm$ 20,1	92,5 $\pm$ 8,8	120,1 $\pm$ 19,9	117,2 $\pm$ 11,3	1-2,3,4
MMP-1, нг/мг белка	91,45 $\pm$ 27,6	104,6 $\pm$ 21,4	111,33 $\pm$ 23,7	208,6 $\pm$ 41,8	4-1,2,3
MMP-3, нг/мг белка	4,0 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,5	3,2 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,2	2-4
MMP-7, нг/мг белка	1,53 $\pm$ 0,1	1,74 $\pm$ 0,1	1,69 $\pm$ 0,1	2,31 $\pm$ 0,2	4-1,2,3
MMP-9, нг/мг белка	2,6 $\pm$ 0,4	2,9 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 0,6	4-1,2,3

татам гистологического исследования образцы представлены резко стенозирующими просвет сосуда бляшками (70-80%), с участками рыхлой и плотной фиброзной ткани с очаговыми некрозами и отложениями солей кальция, содержащими небольшие ядра из аморфных масс и пенистых клеток с умеренной мононуклеарной инфильтрацией. Толстая покрышка представлена плотной фиброзной тканью с разрывами. Интима сосуда умеренно утолщена за счет плотной фиброзной ткани с инфильтрацией пенистыми клетками и плотно соединена с покрышкой бляшки.

Разница в экспрессии между типами бляшек была отмечена в генах матриксных металлопротеиназ: *MMP2*, *MMP3*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP9*, *MMP12*, *MMP13* и *MMP14*.

Наблюдалось 8-кратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии *MMP9* ( $p < 0,001$ ) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического вида.

Для *MMP1*, экспрессия которой ранее была показана в атеросклеротических бляшках [14], нами не было выявлено достоверных различий в уровне транскрипции между двумя изученными типами бляшек ( $p = 0,565$ ). Анализ транскриптов показал присутствие обоих из известных изоформ гена *MMP1*.

Не было получено статистически значимых различий в изменении уровнях экспрессии генов *MMP3* ( $p = 0,253$ ), *MMP13* ( $p = 0,218$ ).

Уровень экспрессии менее 50 RPKM и менее чем 8-кратные различия получены для генов *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP12* и *MMP14*. Уровень экспрессии *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP12* в нестабильной бляшке в 2, 21, 11 и 8 раз, соответственно, выше, чем в стабильной. Для *MMP2* выявлены все пять известных изоформ, различающиеся местом старта транскрипции. Для *MMP14*, напротив, выявлен сниженный уровень экспрессии в нестабильной бляшке по сравнению со стабильной.

Результаты ИФА-анализа изменения активности деструктивных MMP-1, 3, 7, 9 и их тканевого ингибитора TIMP-1 при формировании атеросклеротического очага в зависимости от стадии липидного пятна/полоски до нестабильной бляшки в гомогенатах

фрагментов интима/меди для 144 образцов представлены в таблице 2.

Уровень TIMP-1 в стабильных молодых и фиброзных бляшках, и в нестабильных бляшках был ниже, чем в липидных пятнах (в 2,2, 1,7 и 1,7 раза), не достигая при этом уровня статистической значимости. TIMP-1, являясь ингибитором MMP-1, MMP-3, MMP-9 и связываясь с активным каталитическим центром MMP, блокирует их активность, образуя нековалентные комплексы (например, комплекс TIMP-1/MMP-3) [14]. Сниженное содержание TIMP-1 в сформированных атеросклеротических бляшках (и стабильных, и нестабильных) свидетельствует о потенциально повышенной ферментативной активности в них деструктивных MMP.

Исследование содержания MMP-7, которая, кроме собственной активности еще является активатором про-MMP-9, а также содержания самой MMP-9, выявило их повышение в нестабильных бляшках в сравнении с липидными пятнами (в 1,5 и 2,4 раза) и молодыми стабильными бляшками (в 1,4 и 2,1 раза). Таким образом, по мере развития атеросклеротического очага до стадии нестабильной бляшки в нем снижается активность TIMP-1 и повышаются уровни MMP-7 и MMP-9, что отражает наиболее выраженные процессы деструкции соединительнотканного матрикса в нестабильной бляшке, в ее фиброзной покрышке, что приводит к ее истончению, иссечению, надрыву/разрыву.

### Обсуждение

В данном исследовании выявлена повышенная экспрессия гена *MMP9* в нестабильной атеросклеротической бляшке. Высокая концентрация MMP-9 наблюдалась у пациентов с выраженными изменениями структуры бляшек, гистологически доказанным разрывом бляшки, внутрибляшечными кровоизлияниями, спонтанной эмболизацией по сравнению с бляшками у пациентов с менее выраженной симптоматикой атеросклероза [2, 6, 7]. Таким образом, полученные ранее данные изменения концентрации белка MMP-9 в процессе дестабилизации бляшки были нами подтверждены при транскриптомном профилировании на материале атеросклеротических



бляшек. MMP-9 может быть рассмотрена как наиболее перспективный маркер процесса дестабилизации бляшки.

Результаты, полученные для генов *MMP2*, *MMP7*, *MMP8*, *MMP12*, *MMP13* и *MMP14* могут быть обусловлены индивидуальными различиями обследованных пациентов и требуют дальнейшего изучения транскриптов данных генов на расширенной выборке пациентов.

Результаты ИФА позволили выявить особенности, характерные для нестабильной бляшки: повышение уровней деструктивных металлопротеиназ MMP-7 и MMP-9 и снижение уровня их ингибитора TIMP-1. В результате инфильтрации покрышки атеросклеротической бляшки макрофагами и Т-лимфоцитами увеличивается продукция в ней воспалительных цитокинов, ингибирующих пролиферацию ГМК и синтез ими коллагена, а также индуцирующих апоптоз ГМК и протеолитическую активность макрофагов. В результате макрофаги и ГМК начинают секретировать протеолитические MMP, разрушающие коллагены и эла-

стин покрышки бляшки, что приводит к ее истончению/иссечению, изъязвлению, тромбозу и соответствующим клиническим проявлениям острого коронарного синдрома [11, 15].

### Заключение

Для гена *MMP9* получены статистически значимые различия уровня экспрессии в стабильной атеросклеротической бляшке фиброзного вида и нестабильной атеросклеротической бляшки дистрофически-некротического вида.

При проведении иммуноферментного анализа выявлено, что в липидных пятнах и молодых стабильных атеромах коронарных артерий повышена концентрация матриксной металлопротеиназы 3 типа (MMP-3) и снижена активность тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP-1). В нестабильных бляшках со склонностью к изъязвлению/разрыву повышены концентрации MMP-1, MMP-7, MMP-9.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при поддержке РФФИ (№ 17-04-02120) и ГЗ 0324-2018-0001.

### Литература

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis. *European Journal of Pharmacology*. 2017;816:93-106. doi:10.1016/j.ejphar.2017.09.007.
- Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Seminars in Cancer Biology*. 2010;3:161-8. doi:10.1016/j.semcancer.2010.05.002.
- Löffek S, Schilling O, Franzke C-W. Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance. *European Respiratory Journal*. 2011;38:191-208. doi:10.1183/09031936.00146510.
- Brew K, Nagase H. The tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): an ancient family with structural and functional diversity. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010;1803(1):55-71. doi:10.1016/j.bbamcr.2010.01.003.
- Newby AC. Metalloproteinase production from macrophages — a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction. *Experimental physiology*. 2016;1:1327-37. doi:10.1113/EP085567.
- de Nooijer R, Verkleij CJ, von der Thuesen JH, et al. Lesional overexpression of matrix metalloproteinase-9 promotes intraplaque hemorrhage in advanced lesions, but not at earlier stages of atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2006;26:340-6. doi:10.1161/01.ATV.0000197795.56960.64.
- Abbas A, Aukrust P, Russell D, et al. Matrix metalloproteinase 7 is associated with symptomatic lesions and adverse events in patients with carotid atherosclerosis. *PLoS One*. 2014;9(1):e84935. doi:10.1371/journal.pone.0084935.
- Lenglet S, Mach F, Montecucco F. Role of matrix metalloproteinase-8 in atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*. 2013;2013:659282. doi:10.1155/2013/659282.
- Quillard T, Tesmenitsky Y, Croce K, et al. Selective inhibition of matrix metalloproteinase-13 increases collagen content of established mouse atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(11):2464-72. doi:10.1161/ATVBAHA.111.231563.
- Johnson JL, Jenkins NP, Huang WC, et al. Relationship of MMP-14 and TIMP-3 expression with macrophage activation and human atherosclerotic plaque vulnerability. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:276457. doi:10.1155/2014/276457.
- Mahdessian H, Perisic Matic L, Lenggquist M, et al. Integrative studies implicate matrix metalloproteinase-12 as a culprit gene for large-artery atherosclerotic stroke. *Journal of Internal Medicine*. 2017;282(5):429-44. doi:10.1111/joim.12655.
- Ragino Yul, Volkov AM, Chernyavskiy AM. Stages of atherosclerotic plaque development and unstable plaque types: pathophysiologic and histologic characteristics. *Russ J Cardiol*. 2013;18(5):88-95. (In Russ). Рагино Ю. И., Волков А. М., Чернявский А. М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек: патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Российский кардиологический журнал*. 2013;18(5):88-95. doi:10.15829/1560-4071-2013-5.
- Lin J, Kakkav V, Lu X. Impact of matrix metalloproteinases on atherosclerosis. *Curr Drug Targets*. 2014 Apr;15(4):442-53. doi:10.2174/1389450115666140211115805.
- Ragino Yul, Chernyavsky AM, Volkov AM, Voevoda MI. Factors and mechanisms of instability of atherosclerotic plaque. *Novosibirsk: Science*. 2008, 41-49 p. (In Russ). Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Волков А. М., Воевода М. И. Факторы и механизмы нестабильности атеросклеротической бляшки. *Новосибирск: Наука*. 2008, 41-49 с. ISBN 978-5-02-023256-3.

## ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА И РОЗУВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА И НА АКТИВАЦИЮ ЛЕЙКОЦИТОВ *IN VITRO*

Филатова А. Ю., Потехина А. В., Рулева Н. Ю., Радюхина Н. В., Арефьева Т. И.

**Цель.** Провести сравнительный анализ влияния "липофильного" аторвастатина и "гидрофильного" розувастатина на показатели клеточного иммунитета у пациентов с атеросклерозом.

**Материал и методы.** В исследование было включено 35 пациентов в возрасте 62 [57;68] лет, 18 мужчин и 17 женщин, направленных на обследование в ИКК им. А.Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к интенсификации терапии статинами. У 17 пациентов доза аторвастатина была увеличена с 20 мг до 80 мг, у 18 пациентов — доза розувастатина с 10 мг до 40 мг. Всем пациентам исходно и через один месяц методами прямой иммунофлуоресценции и проточной цитофлуориметрии проводилось определение содержания в периферической крови популяций лимфоцитов, включая регуляторные и эффекторные субпопуляции, и основных фракций моноцитов. В условиях клеточной культуры изучено влияние аторвастатина и розувастатина на пролиферацию CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и липополисахарид-индуцированный синтез цитокинов моноцитами, выделенных из крови доноров.

**Результаты.** На фоне приема аторвастатина отмечено увеличение относительного содержания циркулирующих регуляторных Т-лимфоцитов (Treg), увеличение соотношения Treg/Т-хелперы 17 (Th17) и уменьшение соотношения активированные CD4<sup>+</sup>Т-клетки/Treg. Терапия розувастатином не сопровождалась изменениями показателей клеточного иммунитета. Статины не влияли на субпопуляционный состав моноцитов крови. Обнаружено дозозависимое ингибирование статинами пролиферации CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов; действие аторвастатина проявлялось при концентрации 10 нмоль/л, розувастатина — в 10 раз выше. Введение статинов, 10-100 нмоль/л, в культуру моноцитов не влияло ни на спонтанную, ни на индуцированную эндотоксином секрецию цитокинов.

**Заключение.** В терапевтических дозах аторвастатин обладает иммуномодулирующей активностью, проявляющейся в увеличении относительного содержания регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов крови, что может быть обусловлено подавлением пролиферации эффекторных клеток.

**Российский кардиологический журнал.** 2018;23(8):59–64  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-59-64>

**Ключевые слова:** атеросклероз, воспаление, статины, Т-лимфоциты, моноциты.

**Конфликт интересов:** работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Филатова А. Ю. \* — лаборант-исследователь лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0001-8911-1628, Потехина А. В. — к.м.н., м.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК, ORCID: 0000-0002-2459-1680, Рулева Н. Ю. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-2473-061X, Радюхина Н. В. — к.б.н., с.н.с. лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9005-7718, Арефьева Т. И. — д.б.н., г.н.с., и.о. руководителя лаборатории клеточной иммунологии ИЭК, ORCID: 0000-0002-9500-1940.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
anastasia.m088@yandex.ru

Th-act — активированные Т-хелперные лимфоциты, Treg — регуляторные Т-лимфоциты, Th — Т-хелперные клетки, IL-интерлейкин, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок 1, TNF — фактор некроза опухоли, AC — атеросклероз, ОХС — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ТГ — триглицериды.

Рукопись получена 20.06.2018

Рецензия получена 25.06.2018

Принята к публикации 04.06.2018

## THE INFLUENCE OF ATORVASTATIN AND ROSUVASTATIN IN ATHEROSCLEROSIS ON THE PARAMETERS OF CELLULAR IMMUNITY AND *IN VITRO* LEUCOCYTE ACTIVATION

Filatova A. Yu., Potekhina A. V., Ruleva N. Yu., Radyukhina N. V., Arefieva T. I.

**Aim.** To compare the influence of "lipophilic" atorvastatin and "hydrophilic" rosuvastatin on the parameters of cellular immunity in atherosclerosis patients.

**Material and methods.** Totally, 35 participants included, mean age 62 [57;68] y.o., 18 males and 17 females, directed for follow-up to Myasnikov Cardiovascular Center with preliminary diagnosis coronary heart disease, atherosclerosis of coronary and carotid arteries, and with indications for intensified statin therapy. In 17 patients the dosage of atorvastatin was increased from 20 to 80 mg, in 18 — dosage of rosuvastatin from 10 to 40 mg. All patients at baseline and in 1 month, by the methods of direct immune fluorescence and cytofluometry underwent the measurement of content of monocytes and lymphocyte populations in peripheral blood, incl. regulatory and effector subpopulations of the latter. Under the circumstances of cellular culture the influence studied, of atorvastatin and rosuvastatin on CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes populations, as the lipopolysaccharide-induced synthesis of cytokines by monocytes of donors blood.

**Results.** At the background of atorvastatin, there was marked increase of relative content of circulating regulatory T-lymphocytes (Treg), increase of the relation of Treg/Thelper 17 (Th17) and changes of cellular immunity parameters. Statins did not influence subpopulations of blood monocytes. There was dose-dependent inhibition by statins of CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes proliferation: atorvastatin action was noted in 10 nM/L, rosuvastatin — in 10 times higher concentration. Introduction of

statins, 10-100 nM/L, to the culture of monocytes did not influence neither spontaneous, nor endotoxin induced secretion of cytokines.

**Conclusion.** In therapeutic dosages atorvastatin shows immune modulating activity presenting with an increase of relative content of regulatory T-lymphocytes subpopulations that might be determined by suppression of effector cells proliferation.

**Russ J Cardiol.** 2018;23(8):59–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-59-64>

**Key words:** atherosclerosis, inflammation, statins, T-lymphocytes, monocytes.

**Conflicts of Interest:** supported by Russian Foundation for Fundamental Research, № 17-04-00127.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Filatova A. Yu. ORCID: 0000-0001-8911-1628, Potekhina A. V. ORCID: 0000-0002-2459-1680, Ruleva N. Yu. ORCID: 0000-0002-2473-061X, Radyukhina N. V. ORCID: 0000-0002-9005-7718, Arefieva T. I. ORCID: 0000-0002-9500-1940.

В патогенезе атеросклероза (АС) ведущую роль играет хроническое воспаление, развивающееся вследствие нарушения функции эндотелия и накопления атерогенных липопротеидов в стенке артерии. В регуляции воспалительного процесса при АС задействованы клетки врожденного (моноциты/макрофаги) и приобретенного (Т-лимфоциты) иммунитета, которые могут обладать как провоспалительной (проатерогенной), так и противовоспалительной, тормозящей развитие АС, активностью.

По данным ряда исследований, АС может быть ассоциирован с изменением в субпопуляционном составе циркулирующих моноцитов и лимфоцитов. Так, при хронических воспалительных заболеваниях было отмечено расширение CD16<sup>+</sup> субпопуляций моноцитов (т.н. неклассических и промежуточных фракций) на фоне уменьшения относительного содержания классических CD16<sup>-</sup> моноцитов [1]. Среди Т-клеток отмечен относительный дефицит “противовоспалительных” популяций (Foxp3<sup>+</sup> регуляторных Т-клеток (Treg), интерлейкин (IL)-10-продуцирующих Т-клеток) и смещение иммунного баланса в сторону эффекторных субпопуляций, в частности, продуцирующих IL-17 Т-хелперов (Th). Выявлена прогностическая значимость данных показателей в оценке риска быстрого прогрессирования АС как в сонных, так и коронарных артериях [2-3].

Статины нашли широкое применение в клинической практике и в настоящее время являются основной группой гиполипидемических препаратов, назначаемых пациентам с высоким риском АС коронарных и сонных артерий. Основной клеточной мишенью действия статинов являются гепатоциты; механизм действия заключается в конкурентном и дозозависимом ингибировании в клетках ключевого фермента биосинтеза холестерина 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА редуктазы. Наряду с подавлением синтеза холестерина в клетках снижается образование промежуточных соединений, необходимых для посттрансляционной модификации ряда внутриклеточных белков, участвующих в передаче внутриклеточных сигналов, окислительно-восстановительных и других реакциях. В связи с этим, помимо основного гиполипидемического действия, статины обладают рядом дополнительных эффектов [4], среди которых следует выделить противовоспалительную и иммуномодулирующую активность. Эти свойства повышают эффективность статинов при лечении АС и являются обоснованием для назначения статинов пациентам с хроническими аутоиммунными заболеваниями в зарубежной практике [4-5]. Выраженность плейотропности эффекта статинов зависит от фармакокинетических показателей (особенностей их метаболизма в печени, показателей биодоступности), с одной стороны, и способности проникать в клетки различных типов, с другой. В связи с отсутствием

данных о наличии специфических переносчиков статинов в лейкоцитах, потенциал иммуотропного действия конкретного статина опосредован, по-видимому, его способностью проникать через цитоплазматическую мембрану, т.е. степенью липофильности препарата. Для подтверждения данной гипотезы в настоящем исследовании мы сравнили влияние двух наиболее широко применяемых в клинической практике препаратов: “липофильного” аторвастатина и “гидрофильного” розувастатина, — на показатели клеточного иммунитета у пациентов с АС сонных и/или коронарных артерий.

## Материал и методы

### Клиническое обследование: определение общеклинических и иммунологических показателей у пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин.

В исследование было включено 35 пациентов в возрасте 62 [57;68] лет, 18 мужчин и 17 женщин, направленных на обследование в ИКК им. А.Л. Мясникова с предварительным диагнозом ишемическая болезнь сердца, атеросклероз коронарных и сонных артерий, и имеющих показания к интенсификации терапии статинами. Пациенты были разделены на 2 группы. Группу “Аторвастатин” (n=18) составили пациенты, принимавшие ранее аторвастатин в дозе 20 мг/сут., которым назначали аторвастатин в дозе 80 мг/сут. В группу “Розувастатин” (n=17) были включены пациенты, принимавшие розувастатин в дозе 10 мг/сут., которым был назначен розувастатин в дозе 40 мг/сут. Сопутствующая терапия не изменялась в обеих группах пациентов во время проведения исследования.

В исследование не включали пациентов с инфарктом миокарда, острым нарушением мозгового кровообращения, хирургическими или эндоваскулярными вмешательствами в предшествующие 6 месяцев, злокачественными новообразованиями, тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, с воспалительными/инфекционными заболеваниями, сахарным диабетом в стадии декомпенсации, а также пациентов, принимавших иммуотропные препараты.

Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ кардиологии”. До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Иммунофенотипирование лимфоцитов и моноцитов периферической крови проводили всем пациентам методом прямой иммунофлуоресценции с использованием флуоресцентно меченных антител к антигенам CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD(16+CD56), CD25, CD127, CD14, CD16, Foxp3, INF $\gamma$ , IL17 и наборов для лизиса эритроцитов и фикс-

сацией/пермеабиллизации клеток, в соответствии с инструкциями производителей (“Thermo Fisher Scientific”, “R&DSYSTEMS”, “BD Immunocytometry Systems”, США). Связывание антител оценивали методом проточной цитометрии на приборах FACS Calibur и FACS Canto (“BD Immunocytometry Systems”, США). Анализ внутриклеточных белков проводили во фракции мононуклеарных лейкоцитов, полученной путем центрифугирования образцов крови в градиенте плотности фиколл-верографин (1,077 г/см<sup>3</sup>). Перед окрашиванием внутриклеточных цитокинов мононуклеарные клетки были активированы в культуре в присутствии форболмиристацетата, иономицина и брэфельдина А (“Sigma-Aldrich”, США). Лимфоциты выделяли по параметрам светорассеяния и экспрессии CD45. Определяли количество Т-клеток CD3+, включая популяции CD4+хелперных и CD8+цитотоксических лимфоцитов, В-клеток (CD19+), NK (CD3-CD (16+56)+). Активированные Т-хелперные клетки (Th-act) типировали как CD4+CD25lowCD127high; Treg — как CD4+CD25highCD127low и CD4+Foxp3+клетки. Th1 и Th17 типировали как CD4+INF $\gamma$ + и CD4+IL17+ лимфоциты, соответственно. Субпопуляции моноцитов крови типировали как классические (CD14++CD16—), промежуточные (CD14++CD16+) и неклассические (CD14+CD16+).

Измерение концентрации моноцитарного хемотаксического белка — 1 (MCP-1) в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора производства “Thermo Fisher Scientific” (США).

Все измерения проводили перед включением в исследование и через один месяц после увеличения дозы статинов.

**Исследование влияния аторвастатина и розувастатина на пролиферацию лимфоцитов здоровых доноров *in vitro*.** CD4+-клетки были выделены из фракции мононуклеарных клеток крови методом иммуномагнитной сепарации с помощью набора CD4 T Cell Isolation Kit II (“Miltenyi Biotec”, Германия). Выделенные клетки инкубировали 10 мин в среде RPMI 1640 с 10% эмбриональной телячьей сыворотки и 5 мкМ витального флуоресцентного красителя CFSE (“Thermo Fisher Scientific”, США) при 37° С. Затем клетки отмывали, высевали в 24-луночный планшет и культивировали в течение 24 часов в присутствии аторвастатина или розувастатина (10-1000 нмоль/л) в среде EX VIVO 15 (“Lonza”, Швейцария) с добавлением 1 мМ пирувата натрия, 2 мМ L-глутамин, раствора незаменимых аминокислот (“Thermo Fisher Scientific”, США). Для стимуляции пролиферации в лунки добавляли 10 мкг/мл фитогемагглютинина (“Sigma-Aldrich”, США) и 5 нг/мл рекомбинантного человеческого IL-2 (“R&DSYSTEMS”, США). Через 72 часа оценивали флуоресценцию

CFSE на проточном цитофлуориметре. Для определения относительного содержания Treg в культуре лимфоцитов клетки окрашивали антителами к Foxp3, как указано выше.

**Исследование влияния аторвастатина и розувастатина на индуцированный липополисахаридом синтез цитокинов моноцитами крови здоровых доноров.** Мононуклеарные клетки крови выделяли из крови как указано выше и высаживали в 24-луночный планшет в среде RPMI 1640 (“Биолот”, Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2 мМ L-глутамин, по 50 Ед/мл пенициллина и стрептомицина (“Thermo Fisher Scientific”, США) в концентрации 3 млн/мл. Культивирование клеток проводили при 37° С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Через час удаляли неприкрепленные клетки. Адгезировавшие клетки культивировали в течение 24 часов в среде RPMI 1640 — 10% эмбриональной телячьей сыворотки; аторвастатин и розувастатин вносили в культуру в концентрации 10-100 нмоль/л. Затем добавляли липополисахарид (“Sigma-Aldrich”, США) в концентрации 100 нг/мл. Через 24 часа отбирали среду культивирования клеток. Концентрацию фактора некроза опухоли (TNF), IL-1 $\beta$ , IL-6 определяли с помощью набора BD Human Inflammatory Cytokine CBA Kit (“BD Biosciences”, США) на цитометре FACS Calibur. Уровень MCP-1 определяли методом иммуноферментного анализа, как указано выше.

**Статистический анализ данных.** Данные представлены как медиана [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Для парных межгрупповых сравнений использовали критерий U Манна-Уитни. Для парных внутригрупповых сравнений использовали W-критерий Уилкоксона. Для сопоставления групп по качественным признакам использовали двусторонний критерий Фишера. В работе применяли пакет статистических программ Statistica 8,0. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

По исходным клиническим характеристикам (возраст, индекс массы тела, статус курения, анамнез артериальной гипертензии, анамнез перенесенного инфаркта миокарда) включенные в исследование пациенты групп “Аторвастатин” и “Розувастатин” не различались.

Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин, исходно и на фоне терапии, приведены в таблице 1.

На фоне терапии в группах “Аторвастатин” и “Розувастатин” отмечалось статистически значимое и обусловленное основным гиполипидемическим свойством статинов снижение уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП); в группе “Аторвастатин” отмечалось

Таблица 1

Клинико-лабораторные и иммунологические показатели пациентов, принимавших аторвастатин и розувастатин

Показатель	Группа "Аторвастатин" (n=18)		Группа "Розувастатин" (n=17)	
	Исходно	Через 1 мес.	Исходно	Через 1 мес.
Лейкоциты, млн/мл	6,9 [5,3;8,0]	7,5 [5,0;8,0]	6,4 [5,2;7,0]	6,2 [5,0;6,8]
Глюкоза, ммоль/л	5,6 [5,3;5,6]	5,6 [5,0;5,8]	5,5 [4,9;6,4]	5,3 [5,2;6,2]
ОХС, ммоль/л	5,3 [3,9;6,2]	3,9 [3,4;4,6]*	4,5 [4,0;6,9]	3,9 [3,2;4,8]*
ХС ЛВП, ммоль/л	1,0 [0,9;1,3]	1,0 [0,9;1,3]	1,1 [0,9;1,3]	1,1 [1,0;1,4]
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7 [2,1;4,4]	2,4 [1,8;3,1]*	3,2 [2,4;4,8]	2,0 [1,7;2,6]*
Триглицериды, ммоль/л	1,2 [0,9;1,9]	0,9 [0,7;1,3]*	1,2 [0,9;1,7]	0,9 [0,7;1,4]
Лимфоциты, %	26,0 [23,0;33,0]	25,0 [22,5;28,0]	32,0 [28,0;35,0]	29,0 [26,0;35,0]
Моноциты, %	6,0 [5,0;8,0]	7,0 [5,0;8,0]	7,0 [6,0;9,0]	7,0 [6,0;8,0]
Т-лимфоциты (% от лимфоцитов)	71,0 [68,0;73,0]	69,0 [66,0;73,0]	71,0 [63,0;76,0]	70,5 [65,0;75,5]
CD3+CD4+ Т-лимфоциты (% от лимфоцитов)	46,0 [43,0;48,0]	45,5 [40,0;48,0]	43,0 [35,5;45,0]	40,5 [33,0;50,0]
Th-act (% от CD4+ клеток)	54,6 [47,7;58,0]	55,1 [43,9;58,6]	53,1 [45,9;56,2]	55,0 [46,5;58,0]
CD25highCD127low Treg (% от CD4+ клеток)	5,4 [4,6;6,5]	6,5 [4,8;8,2]*	5,8 [4,7;6,5]	4,8 [4,1;5,9]
Foxp3+ Treg (% от CD4+ клеток)	9,9 [7,3;10,3]	9,4 [7,5;11,8]	6,9 [6,0;8,6]	8,0 [6,4;8,7]
Th1 (% от CD4+ клеток)	20,8 [14,0;28,6]	18,4 [14,0;26,5]	21,3 [18,5;26,6]	20,3 [14,8;26,9]
Th17 (% от CD4+ клеток)	1,7 [0,9;3,1]	1,4 [0,9;2,0]	1,3 [0,8;1,9]	1,5 [1,1;2,1]
Th-act/ CD25highCD127low Treg	9,6 [7,2;12,5]	8,7 [6,1;10,7]*	9,1 [8,2;10,4]	10,4 [8,7;11,7]
CD25highCD127low Treg/Th17	3,2 [1,5;6,3]	4,8 [2,3;6,7]	3,8 [2,5;7,9]	3,6 [2,3;4,8]
Foxp3+ Treg/Th17	4,4 [2,8;8,8]	6,8 [4,4;11,5]*	5,1 [3,4;8,6]	6,2 [3,7;8,3]
CD3+CD8+ (% от лимфоцитов)	23,0 [18,5;30,5]	22,5 [20,0;26,0]	27,0 [23,0;30,0]	27,0 [24,5;30,0]
В-клетки (% от лимфоцитов)	10,0 [8,0;12,0]	9,0 [7,0;12,0]	8,0 [6,6;11,0]	8,0 [5,5;11,0]
НК-клетки (% от лимфоцитов)	19,0 [17,8;23,0]	19,8 [17,0;24,5]	20,6 [14,5;28,0]	21,0 [16,0;24,3]
Неклассические моноциты (тыс./мл)	9,7 [7,6;12,0]	11,7 [7,2;13,0]	10,5 [7,6;12,6]	9,8 [8,5;12,8]
Промежуточные моноциты (тыс./мл)	6,3 [3,4;8,2]	6,2 [4,1;8,0]	6,1 [4,2;10,4]	4,8 [3,8;7,6]
Классические моноциты (тыс./мл)	48,7 [38,7;62,6]	51,8 [42,7;57,3]	49,7 [36,5;53,3]	49,9 [38,1;54,8]
MCP-1, пг/мл	120,0 [100,0;150,0]	111,0 [95,0;135,0]	105,0 [75,0;130,0]	100,0 [82,0;112,0]

Примечания: данные представлены как медиана и интерквартильный размах. \* —  $p < 0,05$ .

характерное преимущественно для аторвастатина снижение концентрации триглицеридов (ТГ).

На фоне интенсификации терапии аторвастатином отмечалось увеличение относительного содержания в крови популяции CD4+CD25highCD127low Treg, увеличение соотношения CD4+Foxp3+Treg/Th17 и уменьшение соотношения Th-act/Treg. В группе "Розувастатин" подобных изменений не наблюдалось. По содержанию других субпопуляций CD4+ лимфоцитов, В-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток, субпопуляций моноцитов различий на фоне терапии в обеих группах больных не выявлено. Мы также не обнаружили значимых различий в концентрации MCP-1 в крови на фоне приема аторвастатина и розувастатина.

При изучении влияния статинов на активацию лимфоцитов и моноцитов в культуре нами обнаружено дозозависимое ингибирование пролиферации CD4+лимфоцитов, преимущественно Foxp3-негативных эффекторных клеток. Результаты одного из трех независимых экспериментов приведены на рисунке 1. Следует отметить, что действие аторвастатина проявлялось при более низких концентра-

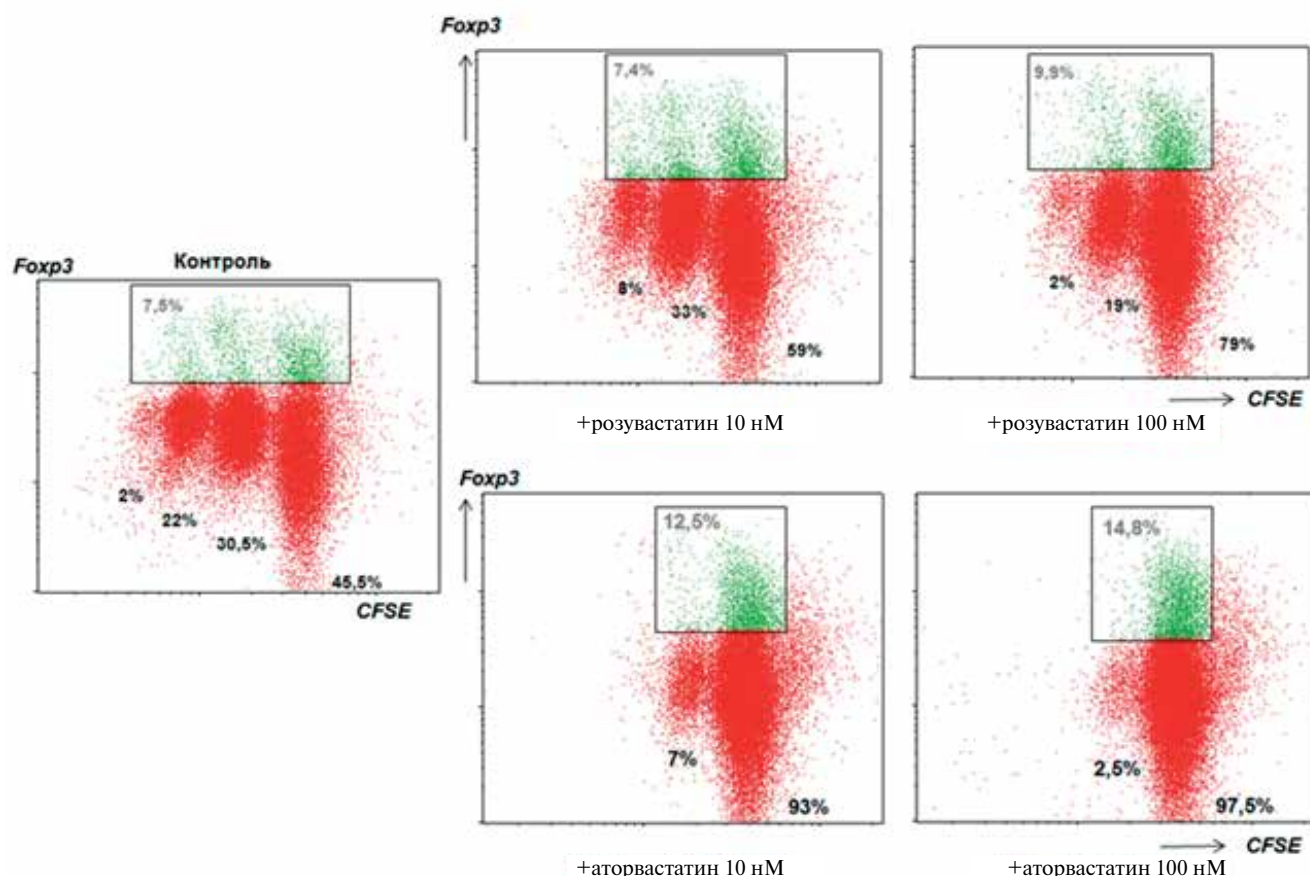
циях, от 10 нмоль/л, в то время как антипролиферативное влияние розувастатина отмечалось при концентрации 100 нмоль/л. При концентрации 1 мкмоль/л оба статина блокировали пролиферацию лимфоцитов практически полностью.

Содержание цитокинов (TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP-1) в супернатанте культуры моноцитов существенно увеличивалось при добавлении липополисахарида. Дополнительное введение аторвастатина и розувастатина в концентрациях 10-100 нмоль/л, сопоставимых с их содержанием в крови пациентов, не влияло ни на спонтанную, ни на индуцированную эндотоксином секрецию указанных цитокинов (данные не приведены).

### Обсуждение

Несмотря на то, что плеiotропный эффект статинов широко обсуждается в современной литературе, данных клинических исследований, посвященных этой теме, явно недостаточно. Так, современные представления об иммунотропной активности статинов основаны преимущественно на результатах экспериментальных исследований, выполненных на





**Рис. 1.** Влияние статинов на пролиферацию CD4+ T-клеток. В качестве контроля взяты клетки, активированные фитогемагглютинином и IL-2 (см. раздел Материалы и методы). Красным шрифтом указано относительное количество CD4+лимфоцитов, прошедших 0-4 цикла деления; зелёным шрифтом — относительное содержание CD4+Foxp3+клеток в культуре.

грызунах и в культуре клеток, при этом в большинстве работ статины использовались в микромолярных концентрациях, что существенно превышает содержание препаратов в крови пациентов. Влияние статинов на субпопуляционный состав лимфоцитов и моноцитов крови человека изучалось в единичных работах. Показано, что прием симvastатина или правастатина пациентами с гиперхолестеринемией в течение 8 нед. [6] и аторвастатина пациентами с ревматоидным артритом в течение 12 нед. [7] сопровождался увеличением относительного содержания в крови Treg. Прием статинов в течение короткого (2 нед.) периода у пациентов с острым коронарным синдромом также был ассоциирован с увеличением содержания циркулирующих Treg [8]. Ранее нами также было показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших аторвастатин, относительное количество Treg в крови было выше, чем у лиц, не принимавших статины, а увеличение дозы аторвастатина с 20 до 80 мг/сут. в течение 7 дней приводило к дальнейшему увеличению относительного содержания Treg [9-10].

Сравнительный анализ действия статинов на лимфоциты в культуре показал более высокую

активность “липофильных” агентов. Kurakata, et al. [11] сравнили антипролиферативные эффекты “гидрофобного” симvastатина и “гидрофильного” правастатина при разных способах активации лимфоцитов (в присутствии фитогемагглютинаина, IL-2 и в смешанной культуре лимфоцитов). Оказалось, что во всех случаях первый был более эффективен (IC50 ~0,013 против 5,6 мкМ, соответственно). Добавление в культуру мононуклеарных клеток крови человека аторвастатина, но не мевастатина и правастатина, способствовало увеличению относительного количества CD4+Foxp3+ Treg [6]; инкубация мононуклеарных клеток крови пациентов с острым коронарным синдромом в присутствии симvastатина также приводила к увеличению содержания в культуре Treg и усилению их иммуносупрессорных свойств [12].

В настоящем исследовании мы сравнили влияние “липофильного” аторвастатина и “гидрофильного” розувастатина на клетки иммунной системы. На фоне терапии аторвастатином, но не розувастатином, мы наблюдали незначительное, но достоверное увеличение относительного содержания циркулирующих Treg, увеличение соотношения CD4+Foxp3+Treg/

Th17 и снижение соотношения Th-act/Th17. В культуре CD4+ Т-лимфоцитов в присутствии статинов нами отмечено уменьшение количества пролиферирующих клеток, сопровождающееся увеличением относительного содержания Foxp3+ Treg, причем эффект аторвастатина наблюдался при более низких, “физиологических”, концентрациях препарата. Мы полагаем, что наблюдаемое у пациентов, принимающих аторвастатин, перераспределение субпопуляций Т-клеток является следствием ингибирования пролиферации эффекторного звена.

Имеются единичные исследования о влиянии статинов на субпопуляционный состав моноцитов, и их результаты неоднозначны. Согласно одним исследованиям [13], статины уменьшают количество циркулирующих неклассических моноцитов, согласно другим [14], статины не оказывают существенного влияния на субпопуляции моноцитов. В ряде работ описано ингибирование статинами синтеза провоспалительных цитокинов моноцитами. Так, добавление симвастатина в культуру стимулированных интерфероном- $\gamma$  макрофагов человека способствовало снижению концентрации MCP-1 в супернатанте и уменьшению содержания в клетках мРНК MCP-1 [15], а добавление аторвастатина и симвастатина в культуру моноцитов, выделенных из периферической крови доноров, ингибировало индуцированную С-реактивным белком секрецию MCP-1 [16]. Однако описаны и противоположные результаты. Внесение в культуру моноцитарных клеток “липофильных”

симвастатина, аторвастатина и ловастатина, но не “гидрофильного” правастатина, способствовало стимуляции продукции моноцитами IL-1 $\beta$ , TNF, MCP-1 и IL-8 и увеличению концентрации этих цитокинов [17]. Вероятно, такие противоречивые данные обусловлены различиями в условиях культивирования клеток и в использованных дозах препаратов. В настоящем исследовании мы не обнаружили достоверного влияния ни аторвастатина, ни розувастатина на субпопуляционный состав моноцитов, на концентрацию MCP-1 у пациентов на фоне увеличения дозы препаратов. Добавление статинов в культуру моноцитов не влияло на синтез цитокинов. Следует отметить, что в нашей работе статины использовались в низких, соответствующих терапевтическим, дозах, а клетки культивировали в присутствии сыворотки — источника липопротеидов. Возможно, эти два фактора объясняют отсутствие наблюдаемого в других исследованиях эффекта статинов.

Подводя итог, можно сделать следующее заключение. В терапевтических дозах аторвастатин обладает иммунорегуляторной активностью, что проявляется, прежде всего, в повышении соотношения Treg/Th17. Это может оказывать дополнительное положительное влияние у пациентов с Th17-ассоциированными аутоиммунными состояниями и провоспалительным статусом, связанным с недостаточностью Treg.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-04-00127.

## Литература

- Merino A, Buendia P, Martin-Malo A, et al. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *The Journal of Immunology*. 2011;186:1809-15. doi:10.4049/jimmunol.1001866.
- Potekhina A, Pylaeva EA, Provatorov S, et al. Treg/Th17 balance in stable CAD patients with different stages of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2015;238:17-21. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.10.088.
- Filatova AY, Pylaeva EA, Potekhina AV, et al. Subpopulation composition of CD4+ T-lymphocytes as factor contributing to the progression of atherosclerosis of carotid arteries. *Kardiologiya*. 2017;57:64-71. (In Russ.) Филатова А.Ю., Пылаева Е.А., Потехина А.В. Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов CD4+ как фактор, способствующий прогрессированию атеросклероза сонных артерий. *Кардиология*. 2017;57(4):64-71. doi: 10.18565/cardio.2017.4.64-71.
- Bedi O, Dhawan V, Sharma PL, et al. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2016;389:695-712. doi:10.1007/s00210-016-1252-4.
- Arefieva TI, Filatova AY, Potekhina AV, et al. Mechanisms of immunotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins). *Biochemistry*. 2018;8:1111-29 [In print]. (In Russ.) Арефьева Т.И., Филатова А.Ю., Потехина А.В. и др. Иммунотропные эффекты и предполагаемые механизмы действия ингибиторов 3-гидроксиз-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статинов). *Биохимия*. 2018;8:1111-29; в печати.
- Mausner-Fainberg K, Luboshits G, Mor A, et al. The effect of HMG-CoA reductase inhibitors on naturally occurring CD4+CD25+ T cells. *Atherosclerosis*. 2008;197:829-39.
- Tang TT, Song Y, Ding YJ, et al. Atorvastatin upregulates regulatory T cells and reduces clinical disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Lipid Research*. 2011;52:1023-32. doi:10.1194/jlr.M010876.
- Zhang D, Wang S, Guan Y, et al. Effect of oral atorvastatin on CD4+CD25+ regulatory T cells, Foxp3 expression, and prognosis in patients with ST-segment elevated myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2011;57:536-41. doi:10.1097/FJC.0b013e318211d016.
- Pylaeva EA, Potekhina AV, Pogorelova OA, et al. Opposite changes of regulatory T cell blood content may differentially contribute to atherosclerosis or lymphoproliferative disorders. *OncoReview*. 2016;6:A29-36.
- Kuznetsova GV, Potekhina AV, Arefieva TI, et al. The effects of atorvastatin on blood T-cell frequencies in patients with stable angina. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;4:30-9. (In Russ.) Кузнецова Г.В., Потехина А.В., Арефьева Т.И. и др. Влияние аторвастатина на субпопуляционный состав Т-лимфоцитов крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;4:30-9.
- Kurakata S, Kada M, Shimada Y, et al. Effects of different inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A (HMG-CoA) reductase, pravastatin sodium and simvastatin, on sterol synthesis and immunological functions in human lymphocytes in vitro. *Immunopharmacology*. 1996;34:51-61.
- Meng X, Zhang K, Li J, et al. Statins induce the accumulation of regulatory T cells in atherosclerotic plaque. *Mol Med*. 2012;18:598-605. doi:10.2119/molmed.2011.00471.
- Coen PM, Flynn MG, Markofski MM, et al. Adding exercise to rosuvastatin treatment: influence on C-reactive protein, monocyte toll-like receptor 4 expression, and inflammatory monocyte (CD14+CD16+) population. *Metabolism*. 2010;59:1775-83. doi:10.1016/j.metabol.2010.05.002.
- Jaipersad AS, Shantsila E, Blann A, et al. The effect of statin therapy withdrawal on monocyte subsets. *European Journal of Clinical Investigation*. 2013;12:1307-13. doi:10.1111/eci.12183.
- Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, et al. Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis*. 2006;1:51-8.
- Montecucco F, Burger F, Pelli G, et al. Statins inhibit C-reactive protein-induced chemokine secretion, ICAM-1 upregulation and chemotaxis in adherent human monocytes. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;3:233-42. doi:10.1093/rheumatology/ken466.
- Keiner PA, Davis PM, Murray JL, et al. Stimulation of inflammatory responses in vitro and in vivo by lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors. *International Immunopharmacology*. 2001;1:105-18.

## АТЕРОСКЛЕРОЗ: МУЛЬТИМАРКЕРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАНЕЛИ

Метельская В. А.

**Цель.** Рассмотреть возможности применения мультимаркерного подхода для создания диагностических панелей биомаркеров, предназначенных для индивидуальной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

**Материал и методы.** В анализ включены результаты исследования, выполненного на когорте пациентов старше 18 лет ( $n=502$ ), обследованных в ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России в 2011–2013 гг., которым были выполнены диагностическая коронароангиография и дуплексное сканирование сонных артерий. Локализацию и степень коронарного атеросклероза оценивали по шкале Gensini. Субфракционный спектр апо В-содержащих липопротеидов оценивали с помощью системы Quantimetrix Lipoprint LDL System (США), биохимические анализы проводили стандартными методами лабораторной диагностики. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.

**Результаты.** Сформированы мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести, названные атеромаркерами. Это 1) коэффициент К, отражающий соотношение между атерогенными и физиологически активными субфракциями липопротеидов и при значении  $>1,7$  свидетельствующий о повышенной атерогенности апо В-содержащих липопротеидов даже при нормолипидемии; 2) дуплексные диагностические комплексы в виде отношения адипонектин/эндотелин, значение которого  $<7,0$  сопряжено с риском коронарного атеросклероза у мужчин, и отношения лептин/инсулин  $<3,5$ , ассоциированного с атеросклерозом у женщин; 3) рассчитываемый в баллах интегрированный биомаркер неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и степени его тяжести (i-BIO), представляющий собой сочетание визуальных и биохимических показателей.

**Заключение.** В реальной клинической практике терапия атерогенных нарушений остается субоптимальной. Проблема улучшения стратификации сердечно-сосудистого риска с последующей разработкой профилактических мер может быть решена путем поиска новых маркеров, в том числе, их различных сочетаний, и формирования мультимаркерных диагностических панелей.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):65–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-65-72>

**Ключевые слова:** атеросклероз коронарных артерий, шкала Gensini, биомаркеры, мультимаркерные диагностические панели.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Метельская В. А. — д.б.н., профессор, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8665-9129.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
VMetelskaya@gnicpm.ru

апо — аполипротеин, АСБ — атеросклеротическая бляшка, ДИ — доверительный интервал, КАГ — коронароангиография, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛОНП — липопротеиды очень низкой плотности, ОШ — отношение шансов, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ТИМ — толщина комплекса интима-медия, ХС — холестерин, GS — шкала Gensini, i-BIO — интегрированный биомаркер, ROC — receiver operation curve.

Рукопись получена 29.06.2018

Рецензия получена 04.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

## MULTIMARKER DIAGNOSTIC PANELS FOR ATHEROSCLEROSIS

Metelskaya V. A.

**Aim.** To consider an opportunity for application of different combinations of biochemical and biomaging parameters to create different multimarker diagnostic panels designed for assessment of risk of coronary atherosclerosis and its complications.

**Material and methods.** To the analysis, data included, obtained from patients 18 y.o. and older ( $n=502$ ), investigated at NMRCPR of the Ministry of Health in 2011–2013, who had undergone diagnostic coronary arteriography and duplex carotid scanning. Atherosclerosis burden was measured according the Gensini score. Subfractional spectrum of apoB-lipoproteides was assessed with the Quantimetrix Lipoprint LDL System (USA), biochemistry was done with standard lab. methods. Statistics was done with software Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.

**Results.** Several multimarker combinations (panels) for non-invasive estimation of risk of coronary atherosclerosis detection and its severity were proposed. These are 1) an index K, calculated as ratio of the sum of potentially atherogenic subfractions to the large physiologically active LDL1 particles; index  $K > 1,7$  indicates an increased atherogenic potential of apo B-containing particles even with normal lipid profile, and can be used for non-invasive prediction of coronary atherosclerosis; 2) duplex complexes as adiponectin to endothelin ratio which  $< 7,0$  is associated with coronary atherosclerosis risk only in men, and as leptin to insulin ratio which  $< 3,5$  is associated with elevated atherosclerosis risk only in women; 3) integrated biomarker

i-BIO represented the combination of individual visual and biochemical variables and permitted to discriminate patients from those with no coronary atherosclerosis or having subclinical or severe atherosclerotic lesions.

**Conclusion.** Proposed multimarker diagnostic panel could be regarded as novel potential biomarkers of coronary atherosclerosis risk and severity, however validation of these markers is necessary. The problem of cardiovascular risk stratification and further prevention activities should be solved with the search for novel markers and combinations of markers.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):65–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-65-72>

**Key words:** coronary atherosclerosis, Gensini Score, biomarkers, multimarker diagnostic panels.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129.

Среди причин преждевременной смерти и потери трудоспособности сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых лежит атеросклероз коронарных артерий, остаются ведущей причиной во всем мире, включая Российскую Федерацию [1-3]. Более того, значительное число острых коронарных событий диагностируют у лиц, имеющих низкий или умеренно выраженный риск, рассчитываемый на основании эпидемиологических алгоритмов [4-6].

В ходе международных эпидемиологических исследований и крупных клинических испытаний были установлены и доказаны ассоциации между ССЗ, связанными с атеросклерозом, и метаболическими нарушениями, однако механизмы, обуславливающие эти взаимосвязи, остаются невыясненными [7, 8].

В связи с этим проблема поиска, апробации и внедрения в клиническую практику надежных, малоинвазивных и доступных к использованию маркеров, позволяющих оценивать атерогенный потенциал каждого человека на ранних этапах заболевания, т.е. до его клинических проявлений или развития осложнений, не теряет своей актуальности [9, 10]. Действительно, вопрос об использовании новых биомаркеров широко обсуждается в литературе, включая анализ достоинств и недостатков как уже известных диагностических и/или прогностических инструментов (например, высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ), NT-proBNP), так и результаты новейших разработок с использованием так называемых “-омных” технологий [5-7, 11].

Попытки решить проблему идентификации пациентов высокого риска сфокусированы, в основном, на стратегии добавления к традиционным факторам риска новых биохимических показателей, не всегда соответствующих понятию “биомаркер”, которое было предложено еще в 2001г рабочей группой по биомаркерам Национальных институтов здоровья США. Согласно этому определению, биомаркер — это “характеристика, объективно измеряемая и оцениваемая как индикатор нормальных биологических процессов, патологических процессов или фармакологических ответов на терапевтическое вмешательство [12]. Вместе с тем, анализ литературных источников и собственных данных позволил сделать заключение о целесообразности и актуальности изучения возможности применения мультимаркерного подхода для создания диагностических панелей биомаркеров, предназначенных для индивидуальной оценки риска ССЗ и их осложнений.

В течение многих десятилетий в попытках найти новые биомаркеры для диагностики, профилактики и прогнозирования сердечно-сосудистых событий изучали относительно небольшое число метаболитов. Наблюдаемое на современном этапе развитие биотехнологий с использованием автоматизированных

аналитических методов, сопряженное с улучшением их чувствительности и производительности, позволило существенно продвинуться в области поиска и изучения биомаркеров. Сочетание ряда комплементарных подходов, включая транскриптомный, протеомный, метаболомный и липидомный анализ, позволяет из множества метаболических путей выделять ключевые процессы, нарушение которых детерминирует развитие заболевания. Итогом можно считать концептуальный сдвиг от изучения индивидуальных маркеров к разработке мультимаркерных панелей оценки кардиоваскулярного риска [6, 8, 13, 14].

Наряду с этим, биомаркером часто называют тот или иной показатель, для которого, благодаря бурному развитию биомедицинских технологий, появилась возможность доступной детекции. Поэтому одним из подходов к созданию мультимаркерных панелей является включение в анализ новых параметров в дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска именно тех маркеров, которые отражают функционирование основных метаболических систем и их нарушения, вовлеченные в патогенез атеросклероза [15, 16].

Возникает вопрос — какой путь поиска новых биомаркеров выбрать? На основании анализа литературных источников и собственных данных нами сделана попытка составить диагностические/прогностические панели из клиничко-биохимических показателей для оценки наличия и выраженности атеросклероза и стратификации пациентов с целью последующей целенаправленной инструментальной диагностики и инвазивного лечения с помощью высокотехнологичных методов. Рассмотрим несколько возможностей.

1. Углубленное/расширенное исследование липидного профиля, в частности, анализ субфракционного распределения апопротеин (апо) В-содержащих липопротеидов низких плотностей.

2. В дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска включение в анализ новых маркеров, характеризующих функционирование основных метаболических систем и их нарушения, которые вовлечены в патогенез атеросклероза.

3. Изучение сочетания клиничко-инструментальных (“визуальных”) и биохимических параметров и разработка панелей интегрированных биомаркеров для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза и оценки его выраженности.

В настоящий обзор включены данные, полученные на когорте пациентов, поступивших и обследованных в стационаре ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ГНИЦПМ) Минздрава России” в 2011-2013гг, которым была выполнена процедура диагностической коронароангиографии (КАГ) [17] (при наличии стенокардии напряжения, инфаркта миокарда в анамнезе, нарушений ритма сердца). Исследование выполнено



в соответствии с принципами Хельсинкской декларации; протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (№ 07/05-12). Всеми пациентами было подписано информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование последовательно включено 502 пациента в возрасте старше 18 лет (средний возраст  $61,2 \pm 9,4$  года; мужчин 70,7%). В исследование не включали лиц, перенесших менее чем за 6 мес. до исследования острое коронарное событие; любое острое воспалительное заболевание; больных с хронической болезнью почек III и более стадии; сахарный диабет обоих типов в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; заболевания крови и иммунной системы, беременность или период лактации. Коронарный атеросклероз и его тяжесть диагностировали согласно [18] с градацией тяжести поражения согласно [19]. Биохимические анализы выполнены стандартными методами лабораторной диагностики. Статистический анализ результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica v.10, IBM SPSS Statistics v.20, SAS v.9.4.

Углубленное/расширенное исследование липидного профиля включало анализ субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеидов низких плотностей. Известно, что липопротеиды низкой плотности (ЛНП) — это гетерогенный класс липопротеидов, различающихся по липидному и белковому составу, заряду, размеру и функциональной активности [20–23]. По размеру и плотности выделяют крупные (ЛНП1), средние (ЛНП2) и мелкие плотные частицы (чаще всего встречаются ЛНП3, реже — ЛНП4–7). Мелкие плотные частицы ЛНП хуже связываются с апо В-, Е-рецепторами, длительное время циркулируют в крови, подвергаясь химической модификации, и обуславливают повышение уровня холестерина (ХС) в плазме крови и его накопление в макрофагах [23–25]. Тип А встречается в нормальных физиологических условиях. Высокое содержание мелких плотных частиц ЛНП (тип В) сопряжено с повышенным риском коронарной болезни сердца (КБС) независимо от уровня ХС ЛНП [26].

Изучение субфракционного распределения апоВ-содержащих липопротеидов проводили методом нативного электрофореза в 3% полиакриламидном геле с последующим сканированием и компьютерной обработкой результатов с использованием Липопринт-системы (Quantimetrix Lipoprint LDL System), США) [27–29]. Был получен ряд принципиально новых результатов, в частности, выявлены гендерные различия в липид-белковом профиле и субфракционном распределении липопротеидов низких плотностей как у лиц без поражения коронарных артерий, так и при коронарном атеросклерозе. Мужчины независимо от наличия коронарного атеросклероза

характеризовались более выраженным сочетанием традиционных факторов риска с атерогенными сдвигами в системе липопротеидов плазмы крови, причем не только в липидно-белковом профиле, но и в субфракционном распределении апоВ-содержащих липопротеидов промежуточных и низких плотностей с накоплением более мелких потенциально атерогенных частиц [25, 30].

При достижении целевого уровня ХС ЛНП ( $< 2,5$  ммоль/л) у мужчин по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛНП оставался выше, выявлены более низкие липид-белковые показатели, а также более низкие доли частиц апоВ-содержащих липопротеидов: ЛНП2 ( $7,3 \pm 3,4$  и  $9,9 \pm 3,9\%$ ,  $p < 0,01$ ); мелких ЛНП3 ( $1,3 \pm 1,2$  и  $2,2 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,05$ ) и ЛНП4 ( $0,2 \pm 0,2$  и  $0,3 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,05$ ); сниженной оказалась и концентрации ХС в этих липопротеидах. Эти отличия были ассоциированы с большим средним размером частиц ЛНП ( $270,8 \pm 3,0$  Å и  $268,8 \pm 3,9$  Å,  $p < 0,01$ ). В совокупности эти данные свидетельствуют о менее атерогенном профиле ЛНП у мужчин, достигших целевого уровня ХС ЛНП. У женщин, несмотря на достижение целевых значений уровня ХС ЛНП, сохранялись повышенная концентрация апо В и апоВ/АI без значимых изменений в относительном содержании мелких плотных частиц и содержания ХС в них, а также в среднем размере ЛНП частиц [31].

При анализе субфракционного спектра липопротеидов у больных с верифицированным атеросклерозом коронарных артерий обнаруживается связь между содержанием атерогенных мелких плотных частиц ЛНП3 и коронарным атеросклерозом [28], степенью его выраженности, а также уровнем в крови триглицеридов (ТГ) [30]. Это позволяет заключить, что сочетание гипертриглицеридемии с повышенной долей мелких плотных ЛНП может рассматриваться как дополнительный маркер высокой степени поражения коронарных артерий. С проатерогенными изменениями субфракционного спектра сопряжено и сочетанное поражение коронарных и сонных артерий [32].

На основании всей совокупности данных был предложен параметр (К), отражающий соотношение между атерогенными субфракциями липопротеидов, включая липопротеиды очень низкой плотности, средние ЛНП2 и мелкие плотные частицы ЛНП3–7\*, и крупными физиологически активными частицами ЛНП1:

$$K = [(ЛОНП + ЛНП2 + ЛНП3-7) / ЛНП1].$$

При значении  $K > 1,7$  (медиана) показатель свидетельствует о повышенной атерогенности апоВ-содержащих липопротеидов низких плотностей даже при нормолипидемии и указывает на наличие атеросклеротического поражения коронарных артерий (вероятность поражения коронарных артерий в 2,2 раза выше по сравнению с лицами, имеющими  $K \leq 1,7$ ;



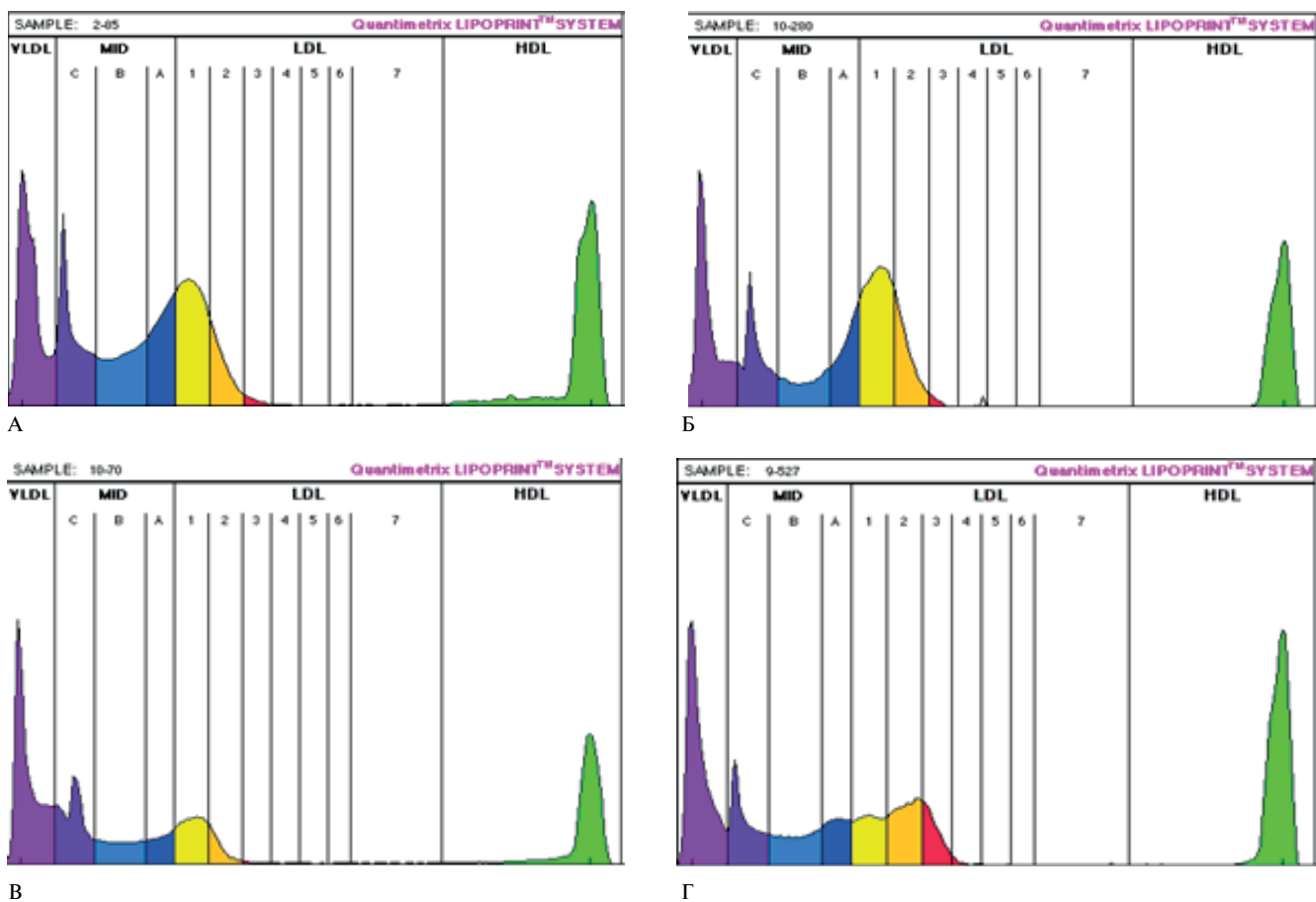


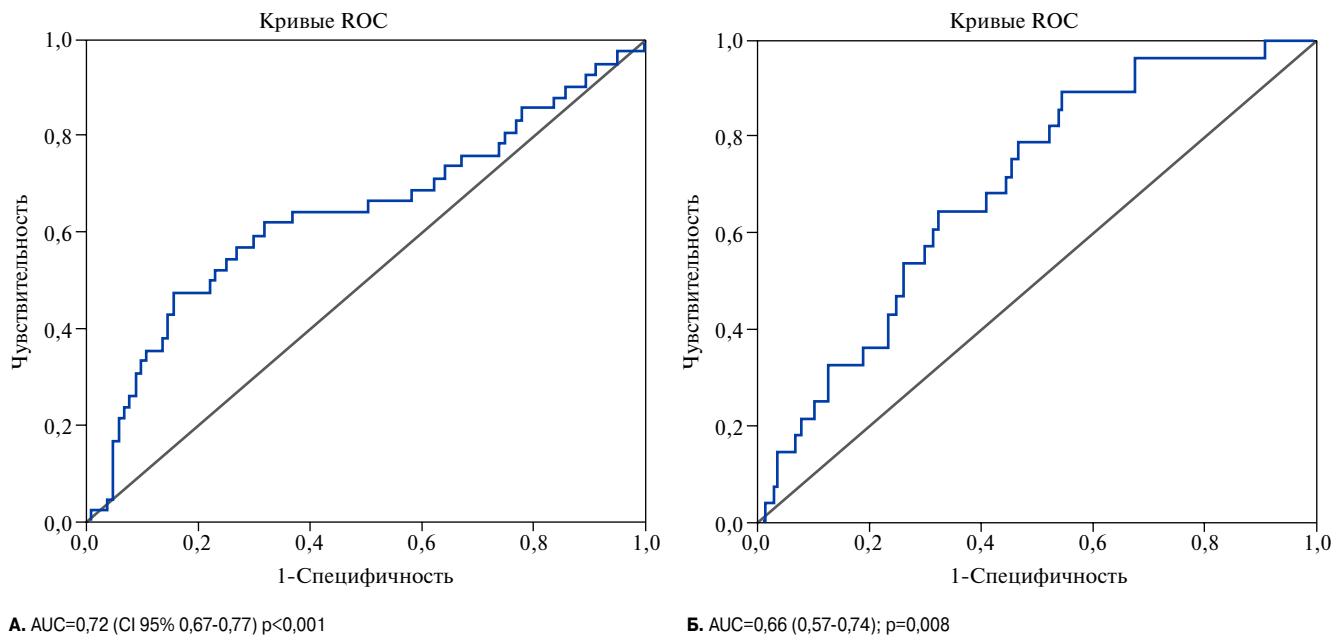
Рис. 1 (А, Б, В, Г). Липидограммы (субфракционный спектр липопротеидов) и расчет коэффициента.

отношение шансов (ОШ) = 2,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2–3,8,  $p=0,006$ ); при этом чувствительность коэффициента  $K > 1,7$  в определении риска коронарного атеросклероза составила 55,1%, а специфичность — 65,5%) [32, 33].

На рисунке 1 приведен ряд примеров расчета коэффициента  $K$  и соответствия оценки атерогенности апоВ-содержащих липопротеидов данным КАГ: А — Женщина (66 лет) с нормолипидемией (общий ХС (ОХС) = 4,5, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) = 0,6, ХС ЛНП = 3,0, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) = 0,8, ТГ = 1,4 ммоль/л). Доля мелких плотных частиц ЛНП низкая — 0,2%. Коэффициент  $K = 1,3$  (низкий):  $(19,9+9,3+0,2+0+0+0+0)/23,5\%$ , что соответствует отсутствию атеросклеротических поражений (по данным КАГ GS=0). Б — Женщина (61 год) с гиперхолестеринемией (ОХС = 5,7, ХС ЛОНП = 0,7, ХС ЛНП = 4,0, ХС ЛВП = 1,1, ТГ = 1,5 ммоль/л). Доля мелких плотных ЛНП низкая = 0,5%. Коэффициент  $K = 1,6$  (низкий):  $(20,4+5,6+0,5+0+0+0+0)/16,6\%$ , что, несмотря на гиперхолестеринемия, соответствует отсутствию атеросклеротических поражений (по данным КАГ GS=0). В — Мужчина (52 года) с гипертриглицеридемией (ОХС = 3,4, ХС ЛОНП = 1,5, ХС ЛНП

= 1,0, ХС ЛВП = 0,9, ТГ = 3,3 ммоль/л). Несмотря на повышенный уровень ТГ, мелкие плотные ЛНП в спектре отсутствуют, однако коэффициент  $K = 3,1$  (высокий), что соответствует наличию выраженного коронарного атеросклероза (по данным КАГ GS = 68). Г — Мужчина (75 лет) с нормолипидемией (ОХС = 4,9, ХС ЛОНП = 0,8, ХС ЛНП = 2,9, ХС ЛВП = 1,3, ТГ = 1,7 ммоль/л). Несмотря на нормолипидемию, доля мелких плотных ЛНП высокая = 5,7%. Коэффициент  $K = 4,8$  (высокий):  $(24+10,7+5,5+0,2+0,0+0+0)/8,5\%$ , что соответствует наличию умеренно выраженного коронарного атеросклероза (по данным КАГ GS = 7).

Наряду с совершенствованием методов анализа спектра липопротеидов плазмы крови разделение на антиатерогенную нормолипидемию и атерогенную гиперлипидемию претерпевает изменения. Так, с помощью анализа субфракционного профиля липопротеидов низких плотностей удается идентифицировать необычные формы дислипидемии, в частности, неатерогенную гипербеталипопротеидемию и атерогенную нормолипидемию [34]. Очевидно, что обнаружение сдвигов спектра в сторону накопления мелких плотных частиц у лиц с нормолипидемией может служить маркером раннего атеро-



**Рис. 2 (А, Б).** ROC-кривые показателей адипонектин/эндотелин (А) и лептин/инсулин (Б).

склероза. Эти данные служат веским показанием к переоценке атерогенности профиля липопротеидов плазмы крови и, соответственно, уровня кардиоваскулярного риска в зависимости от фенотипа субфракционного спектра. Следует также отметить, что электрофоретический метод оценки субфракционного распределения липопротеидов был одобрен FDA (США) для использования в клинко-диагностических лабораториях.

Нарушение сигнальной регуляции, инициирующей атерогенез, помимо дисфункции эндотелия, охватывает энергетический метаболизм. Адипоцитокينات, биоактивные медиаторы, включая лептин, резистин, адипонектин, висфатин, продуцируются жировой тканью и обеспечивают функционирование не только эндокринной системы; им принадлежит ключевая роль в регуляции чувствительности тканей к действию инсулина, а также процессов воспаления и формирования иммунного ответа [35, 36]. Лептин, адипонектин, инсулин, эндотелин контролируют энергетический метаболизм, оказывая влияние на процессы липолиза и липогенеза; регулируют сосудистый тонус [37]. Цель исследования в рамках настоящего фрагмента состояла в разработке диагностических тестов с участием показателей энергетического обмена (адипонектин, лептин, инсулин) и эндотелиальной функции (эндотелин 1-21 и метаболиты оксида азота, NOx), как регуляторов процессов, нарушение которых связано с атерогенезом, которые позволили бы дискриминировать атеросклеротические поражения коронарных артерий на ранних стадиях. В статистический анализ были включены 457 пациентов (330 мужчин и 127 женщин),

средний возраст  $61,2 \pm 9,4$  лет. Анализ проводили раздельно для пациентов мужского и женского пола.

Методом корреляционного анализа были определены ассоциации между различными биохимическими маркерами и степенью поражения коронарных артерий, характеризуемой величиной GS. У мужчин выявлены значимые корреляции между уровнем эндотелина и степенью поражения коронарных артерий ( $r=0,13$ ;  $p<0,05$ ), а также между комбинированными маркерами адипонектин/эндотелин ( $r=-0,16$ ;  $p<0,05$ ), эндотелин/NOx ( $r=0,11$ ;  $p<0,05$ ), адипонектин/эндотелин/NOx ( $r=-0,15$ ;  $p<0,05$ ) [38, 39].

На основании потенциального вклада указанных маркеров в метаболические сигнальные пути и их взаимосвязи между собой были сформированы диагностические комплексы, представленные отношениями адипонектин/эндотелин и лептин/инсулин. Оказалось, что из всех проанализированных маркеров и их комбинаций только комбинированный маркер адипонектин/эндотелин способен служить новым диагностическим тестом хорошего качества для выявления пациентов мужского пола без атеросклеротических поражений, но с клинической картиной, характерной для КБС, и начальной степенью коронарного атеросклероза. У женщин выявлена корреляция только между комбинированным показателем эндотелин/NOx и степенью поражения коронарных артерий ( $r=0,18$ ;  $p<0,05$ ).

Результаты ROC-анализа тестов адипонектин/эндотелин и лептин/инсулин представлены на рисунке 2. У мужчин с наличием поражения коронарных артерий ( $GS > 0$ ) ассоциировано сниженное отношение адипонектин/эндотелин  $< 7,0$  ( $p=0,02$ ).

Чувствительность теста составила 62,7%, специфичность 70,0% (панель А). У женщин с наличием коронарного атеросклероза ( $GS > 0$ ) ассоциировано сниженное отношение лептин/инсулин  $< 3,5$  ( $p = 0,013$ ) с чувствительностью 69,5% и специфичностью 64,5% [38, 39]. Обнаруженные гендерные различия в указанных ассоциациях вносят вклад в понимание механизмов атерогенеза у мужчин и женщин [38, 39].

Одним из актуальных путей поиска биомаркеров представляется анализ комплексов, или комбинаций показателей, сочетающих клинико-инструментальные (визуальные) характеристики, социально-демографические показатели, генетические вариации, параметры важнейших метаболических процессов [5, 8, 40, 41]. В наших исследованиях для оценки вероятности обнаружения коронарного атеросклероза и его выраженности применяли логистическую регрессию с определением отношения шансов в однофакторных и многофакторных моделях. Следует отметить, что построение и анализ различных моделей риска заболевания позволяет понять, каким образом совокупность нарушений в виде отклонений в измеряемых показателях, детерминирует вероятность наличия атеросклероза и его выраженность, и предложить маркеры для оценки риска [9]. Предварительный анализ моделей с включением в качестве независимых переменных широкого спектра показателей ряда метаболических систем, параметров структуры артериальной стенки (визуальных) и их сочетаний позволил отобрать наиболее значимые переменные, которые и были включены в логистический регрессионный анализ. Для оценки риска наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий были предложены два комплексных маркера, которые помимо мужского пола включали сочетание стеноза сонных артерий  $> 45\%$ , сниженного уровня адипонектина  $< 8,0$  мкг/мл (для  $GS > 0$ ), и повышенной толщины интима-медиа (ТИМ)  $> 0,9$  мм, высокого уровня вЧСРБ  $\geq 3,0$  мг/л и сниженного уровня адипонектина  $< 8,0$  мкг/мл (для  $GS \geq 35$ ) [40].

При включении в состав комплексных маркеров коэффициента  $K > 1,7$ , отражающего повышенное содержание апо В-содержащих липопротеидов, оказалось, что сочетание мужского пола со всей совокупностью отклонений в показателях, вошедших в комплексный маркер, сопряжено с 6-кратным повышением риска наличия коронарного атеросклероза ( $GS > 0$ ): ОШ = 6,0, 95% ДИ 2,0-18,3;  $p < 0,001$ . Чувствительность этого комплексного маркера равна 87%, специфичность 45%, положительная прогностическая ценность составляет 93%. Аналогично, добавление коэффициента  $K > 1,7$  к комплексу показателей, позволяющему оценить риск выраженного атеросклероза коронарных артерий ( $GS \geq 35$ ), маркер свидетельствует о 4-кратном повышении такого риска: ОШ = 4,4, 95% ДИ 1,4-10,5;  $p = 0,007$ . Тест высокоспе-

цифичен (85%), т.е. позволяет отделить лиц, у которых риск атеросклероза относительно невелик, однако обладает довольно низкой чувствительностью (37%); его положительная прогностическая ценность достигает 70%.

Предложенные комплексные маркеры обладают удовлетворительными аналитическими характеристиками, однако позволяют выявлять либо лиц без атеросклеротического поражения коронарных артерий, либо пациентов с уже выраженным коронарным атеросклерозом.

Чтобы сформировать маркер для оценки риска субклинического поражения, был проведен анализ сочетаний биохимических показателей с данными клинико-инструментального обследования; на основании полученных данных был предложен новый показатель, названный интегрированным биомаркером (i-BIO). Каждому параметру, вошедшему в i-BIO, были присвоены баллы и построена шкала, с помощью которой оценивали вклад различных сочетаний. Баллы присваиваются от минимального (отсутствие изменений) в порядке возрастания до максимального (наличие выраженных изменений). Для каждого человека рассчитывается сумма баллов, которая и представляет собой индивидуальное значение i-BIO.

В состав i-BIO вошли мужской пол, визуальные маркеры, включая данные дуплексного сканирования сонных артерий: ТИМ, наличие и количество атеросклеротических бляшек, степень стеноза, а также показатели липидного профиля (уровень ТГ), параметры воспаления (вЧСРБ), содержание в крови глюкозы, концентрация маркера метаболизма висцеральной жировой ткани адипонектина, уровень фибриногена. Формирование балльной шкалы подробно описано в работе [42].

Анализ ROC-кривых для оценки наличия коронарного атеросклероза ( $GS > 0$ ) показал, что при значении интегрированного биомаркера i-BIO 0-4 баллов 83,8% пациентов не имеют коронарного атеросклероза или имеют субклинический атеросклероз ( $GS = 0-34$ ); при этом почти у половины (48,7%) коронарные артерии интактны ( $GS = 0$ ). При i-BIO = 5-8 баллов у 83,3% пациентов обнаруживается коронарный атеросклероз ( $GS > 0$ ) любой степени тяжести, а при величине i-BIO = 9-17 атеросклероз выявлен в 95% случаев и только 5% не имели поражений (ложноположительный тест). Анализ показал, что по сравнению с пациентами, имеющими i-BIO  $\leq 4$  баллов, риск детекции коронарного атеросклероза любой степени тяжести ( $GS > 0$ ) при i-BIO  $> 4$  баллов выше в 7,3 раза, при i-BIO = 5-8 баллов выше в 5,1 раза, а при i-BIO  $\geq 9$  баллов — в 18 раз [41]. Риск выраженного поражения коронарных артерий ( $GS > 35$ ) при i-BIO  $\geq 9$  баллов в 3,1 раза выше, чем у пациентов с i-BIO  $< 9$  баллов, а при i-BIO = 5-8 баллов в 4,4 раза выше, чем у пациентов с i-BIO  $\leq 4$  баллов.

Стоит отметить, что поскольку интегрированный биомаркер рассчитывается на основании определения вполне доступных для применения в практическом здравоохранении показателей, его использование позволяет стратифицировать пациентов в зависимости от наличия и степени атеросклеротического поражения коронарных артерий, дифференцируя пациентов на группы низкого (отсутствие клинических проявлений), умеренного (субклинический атеросклероз) и высокого (выраженный атеросклероз) риска развития ССЗ и их осложнений.

Таким образом, изучение различных сочетаний клиничко-демографических, визуальных и биохимических/метаболических показателей, доступных практическому здравоохранению, а также формирование интегрированных биомаркеров и оценка их предиктивной способности, позволили предложить мультимаркерные диагностические панели для неинвазивной (малоинвазивной) персонализированной детекции коронарного атеросклероза и его тяжести.

Очевидно, что любой новый маркер требует верификации (валидации) либо в проспективном исследовании, либо в одномоментных исследованиях на независимых когортах. Именно такая работа проводится в настоящее время. Верифицированный интегрированный биомаркер может быть использован для неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза в наиболее ранней, доклинической стадии вплоть до ее перехода в стадию выраженных гемодинамически значимых стенозов с поражением одного или нескольких магистральных сосудов, и позволит выбрать адекватную тактику ведения и лечения пациента.

Обсуждая ситуацию с появлением и внедрением новых маркеров, создаваемых на основе последних

достижений, стоит отметить, что для полноценной интерпретации подавляющего количества данных требуется проведение биоинформационного анализа. В случае применения новых технологий и/или использования новых маркеров важно критически оценивать их преимущества и недостатки и учитывать возможные ограничения. Например, чувствительность того или иного теста может существенно влиять на характеристики диагностической панели, поэтому могут потребоваться более жесткие клинические и аналитические стандарты к получению биомаркеров: условия сбора и хранения, обеспечивающие их надежность при определении традиционных биомаркеров могут оказаться недостаточными для ряда новых аналитов; более чувствительным может оказаться и влияние диеты или приема лекарственных препаратов. Наконец, применимость и ценность новых биомаркеров будет зависеть от их прогностической мощности по сравнению с традиционными факторами риска, воспроизводимости в различных когортах, а также стоимости их интеграции в клиническую практику.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность сотрудникам ФГБУ “НМИЦ ПМ”, обеспечившим выполнение настоящего исследования, на основании которого подготовлен представленный обзор: Гавриловой Н. Е., Озеровой И. Н., Гумановой Н. Г., Климушиной М. В., Яровой Е. Б., а также Перовой Н. В. и Бойцову С. А. за плодотворное обсуждение полученных результатов и помощь в их интерпретации.

## Литература

- Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;1(11):5-10. (In Russ.) Оганов Р.Г., Масленикова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;1(11):5-10.
- Maslennikova GYa, Oganov RG. Cardiovascular and other non-communicable disease in the countries of the Northern Dimension partnership in public health and social well-being: priorities and better prevention approaches. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(5):4-10. (In Russ.) Масленикова Г.Я., Оганов Р.Г. Сердечно-сосудистые и другие неинфекционные заболевания в странах, входящих в партнерство Северное Измерение в области здравоохранения и социального благополучия: выбор приоритетов и лучших методов их профилактики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(5):4-10. doi:10.15829/1728-8800-2017-5-4-10.
- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *JACC*. 2017;1(70). doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052.
- Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis*. 2011;217:3-46.
- Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk reduction. *Circulation*. 2011;123:551-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912568.
- Hoefler IE, Steffens S, Ala-Korpela M, et al. On behalf of the ESC Working Group Atherosclerosis and Vascular Biology Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2015;36:2635-42. doi:10.1093/eurheartj/ehv236.
- Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113:2335-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.482570.
- Koenig W. Integrating biomarkers: the new frontier? *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2010;242:117-23. doi:10.3109/00365513.2010.493427.
- Cui J. Overview of risk prediction models in cardiovascular disease research. *Ann Epidemiol*. 2009;19(10):711-17.
- Dallmeier D, Koenig W. Strategies for vascular disease prevention: the role of lipids and related markers including apolipoproteins, low-density lipoproteins (LDL)-particle size, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA<sub>2</sub>) and lipoprotein(a) (Lp(a)). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(3):281-94. doi:10.1016/j.beem.2014.01.003.
- Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2006;355:2631-9. doi:10.1056/NEJMoa055373.
- Hoefner DM. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69:89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989.
- Marcovina SM, Crea F, Davignon J, et al. Biochemical and bioimaging markers for risk assessment and diagnosis in major cardiovascular diseases: a road to integration of complementary diagnostic tools. *J Intern Med*. 2007;261:214-34. doi:10.1111/j.1365-2796.2006.01734.x.
- Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr, D'Agostino RB, Jr, et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27:157-72. doi:10.1002/sim.2929.

15. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA*. 2009;302:49-57. doi:10.1001/jama.2009.943.
16. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation*. 2010;121:2388-97.
17. Merkulov EV, Mironov VM, Samko AN. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in graphics and diagrams. М.: Медиа Медика. 2011; 100p. (In Russ.) Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронароангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика. 2011; 100 с.
18. Gensini G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1983;51:606.
19. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Selection for the quintative evaluation method of coronary arteries based upon comparative analysis of angiographic scales. *Russ J Cardiol*. 2014;19(6):24-9. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;19(6):24-9. doi:10.15829/1560-4071-2014-6-24-29
20. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res*. 2002;43(9):1363-79.
21. Carmena R, Duriez P, Fruchart J-C. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(Suppl 1):III2-7.
22. Srisawasdi P, Vanavanan S, Rochanawutanon M, et al. Heterogeneous properties of intermediate- and low-density lipoprotein subpopulations. *Clin Biochem*. 2013;46(15):1509-15. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.021.
23. Ragino Yul. Small dense subfractions of low-density lipoproteins and atherogenesis. *Rus J Cardiol*. 2004;9(4):84-90. (In Russ.) Рагино Ю. И. Мелкие плотные субфракции липопротеинов низкой плотности и атерогенез. Российский кардиологический журнал. 2004;9(4):84-90.
24. Diffenderfer MR, Schaefer EJ. The composition and metabolism of large and small LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):221-6. doi:10.1097/MOL.0000000000000067.
25. Afanasieva OI, Utkina EA, Vikhrova EB, et al. The presence of small dense low-density lipoprotein subfractions in human serum induce the accumulation of cholesterol by monocyte-like THP-1 cells. *J Atheroscl&Dyslipidemias*. 2018;1:39-46. (In Russ.) Афанасьева О. И., Уткина Е. А., Вихрова Е. Б. и др. Наличие мелких плотных липопротеидов низкой плотност в сыворотке крови человека вызывает накопление холестерина моноцитоподобными клетками линии THP-1. Атеросклероз и дислипидемии. 2018;1:38-46.
26. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;24(414):215-24. doi:10.1016/j.cca.2012.09.010.
27. Hoefner DM, Hodel SD, O'Brein JF, et al. Development of a rapid, quantitative method for LDL subfractionation with use of the Quantimetrix Lipoprint LDL System. *Clin Chem*. 2001;47(2):266-74.
28. Utkina EA, Afanasieva OI, Yezhov MV, et al. Association between different lipoprotein subfractions and coronary atherosclerosis in middle-aged men on statin therapy. *Kardiol Vestnik*. 2014;9(1):68-76. (In Russ.) Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В. и др. Связь различных подфракций липопротеидов с коронарным атеросклерозом у мужчин среднего возраста, получавших терапию статинами. Кардиологический вестник. 2014;9(1):68-76.
29. Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. The application of lipoprint-system for analysis of sub-fractional spectrum of lipoproteins of blood serum. *Clin Labor Diagn*. 2016;61(5):271-5. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Использование Липопринт-системы для исследования субфракционного спектра липопротеидов сыворотки крови. Клин лабор диагн. 2016;61(5):271-5. doi:10.18821/0869-2084-2016-5-271-275.
30. Ozerova IN, Metelskaya VA, Perova NV, et al. Relationship of low densities lipoprotein subfractions with triglycerides level in patients with different grade of coronary arteries stenosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2014;2:33-7. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Перова Н. В. и др. Связь субфракционного спектра липопротеидов низких плотностей с уровнем триглицеридов в крови при разной степени стенозов коронарных артерий. Атеросклероз и дислипидемии. 2014;2:33-7.
31. Ozerova IN, Metelskaya VA, Gavrilova NE. Subfractional profile of apo B-containing lipoproteins in men and women with coronary atherosclerosis treated by statins. *Atheroscl and Dyslipidemias*. 2018;2:17-24. (In Russ.) Озерова И. Н., Метельская В. А., Гаврилова Н. Е. Субфракционный спектр апоВ-содержащих липопротеинов у мужчин и женщин с коронарным атеросклерозом при терапии статинами. Атеросклероз и Дислипидемии. 2018;2:17-24.
32. Gavrilova NE, Metelskaya VA, Ozerova IN, et al. Specifics of subfractional spectrum of apolipoprotein B related lipoproteins in carotid or coronary atherosclerosis patients. *Russ J Cardiol*. 2016;21(10):64-70. (In Russ.) Гаврилова Н. Е., Метельская В. А., Озерова И. Н. и др. Особенности субфракционного спектра аполипопротеин В-содержащих липопротеидов у больных с каротидным и коронарным атеросклерозом. Российский кардиологический журнал. 2016;21(10):64-70. doi:10.15829/1560-4071-2016-10-64-70.
33. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Ozerova IN, et al. A new way to estimate the atherogenicity of apolipoprotein B-containing lipoproteins. Patent No 2601117; 06.10.2016. Bulletin of the Inventions. 2016;10. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Озерова И. Н. и др. Способ оценки атерогенности аполипопротеин В-содержащих липопротеидов. Патент на изобретение № 2601117 от 06.10.2016. Бюллетень изобретений. 2016;10.
34. Oravec S, Dukat A, Gavornik P, et al. Atherogenic versus non-atherogenic lipoprotein profiles in healthy individuals. Is there a need to change our approach to diagnosing dyslipidemia? *Curr Med Chem*. 2014;21(25):2892-901. doi:10.2174/0929867321666140303153048.
35. Guzik TJ, Maglalat D, Korbuti R. Adipocytokines novel risk link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(4):505-28.
36. Tilg H, Moschen AR. Adipocytikines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:772-83. doi:10.1038/nri1937.
37. Trujillo ME, Sherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev*. 2006;27:762-78. doi:10.1210/er.2006-0033.
38. Gumanova NG, Klimushina MV, Gavrilova NE, Metelskaya VA. Combined markers of initial stages of coronary atherosclerosis. *Biomed Khim*. 2017;63(3):272-7. (In Russ.) Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Гаврилова Н. Е., Метельская В. А. Комбинированные маркеры начальной стадии атеросклероза коронарных артерий. Биомедицинская химия. 2017;63(3):272-7. doi:10.18097/PBMC20176303272.
39. Gumanova NG, Gavrilova NE, Chernushevich OI, et al. Ratios of leptin to insulin and adiponectin to endothelin are sex-dependently associated with extent of coronary atherosclerosis. *Biomarkers*. 2017;22(3-4):239-45. doi:10.1080/1354750X.2016.1201539.
40. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Gumanova NG, et al. Combination of visual and metabolic markers in assessment of probability of presence and severity of atherosclerosis of coronary arteries. *Kardiologiya*. 2016;56(7):47-53. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Гуманова Н. Г. и др. Комбинация визуальных и метаболических маркеров в оценке вероятности наличия и выраженности атеросклероза коронарных артерий. Кардиология. 2016;56(7):47-53. doi:10.18565/cardio.2016.7.47-53.
41. Kashtanova EV, Polonskaya YaV, Yakovina IN, et al. Development of a calculator for laboratory diagnosis of the risk of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;4:62-8. (In Russ.) Каштанова Е. В., Полонская Я. В., Яковина И. Н. и др. Разработка калькулятора для лабораторной диагностики риска развития коронарного атеросклероза. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;4:62-8.
42. Metelskaya VA, Gavrilova NE, Yarova EA, Boytsov SA. An integrative biomarker: opportunities for non-invasive diagnostics of coronary atherosclerosis. *Russ J Cardiol*. 2017;22(6):132-8. (In Russ.) Метельская В. А., Гаврилова Н. Е., Яровая Е. А., Бойцов С. А. Интегрированный биомаркер: возможности неинвазивной диагностики коронарного атеросклероза. Российский кардиологический журнал. 2017;22(6):132-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-132-138.



# ФОРСИГА®

препарат №1 среди iSGLT2 для пациентов с СД 2 типа по мнению эндокринологов России<sup>2</sup>



## ГЛЮКОЗА УХОДИТ, РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ



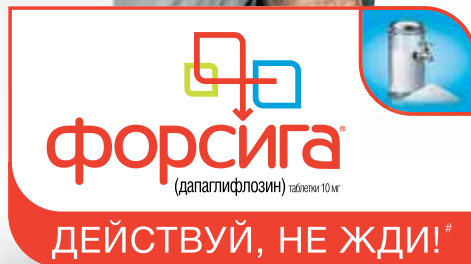
Значимое снижение HbA1c<sup>1</sup>



Стабильное снижение массы тела<sup>1\*</sup>



Снижение артериального давления<sup>1\*</sup>



Сокращенная информация по медицинскому применению препарата ФОРСИГА®. Регистрационный номер: ЛП-002596. Торговое название: Форсига® (Forsiga®). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ.** Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг содержит. **Лечебное вещество:** дапаглифлозин пролонгированного действия: дапаглифлозин 5 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, крошечный диоксид, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблеток: Опалрай® II желтый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, крахмал, оксид железа желтый). **Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 10 мг содержит. Лечебное вещество:** дапаглифлозин пролонгированного действия: дапаглифлозин 10 мг. **Вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, лактоза безводная, крошечный диоксид, кремния диоксид, магния стеарат, оболочка таблеток: Опалрай® II желтый (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид, макрогол 3350, тальк, крахмал, оксид железа желтый). **ОПИСАНИЕ.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. Крупные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «5» на одной стороне и «1427» на другой стороне. **Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.** Ромбовидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «10» на одной стороне и «1428» на другой стороне. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрий-глюкозного кораспортера 2-го типа (SGLT2). **Реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2)** продолжается, несмотря на гипергликемию. Тормозит почечный перенос глюкозы, дапаглифлозин снижает ее реабсорбцию в почечных канальцах, что приводит к выведению глюкозы почками. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов с СД2. Выведение глюкозы (глюкозурический эффект) наблюдается уже после приема первой дозы препарата, сохраняется в течение последующих 24 часов и продолжается на протяжении всей терапии. Количество глюкозы, выводимой почками за счет этого механизма, зависит от концентрации глюкозы в крови и от скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Дапаглифлозин не нарушает нормальную продукцию эндогенной глюкозы в ответ на гипогликемию. Действие дапаглифлозина не зависит от секреции инсулина и чувствительности к инсулину. Выведение глюкозы почками, вызванное дапаглифлозином, сопровождается потерей калорий и снижением массы тела. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве: монотерапии; добавления к терапии метформина, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата. Сахарный диабет 1-го типа. Диабетический кетоацидоз. Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) или терминальная стадия почечной недостаточности. Наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы и глюкозо-галактозная непереносимость. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены). Пациенты, принимающие «степлевые» диуретики (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственных взаимодействий»), или со сниженным объемом циркулирующей крови, например, вследствие острой патологии (таких как желудочно-кишечные заболевания). Пожилые пациенты в возрасте 75 лет и старше (для начала терапии). **ОСТОРОЖНОСТЬ:** печеночная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, риск снижения объема циркулирующей крови, пожилые пациенты, хроническая сердечная недостаточность, повышенное значение гематокрита. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапия дапаглифлозином должна быть прекращена. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь, независимо от приема пищи. **Монотерапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки. **Комбинированная терапия:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидинонами, ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин), препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для перорального применения). Целевые значения гликемии при совместном назначении препарата Форсига® с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины) может потребоваться снижение дозы препарата инсулина или препарата, повышающего секрецию инсулина. **Стартовая комбинированная терапия с метформин:** рекомендуемая доза препарата Форсига® составляет 10 мг один раз в сутки, доза метформина – 500 мг один раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля дозу метформина следует увеличить. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Крайний обзор профиля безопасности. Общая частота развития нежелательных явлений (краткосрочная терапия) у пациентов, принимающих дапаглифлозин в дозе 10 мг, была сопоставима с таковой в группе плацебо. Количество нежелательных явлений, приведших к отмене терапии, было небольшим и сбалансированным между группами лечения. Наиболее частыми нежелательными явлениями, приводившими к отмене терапии дапаглифлозином в дозе 10 мг, были повышение концентрации креатинина в крови (0,4%), инфекции мочевыводящих путей (0,3%), тошнота (0,2%), головноекружение (0,2%) и сыпь (0,2%). Частота развития гипогликемических явлений зависела от типа базовой терапии, используемой в каждом исследовании. В исследованиях дапаглифлозина в качестве монотерапии, комбинированной терапии с метформин продолжительностью до 102 недель частота развития эпизодов легкой гипогликемии была сопоставима с таковой (< 5%) в группах лечения, включая плацебо. Во всех исследованиях эпизоды тяжелой гипогликемии отмечены нечасто, и их частота была сопоставима между группой дапаглифлозина и плацебо. В исследованиях дапаглифлозина в качестве добавления к препарату сульфонилмочевины или препарату инсулина отмечены более высокая частота гипогликемических явлений. Некие представления нежелательных реакций, отмечавшихся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях. Ни одна из них не зависела от дозы препарата. Частота нежелательных реакций представлена в виде следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000) и неучтенной частоты (невозможно оценить по полученным данным). **Нежелательные реакции в плацебо-контролируемых исследованиях.** Инфекции и инвазии. **Часто:** вульвовагинит, баланит и подобные инфекции половых органов, инфекции мочевыводящих путей. **Нечасто:** вульвовагинит, зуд. **Нарушения метаболизма и питания.** **Очень часто:** гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином). **Нечасто:** снижение ОЦК, жажда. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.** **Нечасто:** запор. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей.** **Нечасто:** повышенное потоотделение. **Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.** **Часто:** боль в спине. **Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей.** **Часто:** дисурия, пиурия. **Нечасто:** инконтиненция. **Лабораторные и инструментальные данные.** **Часто:** дислипидемия, повышение значения гематокрита. **Нечасто:** повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови. **ПЕРЕДОЗИРОВКА.** Дапаглифлозин безопасен и хорошо переносится здоровыми добровольцами при однократном приеме в дозах до 500 мг (в 50 раз выше рекомендуемой дозы). Глюкоза определялась в моче после приема препарата (как минимум, в течение 5 дней после приема дозы 500 мг), при этом не выявлены случаи обезвоживания, гипотонии, электролитного дисбаланса, клинически значимого влияния на интервал QTc. Частота развития гипогликемических явлений была сопоставима с таковой при приеме плацебо. В клинических исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с СД2, принимавших препарат однократно в дозах до 100 мг (в 10 раз выше максимальной рекомендуемой дозы) в течение 2 недель, частота развития гипогликемических явлений была незначительной, и не зависела от дозы. Частота развития нежелательных явлений, включая обезвоживание или артериальную гипотензию, была сопоставима с таковой в группе плацебо, при этом не выявлено клинически значимых, дозозависимых изменений лабораторных показателей, включая сывороточную концентрацию электролитов и биомаркеры функции почек. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию, учитывая состояние больного. Выведение дапаглифлозина с помощью гемодиализа не изучалось. **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ.** Исследований по изучению влияния дапаглифлозина на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг. По 14 таблеток в блистере из алюминиевой фольги; по 2 или 4 блистера в картонной упаковке с инструкцией по применению или по 10 таблеток в перфорированной блистере из алюминиевой фольги; по 3 или 1 перфорированным блистерам в картонной упаковке с инструкцией по применению. Места вскрытия картонной упаковки защищены прозрачными бесцветными стикерами на среднем слое каждого стикера, ограниченную линией отрыва, нанесен рисунок в виде желтой звезды. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.** При температуре не выше 30°C, в местах, недоступных для детей. **СРОК ГОДНОСТИ.** 3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК.** По рецепту.

<sup>1</sup> При недостаточной компенсации гликемии (HbA1c > 7,5%) на монотерапии (метформин) рекомендовано добавление второго сахароснижающего препарата<sup>3</sup>

<sup>2</sup> Препарат Форсига не показан для лечения ожирения и артериальной гипертензии. Изменения массы тела и артериального давления были вторичными конечными точками клинических исследований.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения (врач общей практики, фармацевтический работник), а также для пациентов. Полный текст инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

### ССЫЛКИ:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг) с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21/08/2014;

2. Номинации и победители премии Russia Pharma Awards [Электронный ресурс] <http://awards.doktormarabote.ru/2017/awards3648213781.010.10.1093/eunheart/ehw106>. Ериб 2016 May 23.

3. Алгоритм специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск, Москва, 2017

ООО АстраЗенека Фармацевтикалс Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98 [www.astrazeneca.ru](http://www.astrazeneca.ru)  
FOR-RU-4294. Дата одобрения: 20/07/2018. Дата истечения: 19/07/2020.

AstraZeneca

## АФЕРЕЗ ЛИПОПРОТЕИДОВ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА

Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.

Первые попытки лечения семейной гомозиготной гиперхолестеринемии (ГХ) плазмаферезом предпринимались в 60-70-е годы. Впоследствии, с появлением более специфичного метода — афереза липопротеинов (АЛ), отпала необходимость в замещении плазмы чужеродным белком. Была продемонстрирована решающая роль АЛ в продлении жизни этих больных, в то время как медикаментозная терапия показала в этих случаях значительно меньшую эффективность по сравнению с результатами её применения для лечения больных с другими типами ГХ. Тяжелые формы ГХ были признаны показаниями к применению АЛ у больных с сердечно-сосудистыми осложнениями. Повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)) является международно признанным независимым атерогенным фактором риска. В связи с этим, экстракорпоральная терапия всё чаще проводится больным с повышенным Лп(а), страдающим такими тяжёлыми сердечно-сосудистыми осложнениями, как инфаркт миокарда или инсульт. В обзоре также обсуждается роль производимых в России колонок Лп(а) Липоак® (ЗАО НПФ «ПОКАРД», Россия) для специфического снижения липопротеина(а) в общем спектре методов АЛ. Ещё одним методом лечения станет в будущем антисмысловой олигонуклеотид для подавления синтеза аполипопротеина(а).

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):74–78

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-74-78>

**Ключевые слова:** аферез липопротеидов, холестерин ЛНП, ЛНП аферез, липопротеид(а), антисмысловой олигонуклеотид для подавления синтеза аполипо(а).

**Конфликт интересов:** Julius U. получает гонорары от фирм Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD, Tselmin S. получает гонорары от фирм Amgen, Sanofi, Fresenius Medical Care, Bornstein S. R. заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Клиника им. Карла Густава Каруса при Техническом Университете, Дрезден, Германия.

Julius U. — профессор, д.м.н., зав. Центром Афереза Липопротеинов, ORCID: 0000-0002-1584-5693, Tselmin S.\* — к.м.н. врач-интернист/н.с., ORCID: 0000-0001-8222-513X, Bornstein S. R. — профессор, д.м.н., директор медицинской клиники и поликлиники III, ORCID: 0000-0002-5211-2536.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Sergey.Tselmin@uniklinikum-dresden.de

LA — lipoprotein apheresis, HCH — hypercholesterolemia, Lp(a) — Lipoprotein(a), CVD — cardiovascular diseases, LDL — low-density lipoproteins, PCSK9 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, LDL-C — LDL cholesterol, TG — triglycerides, CVE — cardiovascular events.

Рукопись получена 08.06.2018

Рецензия получена 22.06.2018

Принята к публикации 04.07.2018

## LIPOPROTEIN APHERESIS: YESTERDAY, TODAY, TOMORROW

Julius U., Tselmin S., Bornstein S. R.

First attempts to treat patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HCH) were performed in the 60s and 70s using a total plasma exchange. Later on, more selective lipoprotein apheresis (LA) methods have been developed — the replacement with foreign proteins was no longer necessary. It could be demonstrated that LA is life-saving in these patients, lipid-lowering drugs were shown to be much less effective than in other HCH patients. A severe HCH became an accepted indication for LA when cardiovascular events appeared. An elevation of Lipoprotein(a) (Lp(a)) is an internationally accepted independent atherogenic risk factor. Thus, an increasing number of patients with high Lp(a) concentrations suffering from life-threatening cardiovascular events like myocardial infarction or stroke started to be treated extracorporeally. Russian specific POCARD LLC “Lp(a) Lipopak®” columns are produced, their position within the LA methods is discussed. In the future, an antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a) will represent another therapeutic option.

## Introduction

In a previous publication the first author described the history of research in atherosclerosis, of the introduction of lipid-lowering drugs and of lipoprotein apheresis (LA) into medical practice [1]. This current review focuses on recent tendencies and is based on the rich experience of all authors with LA at the Dresden Center for Lipoprotein Apheresis, where at present more than 130 patients are treated. We are the only center worldwide where 6 different LA methods are used. We published data showing the effectiveness of these methods and differences between them [2, 3].

Russ J Cardiol. 2018;23(8):74–78

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-74-78>

**Key words:** lipoprotein apheresis, LDL-cholesterol, LDL apheresis, lipoprotein(a), antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a).

**Conflicts of Interest:** Julius U. gets fee from Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD, Tselmin S. gets fee from Amgen, Sanofi, Fresenius Medical Care, Bornstein S. R. has nothing to declare.

Gustav Carus Clinic at Technische Universitaet, Dresden, Germany.

Julius U. ORCID: 0000-0002-1584-5693, Tselmin S. ORCID: 0000-0001-8222-513X, Bornstein S. R. ORCID: 0000-0002-5211-2536.

## Lipid disorders as atherogenic risk factors

Lipid disorders are often seen in a population and represent severe risk factor to develop atherosclerotic lesions [4]. The latter can lead to cardiovascular diseases (CVD) like myocardial infarction, peripheral arterial occlusive disease, occlusion of the carotids, stroke, atherosclerotic plaques at the aorta, stenosis of the aortic valve.

Both genetic and life-style factors underlie these lipid disorders. When genetic factors dominate several family members are affected. Two lipoproteins play a major role: low-density lipoproteins (LDL) and Lipoprotein(a) (Lp(a)).

Familial hypercholesterolemia (HCH) is caused by mutations of the LDL receptor gene (more than 1700 mutations are known), of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gene, and of the apolipoprotein B gene.

Patients with a homozygous familial HCH — both alleles of the LDL receptor gene have mutations — are characterized by especially severe and early (beginning in the childhood) atherosclerotic lesions [5]. Their life expectancy is rather limited — usually these patients die at the age of less than 20 years when not effectively treated. Among patients suffering from a myocardial infarction a heterozygous familial HCH is an important atherogenic risk factor. A combined hyperlipidemia exhibiting both an elevation of LDL cholesterol (LDL-C) and of triglycerides (TG) is also inducing CVD [6].

Lp(a) had been detected in the early 60ies. Several epidemiological studies showed its significance as an independent atherogenic risk factor [7-9]. This fact has been proven in studies using the Mendelian randomization approach and in studies looking into mutations of the Lp(a) gene [10].

### LA yesterday

In the 60ies, the urgent need to effectively treat patients with homozygous familial HCH was recognized and a total plasma exchange was started in France and Great Britain [11, 12].

In these years, no drugs were available to reduce the extremely elevated LDL-C concentrations, and patients usually died at an early age. In the 70ies and the 80ies different lipoprotein apheresis methods were developed in Japan, in Russia and in the Federal Republic of Germany [1]. Usually, an LA therapy was started within secondary prevention. But in children suffering from homozygous familial HCH the extracorporeal treatment should be started early before atherosclerosis develops.

The first author of this minireview got his first experience with Russian and Japanese LA methods at the Apheresis Unit of the USSR Cardiology Research Center of the Academy of Medical Sciences in Moscow in 1987 (Head: Prof. V. V. Kukharchuk). In these years, the number of patients treated extracorporeally was everywhere rather low. The majority of them suffered from homozygous familial HCH or from severe HCH associated with life-threatening CVD.

At the Lipidological Center in Dresden we treated whole families whose members were affected from familial HCH. We saw several of them dying. That is why scientists at the Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine at the Medical Academy Dresden produced LA columns which were never used due to the fact that no plasma filters were available (they would have to be imported from Western countries). Thus, in Dresden we started to treat patients with LA only in 1990 after the German reunification.

Statins became available on a large scale in the 90ies [1]. They were effective with respect to lowering LDL-C levels, to decreasing cardiovascular morbidity and mortality. But in spite of taking a statin, some patients develop cardiovascular events (CVE) for several reasons: 1. target values were not reached, especially with statins of lower potency or when a severe mutation of the LDL-receptor gene was present, 2. statins were not well tolerated by some patients, 3. other risk factors like a diabetes mellitus or a chronic renal insufficiency played a role. For these patients an LA was a therapeutic option. And in the late 90ies, a study in patients with heterozygous familial HCH showed the efficiency of the extracorporeal therapy with respect to CVE rates when comparing with a statin therapy alone [13]. Case reports from several groups confirmed this effect [14, 15].

After 2000, Lp(a) was more and more recognized as an independent atherogenic risk factor [16]. Lipidologists, cardiologists and angiologists measured this parameter especially in patients who had multiple CVE though their LDL-C concentrations were not very high. In Germany, the Joint Federal Committee accepted an isolated elevation of Lp(a) as an indication for LA in 2008. In 2009, a retrospective study was published showing the high effectiveness of an LA treatment on CVE rates in these patients [17]. These findings could be confirmed in a prospective study in 2013 and 2016 [18, 19]. We had shown that the reduction of CVE when comparing the situation during LA therapy with that before the start of an LA therapy was much higher in patients exhibiting an elevation of Lp(a) and not only a HCH [20, 21].

Since the early 90ies, in Moscow the specific POCARD's "Lp(a) Lipopak" columns have been produced which exclusively decrease Lp(a) and not LDL-C (as all other LA methods do) [22]. In a study, published in 2013, with coronary angiography before the start of this specific Lp(a) apheresis and after 18 months, a positive effect of the extracorporeal therapy on coronary atherosclerosis could be shown [23].

### LA today

LA is performed in several countries, but the differences in numbers of patients are striking. Of course, LA is an expensive and laborious therapy but the benefit for the patients is immense. Economic reasons do not fully explain the differences between countries. Even in some rather rich countries LA is hardly being used. A major problem is the attitude of the medical community to LA — LA is often not known among cardiologists and nephrologists. Some critics say that the medical care which is offered to patients on LA sessions (including a psychological support by the medical staff, regular visits by a physician who cares for all risk factors in a given patient) is more important for the fate of the patients than the extracorporeal procedure itself.

Even in Germany, where a homozygous familial HCH, a severe HCH and an isolated elevation of Lp(a) are



**Table 1**  
**Official indications for LA in Germany [2]**

- 1. homozygous familial HCH,
- 2. severe hypercholesterolemia, if the maximal documented diet and drug therapy for more than one year failed to lower LDL-C sufficiently,
- 3. elevation of Lp(a) levels  $\geq 600$  mg/L ( $\geq 120$  nmol/L) and (clinically or by imaging technique) documented progressive cardiovascular diseases.

officially reimbursed by the health insurance companies (Table 1), only a small percentage of patients with an indication for LA therapy is in fact treated with LA.

Usually, an LA is performed when CVE had occurred. The only exception to this rule is young patients with a homozygous familial HCH who should be treated already in the childhood. In these patients, statins are much less effective than in other patients. Even PCSK9 inhibitors show a rather low effectiveness (LDL-C is reduced by about 30% provided the LDL receptor function is still present; when no LDL receptor function has been left PCSK9 inhibitors are totally ineffective). Usually LA sessions do not guarantee reaching the LDL-C target level (below 2,6 mmol/l or even below 1,8 mmol/l), thus in individual cases more than one session per week are required. An additional possibility to essentially lower the LDL-C concentration would be to prescribe the microsomal transport protein inhibitor lomitapide for these patients [5]. It had been reported that in some patients this drug allowed to stop the LA therapy [24]. Though adverse effects like a steatosis hepatis and gastrointestinal complaints are a major concern [25].

According to the officially published data, in Germany about 100 patients with homozygous HCH have been treated with LA in 2016 [26].

Recently, the indication for an LA in patients with severe HCH (heterozygous familial HCH or polygenetic HCH) has been seen more restrictively. The number of patients reaching LDL-C target values ( $< 1,8$  mmol/l in high-risk patients) has increased for 3 reasons: 1. more potent statins (atorvastatin, rosuvastatin) are used more often, 2. ezetimibe is administered in an increasing number of patients in addition to a statin, 3. since 2015 PCSK9 inhibitors are injected more often, especially in patients with a statin-intolerance. Thus, an LA treatment in patients with severe HCH should be started when the CVD are critical or have progressed and the target value for LDL-C could not be reached (e.g. when all lipid-lowering drugs are not tolerated). At least in Germany, the apheresis committees of the Associations of Statutory Health Care Physicians (which should confirm the applications for a given patient to start LA therapy) usually demand that PCSK9 inhibitors should be given before beginning an extracorporeal therapy. In patients on LA therapy, additional injections of a PCSK9 inhibitor may be performed when the pre-LA session LDL-C levels remain high and new CVE occurred.

In Germany, the number of patients being treated with LA with the diagnosis “severe HCH” amounted to 1700 in 2016 [26]. At the Dresden Center for Extracorporeal Treatment, no new patient started an LA with this diagnosis in 2017.

On the other hand, the number of patients beginning an extracorporeal therapy with the indication “isolated elevation of Lp(a)” steadily increased during the last years and according to the official German data was equal to 1468 patients in 2016 [26]. In our own experience, some patients exhibit both an elevation of LDL-C (though taking lipid-lowering drugs when tolerated) and of Lp(a) — these patients are not reported separately in the official documents.

It has to be stressed that at present no drug therapy to reduce Lp(a) levels is available. Nicotinic acid had been withdrawn from the market due to inefficiency with respect to outcome data [27].

Patients who got the permission for LA with the indication “isolated elevation of Lp(a)” are typically characterized by one or several of the following situations: 1. CVE occurred at a rather young age (before 50 years), 2. patients needed multiple interventions, e.g. at the coronary or leg arteries, 3. several vascular territories are affected (carotids, coronary and leg arteries, aorta), 4. patients have a positive family history with CVE in first-degree relatives before the age of 60 years. In a few patients new CVE were seen, even when patients came regularly to the LA center. We treated these patients successfully with two sessions per week.

A single-blinded randomized controlled trial was conducted in 20 patients with refractory angina and raised Lp(a)  $> 50$  mg/dl, with 3 months of blinded weekly LA or sham, followed by crossover after a 4 weeks interval between the extracorporeal procedures [28]. The true LA sessions increased myocardial perfusion, improvements with apheresis compared with sham also occurred in atherosclerotic burden as assessed by total carotid wall volume (assessed by MRT), exercise capacity by the 6 min walk test, 4 of 5 domains of the Seattle angina questionnaire and quality of life physical component summary by the short form 36 survey (SF-36).

The specific POCARD’s “Lp(a) Lipopak” columns should be preferably used in patients whose LDL-C is rather low on the background of an effective lipid-lowering drug therapy. More outcome data with these columns are needed.

### LA tomorrow

There is no doubt that a total plasma exchange should not be applied any longer in the long run to treat patients with lipid disorders, but it may be performed in patients with a chylomicronemia syndrome who suffer from an acute pancreatitis — only one to two sessions are needed.

Due to the extremely high atherosclerotic risk and the reduced or absent efficiency of lipid-lowering drugs,

patients with a homozygous familial HCH will survive only with the help of an LA therapy. This indication is internationally accepted [29].

There will be a competition between LA and new lipid-lowering drugs, like PCSK9 inhibitors, therapeutic RNA interference (RNAi) inhibitor of PCSK9 [30]. It has to be taken into consideration that LA exerts also pleiotropic effects which most probably have an additional positive effect on the patients [2]. Most of these pleiotropic effects have not been observed with modern drugs. Prospective studies comparing outcome data for LA and modern drugs should be planned. But there will always remain some patients with a severe HCH in whom drugs are not tolerated or who cannot reach LDL-C target levels. Of course, an LA will always be the last therapeutic step, it should be performed in addition to lipid-lowering drugs when tolerated.

For patients with extremely high Lp(a) concentrations, it has still to be demonstrated whether the current strategy to maximally lower LDL-C will be optimal with respect to CVE or whether the additional reduction of Lp(a) is necessary. Probably this question will be answered in part when further analyses of the big PCSK9 inhibitor outcome studies will be published (Fourier, Odyssey Outcome).

The role of the specific POCARD's "Lp(a) Lipopak" columns has still to be better defined. Very low LDL-C levels, which could be avoided by using these columns, do not seem to induce adverse effects in the PCSK9 inhibitor studies (Fourier, Odyssey Outcome).

On the horizon, there is a new antisense oligonucleotide against apolipoprotein(a), which can reduce Lp(a) concentrations up to 90% [10, 31]. Phase III studies will soon start. But the authorities will require to have a look at outcome data before it will be officially registered. Surely, the drug will be rather expensive.

In Germany, an LA registry was started [32]. It would be optimal to include all patients who are treated world-

wide in such a registry — in order to offer the option to demonstrate the effectiveness of LA on CVE in a big population and to compare different LA methods with respect to outcome data.

Surely, nobody should be afraid of adverse effects of LA — they are no major problem in experienced LA centers [33].

## Conclusions

CVD are a major reason for morbidity and mortality. Attention to atherogenic risk factors should be increased. Specialists in lipidology are needed, nephrologists should start LA therapy. At least in developed countries an active therapeutic approach must be exercised including all possibilities of modern medicine with the aim to save costs for cardiovascular interventions — the number needed to treat (NNT) in the Pro(a)Life study was 3.

A regular (optimal: weekly) LA therapy can only be offered to patients who are highly compliant with respect to an optimal life style (no smoking, healthy nutrition, physical activities) and to intake of prescribed drugs. The extracorporeal therapy should be performed life-long. It can be stopped when a malignant tumor was detected, the general condition of the patient has worsened, a patient is no longer able to walk. Contraindications to LA have to be taken into account.

It will be necessary to diagnose a homozygous familial HCH already at a very young age. Relatives of patients who suffered from CVE should be screened for LDL-C and Lp(a) and should be treated appropriately. The relevance of elevated Lp(a) should be recognized to a much greater extent by specialists.

**Conflicts of Interest:** Julius U. gets fee from Aegerion, Amgen, Chiesi, Sanofi, Kaneka, Diamed, Fresenius Medical Care, MSD, Tselmin S. gets fee from Amgen, Sanofi, Fresenius Medical Care, Bornstein S.R. not declared.

## References

- Julius U. History of lipidology and lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:1-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.034.
- Julius U. Lipoprotein apheresis in the management of severe hypercholesterolemia and of elevation of lipoprotein(a): current perspectives and patient selection. *Med Devices (Auckl)*. 2016;9:349-60. doi:10.2147/MDER.S98889.
- Julius U, Fischer S, Schatz U, et al. Why an apheresis center should offer more than one lipoprotein apheresis method. *Ther Apher Dial.* 2013;17:179-84. doi:10.1111/j.1744-9987.2012.01129.x.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014;35:2146-57. doi:10.1093/eurheartj/ehu274.
- Wiesbauer F, Blesberger H, Aza D, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J.* 2009;30:1073-9. doi:10.1093/eurheartj/ehp051.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur. Heart J.* 2010;31:2844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.
- Tselmin, S, Muller, G, Gelgaft, E, et al. An elevated lipoprotein(a) plasma level as a cardiovascular risk factor. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:257-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.038:257-62.
- Ezhov MV, Afanasieva OI, Il'ina, LN, et al. Association of lipoprotein(a) level with short- and long-term outcomes after CABG: The role of lipoprotein apheresis. *Atheroscler Suppl.* 2017;30:187-92. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.011.
- Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:692-711. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.042.
- de Gennes JL, Touraine R, Maunand B, et al. [Homozygous cutaneous-tendinous forms of hypercholesteremic xanthomatosis in an exemplary familial case. Trial of plasmapheresis as heroic treatment]. *Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris.* 1967;118:1377-402.
- Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1975;1:1208-11.
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1998;82:1489-95.S0002914998006924 [pii].
- Emmrich U, Hohenstein B, Julius U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. *Atheroscler. Suppl.* 2015;18:215-25. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.034:215-25.
- Heigl F, Hettich R, Lotz N, et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl.* 2015;18:154-62. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013:154-62.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010;31:2844-53. doi:10.1093/eurheartj/ehq386.



17. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:229-39. doi:10.1038/ncpcardio1456.
18. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation*. 2013;128:2567-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432.
19. Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36:2019-27. doi:10.1161/ATVBAHA.116.307983.
20. von Dryander M, Fischer S, Passauer J, et al. Differences in the atherogenic risk of patients treated by lipoprotein apheresis according to their lipid pattern. *Atheroscler. Suppl*. 2013;14:39-44. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.005.
21. Schatz U, Tselmin S, Muller G, et al. Most significant reduction of cardiovascular events in patients undergoing lipoproteinapheresis due to raised Lp(a) levels — A multicenter observational study. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:246-52. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.047.
22. Pokrovsky SN, Afanasieva OI, Safarova MS, et al. Specific Lp(a) apheresis: A tool to prove lipoprotein(a) atherogenicity. *Atheroscler Suppl*. 2017;30:166-73. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2017.05.004.
23. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler. Suppl*. 2013;14:93-9. doi:10.1016/j.atherosclerosissup.2012.10.015.
24. D'Erasmio L, Cefalu AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017;34:1200-10. doi:10.1007/s12325-017-0531-x.
25. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017;136:332-35. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208.
26. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Qualitätsbericht — Ausgabe 2017 — Berichtsjahr 2016. Special edition 2017. website: www.kbv.de
27. Julius U. Niacin as antidyslipidemic drug. *Can. J. Physiol Pharmacol*. 2015;93:1043-54. doi:10.1139/cjpp-2014-0478.
28. Khan TZ, Hsu LY, Arai AE, et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein(a): a randomized controlled cross-over trial. *Eur Heart J*. 2017;38:1561-69. doi:10.1093/eurheartj/ehx178.
29. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *J. Clin. Apher*. 2016;31:149-62. doi:10.1002/jca.21470.
30. Strat AL, Ghiciuc CM, Lupusoru CE, Mitu F. New class of drugs: therapeutic RNAi inhibition of PCSK9 as a specific LDL-C lowering therapy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2016;120:228-32.
31. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016;388:2239-53. doi:10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
32. Schettler VJ, Neumann CL, Peter C, et al. The German Lipoprotein Apheresis Registry (GLAR) — almost 5 years on. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2017;12:44-49. doi:10.1007/s11789-017-0089-9.
33. Dittrich-Riediger J, Schatz U, Hohenstein B, Julius U. Adverse events of lipoprotein apheresis and immunoadsorption at the Apheresis Center at the University Hospital Dresden. *Atheroscler. Suppl*. 2015;18:45-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosissup.2015.02.007.45-52.

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ: МОЖНО ЛИ УЛУЧШИТЬ ПРОГНОЗ НАЗНАЧЕНИЕМ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ?

Кобалава Ж. Д., Киякбаев Г. К.

Несмотря на то, что с сахарным диабетом (СД) 2 типа связан высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, в т.ч. сердечной недостаточности (СН), применение большинства сахароснижающих препаратов (ССП) не только не улучшает прогноз жизни этих пациентов, но может повышать риск развития СН. Ингибиторы SGLT2 (глифлозины), новая группа ССП с уникальным неинсулинзависимым механизмом действия, в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) выдержали не только обязательный тест на сердечно-сосудистую безопасность, но и продемонстрировали способность существенно снижать риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты) и вероятность госпитализации по поводу СН. Выводы РКИ убедительно подтверждены реальной клинической практикой лечения больных с СД 2 типа, проанализированной в крупнейших многоцентровых исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL-2. В них впервые назначенные ингибиторы SGLT2 (в Европе в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозин) имели достоверные преимущества перед впервые назначенными ССП других классов по отношению рисков госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины. Однако, совокупный период применения глифлозинов является непродолжительным, поэтому ответ на вопрос о стабильности их эффектов в более глубокой перспективе ожидается получить по завершении продолжающихся РКИ как у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, так и у больных с СН, в т.ч. не имеющих СД.

**Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):79–91**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91>

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые осложнения, сердечная недостаточность, сахароснижающие препараты, ингибиторы SGLT2 (глифлозины).

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика Моисеева В. С., зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Киякбаев Г. К.\* — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. академика Моисеева В. С., ORCID: 0000-0002-8882-6143.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 gayratk@rambler.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, ДИ — доверительный интервал, ДПП-4 — дипептидил-пептидаза-4, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, СЖК — свободные жирные кислоты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин, SGLT2 — sodium-glucose cotransporter 2.

Рукопись получена 09.07.2018

Рецензия получена 13.07.2018

Принята к публикации 16.07.2018

## TYPE 2 DIABETES AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS: IS IT POSSIBLE TO IMPROVE PROGNOSIS BY GLUCOSE LOWERING THERAPY?

Kobalava Zh. D., Kiyakbaev G. K.

Regardless the fact that type 2 diabetes (DM2) is related to higher risk of cardiovascular diseases (CVD) development and complications, incl. heart failure (HF), usage of the most of glucose lowering drugs (GLD) does not only improve life prognosis, but might increase the risk of HF. Inhibitors of SGLT2 (gliflozines), a novel group of GLD with a unique non-insulin dependent mechanism of action, in a range of large randomized trials passed not only the obligatory test on cardiovascular safety, but have demonstrated ability to decrease the risk of combination endpoint development (cardiovascular mortality, non-fatal MI and strokes) and possibility for HF hospitalization. The conclusions of randomized trials are confirmed by real clinical practice of DM2 patients management, analyzed in large multicenter trials CVD-REAL, CVD-REAL-2. In these trials, first time prescribed SGLT2 inhibitors (in Europe, in most cases dapagliflozin) showed significant benefits for other classes of firstly prescribed GLD in a matter of hospitalization risks for HF or all-cause mortality. However, the total period of the gliflozines usage is not that long, so an

answer to the question on stability of their effects in broader perspective is expected by the end of ongoing trials in patients with high cardiovascular risk and in HF patients, including those with no DM2.

**Russ J Cardiol. 2018;23(8):79–91**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-79-91>

**Key words:** diabetes type 2, cardiovascular complications, heart failure, glucose lowering therapy, SGLT2 inhibitor (gliflozin).

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Kiyakbaev G. K. ORCID: 0000-0002-8882-6143.

Сахарный диабет (СД) несмотря на успехи в лечении остается основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности [1-6]. Как минимум 68% пациентов с СД старше 65 лет умирают от заболеваний сердца, а 16% —

от инсультов [7, 8]. Сердечная недостаточность (СН) является особенно распространенным осложнением СД 2 типа, ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой 5-летней выживаемостью (<25%) [9-12]. Согласно недавно опубликованным данным

международного регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), включившего 45227 пациентов с установленным атеросклерозом или факторами риска его развития, СД в течение 4 лет наблюдения повышал риск госпитализации по поводу СН на 33% (9,4 против 5,9% у больных без СД,  $p < 0,001$ ). Наличие СН у пациентов с СД на момент включения в регистр имело независимую связь с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти (нормализованное отношение рисков (ОР) 2,45,  $p < 0,001$ ) и госпитализации по поводу СН (нормализованное ОР 4,72,  $p < 0,001$ ). Причем такой избыточный риск имел место как у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, так и у лиц с факторами риска его развития, из чего вытекает предположение о том, что в основе ассоциации между СН и СД могут лежать специфические для последнего механизмы, а не только последствия атеросклероза [9].

В рамках Европейского регистра амбулаторных пациентов с СН, получающих современное лечение, у 3440 (36,5%) из которых имелся СД, также показано, что с ним было связано независимое от других факторов повышение кумулятивной годичной общей смертности (нормализованное ОР 1,28,  $p < 0,001$ ), сердечно-сосудистой смертности (нормализованное ОР 1,28,  $p = 0,017$ ) и госпитализации по поводу СН (нормализованное ОР 1,37,  $p < 0,001$ ) [13].

Такое неблагоприятное клинко-прогностическое значение СД определяет актуальность совершенствования не только методов улучшения гликемического контроля, но и снижения риска ССЗ, в т.ч. и СН.

### Особенности патогенеза СН при СД

Центральные патогенетические звенья СД-инсулинорезистентность и гипергликемия формируют специфический фенотип миокардиального субстрата для развития СН. В качестве основных промежуточных звеньев этой цепи выделяют липотоксичность и глюкозотоксичность. Развитие липотоксичности связано с нарушением окисления свободных жирных кислот (СЖК) — основного энергетического субстрата в аэробных условиях, сопряженного с нарушением адаптивного в условиях ишемии переключения на менее затратное окисление глюкозы вследствие дефекта ее транспорта внутрь клетки со снижением эффективности внутриклеточной энергетики. Системный избыток СЖК в сочетании клеточной дисрегуляцией липидного обмена при СД способствует накоплению в миокарде и эпикардиальной ткани триглицеридов (миокардиальный стеатоз), недоокисленных метаболитов (диацилглицерин, церамиды), что сопровождается сократительной дисфункцией, гипертрофией миокарда, активацией апоптоза, воспалительных цитокинов, окислительного стресса с усугублением инсулинорезистентности [14–18].

В ряде исследований была установлена прямая связь между накоплением триглицеридов и выраженностью диастолической дисфункции у пациентов с СД 2 типа, вне зависимости от их возраста, индекса массы тела, артериального давления (АД), давности СД и уровня глюкозы [19, 20].

С гипергликемией связано избыточное накопление конечных продуктов гликирования, в т.ч. макромолекул, неферментативно модифицированных глюкозой, во внеклеточном матриксе, что изменяет свойства матричного коллагена и отрицательно влияет как на систолическую, так и на диастолическую функцию миокарда [16].

Кроме того, накопление конечных продуктов гликирования приводит к микрососудистому ремоделированию с утолщением мембраны капиллярного основания и образованием микроаневризм. Эти структурные изменения сопровождаются функциональной модификацией в виде эндотелиальной дисфункции, снижением плотности сосудов и повышением их проницаемости [15].

Помимо этих специфических механизмов на вероятность развития и характер течения СН оказывают влияние такие универсальные, но более выраженные при СД избыточные нейрогуморальная активность, симпатовагальный дисбаланс, автономная нейропатия, протромботический потенциал и почечная дисфункция. И, наконец, этот перечень обоснованно дополняют более высокая распространенность при СД и более тяжелое течение ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) [15, 21–23].

Описанные уникальные механизмы формирования СН при СД представляют особый интерес в связи с пониманием неоднородности патогенеза различных фенотипов СН — со сниженной (СНнФВ) и сохранной фракцией выброса (СНсФВ). Так СНнФВ рассматривается как следствие прямого повреждения миокарда (некроз, апоптоз) в результате ишемии и других факторов, вероятность развития которых и их негативные последствия на фоне СД становятся более выраженными. Представления о патогенезе СНсФВ менее очевидные, но постоянно эволюционируют и все в большей степени смещают парадигму от “болезни диастолической функции” к “системному заболеванию”, характеризующемуся воспалением, микрососудистой и эндотелиальной дисфункцией с неблагоприятными последствиями в отношении многих органов, а не только сердца. И здесь диабетический фенотип формирования СН наиболее полно соответствует данной концепции. Значимость же понимания сути СНсФВ чрезвычайно высока, т.к. до настоящего времени нет доказанных методов ее лечения, улучшающих прогноз жизни пациентов [24].

Таким образом, гипергликемия и инсулинорезистентность обоснованно рассматривались и рассмат-

риваются по настоящее время как важные цели лечения больных с СД и профилактики связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. СН.

### Контроль гликемии, риск развития СН и сердечно-сосудистый прогноз

Несмотря на, казалось бы, очевидную связь между СД и неблагоприятным сердечно-сосудистым прогнозом большинство исследований эффективности различных режимов контроля гликемии оказались безуспешными в аспекте уменьшения риска макро-сосудистых осложнений и развития СН [25, 26].

Более того, стремление уменьшить уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) до 6,5% и ниже в исследовании ACCORD ассоциировалось с достоверным увеличением смертности больных СД с другими факторами риска и/или имеющих признаки атеросклеротического поражения крупных сосудов [27, 28]. Причем такая связь не могла быть объяснена только более высокой частотой тяжелой гипогликемии, которая оказалась закономерно выше в группе интенсивного контроля гликемии [29, 20]. В исследовании RECORD [30] розиглитазон — агонист PPAR $\gamma$ , уменьшающий инсулинорезистентность без существенного повышения риска развития гипогликемии, не только не улучшил сердечно-сосудистый прогноз пациентов с СД, но увеличил риск развития СН. Так сложилась непростая ситуация, когда несмотря на крайне неблагоприятное влияние СД на сердечно-сосудистый прогноз, в т.ч. на вероятность развития СН, ни одно гипогликемическое средство этот прогноз не улучшало, а некоторые препараты его даже ухудшали. Причины этого феномена до конца не понятны. Обсуждаются помимо гипогликемии, недостаточные длительность лечения и устойчивость гипогликемического действия, увеличение веса, свойственное секретологам и инсулину, а также задержка жидкости, ассоциированная с приемом некоторых сахароснижающих препаратов (ССП) [31, 32].

В связи с этим в 2008г FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами), а затем и Европейское медицинское агентство ввели требование обязательной оценки безопасности всех СПП с проверкой нулевой гипотезы об отсутствии увеличения риска сердечно-сосудистых исходов на фоне нового препарата по сравнению с плацебо (*non-inferiority*) [33, 34].

Важность и своевременность такого шага подчеркивают результаты современных исследований по СН, согласно которым те или иные нарушения углеводного обмена имеют место практически в 2/3 случаев, а значит подавляющее большинство пациентов с СН рано или поздно вынуждены будут принимать СПП [35]. В связи с этим соблюдение требований к сердечно-сосудистой безопасности гипогликемической терапии становится еще более значимым.

Первыми в фарватере новых требований оказались исследования эффективности и безопасности селективных ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 (DPP-4, ДПП-4) с низким потенциалом развития гипогликемии и нейтральным влиянием на массу тела. Препараты не увеличивали и не уменьшали риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда (ИМ) или ишемического инсульта) у пациентов с СД 2 типа и высоким риском ССЗ, а влияние их на частоту госпитализаций по поводу СН оказалось в целом нейтральным, но все же неоднозначным [36, 37].

Переломный же момент в истории сердечно-сосудистой безопасности СПП наметился в связи с опубликованием результатов исследований эффективности агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и препаратов принципиально нового класса — ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы (натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, sodium-glucose cotransporter-2, SGLT2).

В настоящее время известны результаты четырех основных плацебо-контролируемых клинических исследований 3 фазы по изучению сердечно-сосудистой безопасности аналогов ГПП-1 и агонистов рецепторов ГПП-1-ликсисенатида [38], лираглутида [39], семаглутида [40] и эксенатида [41].

Одним из важных доводов в пользу переключения внимания на препараты этой группы является то, что они напрямую реализуют инсулинрегулирующую функцию и лишены некоторых системных эффектов, свойственных ингибиторам ДПП-4, гемодинамическая значимость которых остается неопределенной [42].

Во всех четырех исследованиях изучаемые препараты не уступали по безопасности плацебо, при этом лираглутид (у пациентов с СД 2 и ССЗ или факторами риска ССЗ) и семаглутид (у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском) соответственно даже имели статистически значимое преимущество перед плацебо по влиянию на первичную комбинированную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и инсульт).

Недавно опубликованные результаты сетевого мета-анализа [43], включившего 236 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 176310 пациентов с СД 2 типа, показали, что лечение агонистами ГПП-1 было связано с достоверным снижением риска смерти от любых причин на 12% (ОР 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–0,94) по сравнению с контрольной группой (плацебо, отсутствие лечения) и на 14 % (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,96) по сравнению с эффектами лечения ингибиторами ДПП-4. При этом ингибиторы ДПП-4 не имели никаких преимуществ перед контрольной группой. В то же время лечение агонистами ГПП-1 ассоциировалось с более высоким риском развития

Таблица 1

## Мета-анализ исследований дапаглифлозина по сердечно-сосудистой безопасности

Мета-анализ DAPA*					Преимущество DAPA ← • → Контроль	DAPA ОР по сравнению с контролем (95% ДИ)
n/N	DAPA	Частота события/ 100 п-л	Контроль	Частота события/ 100 п-л		
MACE плюс НС	95/5699	1,46	81/3240	2,15		0,79 (0,58, 1,1)
MACE	72/5418	1,15	62/3101	1,69		0,77 (0,54, 1,1)
Смерть от СС причины	20/3825	0,37	18/2200	0,59		0,70 (0,36, 1,36)
ИМ	30/5244	0,48	33/3014	0,91		0,57 (0,34, 0,95)
Инсульт	25/4227	0,45	18/2412	0,57		1,00 (0,54, 1,86)
Госпитализация по поводу СН	10/2576	0,15	16/1780	0,41		0,36 (0,16, 0,84)

Примечание: \* — DAPA — дапаглифлозин. Адаптировано из [58].

Сокращения: MACE — major adverse cardiovascular events (крупные тяжелые сердечно-сосудистые события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт), НС — нестабильная стенокардия, СН — сердечная недостаточность.

побочных эффектов, приводящих к выходу из исследования, чем в группе ингибиторов ДПП-4 (ОР 1,93; 95% ДИ 1,59–2,35).

Гораздо более однородными выглядят результаты исследований ингибиторов SGLT2 (глифлозинов) — ССП, гипогликемический эффект которых обусловлен уменьшением реабсорбции натрия и глюкозы из просвета проксимального почечного канальца с развитием постоянной глюкозурии и умеренного осмотического диуреза. Механизм сахароснижающего действия препаратов этой группы, в отличие от других гипогликемических средств, является инсулиннезависимым, реализуется вне зависимости от функции бета-клеток, выраженности инсулинорезистентности и длительности СД. Для ингибиторов SGLT2 характерны влияние на базальный и постпрандиальный уровни гликемии, низкий риск гипогликемии, длительный период действия, зависимость от сохранности почечной функции, ассоциация со снижением массы тела и АД [44, 45]. Сахароснижающий эффект глифлозинов ослабевает по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [46–48].

#### Ингибиторы SGLT2 и перспективы лечения больных с хронической СН

В настоящее время в РФ зарегистрировано три препарата этой группы — дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин, сходные по строению молекулы, но отличающиеся по профилю селективности в отношении SGLT2 и SGLT1. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин обладают высокой, а канаглифлозин — низкой селективностью. С блокадой SGLT1, регулирующих кишечную абсорбцию глюкозы, теоретически могут быть связаны желудочно-кишечные

побочные эффекты, а также дополнительные возможности по снижению постпрандиальной гипергликемии [49].

В ряде крупных клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность глифлозинов в контроле гликемии как при монотерапии, так и в комбинации с большинством других ССП, в т.ч. при совместном использовании с инсулином [50–57].

Более того, данные мета-анализа (табл. 1) результатов 21 исследования фазы 2b/3 с дапаглифлозином (дапаглифлозин n=5936; контроль n=3403), характеризующих сердечно-сосудистую безопасность, показали, что препарат не только не ухудшал сердечно-сосудистый прогноз, но даже уменьшал вероятность развития ИМ (на 43%) и госпитализации по поводу СН (на 64%) [58].

Обозначенные тенденции нашли убедительное подтверждение в проспективном плацебо-контролируемом исследовании EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients), в котором изучалась эффективность эмпаглифлозина у больных СД 2 типа с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Эмпаглифлозин не только оказался безопасным, но и снизил по сравнению с плацебо частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от ССЗ, нефатальные ИМ и инсульты) на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,74–0,99, p=0,04 для анализа “superiority”). Различия между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77, p<0,0001) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% (0,65; 95% ДИ 0,50–0,85, p=0,002), которое отмечалось уже в первый год лечения. В то же время частота нефатальных



тальных ИМ ( $p=0,22$ ) и инсультов ( $p=0,16$ ) не отличалась между группами. Кроме того, эмпаглифлозин достоверно снизил риск смерти от любой причины 32% (0,68; 95% ДИ 0,57-0,82,  $p<0,0001$ ) и по этому показателю он превосходил лираглутид в исследовании LEADER при даже несколько меньшей продолжительности наблюдения (3,1 против 3,8 лет) [59].

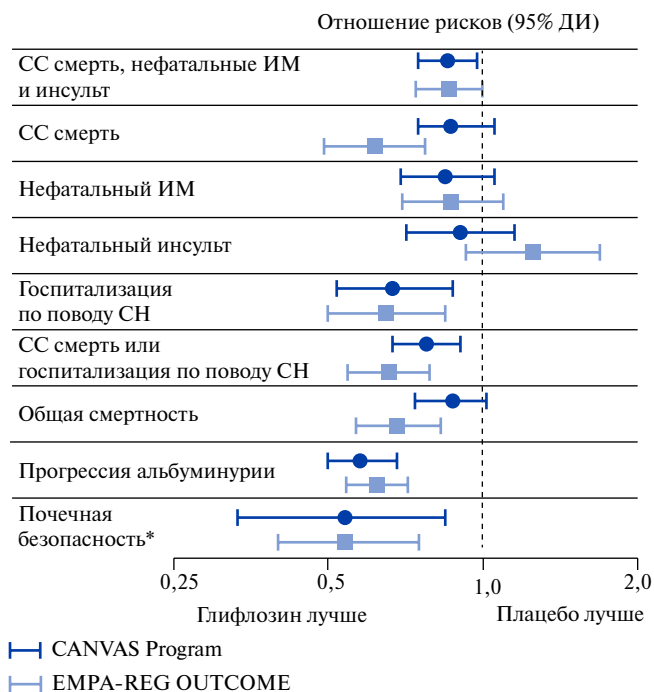
Правда, здесь уместно отметить то, что анализ влияния препарата на вторичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, смерть от любых причин, госпитализация по поводу СН) проводился без иерархического тестирования (анализ “*superiority*” только после положительного результата анализа “*non-inferiority*”), которое, в соответствии с требованиями FDA [60], использовалось при оценке влияния на первичную конечную точку. Поэтому результаты такого анализа, несмотря на то, что обозначенные вторичные точки были предусмотрены протоколом исследования, рассматриваются как поисковые. Тем не менее, уверенности в результатах EMPA-REG OUTCOME придает проведенный более строгий байесовский анализ, который подтвердил позитивное влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую смертность, смертность от любых причин и риск госпитализации по поводу СН [61].

Убедительность результатов исследования EMPA-REG OUTCOME позволила экспертами Европейского общества кардиологов включить эмпаглифлозин в перечень препаратов для лечения больных с СД 2 типа с целью профилактики возникновения и прогрессирования СН, а также увеличения продолжительности их жизни [62].

В аспекте обсуждаемой проблемы представляют интерес недавно опубликованные результаты вторичного анализа этого исследования, в который включено 6314 больных без СН, имеющих средне-низкий (менее 10%), высокий (10-20%) и очень высокий (более 20%) 5-летний риск ее развития согласно шкале Health ABC HF Risk score [63]. Средне-низкий риск развития СН имели 76,2%, высокий — 24,2% и очень высокий риск — 5,1% пациентов. Эффекты эмпаглифлозина, выявленные в общей популяции, воспроизводились во всех трех категориях пациентов в виде снижения риска развития сердечно-сосудистой смерти и СН (ОР 0,71, 0,52 и 0,55, соответственно, в группах со средне-низким, высоким и очень высоким риском развития СН, все  $p<0,05$ ) [64].

В то же время в группе пациентов, имевших исходно СН (10% от общей популяции), влияние эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы было аналогичным, но не достигало статистической значимости [65].

Важными, с точки зрения оценки сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT2 как проявления классовых свойств, явились результаты научной программы CANVAS и исследования CVD-REAL.



**Рис. 1.** Влияние канаглифлозина и эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые и почечные исходы у больных с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

**Примечание:** адаптировано из [http://www.georgeinstitute.org/sites/default/files/canvas-study-results-ada-2017.pdf]. \* — снижение СКФ на 40%, трансплантация почки.

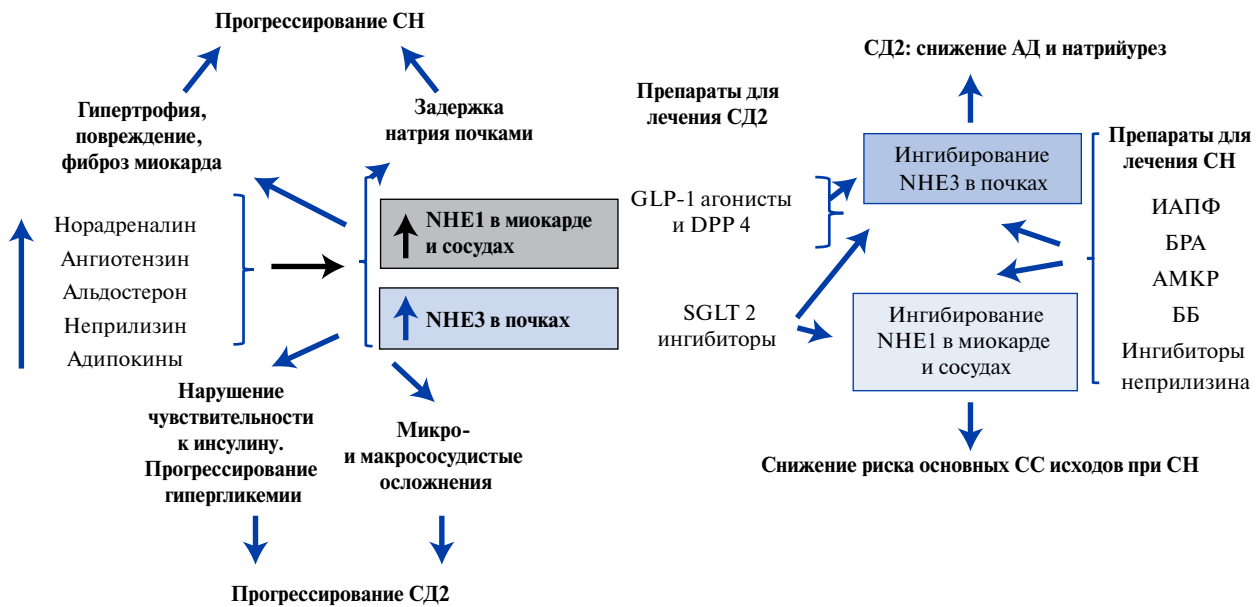
или смерть, связанная с поражением почек.

**Сокращения:** СС — сердечно-сосудистая, ИМ — инфаркт миокарда, СН — сердечная недостаточность, ДИ — доверительный интервал.

Программа CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), объединившая результаты исследований собственно CANVAS и CANVAS-Renal, ставившая целью оценить влияние канаглифлозина (в дозах 300 и 100 мг) на сердечно-сосудистые и почечные осложнения, включила 10142 пациента с СД 2 типа ( $HbA_{1c} \geq 7,0\%$  до  $\leq 10,5\%$ ) с СКФ не менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и высоким сердечно-сосудистым риском, у 6656 (65,6%) из которых имелись доказанные ССЗ. Средний возраст больных составил 63 года, средняя продолжительность наблюдения — 188 недель.

Вектор влияния канаглифлозина на показатели сердечно-сосудистой и почечной безопасности в основном совпал с таковым у эмпаглифлозина (рис. 1).

Препарат идентично эмпаглифлозину достоверно уменьшил риск развития конечной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) на 14% (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97,  $p=0,02$  для анализа “*superiority*”). Однако влияние канаглифлозина на риск смерти от любых причин (ОР 0,87; 95% ДИ 0,74-1,01) в отличие от эмпаглифлозина, было менее выраженным (снижение на 13%)



**Рис. 2.** Активация и ингибирование натрий-протонного обменника как связующий механизм патофизиологии и лечения СД 2 типа и СН.

**Примечание:** адаптировано из [67].

**Сокращения:** NHE — sodium-hydrogen exchanger, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ББ — бета-блокатор, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СС — сердечно-сосудистый.

и не достигало уровня статистической значимости. Обозначенные отличия эффектов двух глифлозинов объясняются, в частности, тем, что в программе CANVAS приняло участие меньшее количество пациентов, исходно имевших ССЗ, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME (66,5 против 99%, соответственно), среди которых накопление “жестких” конечных точек происходит быстрее. И у этой категории пациентов существует больше поводов для полной реализации двухфазного профиля предполагаемого механизма профилактического действия ингибиторов SGLT2 — гемодинамических (осмотический диурез, снижение АД, снижение артериальной жесткости) и более долгосрочных метаболических (антиатеросклеротическое действие, предупреждение метаболического ремоделирования) эффектов. Для пациентов же с СД 2 типа без ССЗ, скорее более значимыми являются долгосрочные метаболические эффекты. Об этом косвенно свидетельствует то, что дивергенция кривых накопления первичной конечной точки в группах глифлозина и плацебо в программе CANVAS наблюдалась гораздо позже, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME (соответственно, через 1 год и 3 месяца).

Кроме того, между двумя этими исследованиями имелись различия как в этническом составе пациентов, так и в эффектах активных препаратов в разных этнических группах, вероятно, связанных среди прочих причин с расовой вариабельностью экспрессии SGLT2 в почках. При этом эмпаглифлозин у европеоидов и азиатов оказался более эффективным, чем у чернокожих, тогда как канаглифлозин

имел преимущества у европеоидов и чернокожих пациентов.

Ну и наконец, в отличие от исследования EMPA-REG OUTCOME в программе CANVAS выявлено хотя и редкое, но достоверное увеличение частоты ампутации конечностей (в основном на уровне пальца и плюсневой кости), связанное с приемом канаглифлозина — 6,3 против 3,4 на 1000 человеко-лет (ОР 1,97; 95% ДИ 1,41-2,75) [66]. Вопрос о причинах этого феномена, так же, как и вопрос о его ассоциации с классовыми свойствами ингибиторов SGLT2, остаётся открытым и требует дальнейшего изучения.

При оценке вторичных конечных точек (вне иерархического анализа) также установлено статистически значимое снижение риска госпитализации по поводу СН на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87), прогрессии альбуминурии на 27% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,67-0,79) и комбинированного показателя почечной безопасности (снижение СКФ на 40%, трансплантация почки или смерть, связанная с поражением почек) на 40% (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,77).

В уже упомянутом выше сетевом мета-анализе РКИ [43] лечение ингибиторами SGLT2 больных с СД 2 типа было связано с достоверным снижением риска общей смертности в сравнении как с контрольной группой на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71-0,89), так и с группой ингибиторов ДПП-4 на 22% (ОР 0,78; 95% ДИ 0,81-0,94). И здесь, при схожих с ингибиторами SGLT2 ассоциациях с динамикой смертности от всех причин, на фоне лечения агонистами ГПП-1 достоверно чаще наблюдались побочные действия, приводящие к выходу из исследования (ОР 1,80; 95%

ДИ 1,44-2,25). Помимо того, в отличие от других групп ССП на фоне ингибиторов SGLT2 достоверно реже, чем в контрольной группе наблюдалось развитие СН (ОР 0,62; 95% ДИ 0,54-0,72) и ИМ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97).

Таким образом, РКИ, проведенные в строгом соответствии с новыми требованиями FDA, позволили установить, как минимум, три принципиальных факта, связанных с глифлозинами. Во-первых, ингибиторы SGLT2 оказались не хуже плацебо в аспекте сердечно-сосудистой безопасности, во-вторых, они достоверно уменьшают кумулятивный риск основных сердечно-сосудистых осложнений СД 2 типа (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульты) и, в-третьих, в отличие от всех других ССП глифлозины способны снизить вероятность развития и прогрессирования СН. Одним из ключевых объяснений последнего факта может оказаться установленное подавляющее влияние ингибиторов SGLT2 на экспрессию двух изоформ натрий-протонного обменника (NHE1 в миокарде и сосудах, NHE3 в почках), рассматриваемую в настоящее время как связующий механизм патогенеза СД 2 типа и СН (рис. 2) [67].

Однако, как известно, при отборе пациентов для РКИ проводится достаточно строгая селекция по определенному набору клинических проявлений и особенностям проводимого лечения, что ограничивает возможность прямого переноса их результатов в гораздо более разнообразную реальную клиническую практику. Так, например, практически во всех последних РКИ участвовали пациенты с преимущественно высоким сердечно-сосудистым риском и поэтому оставался открытым вопрос о применимости результатов этих исследований для популяции с более широким профилем такого риска. Кроме того, оставалось непонятным насколько выявленные эффекты при изучении отдельных препаратов можно распространять на весь класс ингибиторов SGLT2.

В связи с этим, представляют особый интерес результаты уникального проекта CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors), представляющего собой первое крупное, многонациональное ретроспективное наблюдательное постмаркетинговое исследование влияния ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа в реальной клинической практике [68]. Исследование проведено на базах данных 6 стран: США, Великобритании, Германии, Швеции, Норвегии и Дании. Началом периода исследования являлась дата выпуска на рынок первого ингибитора SGLT2 в каждой стране (ноябрь 2012г в скандинавских странах, Германии и Великобритании, и март 2013г в США). Впервые получающими ингибитор SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин или эмпаглифлозин) или другой

ССП, включая фиксированные комбинации (в качестве основного или дополнительного препарата) считались пациенты не моложе 18 лет с доказанным диагнозом СД 2 типа, которым выписывали соответствующие препараты впервые или после минимум годичного (в Германии 6-месячного) перерыва.

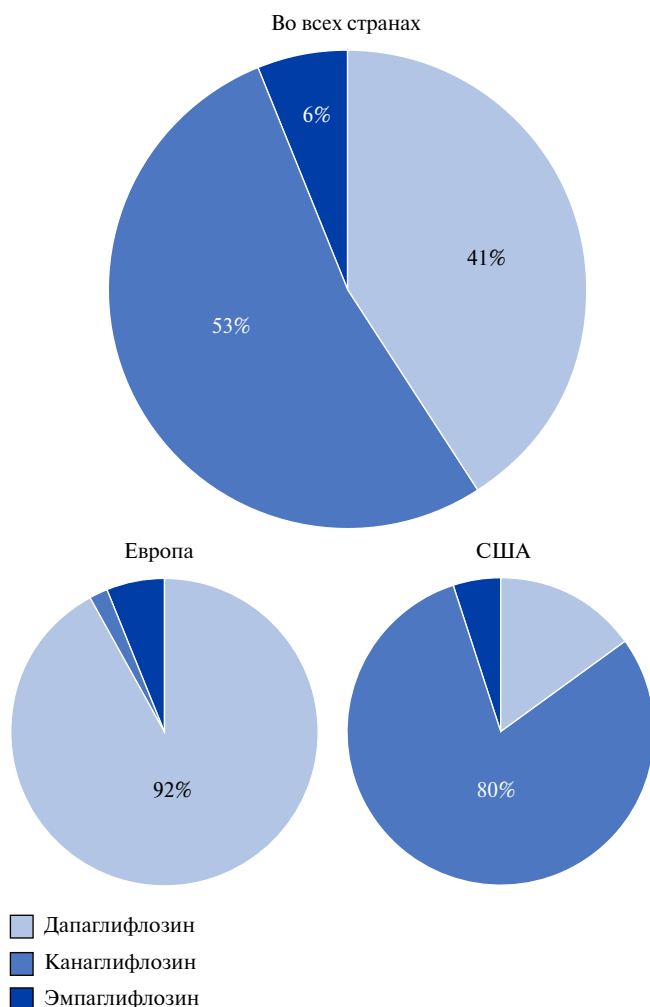
Основной целью являлось сравнение риска госпитализации по поводу СН (ГСН) у пациентов с СД 2 типа, впервые начавших терапию ингибиторами SGLT2, и пациентов, которым впервые назначены другие ССП (дрССП). Вторичными конечными точками были смерть от любой причины (без базы данных Германии) и составная конечная точка (ГСН и смерть от любой причины).

Для преодоления возможных ограничений в оценке объективности результатов, свойственных наблюдательным и ретроспективным исследованиям, авторами использована сложная многоуровневая система подходов к формированию групп сравнения, статистического анализа и анализа чувствительности. Так, для уравнивания гипотетических шансов пациента попасть в ту или иную группу проводилась так называемая “псевдорандомизация” с использованием метода отбора подобного по коэффициенту склонности к началу терапии ингибитором SGLT2, рассчитанный с учетом всех показателей, потенциально способных повлиять на распределение в группы [69].

Подобный подход обеспечивает сопоставимое распределение характеристик в сравниваемых группах и имитирует рандомизацию пациентов, имеющую место в РКИ. Однако, в отличие от истинной рандомизации, коэффициент склонности позволяет уравновесить группы только по определенным, нежели по всем возможным факторам.

Для проверки стабильности результатов проводили многократные анализы чувствительности. Так, рассчитывали ОР для каждой конечной точки в каждой стране после дополнительной поправки для множественных ковариант, которые объединяли и включали в мета-анализ. Кроме того, анализ для каждой конечной точки повторили в анализе по намерению лечиться (ИТТ — intent-to-treat). Далее анализы первичной конечной точки (ГСН) повторяли после поэтапного удаления препаратов из группы активного сравнения для оценки вероятности диспропорционального влияния отдельных классов ССП на полученные результаты, после удаления уже из обеих групп агонистов ГПП-1. Наконец, для оценки потенциальных географических различий, в США и Европе повторяли анализы для всех трех конечных точек без поправок. При этом, статистически значимые различия между странами выявлены не были, несмотря на использование различных ингибиторов SGLT2.

Из 1392254 больных с СД 2 типа, соответствующих критериям, которым впервые были назначены инги-



**Рис. 3.** Частота назначения различных ингибиторов SGLT2.  
**Примечание:** адаптировано из [68].

биторы SGLT2 или дрССП, в окончательный анализ в результате “псевдорандомизации” в обе группы сравнения включено по 154528 пациента с сопоставимыми клинико-демографическими характеристиками и спектром гипогликемической терапии.

Как и предполагалось, в отличие от РКИ, данное исследование включило более широкий круг пациентов с СД 2 типа, лишь у 13% из которых в анамнезе имелись указания на ССЗ. Большинство пациентов получало гипотензивную терапию и метформин.

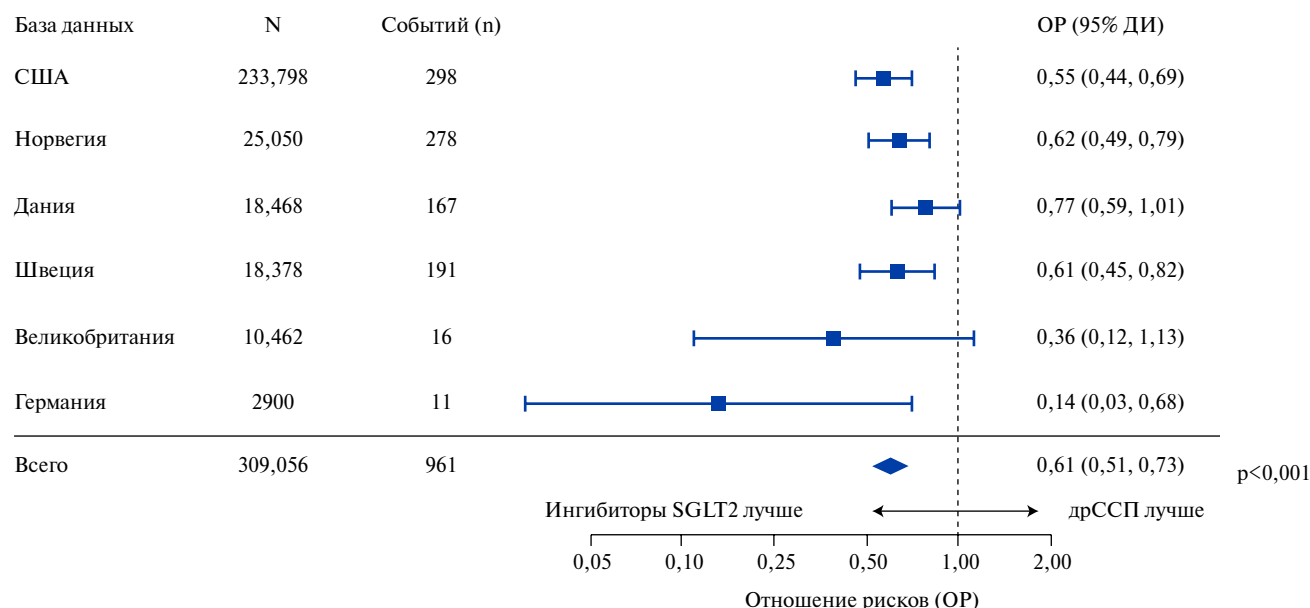
Всего канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин были назначены в 52,7, 41,3 и 5,5% случаев, соответственно (рис. 3).

В европейских странах в подавляющем большинстве случаев применялся дапаглифлозин, в США — канаглифлозин.

Период наблюдения составил 190164 человеко-лет (в среднем 239 дней в группе глифлозинов и 211 дней в группе дрССП), в течение которого зарегистрирован 961 случай ГСН. В общей сложности, начало терапии именно ингибитором SGLT2 по сравнению с любым дрССП ассоциировалось со значимо меньшим риском госпитализации по поводу СН (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51-0,73,  $p < 0,001$ ) (рис. 4). При этом ингибиторы SGLT2 имели преимущество перед дрССП во всех 6 странах ( $P$  для гетерогенности 0,17).

Кроме того, с началом терапии любым глифлозином по сравнению с дрССП был связан достоверно меньший риск развития как смерти от любой причины (ОР 0,49; 95% ДИ 0,41-0,57,  $p < 0,001$ ), так и составной конечной точки (ОР 0,54; 95% ДИ 0,48-0,60,  $p < 0,001$ ).

Преимущества глифлозинов перед дрССП сохранились и после всех обозначенных выше вариантах



**Рис. 4.** Ингибиторы SGLT2 и дрССП — риск госпитализации по поводу СН (без поправок).  
**Примечание:**  $P$  — значение гетерогенности: 0,17. Адаптировано из [68].

тестирования на чувствительность, в т.ч. поправок на ряд клиничко-демографических характеристик, характер сопутствующей терапии, а также при анализе по намерению лечиться, в моделях с последовательным удалением из анализа дрССП, в частности ГПП-1, при анализе результатов, полученных в Европе и США.

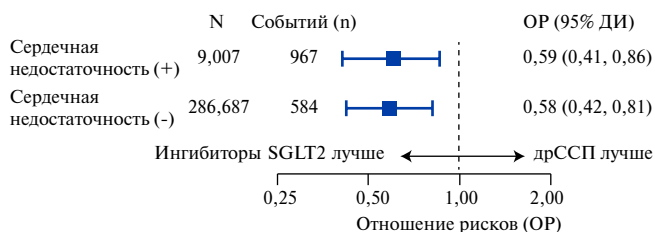
В аспекте обсуждения значимости глифлозинов для профилактики и прогрессирования СН представляется важным обратить особое внимание на практически идентичное связанное с ними снижение риска госпитализации по поводу СН у больных с наличием и отсутствием СН на момент индексной даты (рис. 5).

Таким образом, исследование CVD-REAL установило, что в условиях масштабной реальной клинической практики начало терапии ингибитором SGLT2 сопровождается уменьшением риска ГСН и смерти от любой причины на 39% и 51%, соответственно, по сравнению с пациентами, впервые получающими терапию другими ССП.

При этом важно также отметить, что частота ГСН в США была почти в 10 раз меньше, чем в странах Европы. Основная причина такого различия кро-

ется в отличиях используемых баз данных. Так, если в США это были данные страховых компаний, что косвенно может свидетельствовать о более строгом контроле лечения пациентов и их более высоком социальном статусе, то в Европе использовалась в основном информация общенациональных регистров (кроме Великобритании и Германии, где учитывались данные медицинских центров).

Потому представляют особый интерес результаты подисследования CVD-REAL NORDIC (табл. 2),



**Рис. 5.** Ингибиторы SGLT2 и дрССП — риск госпитализации по поводу СН у больных, имеющих и не имеющих ее на момент включения в исследование.

**Примечание:** адаптировано из Kosiborod M, et al. Paper presented at: 66th Annual Scientific Session & Expo, American College of Cardiology; March 17–19, 2017; Washington, DC.

**Таблица 2**

#### Эффективность ингибиторов SGLT2 и дрССП в подисследовании CVD-REAL NORDIC

	Ингибитор SGLT2		ДрССП		Отношение рисков		
	События (n)	Частота/100 п-л	События (n)	Частота/100 п-л	ОР	95% ДИ	P
СС смерть	56	0,27	340	0,53	0,53	0,40-0,71	<0,001
Смерть от любой причины	289	1,05	1768	2,09	0,51	0,45-0,58	<0,001
ГСН	224	0,98	984	1,40	0,70	0,61-0,81	<0,001
MACE	339	1,64	1349	2,12	0,78	0,69-0,87	<0,001
Инсульт	144	0,70	514	0,80	0,86	0,72-1,04	0,113
Инфаркт миокарда	161	0,78	574	0,90	0,87	0,73-1,03	0,112
Тяжелая гипогликемия	181	0,79	736	1,05	0,76	0,65-0,90	0,001

**Примечание:** адаптировано из [70].

**Сокращения:** ДрССП — другое сахароснижающее средство, п-л — пациенто-лет, ДИ — доверительный интервал, СС — сердечно-сосудистая, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, MACE — major adverse cardiovascular events (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт).

**Таблица 3**

#### Эффективность ингибиторов SGLT2 и ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 в подисследовании CVD-REAL NORDIC

	Дапаглифлозин N=8582		Ингибитор ДПП-4 N=25,746		Отношение рисков		
	События (n)	Частота/100 п-л	События (n)	Частота/100 п-л	ОР	95% ДИ	P
ГСН	77	0,95	375	1,47	0,63	0,50-0,81	<0,001
MACE	83	1,83	372	2,57	0,71	0,56-0,90	0,004
Нефатальный инфаркт миокарда	40	0,88	170	1,17	0,75	0,53-1,06	0,102
Нефатальный инсульт	37	0,81	147	1,01	0,80	0,56-1,15	0,222
СС смерть	18	0,39	77	0,53	0,74	0,44-1,23	0,241
Смерть от любой причины	106	1,04	471	1,45	0,73	0,59-0,90	0,003
Болезнь почек	52	0,64	417	1,64	0,38	0,29-0,51	<0,001

**Примечание:** адаптировано из [71].

**Сокращения:** ДрССП — другое сахароснижающее средство, п-л — пациенто-лет, ДИ — доверительный интервал, СС — сердечно-сосудистая, ГСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности, MACE — major adverse cardiovascular events (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные инфаркт миокарда и инсульт).



основанного на схожих базах данных общенациональных регистров Норвегии, Дании и Швеции, в наибольшей степени отражающих широкую реальную практику. В рамках этого проекта, осуществленного по методологии основного исследования, проанализированы данные 22830 пациентов группы ингибиторов SGLT2 (в 94% случаев дапаглифлозин) и 68490 пациентов группы дрССП (рандомизация 1:3, табл. 3) [70].

В сравнении с дрССП прием ингибиторов SGLT2 (в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозина) и среди этой популяции ассоциировался с достоверным снижением риска смерти от любой причины (на 49%), развития составной конечной точки (на 22%) и ГСП (на 30%), а также сердечно-сосудистой смерти (на 47%) и при значимо меньшей частоте тяжелой гипогликемии.

Ну и наконец, в рамках этого проекта впервые появилась возможность сравнить эффективность наиболее часто применяемого в Европе ингибитора SGLT2 дапаглифлозина не только с давно известными ССП, но и непосредственно с относительно новой группой препаратов ингибиторов ДПП-4, обладающих, как было показано выше, хорошим профилем сердечно-сосудистой безопасности [71].

Из более чем 600000 пациентов выделено 34328 больных с СД 2 типа, из которых 8582 впервые был назначен дапаглифлозин и 25746 — любой ингибитор ДПП-4. Обе группы были хорошо сбалансированы по основным клинико-демографическим показателям и сопутствующей терапии. Средний возраст пациентов составлял 61 год, около 40% из них были женщины, у 21% имели место ССЗ и у 1% — заболевания почек.

Результаты этого фрагмента подисследования CVD-REAL NORDIC представлены в таблице 3, из которой видно, что с первым назначением дапаглифлозина по сравнению с ингибиторами ДПП-4 была достоверно связана не только меньшая частота развития ГСН (на 37%), составной конечной точки (на 29%), смерти от любых причин (на 27%), но и новых случаев болезни почек (острой или хронической на 62%).

Таким образом, снижение частоты ГСН на фоне дапаглифлозина оказалось сопоставимым с эффектом эмпаглифлозина в исследовании EMPA-REG OUTCOME. Кроме того, важным, с точки зрения оценки профиля безопасности ингибиторов SGLT2, было абсолютно нейтральное влияние дапаглифлозина, как отдельно, так и в сочетании с другими глифлозинами в основном проекте CVD-REAL на частоту развития нефатального инсульта, тенденция к увеличению которой отмечена в исследовании EMPA-REG OUTCOME [72].

Важными, с точки зрения ответа на вопрос о междурасовой сопоставимости эффектов ингибиторов SGLT2, явились результаты исследования CVD-

REAL-2, проведенного по схожему с CVD-REAL дизайну, но с анализом более широкого спектра сердечно-сосудистых показателей в 6 странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Южная Корея, Япония, Сингапур, Австралия), Ближнего Востока (Израиль) и Северной Америки (Канада). Из всех глифлозинов пациентам с СД 2 типа (у 27% имелось установленное ССЗ) в подавляющем большинстве случаев (75%) назначался дапаглифлозин. И в этих странах использование ингибиторов SGLT-2 в сравнении с дрССП также было связано с более низким риском смерти (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37-0,70,  $p<0,001$ ), ГСН (ОР 0,64; 95% ДИ 0,50-0,82,  $p=0,001$ ), смерти или ГСН (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,76,  $p<0,001$ ), ИМ (ОР 0,81; 95% ДИ 0,74-0,88,  $p<0,001$ ) и инсульта (ОР 0,68; 95% ДИ 0,55-0,84,  $p<0,001$ ). При этом результаты были сопоставимы как в разных странах, так и в различных подгруппах пациентов, в том числе с наличием и без ССЗ [73].

Вместе с тем, наблюдательный и ретроспективный характер проекта CVD-REAL Study, несмотря на проведенную “псевдорандомизацию”, многоуровневый анализ чувствительности, продемонстрировавший высокую степень стабильности и согласованности результатов в различных странах, не позволяет полностью исключить возможность остаточного, не выявленного их искажения. И что крайне немаловажно, подобные наблюдательные исследования не позволяют с уверенностью говорить о причинно-следственных отношениях. К ограничениям исследования можно также отнести отсутствие учета таких сердечно-сосудистых событий, как ИМ и сердечно-сосудистая смерть, отсутствие конечных точек безопасности. И, наконец, опыт применения ингибиторов SGLT2 в условиях реальной клинической практики все еще остается непродолжительным. Поэтому для подтверждения неизменности эффектов во времени необходимы исследования с более длительным периодом наблюдения.

С этой точки зрения, а также с учетом обозначенных выше различий в эффектах канаглифлозина и эмпаглифлозина на общую смертность в проектах CANVAS и EMPA-REG OUTCOME, важными представляются результаты продолжающегося в настоящее время многоцентрового, плацебо-контролируемого самого крупного (17276 пациентов) проспективного исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events), завершение которого планируется в 2019г [74]. В нем изучается в качестве первичной цели влияние дапаглифлозина (в дозе 10 мг) на риск развития комбинированного показателя (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и инсульт) у больных с СД 2 типа не моложе 40 лет и высоким сердечно-сосудистым риском при продолжительности наблюдения до 6 лет.

Кроме того, в настоящее время продолжается ряд проспективных РКИ с дапаглифлозином, целью которых является оценка их влияния на связанные с СН параметры, такие как натрийуретические пептиды и функциональные показатели сердца, у пациентов с СД 2 типа/предиабетом и хронической СН [75-77]. Результаты этих исследований будут иметь важное значение для понимания причин столь впечатляющих последствий лечения ингибиторами SGLT2 в первичной и вторичной профилактике СН у больных с СД 2 типа.

И, наконец, накопленный опыт доклинических и клинических исследований, свидетельствующих о многоплановых благоприятных гемодинамических и метаболических эффектах глифлозинов на сердечно-сосудистую систему и функцию почек, связанных с диуретическим/натрийуретическим, глюкозурическим, гипогликемическим, гипоглюкозотоксическим действием [78-90], также результаты крупных РКИ явились поводом для проведения проспективных исследований дапаглифлозина и эмпаглифлозина при хронической СН и СНнФВ вне зависимости от наличия или отсутствия СД [91, 92]. Завершение этих исследований ожидается в 2019 и 2020 гг, соответственно.

### Заключение

СД 2 типа — заболевание, с которым связан высокий риск развития ССЗ и их осложнений, в т.ч. сердечной недостаточности. При этом те или иные нарушения углеводного обмена имеют место почти у 2/3 пациентов с хронической СН. Несмотря на очевидное участие гипергликемии и инсулинорезистентности в формировании уникального фенотипа диабетического сердца и их негативного влияния на сердечно-сосудистый прогноз больных с СД 2 типа, большинство ССП не только не улучшают прогноз жизни этих пациентов, но могут повышать риск развития СН. В этой связи ужесточились требования к РКИ с новыми ССП, основным из которых является необходимость тестирования на сердечно-сосудистую

безопасность. Ингибиторы SGLT2 (глифлозины), новая группа ССП с уникальным неинсулинзависимым механизмом действия, эффект которых не зависит от выраженности инсулинорезистентности и функции бета-клеток, выдержали не только тест на сердечно-сосудистую безопасность, но существенно снизили риск развития комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ин-сульты) и вероятность госпитализации по поводу СН. Крайне важным является то, что выводы РКИ о способности глифлозинов улучшать сердечно-сосудистый прогноз больных с СД 2 типа подтверждены реальной клинической практикой, проанализированной в крупнейших многоцентровых исследованиях CVD-REAL и CVD-REAL-2 с использованием баз данных 12 стран различных регионов мира. В них впервые назначенные ингибиторы SGLT2 (в Европе в подавляющем большинстве случаев дапаглифлозин) имели достоверные преимущества перед впервые назначенными ССП других классов по отношению рисков госпитализации по поводу СН и смерти от любой причины. И здесь особую ценность представляют результаты анализа данных общенациональных регистров скандинавских стран, наиболее полно отражающих широкую реальную клиническую практику, согласно которым дапаглифлозин по способности улучшать сердечно-сосудистый прогноз и снижать риск госпитализаций по поводу СН эффективнее других ССП, в т.ч. при прямом сравнении и ингибиторов ДПП-4. Вместе с тем, совокупный период применения глифлозинов является непродолжительным, поэтому вопрос о стабильности их эффектов в более глубокой перспективе остается открытым и ответ на него ожидается получить по завершении продолжающихся РКИ как у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, так и у больных с СН, в т.ч. не имеющих СД.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература

- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241(19):2035-8.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
- Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52-60. doi:10.1001/JAMA.2015.7008.
- IDF Diabetes Atlas Group. Update of mortality attributable to diabetes for the IDF diabetes atlas: estimates for the year 2013. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109(3):461-5. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.037.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387:1513-30. doi:10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
- Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, et al. Excess mortality among persons with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720-32. doi:10.1056/NEJMoa1504347.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics- 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
- Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132:691-718. doi:10.1161/CIR.0000000000000230.
- Cavender MA, Steg G, Smith SC, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. Outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation*. 2015;132:923-31. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-34. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHV728.
- Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-42. doi:10.1056/NEJMoa1501352.
- Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703.
- Dauriz M, Targher G, Laroche C, et al. Association Between Diabetes and 1-Year Adverse Clinical Outcomes in a Multinational Cohort of Ambulatory Patients With Chronic Heart

- Failure: Results From the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care*. 2017;40(5):671-8. doi:10.2337/DC16-2016.
14. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev*. 2010;90:207-58. doi:10.1152/PHYSREV.00015.2009.
15. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. Impact of Diabetes on Epidemiology, Treatment, and Outcomes of Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2015;3:136-45. doi:10.1016/J.JCHF.2014.08.004.
16. Drosatos K, Schulze PC. Cardiac lipotoxicity: molecular pathways and therapeutic implications. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:109-21. doi:10.1007/s11897-013-0133-0.
17. Sharma S, Adroque JV, Golfman L, et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700. doi:10.1096/fj.04-2263com.
18. Saunders J, Mathewkutty S, Drazner MH, McGuire DK. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. *Herz*. 2008;33:184. doi:10.1007/S00059-008-3115-3.
19. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1793-9. doi:10.1016/J.JACC.2008.07.062.
20. Korosoglou G, Humpert PM, Ahrens J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus is associated with myocardial triglyceride content but not with impaired myocardial perfusion reserve. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35:804-11. doi:10.1002/JMRI.22879.
21. Metra M, Cotter G, Gheorghiadu M, et al. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:2135-42. doi:10.1093/eurheartj/ehs205.
22. Solini A, Penno G, Bonora E, et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012;35:143-9. doi:10.2337/DC11-1380.
23. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among patients hospitalised with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:61-7.
24. Lindman B. R. The Diabetic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Phenotype Is It Real and Is It Worth Targeting Therapeutically? *Circulation*. 2017;135:736-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025957.
25. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
26. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
27. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59. doi:10.1056/NEJMoa0802743.
28. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72. doi:10.1056/NEJMoa0802987.
29. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2011;364:818-28. doi:10.1056/NEJMoa1006524.
30. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
31. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J*. 2005;149:168-74.
32. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:843-51. doi:10.1016/S2213-8587(14)70031-2.
33. Food and Drug Administration: Guidance for industry: diabetes mellitus- evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>.
34. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment or Prevention of Diabetes Mellitus. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
35. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail*. 2016;Jan;9(1). pii: e002560. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
36. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
37. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2016;1(2):126-35. doi:10.1001/jamacardio.2016.0103.
38. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
41. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
42. Oyama J, Node K. Incretin therapy and heart failure. *Circ J*. 2014;78(4):819-24. doi:10.1253/circj.CJ-13-1561.
43. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1580-91. doi:10.1001/jama.2018.3024.
44. Abdul-Ghani MA, Norton L, Defronzo RA. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Endocr Rev*. 2011;32(4):515-31. doi:10.1210/er.2010-0029.
45. Wilding JP, Blonde L, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin by baseline HbA1c and known duration of type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2015;29(3):438-44. doi:10.1016/j.jdiacomp.2014.
46. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2217-24. doi:10.2337/dc10-0612.
47. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al.; investigators E-RRt. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-84. doi:10.1016/S2213-8587(13)70208-0.
48. Avogaro A, Giaccari A, Fioretto P, et al. A consensus statement for the clinical use of the renal sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(7):763-72. doi:10.1080/17512433.2017.1322507.
49. Stein P, Berg JK, Morrow L, et al. Canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, reduces post-meal glucose excursion in patients with type 2 diabetes by a non-renal mechanism: results of a randomized trial. *Metabolism*. 2014;63(10):1296-303. doi:10.1016/j.metabol.2014.07.003.
50. Stenlof K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Long-term efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and exercise: Findings from the 52-Week CANTATA-M study. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(2):163-75. doi: 10.1185/03007995.2013.850066.
51. Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Medicine*. 2013;11:43. doi:10.1186/1741-7015-11-43.
52. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(3):353-62. doi:10.2337/dc15-1736.
53. Nauck MA, Del Prato S, Duran-Garcia S, et al. Durability of glycaemic efficacy over 2 years with dapagliflozin versus glipizide as add-on therapies in patients whose type 2 diabetes mellitus is inadequately controlled with metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(11):1111-20. doi:10.1111/dom.12327.
54. Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(6):581-90. doi:10.1111/dom.12459.
55. Kovacs CS, Scsiah V, Swallow R, et al; EMPA-REG PIO™ trial investigators. Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):147-58. doi:10.1111/dom.12188.
56. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al; EMPA-REG BASAL™ trial investigators. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(10):936-48. doi:10.1111/dom.12503.
57. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):124-36. doi:10.1111/dom.12187.
58. Sonesson C, Johansson PA, Johnsson E, Gause-Nilsson I. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Feb 19;15:37. doi:10.1186/s12933-016-0356-y.
59. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.
60. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials. FDA. Silver Spring, MD. 2010.

61. Kaul S. Is the mortality benefit with empagliflozin in type 2 diabetes mellitus too good to be true? *Circulation*. 2016;134:94-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022537.
62. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
63. Butler J, Kaloogeropoulos A, Georgiopoulos V, et al. Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. *Circ Heart Fail*. 2008;1:125-33. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.768457.
64. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2017;0:1-8. doi:10.1093/eurheartj/ehw511.
65. Fitchett D, Zinman B, Wanner Ch, et al. the EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-34. doi:10.1093/eurheartj/ehv728.
66. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. on behalf of the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
67. Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus With That of Heart Failure. *Circulation*. 2017;136(16):1548-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030418.
68. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. and on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs. The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation*. 2017;136:249-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190.
69. Stuart EA. Matching methods for causal inference: a review and a look forward. *Stat Sci*. 2010;25:1-21. doi:10.1214/09-STS313.
70. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(9):709-17. doi:10.1016/S2213-8587(17)30258-9.
71. Norhammar A, Bodegard J, Nystrom Th, et al. Dapagliflozin is Associated With Lower Risk of Hospitalization for Heart Failure, Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Death Compared to DPP-4i in T2D Patients: CVD-REAL Nordic. *Canadian Journal of Diabetes*. 2017;41(5): Suppl, P51.
72. FDA Briefing Document Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting June 28, 2016. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM508422.pdf>.
73. Kosiborod M, Lam C, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2628-39. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.009.
74. DECLARE-TIMI 58: Dapagliflozin Effects on Cardiovascular Events. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534>.
75. Singh JS, Fathi A, Vickneson K, et al. Research into the effect of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:97. doi:10.1186/s12933-016-0419-0.
76. Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients With Heart Failure (DEFINE-HF). NCT02653482. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02653482>.
77. Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Pre-diabetes, and PRESERVED Ejection Fraction Heart Failure (PRESERVED-HF). NCT03030235. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030235>.
78. Tanaka A, Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. *Journal of Cardiology*. 2017;69:501-7. doi:10.1016/j.jjcc.2016.10.019.
79. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016;134:752-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
80. Rajasekaran H, Lytvyn Y, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: the emerging role of natriuresis. *Kidney Int* 2016;89:524-6. doi:10.1016/j.kint.2015.12.038.
81. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:262-75.e9. doi:10.1016/j.jash.2014.01.007.
82. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1180-93. doi:10.1111/dom.12572.
83. De Nicola L, Gabbai FB, Liberti ME, et al. Sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors and prevention of diabetic nephropathy: targeting the renal tubule in diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2014;64:16-24. doi:10.1053/j.ajkd.2014.02.010.
84. Gilbert RE. Sodium-glucose linked transporter-2 inhibitors: potential for renoprotection beyond blood glucose lowering? *Kidney Int*. 2014;86:693-700. doi:10.1038/ki.2013.451.
85. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014;129:587-97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
86. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;306:F194-204. doi:10.1152/ajprenal.00520.2013.
87. Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59:1860-70. doi:10.1007/s00125-016-4008-2.
88. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920.
89. Bolinder J, Ljunggren OE, Johansson L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:159-69. doi:10.1111/dom.12189.
90. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2016;13:119-26. doi:10.1177/1479164115616901.
91. Dapa-HF (Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients With Chronic Heart Failure). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03036124>.
92. EMPEROR-Reduced (EMPagliflozin outcome tRIal in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction). Доступно на: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03057977>.



## УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ МАРКЕРЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА СОННЫХ И БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ В ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Ершова А. И.<sup>1</sup>, Бойцов С. А.<sup>2</sup>, Драпкина О. М.<sup>1</sup>, Балахонова Т. В.<sup>2</sup>

Более половины сердечно-сосудистых событий происходит у лиц с низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, который оценивается на основании традиционных факторов риска. При этом с помощью ультразвукового исследования артерий удается выявить атеросклероз уже на ранних стадиях его развития. Высокая частота наличия субклинического атеросклероза у лиц низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска, который одновременно является реализацией как традиционных, так и еще "необъясненных" факторов риска, ультразвуковые маркеры атеросклероза имеет высокий потенциал улучшить стратификацию сердечно-сосудистого риска. В данном обзоре рассмотрены ультразвуковые маркеры атеросклероза с позиции их ассоциации с традиционными факторами риска, способности улучшать прогностическую ценность имеющихся шкал оценки риска, а также возможности влиять на исходы. Прогностическая значимость маркеров рассмотрена в рамках первичной профилактики среди представителей общей популяции, среди лиц высокого риска, а также с позиции количественного индикатора степени атеросклеротического поражения или способности выступать в качестве сурrogатного маркера сердечно-сосудистых заболеваний.

Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98>

**Ключевые слова:** атеросклероз, сонные артерии, бедренные артерии, ультразвуковые маркеры.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Ершова А. И.\* — к.м.н., ORCID: 0000-0001-7989-0760, с.н.с., Бойцов С. А. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Балахонова Т. В. — профессор, д.м.н., гл.н.с. отдела ультразвуковых методов исследований Института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7273-6979.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): [alersh@mail.ru](mailto:alersh@mail.ru)

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СС — сердечно-сосудистый, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ТИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Рукопись получена 01.07.2018

Рецензия получена 04.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

## ULTRASOUND MARKERS OF PREMANIFEST ATHEROSCLEROSIS OF CAROTID AND FEMORAL ARTERIES IN ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR RISK

Ershova A. I.<sup>1</sup>, Boytsov S. A.<sup>2</sup>, Drapkina O. M.<sup>1</sup>, Balakhonova T. V.<sup>2</sup>

More than a half of cardiovascular events occur in low to moderate cardiovascular risk patients if assessed based on the traditional risk factors. At the same time, ultrasound examination of arteries makes it possible to reveal atherosclerosis even at early stages of its development. High prevalence of subclinical atherosclerosis in low to moderate risk patients, which is a realization of traditional and "unknown" risk factors, makes ultrasound examination a useful method for risk stratification. The review is focused on ultrasound markers of atherosclerosis with association to traditional risk factors, on the possibility to improve predictive role of current scores and influence on outcomes. Predictive significance of the markers is regarded for primary prevention in general population, in high risk persons and from the perspective of quantitative indicator of atherosclerotic lesion grade or plausibility as a surrogate cardiovascular diseases marker.

Russ J Cardiol. 2018;23(8):92–98

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98>

**Key words:** atherosclerosis, carotid arteries, femoral arteries, ultrasound markers.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; <sup>2</sup>National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Ershova A. I. ORCID: 0000-0001-7989-0760, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Balakhonova T. V. ORCID: 0000-0002-7273-6979.

В настоящее время стратификация сердечно-сосудистого (СС) риска основана на оценке факторов риска и уровней биохимических маркеров, при этом традиционная оценка риска имеет общепризнанные ограничения, особенно в группах с более низким риском, таких как женщины, люди молодого и среднего возраста [1–3]. Данные нескольких популяционных исследований указывают на то, что более половины СС событий происходит среди лиц, соответствующих низкому или умеренному СС риску

согласно широко применяемым шкалам (SCORE, Фрамингемская шкала) [4]. По данным разных исследований, факторы риска объясняют только 52–66% совокупности причин, приведших к развитию атеросклероза [5, 6]. Большую долю составляет так называемый "необъясненный атеросклероз", развитие которого нельзя обосновать известными факторами риска [5]. При этом известно, что атеросклероз начинается в раннем возрасте и его распространенность и выраженность увеличиваются в течение жизни.

Так, при аутопсийном исследовании 2876 подростков и молодых людей (15-34 лет) в США, умерших от внешних причин, было показано, что атеросклероз (аорты или коронарных артерий) обнаруживается у всех лиц указанного возраста [7]. Таким образом, до развития ишемической болезни сердца (ИБС) или инсульта атеросклероз имеет длительную латентную фазу, и оценка субклинического атеросклероза может быть полезна для прогнозирования клинически значимого заболевания и проведения своевременных профилактических мероприятий.

Внедрение неинвазивных методов визуализации открыло перспективы для выявления атеросклероза в бессимптомных популяциях, в т.ч. для индивидуальной оценки реализации “необъясненных” факторов атеросклероза. Ультразвуковое исследование сосудов рассматривается на сегодняшний день как информативный и доступный метод диагностики атеросклероза, в том числе на субклиническом этапе его развития [8].

Данные о значимости атеросклероза сонных артерий для прогнозирования СС риска, об ассоциациях между атеросклерозом сонных и коронарных артерий накапливаются с начала 90-х годов. Субклинический атеросклероз сонных артерий на сегодняшний день признан независимым предиктором СС смерти [9, 10]. Кроме того, накапливаются данные о прогностической значимости в отношении развития СС событий ультразвуковых маркеров атеросклероза бедренных артерий [10].

Данный обзор посвящен неинвазивным ультразвуковым методам оценки доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий. Ультразвуковые маркеры атеросклероза рассмотрены с позиции их ассоциации с традиционными факторами риска, способности улучшать прогностическую ценность имеющихся шкал оценки риска, а также возможности влиять на исходы. Прогностическая значимость маркеров рассмотрена в рамках первичной профилактики среди представителей общей популяции, среди лиц высокого риска, а также с позиции количественного индикатора степени атеросклеротического поражения или способности выступать в качестве суррогатного маркера сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

### **Распространенность атеросклероза сонных и бедренных артерий**

Следует принять во внимание, что потенциал ультразвуковых маркеров субклинического атеросклероза преимущественно распространяется на лиц молодого и среднего возраста, так как лица старше 65 лет, согласно шкале SCORE, относятся к категории как минимум высокого риска, при котором, в отличие от меньшего риска, медикаментозная профилактическая терапия показана вне зависимо-

сти от степени выраженности периферического атеросклероза [2].

Данные о распространенности атеросклероза значительно варьируют от популяции к популяции, что может быть связано как различиями в методических подходах, так и разным набором факторов риска в отдельных популяциях [11]. Так, в итальянской популяции 40-69 лет частота атеросклероза сонных артерий составляет 29,3% у мужчин и 18,7% у женщин [12], при этом в японской популяции 60-69 лет — 57,4% и 44,9% соответственно [13]. В норвежской популяции распространенность атеросклероза сонных артерий выявляли у 55,4% мужчин и 44,8% женщин в возрасте 25-84 лет [14]. В России на сегодняшний день эпидемиологические данные получены только для томской популяции, в которой распространенность атеросклероза сонных артерий среди лиц мужского пола в возрасте 45-64 лет составляет 62%, среди женщин — 37,8% [15]. Литературные данные о популяционной частоте атеросклероза бедренных артерий в России найдены не были.

В проспективном когортном исследовании PESA, начавшемся в 2010г, одновременно оценивалась распространенность каротидного и подвздошно-бедренного атеросклероза среди асимптомных лиц в возрасте 40-54 лет (4184 чел.) [16]. Частота феморального атеросклероза, составившая 53% и 29%, соответственно, у мужчин и женщин, достоверно превысила частоту каротидного атеросклероза, достигшую 36 и 24%, соответственно. Стоит заметить, что атеросклероз как в подвздошно-бедренных, так и в сонных артериях встречался уже в возрасте 40-44 лет: у 37% и 28% мужчин и у 20% и 19% женщин, соответственно.

Согласно исследованию PESA, около 30% лиц умеренного СС риска по шкале SCORE имеют атеросклероз сонных артерий и около 40% — атеросклероз подвздошно-бедренных артерий [16]. Обращает на себя внимание недавно опубликованный анализ подгруппы участников исследования PESA, в котором выявлена высокая распространенность каротидного и подвздошно-бедренного атеросклероза среди лиц без традиционных факторов риска (4181 чел. в возрасте  $45 \pm 4$  года): 22,7% и 30,1%, соответственно. Причем наблюдалась линейная зависимость между уровнем холестерина низкой плотности (ХС-ЛНП) и частотой субклинического атеросклероза в пределах невысоких показателей ХС-ЛНП: от 11% при ХС-ЛНП в пределах 1,5-1,8 ммоль/л до 64% при ХС-ЛНП 3,9-4,1 ммоль/л [17]. В когортном исследовании Уразалиной С.Ж. и др. (2012) было показано, что среди лиц с низким и средним риском по шкале SCORE атеросклеротические бляшки (АСБ) в сонных артериях выявляются у 56,8% женщин и у 67,1% мужчин [18].

Приведенные данные свидетельствуют о высокой, но не тотальной распространенности атеросклероза

сонных и бедренных артерий в популяции лиц среднего возраста, а также среди лиц низкого и умеренного риска, что свидетельствует о высоком потенциале использования ультразвуковых методов поиска субклинического атеросклероза в указанной популяции.

#### Ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных артерий

**Оценка ТИМ.** Метод измерения толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) был разработан в середине 80-х годов [5]. Интерес к оценке ТИМ как маркера раннего атеросклероза особенно вырос в 2000-х годах, когда он показал себя как независимый предиктор развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта: сначала в отдельных проспективных исследованиях [19, 20], а затем и в мета-анализе [21]. Ассоциация с развитием ССЗ была получена для лиц без ранее перенесенных ССЗ и сохранялась вне зависимости от традиционных факторов риска. Однако с накоплением данных стало понятно, что ТИМ не несет в себе существенно новую прогностическую ценность по сравнению, например, с Фрамингемской шкалой оценки риска, являющейся высоковоспроизводимой в отличие от ТИМ [22-24].

Использование ТИМ как суррогатного маркера динамики атеросклероза на фоне медикаментозной терапии также оказалось неоднозначным. Так, в исследовании ENHANCE оценивалась эффективность терапии симвастатином в комбинации с эзетролом по сравнению с монотерапией симвастатином [25]. В качестве конечной точки была динамика ТИМ. Несмотря на значимое снижение уровня ХС-ЛНП и С-реактивного белка на фоне комбинированной терапии, изменения ТИМ выявлены не были. Одной из обсуждаемых причин отсутствия преимуществ у комбинированной терапии была не низкая информативность ТИМ для оценки прогрессирования атеросклероза ввиду вариабельности методики измерения ТИМ и более высокой связи ТИМ с не атеросклеротическими процессами [25].

На сегодняшний день пришло понимание того, что ТИМ в первую очередь отражает либо гипертрофию гладкой мускулатуры медиа, развивающуюся на фоне артериальной гипертензии, [5] и/или возраст-ассоциированное утолщение интимы и медиа [26]. Согласно последним европейским рекомендациям по профилактике СС заболеваний в клинической практике, определение ТИМ сонных артерий не рекомендуется при оценке СС риска (класс рекомендаций III, уровень доказательности — А) [2]. Вероятно, неверно будет утверждать, что ультразвуковой маркер ТИМ для оценки атеросклероза не имеет места. Для детей и молодых людей (в возрасте до 35 лет) ввиду, в большинстве случаев, отсутствия у них АСБ измерение ТИМ остается актуальным методом оценки изменений сосудистой стенки [5].

**Маркеры АСБ.** В отличие от ТИМ, АСБ отражает более позднюю стадию атерогенеза, которая включает в себя воспаление, эндотелиальную дисфункцию, оксидативный стресс, пролиферацию гладкомышечных клеток [27]. При ультразвуковом исследовании артерий АСБ определяют как фокальное утолщение стенки сосуда, превышающее на 0,5 мм или более чем на 50% толщину окружающих участков стенки сосуда, или как фокальное утолщение комплекса интима-медиа, более чем на 1,5 мм выступающее в просвет сосуда [8].

Связь АСБ сонных артерий с традиционными факторами риска атеросклероза показана в ряде исследований [28]. В исследовании больных с семейной гиперхолестеринемией, для которых характерно раннее развитие атеросклеротического процесса, было показано, что именно ультразвуковые маркеры, характеризующие АСБ сонных артерий (количество бляшек, суммарная высота бляшек, степень стеноза артерий), более информативны для оценки СС риска, чем ТИМ [29].

Мета-анализ 11 популяционных исследований (KIND, Роттердамское исследование, MDCS, CAPS, CHS, Tromso, CCCC, NOMAS, ARIC, MESA), включивший анализ 54336 чел., показал, что выявление АСБ в сонных артериях по сравнению с ТИМ сонных артерий имеет значимо более высокую диагностическую точность для прогнозирования развития ИМ в будущем (AUC 0,64 против 0,61, ОШ диагностического теста 1,35; 95% ДИ 1,1-1,82,  $p=0,04$ ) [30]. Чувствительность метода определения АСБ в сонных артериях для прогнозирования развития ИМ составила 65%, специфичность 56%, в то время как чувствительность и специфичность оценки ТИМ 42% и 73%, соответственно. В мета-анализе 27 когортных исследований (4878 чел.), в которых лица с высокой вероятностью наличия ИБС подвергались ультразвуковому исследованию сонных артерий и коронароангиографии, диагностическая точность АСБ для выявления ИБС была также выше, чем точность ТИМ (AUC 0,76 против 0,74), но статистически незначимо ( $p=0,21$ ) [30]. Полученные результаты обращают внимание на то, что, вероятно, выявление АСБ сонных артерий для определения СС риска играет важную роль именно в общей популяции, что имеет большое практическое значение.

Согласно исследованию MESA, наличие АСБ сонных артерий достоверно улучшает прогнозирование СС событий по сравнению с традиционными факторами риска ( $c=0,787$  против  $c=0,782$ , соответственно,  $p=0,045$ ) [31]. В проспективном исследовании ARIC (13145 чел. в возрасте 45-64 лет) добавление к фрамингемской шкале оценки риска данных о наличии АСБ в сонных артериях значимо улучшало 10-летний прогноз развития СС событий (NRI 17,7%) [23]. Такая же связь была выявлена в исследовании

Framingham Offspring, NRI составил 7,3% [22]. Стоит отметить, что в исследовании ARIC с учетом данных об увеличенной ТИМ и наличии АСБ 23% исследуемых были рестратифицированы из категории умеренного СС риска в низкий или высокий. В группу высокого риска перешли 38,1% рестратифицированных [23].

С учетом представленных выше данных и согласно последним европейским рекомендациям по профилактике СС заболеваний в клинической практике, наличие АСБ в сонных артериях, в отличие от ТИМ, рекомендуется учитывать при оценке СС риска (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности — В) [2]. Однако остается неясным, в какой мере наличие АСБ меняет СС риск, АСБ какого именно размера является бляшкой, модифицирующей риск.

АСБ со временем увеличиваются, и их рост может происходить в трех направлениях: увеличение толщины, увеличение длины и распространение АСБ по окружности сосуда. Вероятно, для получения более объективной оценки субклинического атеросклероза требуется оценка одновременно нескольких ультразвуковых параметров. Так, в работе Spence JD, et al. (2004) было показано, что суммарная площадь АСБ сонных артерий сильнее коррелирует с традиционными факторами риска, чем максимальная степень стеноза [27]. Если величину суммарной площади АСБ на 53% обеспечивают такие показатели как возраст, пол, систолическое артериальное давление, общий холестерин, курение, гипоплипидемическая и гипотензивная терапия, то величину суммарного стеноза — только на 13%.

В исследовании MESA при наблюдении за когортой лиц из 6562 чел. в возрасте 45-84 лет в течение 7,8 лет риск наибольшей прогностической силой обладал **стеноз**  $\geq 25\%$ , увеличивая риск развития СС событий в 1,65 раза (сравнение было с фактом наличия АСБ и увеличением ТИМ разной локализации). Однако наибольшей прогностической ценностью по сравнению с традиционными факторами риска обладала максимальная ТИМ внутренней сонной артерии (NRI составил 6,8% против 5,0% для АСБ, стенозирующих просвет сосуда  $\geq 25\%$ ) [32].

По данным Sacaguchi M, et al. (1995), у лиц с коронарным атеросклерозом **суммарная высота бляшек (plaque score)** сонных артерий достоверно выше ( $14,1 \pm 9,5$ ), чем у лиц без поражения коронарного русла ( $4,6 \pm 5,9$ ) [33]. Согласно одномоментному исследованию Morito N, et al. (2008) увеличение суммарной высоты бляшек на 1,0 мм коррелирует с увеличением риска наличия коронарного атеросклероза на 36% [34]. В исследовании Ikeda N, et al. (2012) только суммарная высота бляшек в отличие от ТИМ коррелировала с умеренным (23-32) и выраженным (33 и более) поражением коронарного русла по шкале SYNTAX при коррекции на основные факторы риска, при этом

чувствительность метода составила 96,1% при суммарной высоте бляшек  $> 5$  мм [35]. Проспективных исследований с оценкой диагностических возможностей суммарной высоты бляшек недостаточно. При наблюдении за 214 пациентами с артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, сахарным диабетом, ишемическим инсультом, ИБС или облитерирующим атеросклерозом в течение 16 месяцев относительный риск развития инсульта увеличивался в 9 раз при суммарной высоте бляшек  $> 10$  мм [36].

**Площадь АСБ** сонных артерий сильно коррелирует с традиционными факторами риска атеросклероза, которые объясняют 66% величины этого ультразвукового параметра [6]. Brook RD, et al. в одномоментном исследовании показали, что суммарная площадь АСБ более чувствительный и специфичный маркер значимого атеросклероза коронарных артерий (стенозы  $\geq 50\%$ ), чем С-реактивный белок, индекс коронарного кальция или ТИМ [37].

Spence JD, et al. в проспективном исследовании 1686 чел. с ранним развитием каротидного атеросклероза или перенесенным ранее инсультом, или транзиторной ишемической атакой показали, что при суммарной площади АСБ, соответствующей верхнему квартилю ( $1,19-6,73$  см<sup>2</sup>), риск развития ИМ, инсульта или СС смерти в течение ближайших 2,5 лет увеличивался в 3,5 раза независимо от возраста, пола, уровня артериального давления, холестерина, гомоцистеина, курения, наличия сахарного диабета, гипоплипидемической и гипотензивной терапии [9]. Эти результаты были валидированы в исследовании Tromso на популяционной выборке из 6226 чел. в возрасте 55-74 лет, наблюдавшихся в течение 6 лет. Было показано, что риск развития ИМ при суммарной площади АСБ, соответствующей верхнему терцилю ( $> 24,6$  мм<sup>2</sup> для мужчин и  $> 18,7$  мм<sup>2</sup> для женщин), увеличивался в 1,56 и 3,59 раза, соответственно, у мужчин и женщин [38].

### Атеросклероз бедренных артерий

В работе Yerly P, et al. (2013) показано, что атеросклероз бедренных артерий ассоциирован с традиционными факторами риска, причем связь сильнее для маркеров, характеризующих АСБ, а не ТИМ бедренных артерий [39]. Согласно исследованию AWHs когорты из 1423 чел. в возрасте 40-59 лет наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировано с большей частотой и большим уровнем известных факторов риска атеросклероза [40].

Согласно проспективному исследованию APSIS, в котором в течение трех лет наблюдались пациенты со стабильной стенокардией (809 чел.), увеличение ТИМ и/или наличие АСБ в бедренных артериях ассоциировано с реваскуляризацией коронарных артерий [10].

Литературные данные о попытке рестратификации традиционной шкалы СС риска с учетом ультра-



звуковых маркеров бедренных артерий на сегодняшний день отсутствуют. Однако в исследовании AWHs наличие АСБ в бедренных артериях в 2,58 раза улучшало прогнозирование поражения коронарных артерий, оцениваемого с помощью коронарного кальциевого индекса [40].

### **Сравнение информативности ультразвуковой оценки сонных и бедренных артерий**

Ряд работ свидетельствует о том, что атеросклеротический процесс в сонных и бедренных артериях имеет разное начало [16], скорость прогрессирования и связь с коронарным атеросклерозом. Так, в аутопсийном исследовании Pasterkamp G, et al. (240 артерий 24 чел. в возрасте  $80,9 \pm 8,9$  лет) отсутствовала связь между наличием атеросклероза и степенью стеноза сонных артерий и артерий других бассейнов (бедренных, общих подвздошных, наружных подвздошных и почечных артерий). Была выявлена умеренная корреляция ( $r=0,41-0,59$ ) между бассейнами по такому ультразвуковому параметру, как относительная площадь АСБ в месте максимального сужения соответствующего сосудистого бассейна [41]. Стоит заметить, что наиболее высокая распространенность атеросклероза была выявлена в бедренных артериях [41].

Несколько исследований свидетельствуют о том, что традиционные факторы риска атеросклероза по-разному ассоциируют с атеросклерозом сонных и бедренных артерий [42]. Согласно исследованию AWHs атеросклероз бедренных артерий (наличие одной и более АСБ) сильнее ассоциирует с факторами риска, чем атеросклероз сонных артерий [40].

Исследование аутопсийного материала 100 чел. в возрасте 20-82 лет показало, что атеросклероз в поверхностной бедренной артерии развивается позже, чем в коронарных и сонных артериях, а наличие АСБ в поверхностной бедренной артерии свидетельствует о генерализованном атеросклерозе и повышенном риске коронарной смерти [43].

При наблюдении в течение 10 лет (исследование CAFES-CAVE) популяционной выборки относительно здоровых лиц (13221 чел.), без ССЗ в анамнезе, сахарного диабета, метаболических нарушений и заболеваний почек, наиболее высокая частота СС событий была в группе лиц с наличием АСБ, стенозирующих просвет сосуда на 50% и более, либо в сонных, либо в бедренных артериях, и составила 81,06% [44]. В группе лиц с АСБ, стенозирующими просвет артерий менее чем на 50%, частота событий составила 39,28%; при наличии только увеличенной ТИМ (ТИМ  $>1,0$  мм) — 8,6%; при ТИМ  $\leq 1,0$  мм — 0,13%. Различия между предсказательной способностью атеросклероза сонных и бедренных артерий авторами выявлены не были. Было показано, что сканирование

сразу сонных и бедренных артерий позволяет предсказывать на 14% больше событий, чем сканирование только одного бассейна [44].

В исследовании AWHs была выявлена большая связь между наличием АСБ бедренных артерий и повышенным коронарным кальциевым индексом, чем для сонных артерий [40]. При сравнении в одномоментном исследовании больных ИБС с лицами, соответствующими больным по всем основным факторам риска, достоверно выше были параметры, характеризующие атеросклероз бедренных артерий (преимущественно маркеры АСБ), при отсутствии различий по параметрам сонных артерий [45].

В исследовании Held C, et al. (2001), было показано, что ультразвуковые маркеры атеросклероза сонных и бедренных артерий обладают разной предсказательной способностью: маркеры АСБ сонных артерий прогнозируют развитие СС смерти или ИМ, в то время как маркеры бедренных артерий — ревакляризацию коронарных артерий [10].

Различия в каротидном и феморальном атеросклерозе наводят на мысль о необходимости оценивать не только каротидный бассейн для улучшения оценки СС риска, как это рекомендовано в европейских рекомендациях [2], но и феморальный.

### **Маркеры прогрессирования атеросклероза**

Ряд исследований свидетельствует о том, что скорость прогрессирования ТИМ ассоциирована с факторами СС риска, коронарным атеросклерозом [46], развитием острых СС событий [2, 47]. Однако в метаанализе PROG-IMT выявлено, что прогрессирование средней ТИМ, оцениваемой в стандартном месте, по задней стенке дистальной трети общей сонной артерии, не является маркером развития СС событий [48]. В IMPROVE прогрессирование ТИМ в течение 15 месяцев независимо от традиционных факторов риска ассоциировало с риском развития СС событий [46]. Результат интересен тем, что в исследовании был использован новый подход к оценке ТИМ. Исходно и в конце наблюдения оценивали максимальную ТИМ на протяжении общей и внутренней сонной артерий. Разницу между этими показателями и сопоставляли с частотой событий.

Данные о скорости прогрессирования АСБ в сонных и бедренных артериях и ее роли в прогнозировании СС риска ограничены. Согласно проспективному исследованию Spence JD, et al (2002), на прогрессирование АСБ (увеличение площади) достоверно влияют только возраст, повышенный уровень общего холестерина и мужской пол и не оказывают влияния, например, такие факторы риска, как курение, артериальное давление и сахарный диабет [9]. Согласно вышеупомянутому исследованию CAFES-CAVE, чем выше степень выраженности атеросклероза исходно, тем быстрее он прогрессирует: в течение 10-летнего

наблюдения из группы лиц с увеличенной ТИМ 16,3% перешли в группу более выраженного атеросклероза сонных артерий, из группы лиц с АСБ 42,7% пациентов оказались в группе лиц с бляшками, стенозирующими просвет артерии на 50% и более [44]. При 6 месячном наблюдении больных ИБС было показано, что увеличение толщины АСБ в сонной артерии на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития СС события в 1,21 раза [46]. При увеличении площади АСБ более чем на 0,05 см<sup>2</sup> за 2,5 года риск развития ИМ, инсульта или СС смерти увеличивается в 2,1 раза по сравнению с отсутствием прогрессирования АСБ [9].

Требуются дополнительные исследования скорости прогрессирования как каротидного, так и феморального атеросклероза, ее потенциала в оценке СС риска и эффективности терапии.

### Заключение

Выявление атеросклероза на ранних стадиях его развития с помощью ультразвукового сканирования меняет идеологию лечения атеросклероза на непосредственное “лечение артерий, а не факторов риска” [49]. Результаты имеющихся на сегодняшний день исследований свидетельствуют о том, что для прогнозирования СС риска ультразвуковые маркеры АСБ более значимы, чем ТИМср, что и отражено в послед-

них клинических рекомендациях. Однако открытым остается вопрос, в какой мере наличие АСБ меняет СС риск, АСБ какого именно размера является бляшкой, модифицирующей риск.

Одновременно с этим накапливаются данные о, возможно, большей информативности ультразвуковых параметров атеросклероза бедренных артерий по сравнению с сонными для прогнозирования СС риска. Мультифокальный ультразвуковой подход, с оценкой как каротидного, так и феморального атеросклероза, вероятно, позволит улучшить прогностическую ценность ультразвукового исследования сосудов для оценки СС риска.

Большой потенциал для улучшения стратификации СС риска имеет ультразвуковая оценка скорости прогрессирования атеросклероза как сонных, так и бедренных артерий.

Как пишет Nambi V, et al. (2017), наступило “время делать селфи” [50]. Дополнение традиционных факторов риска данными неинвазивной визуализации сосудов, новыми биомаркерами и генетическими маркерами, вероятно, поможет персонализировать оценку СС риска.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература

- Hulten E, Villines TC, Cheezum MK, et al. Calcium score, coronary artery disease extent and severity, and clinical outcomes among low Framingham risk patients with low vs high lifetime risk: results from the CONFIRM registry. *J Nucl Cardiol*. 2014 Feb;21(1):29-37; quiz 38-9. doi:10.1007/s12350-013-9819-7.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:207-74. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037.
- Romanens M, Mortensen MB, Sudano I, et al. Extensive carotid atherosclerosis and the diagnostic accuracy of coronary risk calculators. *Prev Med Rep*. 2017 Mar 14;6:182-6. doi:10.1016/j.pmedr.2017.03.006.
- Polonsky TS, Greenland P. CVD screening in low-risk, asymptomatic adults: clinical trials needed. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Oct;9(10):599-604. doi:10.1038/nrcardio.2012.114.
- Spence JD. Technology Insight: ultrasound measurement of carotid plaque—patient management, genetic research, and therapy evaluation. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Nov;2(11):611-9. doi:10.1038/ncpneuro0324.
- Spence JD, Barnett PA, Bulman DE, et al. An approach to ascertain probands with a non-traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999 Jun;144(2):429-34.
- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):727-35.
- Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(4):290-6. doi:10.1159/000343145.
- Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002 Dec;33(12):2916-22.
- Held C, Hjemdahl P, Eriksson SV, et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J*. 2001 Jan;22(1):62-72. doi:10.1053/euhj.1999.2006.
- Thorsson B, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, et al. Population distribution of traditional and the emerging cardiovascular risk factors carotid plaque and IMT: the REFINÉ-Reykjavik study with comparison with the Tromsø study. *BMJ Open*. 2018 May 31;8(5):e019385. doi:10.1136/bmjopen-2017-019385.
- Willeit J, Kiechl S. Prevalence and risk factors of asymptomatic extracranial carotid artery atherosclerosis. A population-based study. *Arterioscler Thromb*. 1993 May;13(5):661-8.
- Mannami T, Konishi M, Baba S, et al. Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):518-25.
- Vikan T, Johnsen SH, Schirmer H, et al. Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men: the Tromsø study. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(6):289-95. doi:10.1007/s10654-009-9322-2.
- Zhernakova YV, Kaveshnikov VS, Serebriakova VN, et al. The prevalence of carotid atherosclerosis in spontaneous populations in Tomsk. *Systemic Hypertension*. 2014; 4: 37-42. (In Russ.) Жернакова Ю.В., Кавешников В.С., Серебрякова В.Н. и др. Распространенность каротидного атеросклероза в неорганизованной популяции Томска. *Системные гипертензии*. 2014; 4: 37-42.
- Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015 Jun 16;131(24):2104-13. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.
- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):2979-91. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.024.
- Urazalina SJ, Semenova AE, Sergienko IV, et al. Subclinical atherosclerosis as cardiovascular events risk factor. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012; 11: 3: 82-6. (In Russ.) Уразалина С.Ж., Семенова А.Е., Сергиенко И.В., и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11: 3: 82-6.
- Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):934-40. doi:10.1053/euhj.2001.2965.
- Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87-92. doi:10.1161/01.STR.0000196964.24024.ea.

21. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459-67. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
22. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2011 Jul 21;365(3):213-21. doi:10.1056/NEJMoa1012592.
23. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Apr 13;55(15):1600-7. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
24. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Aug 22;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
25. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008 Apr 3;358(14):1431-43. doi:10.1056/NEJMoa0800742.
26. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 Feb;30(2):177-81. doi:10.1161/ATVBAHA.108.173609.
27. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views. *Stroke*. 2004 Mar;35(3):649-53. doi:10.1161/01.STR.0000116103.19029.DB.
28. de Barros IL, Costa L, Bezerra B, et al. Predictors of subclinical carotid atherosclerosis in middle-aged women. *PLoS One*. 2018 May 23;13(5):e0197582. doi:10.1371/journal.pone.0197582.
29. Ershova AI, Balakhonova TV, Meshkov AN, et al. Ultrasound markers that describe plaques are more sensitive than mean intima-media thickness in patients with familial hypercholesterolemia. *Ultrasound Med Biol*. 2012 Mar;38(3):417-22. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2011.11.014.
30. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012 Jan;220(1):128-33. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
31. Gepner AD, Young R, Delaney JA, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):pii:e002262. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002262.
32. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013 Apr 8;2(2):e000087. doi:10.1161/JAHA.113.000087.
33. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Mar;29(3):367-71.
34. Morito N, Inoue Y, Urata M, et al. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. *J Cardiol*. 2008 Feb;51(1):25-32. doi:10.1016/j.jjcc.2007.09.003.
35. Ikeda N, Kogame N, Iijima R, et al. Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the SYNTAX score. *Eur Heart J*. 2012 Jan;33(1):113-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr399.
36. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ischemic stroke events and carotid atherosclerosis. Results of the Osaka Follow-up Study for Ultrasonographic Assessment of Carotid Atherosclerosis (the OSACA Study). *Stroke*. 1995 Oct;26(10):1781-6.
37. Brook RD, Bard RL, Patel S, et al. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Mar;26(3):656-62. doi:10.1161/01.ATV.0000200079.18690.60.
38. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2873-80. doi:10.1161/STROKEAHA.107.487264.
39. Yerly P, Rodondi N, Viswanathan B, et al. Association between conventional risk factors and different ultrasound-based markers of atherosclerosis at carotid and femoral levels in a middle-aged population. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013 Mar;29(3):589-99. doi:10.1007/s10554-012-0124-3.
40. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 22;67(11):1263-74. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
41. Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hillen B, et al. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study. *Atherosclerosis*. 1998 Mar;137(1):205-10.
42. Protogerou AD, Franssen J, Zampeli E, et al. The Additive Value of Femoral Ultrasound for Subclinical Atherosclerosis Assessment in a Single Center Cohort of 962 Adults, Including High Risk Patients with Rheumatoid Arthritis, Human Immunodeficiency Virus Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2015 Jul 31;10(7):e0132307. doi:10.1371/journal.pone.0132307.
43. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, et al. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: an autopsy study. *J Vasc Surg*. 2008 Feb;47(2):296-302. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.037.
44. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001 Jun;156(2):379-87.
45. Ershova AI, Meshkov AN, Shalnova SA, et al. Ultrasound parameters of carotid and femoral atherosclerosis in patients with coronary heart disease. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17(6):56-63. (In Russ.) Ершова А.И., Мешков А.Н., Шальнова С.А. и др. Ультразвуковые параметры атеросклероза сонных и бедренных артерий у больных ИБС. Профилактическая медицина. 2014;17(6):56-63.
46. Hirano M, Nakamura T, Kitta Y, et al. Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2011 Apr;215(2):507-12. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.014.
47. Baldassarre D, Veglia F, Hamsten A, et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Sep;33(9):2273-9. doi:10.1161/ATVBAHA.113.301844.
48. Lorenz MW, Gao L, Ziegelbauer K, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk — Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One*. 2018 Apr 12;13(4):e0191172. doi:10.1371/journal.pone.0191172.
49. Spence JD. Recent advances in pathogenesis, assessment, and treatment of atherosclerosis. *F1000Res*. 2016 Jul 28;5. doi:10.12688/f1000research.8459.1.
50. Nambi V, Bhatt DL. Primary Prevention of Atherosclerosis: Time to Take a Selfie? *J Am Coll Cardiol*. 2017 Dec 19;70(24):2992-4. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.068.

## АНТИСМЫСЛОВЫЕ ОЛИГОНУКЛЕОТИДЫ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА — КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ПОКОЛЕНИЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛИПИДСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Афанасьева О. И., Ежов М. В., Покровский С. Н.

Разработка инновационных биотехнологических препаратов на основе гуманизированных или полностью человеческих моноклональных антител или антисмысловых олигонуклеотидов открыло новую эру в лечении нарушений липидного обмена. Высокая эффективность таких биологических лекарств, воздействующих на ключевые звенья липидного обмена: апобелок В100, апобелок(а), апобелок CIII, пропротеин-конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, антипоэтин-подобный белок 3, открывает перспективу коррекции тяжелых или статин-резистентных форм дислипидемий, с возможностью достичь практически полной ремиссии заболевания. Однако, доказательство безопасности препаратов антисмысловых олигонуклеотидов, требует дополнительных обширных и продолжительных клинических исследований. Такие лекарства могут применяться у пациентов с орфанными заболеваниями или тяжелыми нарушениями липидного обмена, не имеющими альтернативного лечения. Напротив, препараты на основе человеческих моноклональных антител благодаря доказанной в рамках обширных программ клинических исследований безопасности начинают активно использоваться. Внедрение новых поколений биологических препаратов в клиническую практику, дает врачам дополнительные возможности снижения сердечно-сосудистого риска у больных с тяжелыми и сложными нарушениями липидного обмена.

**Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):99–109**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-99-109>

**Ключевые слова:** антисмысловые олигонуклеотиды, терапевтические антитела, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, гиполлипидемическая терапия.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва, Россия.

Афанасьева О. И.\* — д.б.н., в.н.с. лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ежов М. В. — д.м.н., в.н.с. отдела атеросклероза института клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Покровский С. Н. — профессор, д.б.н., и.о. руководителя лаборатории проблем атеросклероза института экспериментальной кардиологии, ORCID: 0000-0001-5944-6427.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
 afanasieva.cardio@yandex.ru

2'MOE — химерная конструкция содержащая 2'-О-метоксиэтил/тиофосфатную модификацию олигонуклеотидов, ANGPTL3 — ангиопоэтин-подобный белок, LNA — модификация — Locked Nucleic Acids ковалентно замкнутые нуклеиновые кислоты, PCSK9 — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, RISC — RNA Induced Silencing Complex — РНКазы подобная эндонуклеаза, состоящая из нескольких субъединиц, расщепляющая двуцепочечную РНК в ядре клетки, апоВ100 — апобелок В100, апоСIII — апобелок CIII, АСО — антисмысловые олигонуклеотиды, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КИ — клинические исследования, кРНК — короткие интерферирующие РНК, Лп(а) — липопротеид(а), МкАт — моноклональные антитела, мРНК — матричная (информационная) РНК, ОР — относительный риск, РНКазы — эндонуклеаза (РНКазы), расщепляющая двуцепочечную РНК в ядре клетки, СГХС — семейная гиперхолестеринемия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности.

Рукопись получена 29.06.2018

Рецензия получена 04.07.2018

Принята к публикации 11.07.2018

## ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES AND THERAPEUTICAL MONOCLONAL ANTIBODIES AS A BASEMENT FOR NOVEL BIOLOGICAL LIPID LOWERING DRUGS

Afanasieva O. I., Ezhov M. V., Pokrovsky S. N.

Development of innovational biotechnological medications based on humanized or completely human monoclonal antibodies or antisense oligonucleotides has opened a novel epoch in lipid disorders treatment. High efficacy of such biological drugs influencing the main chains of lipid metabolism (apoprotein B100, apoprotein (a), apoprotein CIII, proprotein-converterase subtilisin-kexin type 9, antipoetin like protein 3) does open a perspective for correction of severe and statin-resistant forms of dyslipidemias, with a possibility to achieve almost complete remission of the disease. However, the evidence of safety of antisense oligonucleotides drugs demands for broader investigation. Such drugs might be used in patients with orphan diseases or serious lipid disorders, not having alternative treatment. Vice versa, the drugs based on the human monoclonal antibodies thank to evidence are started to be in clinical use at the moment.

Несмотря на успехи кардиологии, использование агрессивной гиполлипидемической терапии современными поколениями статинов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной

**Russ J Cardiol. 2018;23(8):99–109**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-99-109>

**Key words:** antisense oligonucleotides, therapeutic antibodies, hyperlipidemia, cardiovascular diseases, hypolipidemic therapy.

**Conflicts of Interest:** nothing to declare.

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Afanasieva O. I. ORCID: 0000-0001-8909-8662, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Pokrovsky S. N. ORCID: 0000-0001-5944-6427.

смерти во всем мире. Разработка инновационных биотехнологических препаратов на основе гуманизированных или полностью человеческих моноклональных антител и антисенс-терапии открыло новую



эру в лечении атеросклероза и нарушений липидного обмена. Использование биотехнологических подходов сделало возможным создание новых, эффективных и безопасных препаратов для коррекции тяжелых или статин-резистентных форм дислипидемий, открывающих перспективы практически полной ремиссии заболевания.

### Препараты на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО)

Изначально центральная догма молекулярной биологии была сформулирована как “ДНК-РНК-белок”. Такая последовательность передачи информации позволяет воздействовать на биосинтез белковых продуктов путем воздействия и изменения структуры информационной (матричной) РНК (мРНК). Антисенс-терапия — метод лечения, основанный на ингибировании синтеза белка, участвующего в развитии заболевания, путем блокирования трансляции его мРНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей. В данном обзоре АСО определяются как олигонуклеотиды длиной от 8 до 50 нуклеотидов, которые целиком или частично связываются с мРНК по принципу комплементарности Ватсона-Крика и препятствуют дальнейшей трансляции мРНК в белок (рис. 1). По количеству цепей и механизму действия такие препараты принято подразделять на два класса — (1) одноцепочечные АСО, действующие через РНКазуН в ядре клетки и (2) двуцепочеч-

ные олигонуклеотидные последовательности коротких интерферирующих РНК (киРНК), действующие по механизму РНК-интерференции через комплекс RISC в цитоплазме.

Несмотря на то, что принципы технологии АСО предложены в конце 60-х годов прошлого века, активное развитие данного направления применительно к созданию новых поколений лекарственных препаратов началось относительно недавно. До клинического применения дошли только несколько препаратов, однако в разработке и на разных стадиях клинических исследований (КИ) находятся более 40 новых лекарственных препаратов на основе АСО.

Липидный обмен человека регулируется многими генами, большинство из которых могут являться потенциальными мишенями для “антисмысловой” терапии [1, 2]. В настоящее время разрабатываются препараты, направленные на гены, кодирующие апо-белки, ферменты липидного обмена и белки-транспортеры липидов, а также микроРНК, участвующие в процессах регуляции липидного обмена [3, 4]. В настоящем обзоре рассматриваются только те препараты, которые успешно прошли все стадии доклинических испытаний и в настоящее время находятся на различных стадиях КИ или разрешены к применению (табл. 1).

**АСО для снижения холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП).** Фактически единственным препаратом АСО, в настоящее время вышедшим в клиническую практику и одобренным Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов является препарат АСО второго поколения — 20-звенный 2'МОЕ химерный олигонуклеотид — мипомерсен (торговое название “Kinamro”, Ionis Pharmaceuticals Inc, США (ранее “Isis Pharmaceuticals Inc”), блокирующий синтез апо-белкаВ100 (апоВ100). Было проведено 4 рандомизированных, двойных слепых, плацебо контролируемых, многоцентровых КИ III фазы влияния 200 мг мипомерсена, вводимого еженедельно в течение 26 нед. совместно с другими липид-снижающими препаратами пациентам с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС), гетерозиготной СГХС, у пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и высоким сердечно-сосудистым риском и пациентов с тяжелой гетерозиготной ГХС на фоне максимально переносимых доз липид-снижающих препаратов [5, 6]. Применение мипомерсена снижало уровень апо-белкаВ100 (апоВ100) на 27%, ХС-ЛНП на 25%, липопротеида(а) (Лп(а)) на 31% и триглицеридов (ТГ) на 17% [7].

На сегодняшний день препарат используется в качестве вспомогательной терапии для лечения пациентов с гомозиготной формой СГХС. Эффективность мипомерсена в педиатрии (возраст от 12 до 18 лет) для снижения апоВ100 и ХС-ЛНП у паци-



**Рис. 1.** Принцип действия инновационных биологических лекарственных препаратов на основе терапевтических МкАт и АСО.

**Примечание:** адаптировано из [56].

**Сокращения:** PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин кексинавого типа 9, апоВ100 — апобелок В100, апо(а) — апобелок(а), апоСIII — апобелокСIII, ANGPTL3 — ангиопоэтин-подобный белок 3, МкАт — моноклональные антитела, мРНК — матричная (информационная) РНК, РНКазуН — эндонуклеаза, расщепляющая двуцепочечную РНК в ядре клетки, RISC — RNA Induced Silencing Complex — РНКазуН подобная нуклеаза, состоящая из нескольких субъединиц, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 1

## Новые биологические гиполипидемические препараты (статус июнь 2018г)

Препарат/ фирма разработчик или производитель	Целевая молекула	Структура	Механизм действия	Вероятность "off target" эффекта	Эффективность (снижение %)	Частота введения	Применение или стадия КИ
Пралуент (алирокумаб)/ Sanofi US and Regeneron Pharmaceuticals Inc., США	PCSK9	человеческие МкАт IgG1	Ингибирует активность фермента в плазме	средняя	60% ХС ЛНП	подкожное введение еженедельно или дважды в месяц	разрешено к применению в России, Европе, США
Репата (эволюкумаб)/Амжен, США		человеческие МкАт IgG2					
Эвинакумаб/Regeneron Pharmaceuticals Inc, США	ANGPTL3	человеческие МкАт	Связывает белок в плазме		76% ТГ	внутривенное или подкожное введение	III фаза
Кинамро (мипомерсен)/ Ionis Pharmaceuticals Inc, США	apoB100	АСО 2'-MOE гапмер	Блокирует синтеза белка в клетке на уровне трансляции мРНК через РНКазуН	высокая	60% ХС ЛНП	подкожное введение еженедельно	разрешено к применению в США
IONIS-APO(a) <sub>Rx</sub> и IONIS-APO(a) <sub>L<sub>Rx</sub></sub> /Ionis Pharmaceuticals Inc, США	apo(a)				90% Лп(a)		IIa фаза
apoCIII (Воланесорсен)/Ionis Pharmaceuticals Inc, США	apoCIII				60% ХС ЛНП		II фаза
IONIS- ANGPTL3-L <sub>Rx</sub> /Ionis Pharmaceuticals Inc, США	ANGPTL3				60% ХС ЛНП		I фаза
Инклизиран/Alnylam Pharmaceuticals Inc, США	PSCK9	киРНК	Блокирует синтез белка в клетке на уровне трансляции мРНК по механизму РНК интерференции с образование комплекса RISC	высокая	50% ХС ЛНП	подкожное введение дважды в год	III фаза

**Примечание:** адаптировано из Nordestgaard [43].

**Сокращения:** PCSK9 — пропротеин-конвертаза субтилизин кексинового типа 9, apoB100 — апобелок В100, apo(a) — апобелок(a), apoCIII — апобелокCIII, ANGPTL3 — ангиополитин-подобный белок 3, МкАт — моноклональные антитела, IgG1 — иммуноглобулины G 1 изотипа, IgG2 — иммуноглобулины G 2 изотипа, АСО — антисмысловый олигонуклеотид, 2'-MOE — гапмер-химерная конструкция содержащая 2'-О-метоксиэтил/тиофосфатную модификацию олигонуклеотидов, мРНК — матричная РНК, киРНК — короткая интерферирующая РНК, РНКазан — эндонуклеаза, расщепляющая двуцепочечную РНК в ядре клетки, RISC — RNA induced silencing complex — РНКазан подобная нуклеаза, состоящая из нескольких субъединиц, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

ентов с гомозиготной формой СГХС недавно показали при проведении "post-hoc" анализа данных III фазы КИ [8]. Промежуточные результаты долгосрочного исследования эффективности и безопасности 200 мг мипомерсена в течение 104 нед. показали стабильное уменьшение концентрации ХС-ЛНП на 28% начиная от 26 нед. до окончания наблюдения [9], преимущественно воздействуя на наиболее атерогенные подфракции мелких плотных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [10]. Окончательные результаты оценки эффективности мипомерсена у 104 больных, получавших терапию более 12 мес. продемонстрировали значимое (с 64% до 10% пациентов или 25,7 до 3,9 случаев на 1000 пациентов-месяцев, относительный риск (ОР) 0,053 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,016-0,168),  $p < 0,0001$ ) снижение сердечно-сосудистых осложнений (ССО), таких как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), госпитализация по поводу неста-

бильной стенокардии, реваскуляризация миокарда и нефатальный ишемический инсульт [11]. Препарат не разрешен для применения в Европе и России.

Другой перспективной мишенью для воздействия на уровень ХС-ЛНП может служить пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). PCSK9 синтезируется в печени, почках и тонкой кишке и играет важную роль в липидном обмене за счет регуляции деградации ЛНП рецептора в печени. Первые результаты о высокой эффективности препарата АСО второго поколения против PCSK9 [12] и создание еще более эффективных препаратов коротких АСО третьего поколения, содержащих LNA-модификацию были опубликованы более 10 лет назад [13]. Не менее обнадеживающие результаты были получены и при исследовании 14-звенного LNA-модифицированного олигонуклеотида против PCSK9 у приматов и человека. Полученный эффект 50% снижения ХС-ЛНП на фоне хорошей переноси-

мости препарата, отсутствия токсичности и повышения уровня печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) делало препарат перспективным для лечения статин-резистентных больных [14]. Однако разработка АСО к PCSK9 проводившаяся в компании “Santaris Pharma A/S”, Дания (в настоящее время компания “Roche”, Швейцария), была прекращена в ходе КИ I фазы в 2011 году [5]. Одно из возможных объяснений прекращения испытаний связано с побочными эффектами от введения препарата [15]. Также I фаза КИ АСО к PCSK9 была прекращена “Bristol Myers Squibb”, США в 2010 году.

Наиболее перспективным оказался подход с использованием механизма РНК-интерференции на основе киРНК встроенных в липидную наночастицу, облегчающую доставку препарата “ALN-PCS” (Alnylam Pharmaceuticals, США). Высокая эффективность для снижения уровня PCSK9 и ХС-ЛНП была продемонстрирована на мышах, крысах и приматах. При этом у обезьян однократное внутривенное введение препарата киРНК, приводило к быстрому, долговременному (до 3 нед.) и обратимому снижению уровня PCSK9 и ХС-ЛНП в плазме [16]. По результатам I фазы КИ на 32 здоровых добровольцах с уровнем ХС-ЛНП выше 3 ммоль/л внутривенное введение препарата “ALN-PCS” приводило к дозозависимому снижению уровней PCSK9 и ХС-ЛНП в плазме (70% и 40% на максимальной дозе, соответственно). Продолжительность действия препарата составила 2-3 нед. после введения [17].

Конъюгирование киРНК с N-ацетилгалактозаминном, обеспечивающим сродство к асиалогликопротеиновым рецепторам гепатоцитов [18], а также введение дополнительных химических модификаций, повышающих его стабильность, позволило разработать еще более эффективный и безопасный препарат, получивший название “Инклизиран”.

В последнее время фирма “Alnylam Pharmaceuticals”, США провела еще одно КИ I фазы с подкожным ведением ALN-PCS, которое продемонстрировало устойчивое снижение PCSK9 и ХС-ЛНП в течение 180 дней после однократной инъекции [19]. Разовое введение инклизирана в дозе 300 мг и выше, так же как и ежемесячное (300 мг) или раз в 2 нед. (125 мг) введение препарата приводили к значимому (на 84% и 60%) снижению уровня циркулирующих PCSK9 и ХС-ЛНП через 84 дня после инъекции первой дозы [19].

В КИ фазы II ORION-1 показан выраженный гиполипидемический эффект при введении в дозах до 300 мг инклизирана 1 раз в 3 мес. подкожно. Снижение концентрации ХС-ЛНП было дозозависимым: на 41,9% после первой дозы и на 52,6% после повторной дозы [20]. В настоящее время планируются несколько КИ III фазы по оценке эффективности снижения липидов и сердечно-сосудистых исходов

с участием около 3600 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или СГХС (открытая база данных о проведении КИ ClinicalTrial.gov).

**АСО для снижения концентрации Лп(а).** Повышенный уровень Лп(а) является независимым, генетическим фактором риска возникновения и развития атеросклероза различных локализаций, ИБС, ССО и стеноза аортального клапана [21, 22]. Уровень Лп(а) контролируется на генетическом уровне и устойчив к существующим гиполипидемическим препаратам [21]. Такие инновационные препараты, как мипомерсен, алирокумаб и эволокумаб способны незначительно снижать концентрацию Лп(а) на 20-30% [23, 24]. Первые результаты специфического воздействия на уровень апо(а) с использованием АСО у трансгенных мышей появились в 2011г [25]. После введения препарата АСО, направленного на участок мРНК, кодирующий IV крингл 2-го типа (KIV<sub>2</sub>) молекулы апо(а), в дозе 50 мг/кг/нед. в течение 6 нед., уровни Лп(а) и апо(а) были снижены на 25 и 19 %, соответственно.

Препарат IONIS-APO(a)<sub>Rx</sub> — АСО второго поколения (“Ionis Pharmaceuticals Inc”, США) находится на II фазе КИ [26]. В настоящее время получены результаты рандомизированного, двойного-слепого, плацебо-контролируемого КИ, проведенного на базе 13 исследовательских центров в Канаде, Нидерландах, Германии, Дании и Англии.

В исследование было включено 64 участника с ССЗ и повышенным уровнем Лп(а), 35 из которых получали IONIS-APO(a)<sub>Rx</sub>. В среднем снижение уровня Лп(а) составило 70% за 3 мес. Это было первое КИ, оценивающее специфическое медикаментозное воздействие на концентрацию Лп(а) у пациентов с гиперлипопротеидемией(а) с использованием АСО. Наряду с достоверным снижением Лп(а) в исследовании было отмечено умеренное снижение ХС-ЛНП, апоВ100 и окисленных фосфолипидов, связанных с апоВ и апо(а). Снижение уровня Лп(а) привело к обратимому уменьшению воспалительной активации моноцитов, что подтверждает гипотезу о возможной провоспалительной роли Лп(а) в атерогенезе [27].

Препарат IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> это фактически IONIS-APO(a)<sub>Rx</sub> конъюгированный с фрагментом N-ацетил-галактозамина (GalNAc3), который обеспечивает адресную и преимущественную доставку препарата в печень, проходит начальные фазы КИ (фаза I/IIa). Опубликованы результаты рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого исследования с включением 58 здоровых добровольцев с исходным уровнем Лп(а) >30 мг/дл [27]: 28 участников, разбитых на несколько групп получали дозы от 10 до 120 мг препарата, 30 человек получали препарат в дозе от 10 до 40 мг с постепенной титрацией дозы от 60 до 240 мг. Дозозависимое снижение

концентрации Лп(а) отмечалось во всех группах, получавших однократную дозу препарата на 30-й день. У пациентов на возрастающей дозе препарата IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> снижение уровня Лп(а) достигало  $92 \pm 6,5\%$  в группе 40 мг на 36-й день [27]. Необходимо отметить, что химическая модификация препарата комплексом GalNAc3, обеспечивающая повышенное сродство к гепатоцитам через асиалогликопротеиновый рецептор, увеличило эффективность IONIS-APO(a)-L<sub>Rx</sub> по сравнению с исходным АСО, что позволило на порядок уменьшить дозу препарата и значительно улучшить его переносимость [27]. В марте 2017 года начато КИ II фазы с участием 270 больных ССЗ с гиперлипидемией(а), проводимое на базе 26 исследовательских центров в США, Канаде, Дании, Германии, Нидерландах, окончание исследования ожидается в ноябре 2018г (открытая база данных о проведении КИ ClinicalTrial.gov).

**АСО для снижения уровня ТГ в крови.** Антисенс-технологии открыли широкую перспективу для попытки воздействия на концентрацию ТГ с использованием в качестве мишеней генов многочисленных белков, вовлеченных в их метаболизм [7]. Одной из наиболее очевидных мишеней является апоСIII, из-за связи данного апобелка с развитием триглицеридемии, атеросклероза, ССЗ и других метаболических нарушений [28, 29]. Генетические исследования свидетельствуют о положительном влиянии пониженного уровня апоСIII на уровень ТГ и атерогенных апоВ100-содержащих липопротеидов, а также на продолжительность жизни [30].

Доклинические исследования АСО на различных моделях трансгенных крыс и мышей продемонстрировали значимое снижение уровней апоСIII, ТГ и общего холестерина, увеличение концентрации ХС-ЛВП, сопровождавшихся регрессией атеросклеротических поражений аорты. Кроме того, подавление синтеза апоСIII у трансгенных крыс приводило к улучшению чувствительности к инсулину, что соответствует наблюдениям в нескольких популяциях с мутацией в гене апоСIII. Разработка терапевтического препарата IONIS-APOCIII<sub>Rx</sub> (воланесорсен) на основе АСО второго поколения, блокирующий синтез апоСIII, также ведется фирмой “Ionis Pharmaceuticals, Inc”, США. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое КИ I фазы, продемонстрировало устойчивое дозозависимое и продолжительное снижение уровней апоСIII и ТГ в плазме здоровых добровольцев [31]. Последующее КИ фазы II было проведено у трех пациентов с наследственным синдромом хиломикронемии с концентрацией ТГ от 1406 до 2083 мг/дл, и продемонстрировало резкое 71-90% снижение уровня апоСIII и ТГ (56-86%) в плазме за 13 нед. лечения [32]. Другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы II у пациентов с гипертри-

глицеридемией продемонстрировало дозозависимые эффекты препарата для снижения белка апоСIII и ТГ как при монотерапии (до 80 и 71%, соответственно на максимальной дозе 300 мг), так и совместно с приемом фибратов [33]. Безопасность и эффективность препарата в настоящее время изучается в рамках III фазы КИ для лечения наследственных форм триглицеридемии и семейной липодистрофии. Ожидаются результаты рандомизированного двойного слепого 12-месячного плацебо-контролируемого исследования APPROACH, с включением 50 пациентов с синдромом наследственной хиломикронемии, и уровнем ТГ 750 мг/дл. В 2015 году исследование BROADEN начало регистрировать пациентов с семейной частичной липодистрофией [34]. В клиническом наблюдении за 22 больными с наследственным синдромом хиломикронемии в рамках КИ ReFOCUS инъекции воланесорсена в течение 7 мес. показали эффективность в снижении симптомов заболевания на одного пациента, оцениваемых в клинической, физической и эмоционально-когнитивной сферах [35].

Недавно было описано семейство секреторных белков, названных “ангиопоэтин-подобными белками” (ANGPTLs), имеющими структурное сходство с ангиопоэтинами, ключевыми звеньями ангиогенеза, которые также оказывают влияние на метаболизм липидов. По результатам нескольких исследований ANGPTL3 играет важную роль в регуляции липидного обмена, ингибируя активность липопротеин-липазы и эндотелиальной липазы. Инактивация *Angptl3* у мышей эффективно снижала уровень ТГ, ХС-ЛНП, а также размер атеросклеротического поражения [36], тем самым сделав ANGPTL3 новой терапевтической мишенью для лечения дислипидемии и ССЗ [37].

IONIS-ANGPTL3-L<sub>Rx</sub> представляет собой 20-звенный АСО второго поколения содержащий модификации, аналогичные вышеописанным для других препаратов этой же фармкомпании. В рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое КИ I фазы, для оценки безопасности, профиля побочных реакций, фармакокинетики и фармакодинамики было включено 44 взрослых добровольца в возрасте от 18 до 65 лет. Подкожные инъекции IONIS-ANGPTL3L<sub>Rx</sub> в разовых дозах от 20 до 80 мг или в нескольких дозах от 10 до 60 мг в нед. в течение 6 нед. приводили к дозозависимому снижению уровня ANGPTL3 до 85%, ТГ до 63% и ХС-ЛНП до 33%, ХС-ЛОЛНП до 60,0%, апоВ100 до 25,7% и апоС-III до 58,8% после 6 нед. лечения [36]. За время исследования не было отмечено никаких серьезных побочных реакций.

**Безопасность и переносимость терапевтических препаратов АСО.** Самый большой массив данных о безопасности и переносимости препаратов на основе АСО накоплен фирмой “Ionis Pharmaceuticals Inc, США”. Единообразие структуры и универсаль-



ность механизма действия через РНКазу H позволяет рассчитывать на подобный профиль безопасности для всей линейки препаратов, вне зависимости от последовательности олигонуклеотидов.

Наиболее частыми общими побочными реакциями после введения АСО были кожная реакция в месте введения и гриппоподобные симптомы. Реакции в месте введения, наблюдаемые в исследованиях препарата мипомерсен и АРО(а)<sub>Rx</sub>, как правило, зависели от дозы введенного препарата и проявлялись в виде эритемы от легкой до умеренной степени, возникающей в течение 24 ч после введения препарата [7]. Нужно отметить, что препараты нового поколения благодаря адресной доставке в гепатоциты и повышенной стабильности сохраняют свою эффективность в более низких дозах, что приводит к меньшему количеству побочных реакций.

При введении мипомерсена во всех КИ III фазы наблюдалось повышение трансаминаз, жировая дистрофия печени, которая не прогрессировала и имела обратимый характер после отмены препарата [5, 34, 38, 39].

Несмотря на одобрение препарата в США, Европейское Агентство по лекарственным средствам отказало в регистрации препарату мипомерсен (торговая марка “Купамро™” “ISIS Pharmaceuticals Inc” и “Sanofi’s Genzyme”) для лечения больных СГХС, из-за неблагоприятного профиля безопасности. Более половины (55%) пациентов прекратили прием лекарства в течение двух лет, в основном из-за побочных эффектов, таких как гриппоподобные симптомы, кожные реакции в месте введения и гепатотоксичность, причем в КИ участвовали пациенты с тяжелой СГХС, практически не имеющие альтернативных вариантов лечения, за исключением процедур терапевтического афереза липопротеидов. Увеличение частоты серьезных сердечно-сосудистых событий в группе пациентов, принимающих мипомерсен, относительно группы плацебо, одновременно с необходимостью длительного приема препарата, привели Европейскую комиссию к заключению, что возможная польза не превышает риски от применения препарата.

В исследовании II фазы IONIS-ARO(а)<sub>Rx</sub> было зарегистрировано два инфаркта миокарда, по одному в исследуемой группе и группе плацебо, но ни один из них не считался связанным с лечением. 12% инъекций IONIS-ARO(а)<sub>Rx</sub> вызывали реакции в месте введения, тогда как IONIS-ARO(а)-L<sub>Rx</sub> не вызывал кожных реакций на инъекции, возможно, из-за существенно меньшей дозы препарата [27]. При приеме других препаратов серьезных побочных реакций отмечено не было.

Профиль безопасности киРНК, используемых в качестве терапевтического агента, пока крайне ограничен, при этом такие препараты имеют более сложный путь воздействия на целевую мРНК, чем

одноцепочечные АСО. Существует потенциальная опасность конкуренции киРНК, влияющих на целевую мРНК по механизму РНК-интерференции, с эндогенными микроРНК при образовании комплекса RISC [40]. Также было описано подавление экспрессии генов отличных от гена-мишени — так называемый “off-target” эффект, который может привести к нежелательным последствиям и потенциальной трансформации клеток [41]. Другой возможной проблемой может являться активация иммунного ответа на введение киРНК [4].

Несколько исследований киРНК были остановлены преждевременно, и разработка препаратов прекращена ввиду побочных эффектов, связанных с гепатотоксичностью и повышенной смертностью [42]. Учитывая длительный срок действия таких препаратов, долгосрочную безопасность и эффективность терапии киРНК необходимо исследовать в более длительных и крупных клинических испытаниях [43].

Химическая модификация как одноцепочечных АСО, так и киРНК, позволяющая существенно увеличить стабильность препаратов к действию эндонуклеаз, может оказаться токсичной при длительном или высокодозовом воздействии [43].

До появления доказательств долгосрочной безопасности препаратов на основе АСО они могут использоваться для лечения больных с орфанными заболеваниями, не имеющими альтернативных методов коррекции нарушений [43]. Вместе с тем в развитии АСО технологий, этап “подтверждения гипотезы” можно считать успешно пройденным, а вопрос об эффективности действия гиполипидемических лекарственных препаратов на основе АСО доказанным.

#### Препараты на основе терапевтических моноклональных антител (МкАт)

Разработка лекарственных препаратов на основе МкАт является одной из наиболее активно развивающихся областей в современной фармакологии и иммунологии. Высокая специфичность терапевтических антител обеспечивает предсказуемость их эффектов. Универсальность технологичной платформы — закладывает возможность для масштабирования и получения препаративных количеств. К 2014г в США и Европе к использованию допущены 47 лекарственных препаратов на основе МкАт [44] и более 300 находятся на различных стадиях КИ по разным показаниям.

В настоящее время для коррекции гиперлипидемии препараты терапевтических МкАт, вышедшие в клинику или на начальную фазу КИ, ограничены двумя молекулами-мишенями — это PCSK9 и ANGPTL3.

**Терапевтические МкАт против PCSK9.** Параллельно с разработкой препаратов АСО для блокиро-

вания PCSK9 несколько исследовательских групп активно развивали направление получения новых лекарственных препаратов на основе терапевтических МкАт. В результате была разработана технология, позволяющая получить полностью гуманизированные (человеческие) МкАт специфичные к PCSK9. Гиполипидемический эффект таких препаратов (снижение уровня ХС-ЛНП на 60% от исходного) опосредуется через образование иммунного комплекса с циркулирующей в плазме молекулой PCSK9, что препятствует образованию комплекса с ЛНП-рецептором, с последующим увеличением количества функционирующих рецепторов к ЛНП. Необходимо отметить, что благодаря более благоприятному профилю безопасности препараты на основе терапевтических антител (эволокумаб и алирокумаб) в настоящее время достаточно широко используются в клинической практике.

**Клинические исследования эволокумаба.** Эволокумаб стал первым ингибитором PCSK9, одобренным к клиническому применению как в мире, так и в России. Для эволокумаба была разработана научная программа PROFICIO, состоящая из ключевых исследований, выполненных в различных клинических ситуациях и у различных категорий больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска ( $n > 35000$ ): гомо- и гетерозиготная формы СГХС, непереносимость статинов, стабильная ИБС и ее эквиваленты в виде атеросклеротических ССЗ. Ключевыми можно считать 3 исследования: GLAGOV, FOURIER и OSLER. В исследовании GLAGOV (Global Assessment of Plaque regression With a PCSK9 antibody as Measured by intraVascular Ultrasound — Комплексная оценка регрессии бляшки методом внутрисосудистого ультразвука при использовании антител к PCSK9), включившего 970 пациентов с показаниями для коронарной ангиографии, с применением внутрисосудистого ультразвукового исследования было продемонстрировано, что терапия эволокумабом наряду со статинами в течение 78 нед. приводит к достоверному уменьшению объема атеросклеротической бляшки на 1% (абсолютная величина по всем срезам) или на  $4,9 \text{ мм}^3$  [44]. Важно отметить, что, несмотря на значимое снижение уровня ХС-ЛНП и поддержания его менее  $0,65 \text{ ммоль/л}$  не происходит увеличения вероятности развития каких-либо побочных эффектов. Опыт непрерывного 4-летнего использования эволокумаба в рамках программы OSLER свидетельствует, что при длительном применении гиполипидемический эффект эволокумаба не ослабевает и не ассоциируется с увеличением риска развития осложнений [46].

Исследование FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых исходов при ингибировании PCSK9 у лиц

с повышенным риском) было посвящено оценке клинической эффективности и безопасности длительной комбинированной терапии эволокумабом и статинами у 27564 пациентов в возрасте 40–85 лет с атеросклеротическими ССЗ (ИМ, инсульт, симптомный периферический атеросклероз) [47]. Помимо этого, для включения в исследование пациент должен был иметь не менее 1 фактора риска атеросклероза, а также уровень ХС-ЛНП  $\geq 1,8 \text{ ммоль/л}$  на фоне терапии аторвастатином в дозе не менее 20 мг (или эквивалентной — другого статина). Была подтверждена высокая гиполипидемическая эффективность эволокумаба: уровень ХС-ЛНП снизился на 59% от значений с  $2,40 \text{ ммоль/л}$  до  $0,78 \text{ ммоль/л}$ . За 2,2 года наблюдения доказано, что применение более агрессивной гиполипидемической терапии приводит к снижению частоты первичной конечной точки (смертельные исходы от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и реваскуляризация миокарда) на 15%, а вторичной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт) — на 20%.

В дальнейшем были опубликованы очень важные результаты нескольких исходно запланированных протоколом субанализов исследования FOURIER.

Целью дополнительного, заранее спланированного анализа, было определение связи между границами и степенью снижения уровня ХС-ЛНП и частоты ССО [48]. В этот анализ были включены 25982 человек (94% от общего количества рандомизированных, 13013 на эволокумабе, 12969 — плацебо). Их ранжировали по уровню достигнутого к 4-й неделе лечения ХС-ЛНП на 5 подгрупп:  $< 0,5 \text{ ммоль/л}$  ( $n=2669$ ),  $0,5\text{--}1,3 \text{ ммоль/л}$  ( $n=8003$ ),  $1,4\text{--}1,8 \text{ ммоль/л}$  ( $n=3444$ ),  $1,9\text{--}2,6 \text{ ммоль/л}$  ( $n=7471$ ),  $> 2,6 \text{ ммоль/л}$  ( $n=4395$ ). Было отмечено, что при снижении ХС-ЛНП вплоть до  $0,2 \text{ ммоль/л}$  ( $7,7 \text{ мг/дл}$ ) уменьшается частота ССО без увеличения риска нежелательных явлений. Однако статистически значимое снижение частоты событий из первичной и вторичной конечных точек было показано только в первых двух подгруппах низких значений ХС-ЛНП, т.е. менее  $0,5$  и  $1,3 \text{ ммоль/л}$ : на 24% и 15% (ОР =  $0,76$  ( $0,64\text{--}0,90$ )) и  $0,85$  ( $0,76\text{--}0,96$ )) для первичной точки и на 31% и 25% ( $0,69$  ( $0,56\text{--}0,85$ )) и ( $0,75$  ( $0,64\text{--}0,86$ )) для вторичной точки, соответственно. В связи с полученными данными, авторы отметили целесообразность пересмотра целевого уровня ХС-ЛНП в современных рекомендациях для лиц очень высокого сердечно-сосудистого риска [48].

Более 11000 (40%) человек имели сахарный диабет (СД). Эволокумаб снижал относительный риск наступления первичной конечной точки на 17% и 13%, а ключевой вторичной конечной точки на 18% и 22% у лиц с наличием и отсутствием СД соответственно, при этом не было отличий между группами

по частоте нежелательных явлений, динамике уровня HbA<sub>1c</sub> и глюкозы натощак, равно как и новых случаев сахарного диабета (ОР = 1,05; 0,94-1, 17) в том числе среди лиц с предиабетом (ОР = 1,00; 0,89-1,13) [49].

У 3642 пациентов (13,2%), включенных в исследование FOURIER, исходно был диагностирован симптомный атеросклероз артерий нижних конечностей, из них у 43% был СД. На фоне терапии эволокумабом было показано значимое снижение первичной конечной точки на 21% и 14%, вторичной конечной точки — на 27% и 19% среди лиц, имевших и не имевших периферический атеросклероз, соответственно. Было также показано, что эволокумаб способствует снижению на 42% относительного риска наступления осложнений, связанных с кровоснабжением нижних конечностей (острая ишемия нижних конечностей, большие ампутации или экстренная реваскуляризация) [50].

В подисследование FOURIER по оценке нейрокогнитивной функции (EBBINGHAUS Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence on coGnitive HeAlth in high cardiovasUlar risk Subjects) вошло 1972 человека, было показано, что терапия эволокумабом в течение 20 мес. не приводила к ухудшению показателей нейрокогнитивной функции по сравнению с плацебо [51].

**Клинические исследования алирокумаба.** Алирокумаб также является полностью человеческим моноклональным антителом, производится с использованием технологии рекомбинантной ДНК и обладает высоким сродством и специфичностью к PCSK9. Гиполипидемический эффект алирокумаба сопоставим с таковым эволокумаба. На его эффективность не влияют умеренная дисфункция печени и почек. Алирокумаб может применяться одновременно со статинами (аторвастатином и розувастатином) и эзетимибом. При этом алирокумаб не изменяет их концентрацию в плазме и не влияет на метаболизм этих препаратов печеночными ферментами CYP3A4 и CYP2C9. С 2012 г проводится масштабная исследовательская программа ODYSSEY (n>22000), которая состоит из 14 КИ, в которых оценивается эффективность алирокумаба у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

В исследовании ODYSSEY LONG TERM 1553 пациентам добавили к терапии статинами подкожные инъекции алирокумаба в дозе 150 мг каждые 2 нед., в контрольной группе 788 участников получали инъекции плацебо. Алирокумаб приводил к стойкому снижению уровня ХС-ЛНП на 61% от исходных значений. Ретроспективный анализ показал существенное снижение риска ССО на 48% среди пациентов, получавших алирокумаб (p=0,02) [52]. Возможность применения алирокумаба при остром коронарном синдроме, а также влияние этого препарата

на течение и прогноз хронических атеросклеротических ССЗ изучались в крупном рандомизированном исследовании ODYSSEY OUTCOMES [53] с участием почти 19000 пациентов с недавним (менее одного года) острым коронарным синдромом. Результаты исследования до сих пор не опубликованы, но были оглашены в марте 2018г на открытии научной сессии Американской коллегии кардиологов в г. Орlando (США). Как и в исследовании FOURIER, при применении алирокумаба было получено снижение частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений, а также общей смертности на 15%.

В рандомизированном исследовании ODYSSEY-ESCAPE больные, находившиеся по клиническим показаниям на регулярном экстракорпоральном ЛНП-аферезе, были распределены в соотношении 2:1 в группу подкожных инъекций алирокумаба в дозе 150 мг каждые 2 нед. (n=41) или плацебо (n=21) в течение 18 нед. Первичной точкой служила частота процедуры в течение 12 нед. (недели 7-18), стандартизованная по количеству включенных пациентов. В группе алирокумаба отмечено значимое снижение уровня ХС-ЛНП на 54% от исходного уровня к 6 нед. Применение алирокумаба снизило потребность в ЛНП-аферезе на 75%, у 63% пациентов выраженное снижение ХС ЛНП позволило отказаться от проведения ЛНП-афереза [54].

**Терапевтические МкАт против ANGPTL3.** Исследование безопасности и эффективности различных доз и режимов дозирования препарата эвинакумаба (Regeneron Pharmaceuticals) у 252 пациентов с СГХС, устойчивой к гиполипидемической терапии проводится в рамках рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого КИ II фазы КИ. В настоящее время опубликованы результаты I фазы КИ для оценки профиля безопасности и фармакодинамики. В рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое КИ были включены здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 65 лет с уровнем ТГ натощак 150-450 мг/дл (1,7-5,1 ммоль/л) или ХС-ЛНП более 100 мг/дл (2,6 ммоль/л) на литр). 62 из 83 добровольцев получали препарат эвинакумаб подкожно или внутривенно. Максимальное снижение уровня липидов у пациентов, получавших внутривенно 20 мг/кг эвинакумаба, были следующими: ТГ — 76% на 4 день; ХС-ЛНП — 23% и ХС-ЛВП — 18% на 15 день, соответственно. Влияние препарата на активность липопротеинлипазы увеличивало гидролиз ТГ-обогащенных частиц липопротеидов, тогда как снижение ХС-ЛВП было опосредовано влиянием на активность эндотелиальной липазы. По мнению исследователей препарат МкАт может быть эффективен для коррекции ХС-ЛНП у пациентов с гомозиготной формой СГХС с отсутствием ЛНП рецептора, поскольку может действовать на клиренс ЛНП по механизму, не зависящему от рецептора

ЛНП, а также других известных механизмов [55]. Согласно базе данных КИ, проводимых по всему миру в 2018 году, запланировано несколько исследований для оценки эффективности и безопасности применения эвинакумаба у пациентов с гомозиготной формой СГХС и гиперлипопротеидемий IIa в рамках III фазы КИ в Канаде, США, Греции и Австрии (ClinicalTrials.gov).

**Вопросы безопасности лечения с использованием терапевтических МкАт.** Способность ингибиторов PCSK9 снижать уровни ХС ЛНП до крайне низких значений подняла вопросы безопасности такого лечения. Для ответа на них Robinson J, et al. изучили суммарную частоту побочных эффектов в 14 исследованиях программы ODYSSEY [52]. Авторы проанализировали данные 3340 пациентов, получавших алирокумаб, и 1894 пациентов групп сравнения (у которых применяли плацебо или эзетимиб). Продолжительность лечения алирокумабом в этих исследованиях варьировала в диапазоне 52–104 нед. Авторы сравнили частоту побочных эффектов среди лиц, у которых уровень ХС-ЛНП на фоне лечения оказался  $>0,65$  ммоль/л (2501 человек) и среди тех пациентов, у которых этот показатель был ниже указанного порога:  $<0,65$  ммоль/л (839 человек) и  $<0,39$  ммоль/л (314 человек). Даже при таком выраженном снижении уровней ХС-ЛНП авторы не обнаружили достоверного отрицательного действия алирокумаба на нейромышечные симптомы,

на когнитивные расстройства и на функциональные показатели печени.

Наиболее частым нежелательным явлением среди пациентов, получавших эвинакумаб, была головная боль (7 пациентов, 11%), повышение уровня АЛТ более чем в 3 раза относительно верхнего предела нормальных значений наблюдалось у 2 (3%) пациентов. Никто из участников исследования не прекратил прием препарата из-за серьезных неблагоприятных событий [55].

Таким образом, после разработки в последнее десятилетие новых поколений биотехнологических препаратов для успешной коррекции уровня атерогенных липопротеидов и достижения их целевых уровней, доказательства эффективности и безопасности их использования в рамках обширных международных программ клинических исследований — происходит очень быстрое внедрение таких препаратов в клиническую практику, что дает врачам дополнительные возможности снижения сердечно-сосудистого риска у больных с тяжелыми и сложными нарушениями липидного обмена. Терапевтические возможности с использованием новых поколений биологических гиполипидемических лекарственных препаратов постоянно расширяются.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. 2010;466(7307):707–13. doi:10.1038/nature09270.
2. Bauer RC, Stylianou IM, Rader DJ. Functional validation of new pathways in lipoprotein metabolism identified by human genetics. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011;22(2):123–8. doi:10.1097/MOL.0b013e32834469b3.
3. Rayner KJ, Fernandez-Hernando C, Moore KJ. MicroRNAs regulating lipid metabolism in atherogenesis. *Thromb Haemost.* 2012; 07(4):642–7. doi:10.1160/TH11-10-0694.
4. Afanasieva OI, Pokrovski SN. Lipid metabolism correction by antisense technology. *Ration Pharmacother Cardiol* 2013;9(5):532–41. (In Russ) Афанасьева О.И., Покровский С.Н. Коррекция липидного обмена с использованием антисенс-технологий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;9(5):532–41. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-5-532-541.
5. Visser ME, Witztum JL, Stroes ES, Kastelein JJ. Antisense oligonucleotide for the treatment of dyslipidaemia. *Eur. Heart Jour.* 2012;33:1451–8. doi:10.1093/eurheartj/ehs084.
6. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015;35:689–99. doi:10.1161/ATVBAHA.114.304549.
7. Crooke RM, Graham MJ. Therapeutic potential of antisense oligonucleotides for the management of dyslipidemia. *Clin. Lipidol.* 2011;6(6):675–92. doi:10.2217/clp.11.59.
8. Raal FJ, Braamskamp MJ, Selvey SL, et al. Pediatric experience with mipomersen as adjunctive therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2016;10:860–69. doi:10.1016/j.jacl.2016.02.018.
9. Santos RD, Duell PB, East C, et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J.* 2015;36(9):566–75. doi: 10.1093/eurheartj/ehs549.
10. Santos RD, Raal FJ, Donovan JM, Cromwell WC. Mipomersen preferentially reduces small low-density lipoprotein particle number in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2015;9(2):201–9. doi:10.1016/j.jacl.2014.12.008.
11. Duell PB, Santos RD, Kirwan BA, et al. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2016;10(4):1011–21. doi:10.1016/j.jacl.2016.04.013.
12. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J. Lipid. Res.* 2007;48:763–7.
13. Gupta N, Fisker N, Asselin MC, et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2010; 5(5):E10682. doi:10.1371/journal.pone.0010682.
14. Lindholm MW, Elmén J, Fisker N, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol Ther.* 2012; 20(2):376–81. doi:10.1038/mt.2011.260.
15. van Poelgeest EP, Hodges MR, Moerland M, et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(6):1350–61. doi:10.1111/bcp.12738.
16. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(33):11915–20. doi:10.1073/pnas.0805434105.
17. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet.* 2014;383:60–8. doi:10.1016/S0140-6736(13)61914-5.
18. Nair JK, Willoughby JL, Chan A, et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J Am Chem Soc.* 2014;136:16958–61. doi:10.1021/ja505986a.
19. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. *N Eng J Med.* 2017;376(1):41–51. doi:10.1056/NEJMoa1609243.
20. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430–40. doi:10.1056/NEJMoa1615758.
21. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Int Med* 2013;273:6–30. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x.
22. Thanassoulis G. Lipoprotein(a) in calcific aortic valve disease: from genomics to novel drug target for aortic stenosis. *J Lipid Res* 2016; 57: 917–24. doi:10.1194/jlr.R051870.
23. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives



- on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019.
24. Merki E, Graham MJ, Mullick AE, et al. Antisense oligonucleotide directed to human apolipoprotein B-100 reduces lipoprotein(a) levels and oxidized phospholipids on human apolipoprotein B-100 particles in lipoprotein(a) transgenic mice. *Circulation*. 2008;118:743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.786822.
25. Merki E, Graham MJ, Taleb A, et al. Antisense oligonucleotide lowers plasma levels of apolipoprotein(a) and lipoprotein(a) in transgenic mice. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(15):1611-21. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.052.
26. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet*. 2015;10;386(10002):1472-83. doi:10.1016/S0140-6736(15)61252-1.
27. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet*. 2016;388:2239-53. doi:10.1016/S0140-6736(16)31009-1.
28. Ooi EMM, Barrett HR, Chan DC, et al. Apolipoprotein CIII: understanding an emerging risk factor. *Clin. Sci*. 2008;114:611-24. doi:10.1042/CS20070308.
29. Olivieri O, Martinelli N, Girelli G, et al. Apolipoprotein CIII predicts cardiovascular mortality in severe coronary artery disease and is associated with an enhanced thrombin generation. *J. Thromb. Haemost*. 2010;8:463-71. doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03720.x.
30. Holmberg R, Refai E, Hoog A, et al. Lowering apolipoprotein CIII delays onset of type 1 diabetes. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2011;108(26):10685-9. doi:10.1073/pnas.1019553108.
31. Graham MJ, Lee RG, Bell TA III, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ. Res*. 2013;112:1479-90. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.300367.
32. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:2200-6. doi:10.1056/NEJMoa1400284.
33. Gaudet D, Alexander VJ, Baker BF, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein C-III in patients with hypertriglyceridemia. *N. Engl. J. Med*. 2015;373:438-47. doi:10.1056/NEJMoa1400283.
34. Yamamoto T, Wada F, Harada-Shiba M. Development of Antisense Drugs for Dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(9):1011-25. doi:10.5551/jat.RV16001.
35. Arca M, Hsieh A, Soran H, et al. The effect of volanesorsen treatment on the burden associated with familial chylomicronemia syndrome: the results of the ReFOCUS Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018. doi: 10.1080/14779072.2018.1487290.
36. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA, et al Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. *N Engl J Med*. 2017;377(3):222-32. doi:10.1056/NEJMoa1701329.
37. Su X, Peng DQ. New insights into ANGPTL3 in controlling lipoprotein metabolism and risk of cardiovascular diseases. *Lipids Health Dis*. 2018;17(1):12. doi:10.1186/s12944-018-0659.
38. Raal FJ, Santos RD Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, doubleblind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2010;375: 998-1006. doi:10.1016/S0140-6736(10)60284-X
39. Visser ME, Kastelein JJ, Stroes ES. Apolipoprotein B synthesis inhibition: results from clinical trials. *Curr. Opin. Lipidol*. 2010;21(4):319-23. doi:10.1097/MOL.0b013e32833af4c1.
40. Vickers TA, Lima WF, Nichols JG, et al. Reduced levels of Ago2 expression result in increased siRNA competition in mammalian cells. *Nucleic Acids Res*. 2007;35:6598-610.
41. Aagaard L, Rossi JJ. RNAi therapeutics: principles, prospects and challenges. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(2-3):75-86.
42. Garber K. Alnylam terminates revusiran program, stock plunges. *Nat Biotechnol*. 2016;34(12):1213-4. doi:10.1038/nbt1216-1213.
43. Nordestgaard BG, Nicholls SJ, Langsted A, et al. Advances in lipid-lowering therapy through gene-silencing technologies. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(5):261-72. doi:10.1038/nrcardio.2018.3.
44. Ecker D., Jones S., Levine H. The therapeutic monoclonal antibody market. *MAbs* 2015;7:9-14. doi:10.4161/19420862.2015.989042.
45. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(22):2373-84. doi:10.1001/jama.2016.16951.
46. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab in Treatment of Hypercholesterolemia: Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):598-607. doi:10.1001/jamacardio.2017.0747.
47. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
48. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolucumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390(10106):1962-71. doi:10.1016/S0140-6736(17)32290-0.
49. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolucumab in patients with and without diabetes and the effect of evolucumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-50. doi:10.1016/S2213-8587(17)30313-3.
50. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137(4):338-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
51. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolucumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol*. 2017;40(2):59-65. doi:10.1002/clc.22678.
52. Robinson J, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017;69(5):471-82. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.037.
53. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumb, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168(5):682-9. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.028.
54. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016;37(48):3588-95. doi:10.1093/eurheartj/ehw388.
55. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(3):211-21. doi:10.1056/NEJMoa1612790.
56. Saonere J. Antisense therapy, a magic bullet for the treatment of various diseases: Present and future prospects. *Journal of Medical Genetics and Genomics*. 2011;3(5):77-83.



- ◆ Продолжительность жизни сокращается почти на 10 лет при наличии сердечно-сосудистого заболевания<sup>1</sup>
- ◆ Риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти достигает 15% у пациентов со стабильной ИБС\* несмотря на современную терапию<sup>\*\*2</sup>

## Как улучшить прогноз пациентов со стабильной ИБС?

**Вот уже 120 лет,**  
базируясь на инновациях, БАЙЕР неустанно  
стремится улучшать результаты терапии  
пациентов в разных терапевтических областях.

\* Через 3 года после ОКС

\*\* Антитромбоцитарная терапия, гиполипидемическая терапия, контроль АД

**Список литературы:**

1. Peeters A et al. Eur Heart J 2002;23:458–466;

2. O'Donoghue et al. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2014.11061;

**86 конгресс****Европейского общества атеросклероза**

С 5 по 8 мая 2018г в городе Лиссабон, Португалия, прошёл 86 конгресс Европейского общества атеросклероза. Из наиболее важных докладов стоит отметить обсуждение недавно опубликованного консенсуса, посвящённого безопасности терапии статинами, где рассмотрены такие побочные эффекты, как возникновение сахарного диабета 2 типа, когнитивных нарушений, геморрагического инсульта, нарушений почечной и печеночной функций, катаракты. Ведущий автор консенсуса John Chapman (Париж, Франция) заверил в безопасности и низком риске развития побочных явлений, связанных с терапией статинами. Согласно двум рандомизированным контролируемым клиническим исследованиям, приём статинов ассоциировался с 1 случаем развития сахарного диабета на 1000 пациентов в год, при этом с предотвращением 5 сердечно-сосудистых событий. Кроме того, было отмечено, что в большинстве исследований диагноз сахарного диабета был установлен на основании бессимптомного повышения уровня гликированного гемоглобина более 6,5%, также более высокий риск имели пациенты, имеющие симптомы предиабета. Лечение статинами не оказывает отрицательного влияния на когнитивную функцию. Результаты исследований с использованием метода Менделевской рандомизации подтверждают вывод о том, что низкие уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), обусловленные вариантами пропротеиновой конвертазы субтилизин/кексина 9 типа (PCSK9) и гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, имитирующими действие ингибиторов PCSK9 и статинов, не оказывают влияния на риск возникновения болезни Альцгеймера, деменции и болезни Паркинсона. При очень низких значениях ХС ЛНП, на фоне терапии ингибиторами класса PCSK9 не было зарегистрировано неблагоприятного воздействия на когнитивную функцию. Терапия статинами не ассоциировалась с клинически значимым снижением функции почек. При этом может быть оправданным снижение дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, получающих высокие дозы статинов. Вместе с тем не исключается нефропротективный эффект статинов, однако необходимы дальнейшие исследования. Небольшое бессимптомное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) не имеет клинического значения. У пациентов с умеренным повышением АЛТ и жировой болезнью печени терапия статинами не ухудшает течения заболевания. В свою очередь, клинически значимое поражение печени встречается крайне редко. На основании мета-анализа выявлено увеличение риска возникновения геморрагического инсульта на 14% на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП на фоне статинов. В докладе отмечено, что полученные дан-

ные обусловлены результатами исследования SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в которое были включены пациенты, ранее перенёвшие инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты исследования выявили снижение риска возникновения ишемического инсульта в группе аторвастатина по сравнению с плацебо, а также и более частое развитие геморрагического инсульта. “Врачи не должны назначать статины всем пациентам, я против этого, но они полезны для определенной категории больных, и я думаю, что нет никаких сомнений в том, что преимущество в значительной степени превышает риск, который все же есть, но мал” — отметил профессор Francois Mach из города Женевы, Швейцария.

Michelle O'Donoghue (Бостон, США) представила данные дополнительного анализа исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). Как сообщалось ранее, эволокумаб снижал концентрацию липопротеида(а) (Лп(а)) на 26,9% на 48 неделе лечения. Новые данные показали, что при стратификации пациентов на квартили по уровню Лп(а), у лиц, имеющих наиболее высокий уровень Лп(а), продемонстрировано более существенное его снижение на фоне лечения эволокумабом. У пациентов с исходно более высокой концентрацией Лп(а) частота возникновения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) была значительно ниже в группе эволокумаба по сравнению с плацебо: 8,17% против 10,97% (относительный риск (ОР) составил 0,76 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,66 до 0,86). В дополнение у пациентов, достигших уровня Лп(а) и ХС ЛНП ниже медианного, отмечался минимальный риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений за весь период лечения (6,57% против 9,43%;  $p < 0,001$ ).

Профессором Guy De Backer (Гент, Бельгия) были представлены данные исследования EUROASPIRE V (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). В исследовании участвовали 27 стран, из 16208 включённых был опрошен 8261 пациент, перенёвшие коронарное шунтирование или чрескожное коронарное вмешательство или острый коронарный синдром. Среднее время между госпитализацией и проведением опроса составило 1,1 года. Результаты показали, что в целом у 71% пациентов уровень ХС ЛНП был выше целевого 1,8 ммоль/л. Наиболее высокие показатели ХС ЛНП отмечены в Казахстане, только у 10% пациентов уровень ХС ЛНП был меньше 1,8 ммоль/л. Высокоинтенсивная или комбинированная гиполипидемическая терапия, включая ингибиторы PCSK9, была назначена в целом 60% больных. Из них только 36% имели уровень ХС

ЛНП менее 1,8 ммоль/л, у 26% уровень ХС ЛНП находился в пределах от 1,8 до 2,5 ммоль/л и 26% пациентов имели ХС ЛНП более 2,5 ммоль/л. Таким образом, спустя один год после госпитализации по поводу острого коронарного синдрома или операции реваскуляризации миокарда большинство пациентов не достигают целевых значений ХС ЛНП, несмотря на приём гиполипидемической терапии.

Новые данные исследования ORION-1, посвящённого применению нового инъекционного лекарственного препарата инклизиран, механизм действия которого связан с новым методом ингибирования синтеза PCSK9 — интерференцией РНК, продемонстрировали устойчивое снижение ХС ЛНП, а также других атерогенных липопротеидов. В исследовании были включены пациенты высокого сердечно-сосудистого риска с повышенным ХС ЛНП. Результаты показали, что в группе пациентов, которым было выполнено 2 инъекции препарата по 300 мг, отмечено снижение концентрации холестерина не связанного с липопротеидами высокой плотности (ХС-не ЛВП) и апобелка В на 46% и 41%, соответственно, и в группе пациентов, которым была выполнена одна инъекция препарата в дозе 200 мг, на 25% и 23%, соответственно. Следует отметить удобство схемы дозирования препарата, которое предполагает двукратное введение в течение первых 90 дней, и после каждые 6 месяцев. Дальнейшее изучение препарата и его влияние на исходы будет проведено в исследовании ORION 4, в которое планируется включить 15000 больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), периферическим атеросклерозом и предшествующим ишемическим инсультом, период наблюдения составит от 4 до 5 лет. Потенциальная стоимость пока не известна, однако предполагается, что цена препарата составит около трети от годичной стоимости ингибиторов PCSK9.

Несмотря на то, что имеются убедительные доказательства связи Лп(а) с развитием ИБС, до сих пор остаётся не ясным, до какого уровня необходимо снизить Лп(а), чтобы достичь значимого снижения сердечно-сосудистого риска. Для рассмотрения этого вопроса был проведен мета-анализ пяти исследований с использованием Менделевской рандомизации, включивший 48333 лиц, из которых у 20793 человек была диагностирована ИБС. На основании 43 генетических вариантов *LPA* — гена, кодирующего синтез Лп(а) и определяющего его концентрацию в крови была определена степень его влияния на развитие ИБС. Проведенный анализ показал, что риск развития ИБС прямо пропорционален изменению концентрации Лп(а) и на каждые 10 мг/дл снижения Лп(а) риск развития ИБС снижается на 5,8% (95% ДИ от 4,9% до 6,7%). Это говорит о том, что снижение концентрации Лп(а) на 100 мг/дл и ХС ЛНП на 1 ммоль/л оказывает сопоставимое влияние на риск развития ИБС.

Таким образом, при планировании исследований с применением препаратов, снижающих концентрацию Лп(а), необходимо учитывать, что критерием включения должен являться уровень Лп(а) не менее 100 мг/дл. В заключение представивший доклад профессор Brian Ference (директор по исследованиям в области трансляционной терапии, Кембриджский университет, Великобритания) отметил, что повышенная концентрация Лп(а) генетически детерминирована и предполагается, что люди с очень высоким уровнем Лп(а) (более 200 мг/дл), будут иметь стойкий риск развития ИБС на протяжении всей жизни, равным образом, как и пациенты с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (геСГХС). В настоящее время распространенность геСГХС составляет 1:220-250 в североамериканских популяциях. Распространенность очень высокого уровня Лп(а) примерно в два раза выше. Данные настоящего исследования призывают к необходимости выявления и лечения пациентов с очень высоким уровнем Лп(а).

#### **XVIII международный симпозиум по атеросклерозу**

С 9 по 12 июня 2018г в городе Торонто, Канада, проводился XVIII международный симпозиум по атеросклерозу с участием ведущих мировых кардиологов и специалистов в этой области, таких как Eugene Braunwald, Salim Yusuf, Peter Libby, Paul Ridker, Henry Ginsberg Alberico Catapano, Brent Chapman и др. На симпозиуме были представлены результаты дополнительного анализа исследования ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) с участием 18924 пациентов старше 40 лет с инфарктом миокарда (ИМ) или нестабильной стенокардией в анамнезе, и ХС ЛНП  $\geq 1,8$  ммоль/л на фоне максимально переносимой дозы аторвастатина или розувастатина, показана связь уровня Лп(а) с сердечно-сосудистыми осложнениями (смерть от ИБС, нефатальный ИМ, нефатальный или фатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия). Частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с Лп(а)  $\geq 59,6$  мг/дл составила 12,2%, тогда как у пациентов с Лп(а)  $< 6,7$  мг/дл — 9,3% (ОР 1,37 при 95% ДИ от 1,21 до 1,55) в течение медианы наблюдения 2,8 лет. Уровень Лп(а)  $\geq 59,6$  мг/дл был связан также с нефатальным ИМ (ОР 1,39 при 95 % ДИ от 1,20 до 1,62) и со смертью от ишемической болезни сердца (ОР 1,43 при 95 % ДИ от 1,09 до 1,88). Уровень Лп(а) не был ассоциирован с возникновением ишемического инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертностью. Снижение уровня Лп(а) (медиана -5 мг/дл) на фоне терапии алирокумабом привело к уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений на 17-21 % и нефатального ИМ на 20-21 %, но не частоты инсульта и смерти от всех причин.



Представлены результаты 3-й фазы исследования эффективности присоединения бемпедоевой кислоты к эзетимибу у пациентов с высоким уровнем ХС ЛНП. В исследование было включено 269 пациентов с ХС ЛНП >100 мг/дл с непереносимостью статинов или способных получать его низкую дозу. Пациенты были рандомизированы в две группы: 181 пациент получал эзетимиб 10 мг и бемпедоевую кислоту 180 мг, а 88 пациентов — эзетимиб 10 мг и плацебо. Через 12 недель лечения бемпедоевая кислота снизила уровень ХС ЛНП в среднем на 32 мг/дл (23,5%), тогда как в группе плацебо ХС ЛНП повысился на 4 мг/дл ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в группе бемпедоевой кислоты снизились уровень общего холестерина на 15,1%, ХС не-ЛВП — на 18,4%, апобелка В — на 14,6%, высокочувствительного С-реактивного белка — на 32,5%. Также бемпедоевая кислота показала свою безопасность и хорошую переносимость. Таким образом, бемпедоевая кислота может быть присоединена к эзетимибу у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний или сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в дополнительном снижении ХС ЛНП, неспособных получать средние или высокие дозы статинов.

В исследовании COMPASS (A Study of Volanesorsen in Patients With Hypertriglyceridemia) у 113 пациентов с гипертриглицеридемией (>500 мг/дл) выявлено, что терапия антисмысловым олигонуклеотидом против апобелка СIII воланесорсеном значительно снизила уровень триглицеридов на 72% по сравнению с плацебо. Кроме того, у пациентов, получавших воланесорсен, зарегистрировано меньшее число панкреатитов по сравнению с плацебо ( $p = 0,036$ ).

В целом, оба конгресса были весьма плодотворными и эффективными, позволили ознакомиться с последними достижениями в области кардиологии и лечения атеросклероза.

**XI ежегодная научно-практическая конференция Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) “Проблема атеросклероза. Перспективы 21 века”**, которая состоится в г. Новосибирске, 14 сентября 2018г. Впервые Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА) проводит свою традиционную ежегодную конференцию в г. Новосибирске. Это связано с 90-летним юбилеем выдающегося ученого в области атеросклероза и гиперлипидемий — академика Российской академии наук Юрия Петро-

вича Никитина — основателя Новосибирского Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины и, в целом, — сибирской школы известных российских ученых, специалистов в области фундаментальной и клинической кардиологии и липидологии.

Цель конференции — ознакомить врачей-терапевтов, кардиологов, липидологов, эндокринологов, специалистов клинической лабораторной диагностики — с самыми последними достижениями кардиологии и липидологии в области профилактики, диагностики и лечения атеросклероза и нарушений липидного обмена. Во время работы конференции будут проведены пленарное заседание, секционные заседания и сателлитные научные симпозиумы.

#### Темы конференции:

1. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска.
2. Семейная гиперхолестеринемия.
3. Нарушения липидного обмена и атеросклероз.
4. Биохимические аспекты нарушений липидного обмена и атеросклероза.
5. Ожирение, сахарный диабет и атеросклероз.
6. Метаболический синдром и атеросклероз.
7. Генетика и атеросклероз.
8. Клиническая лабораторная диагностика нарушений липидного обмена и атеросклероза.
9. Инструментальная диагностика атеросклероза.
10. Лечение атеросклероза и нарушений липидного обмена.
11. Эндоваскулярные и хирургические методы лечения мультифокального атеросклероза.
12. Нарушения липидного обмена у пациентов после хирургических вмешательств на сосудах.
13. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
14. Новые подходы к организации медицинской помощи пациентам с тяжелыми нарушениями липидного обмена.
15. Гиполипидемическая терапия. Настоящее и будущее.

#### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

14 сентября 2018г — с 9-00 до 18-00 час, г. Новосибирск, гостиница Domina Hotel Novosibirsk, ул. Ленина, 26.

Подробнее на официальном сайте НОА [www.noatero.ru](http://www.noatero.ru).

Материал подготовлен: Близнюк С. А., Тмоян Н. А., Ежов М. В.

## ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ОБНОВЛЕННАЯ ВЕРСИЯ 2017 ГОДА

Рабочая группа по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейской ассоциации кардио-торакальной хирургии (EACTS)

**Авторы/Члены рабочей группы:** Marco Valgimigli\* (Председатель) (Швейцария), Héctor Bueno (Испания), Robert Byrne (Германия), Jean-Philippe Collet (Франция), Francesco Costa (Италия), Anders Jeppsson<sup>1</sup> (Швеция), Peter Jüni (Швейцария), Adnan Kastrati (Германия), Philippe Kolh (Бельгия), Laura Mauri (США), Gilles Montalescot (Франция), Franz-Josef Neumann (Германия), Mate Petricevic<sup>1</sup> (Хорватия), Marco Roffi (Швейцария), Philippe Gabriel Steg (Франция), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания).

**Особый вклад:** Glenn Levine (США).

**Рецензенты:** Lina Badimon (Координатор КПП) (Испания), Pascal Vranckx (Координатор КПП) (Бельгия), Stefan Agewall (Норвегия), Felicità Andreotti (Италия), Elliott Antman (США), Emanuele Barbato (Италия), Jean-Pierre Bassand (Франция), Raffaele Bugiardini (Италия), Mustafa Cikirkicioglu<sup>1</sup> (Швейцария), Thomas Cuisset (Франция), Michele De Bonis (Италия), Victora Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Nazzareno Galiè (Италия), Martine Gilard (Франция), Christian W. Hamm (Германия), Borja Ibanez (Испания), Bernard Jung (Франция), Stefan James (Швеция), Juhani Knuuti (Финляндия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Gregory Lip (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Luc Pierard (Бельгия), Великобритания Markus Schwerzmann (Швейцария), Udo Sechtem (Германия), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa Uva<sup>1</sup> (Португалия), Eugenio Stabile (Италия), Robert F. Storey (Великобритания), Michal Tendera (Польша), Frans Van de Werf (Бельгия), Freek Verheugt (Нидерланды) и Victor Aboyans (Руководитель КПП) (Франция).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Приложения и сопутствующие документы, содержащие информацию о клинических примерах, доступны на сайте: [www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt](http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/2017-focused-update-on-dual-antiplatelet-therapy-dapt).

\*Автор, ответственный за переписку: Marco Valgimigli, Сердечно-сосудистый центр, Университетский госпиталь, Берн, Швейцария CH-3010, тел.: +41 31 632 3077, факс: +41 10 7035258, Email: marco.valgimigli@insel.ch.

Рецензенты Комитета ЕОК по клиническим рекомендациям и Национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

<sup>1</sup>Представляют Европейскую ассоциацию кардио-торакальной хирургии (EACTS)

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

**Ассоциации ESC:** Ассоциация неотложной кардиологии, Европейская ассоциация профилактической кардиологии, Европейская ассоциация чрескожных коронарных вмешательств.

**Рабочие группы ESC:** Группа по кардиоваскулярной фармакотерапии, по сердечно-сосудистой хирургии, по коронарной патофизиологии и микроциркуляции, по периферическому кровообращению, по нарушениям легочного кровообращения и функции правого желудочка, по тромбозам и клапанным заболеваниям сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки, либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Письменная заявка для получения разрешения должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки ([journals.permission@oxfordjournals.org](mailto:journals.permission@oxfordjournals.org)).

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения,

в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Настоящий документ публикуется с разрешения авторов в European Heart Journal [DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419] под эгидой ЕОК, а также в издании European Journal of Cardio-Thoracic Surgery [DOI 10.1093/ejcts/ezx334] под эгидой EACTS.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2017. Все права защищены. Публикации являются идентичными за исключением стилистических и речевых оборотов в соответствии с требованиями оформления каждого журнала. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

**Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):113–163**  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>

**Ключевые слова:** рекомендации, аспирин, клопидогрел, тикагрелор, прасугрел, двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром, аорто-коронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, стенты с лекарственным покрытием, инфаркт миокарда, тромбоз стента, кровотече-

ние, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация, стратификация риска, стенты, стабильная стенокардия, стабильная ишемическая болезнь сердца, пероральные антикоагулянты, тройная терапия, шкала DAPT, шкала PRECISE-DAPT, внесердечные хирургические вмешательства.

**Оригинальная публикация:** European Heart Journal. 2017;39(3):213-260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419.

**Адаптированный перевод на русский язык:** к.м.н. Гарькина С.В., врач-кардиолог, с.н.с. НИО Аритмологии НМИЦ им. В.А. Алмазова.

**Научное редактирование перевода** выполнено д.м.н. Эрлих А.Д., зав. отделением реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 29, врач-кардиолог, врач анестезиолог-реаниматолог высшей категории.

## 2017 ESC FOCUSED UPDATE ON DUAL ANTIPLATELET THERAPY IN CORONARY ARTERY DISEASE DEVELOPED IN COLLABORATION WITH EACTS

The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

**Russ J Cardiol. 2018;23(8):113–163**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-113-163>

**Key words:** guidelines, aspirin, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, dual antiplatelet therapy, acute coronary syndromes, coronary artery bypass grafting, coronary

artery disease, drug-eluting stents, myocardial infarction, stent thrombosis, bleeding, percutaneous coronary intervention, recommendation, revascularization, risk stratification, stents, stable angina, stable coronary artery disease, oral anticoagulant, triple therapy, DAPT score, PRECISE-DAPT score, non-cardiac surgery.

## Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	115
1. Преамбула.....	118
2. Введение.....	120
2.1. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения чрескожных коронарных вмешательств .....	120
2.2. Риск тромбоза в зависимости от типа используемых стентов .....	120
2.3. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения операции коронарного шунтирования .....	120
2.4. Краткосрочные и отдаленные результаты при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома .....	120
3. Эффективность и безопасность применения двойной антитромбоцитарной терапии. Инструменты стратификации риска .....	120
3.1. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью профилактики тромбоза стента.....	121
3.2. Двойная антитромбоцитарная терапия для профилактики спонтанного инфаркта миокарда .....	121
3.3. Двойная антитромбоцитарная терапия: влияние на уровень летальности .....	121
3.4. Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии .....	121
3.5. Инструменты оценки риска ишемических событий и кровотечений .....	121
3.6. Тип ингибитора P2Y <sub>12</sub> рецепторов и сроки начала терапии .....	123
3.7. Способы снижения частоты кровотечений во время двойной антитромбоцитарной терапии .....	126
3.8. Переход между различными схемами приема пероральных ингибиторов P2Y <sub>12</sub> рецепторов.....	130
4. Двойная антитромбоцитарная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах .....	131
4.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне стабильной ишемической болезни сердца .....	131
4.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне острого коронарного синдрома .....	136
4.3. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения .....	139
5. Двойная антитромбоцитарная терапия при кардиохирургических вмешательствах.....	140
5.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне стабильной ишемической болезни сердца .....	140
5.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне острого коронарного синдрома .....	140
5.3. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью предупреждения окклюзии шунтов .....	144
5.4. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения .....	144
6. Двойная антитромбоцитарная терапия при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома .....	144
7. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с показаниями к приему оральных антикоагулянтов.....	146
7.1. Стратификация риска и способы улучшения прогноза после проведения чрескожных коронарных вмешательств.....	146
7.2. Длительность тройной терапии.....	148
7.3. Отмена всех антитромбоцитарных препаратов .....	150
7.4. Виды антикоагулянтов.....	151
7.5. Виды стентов .....	151

8. Плановые некардиальные хирургические вмешательства у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию.....	152
9. Особенности двойной антитромбоцитарной терапии в зависимости от пола, тактика ведения в специфических популяциях пациентов .....	155
9.1. Особенности терапии в зависимости от пола пациентов .....	155
9.2. Особенности терапии при наличии сахарного диабета.....	155
9.3. Особенности терапии при наличии атеросклероза артерий нижних конечностей .....	156
9.4. Особенности терапии после сложных чрескожных коронарных вмешательств .....	156
9.5. Принятие решения относительно двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших тромбоз стентов .....	159
9.6. Тактика при развитии кровотечений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии .....	159
10. Ключевые положения.....	160
11. Руководство к действию: принципы, основанные на доказательствах .....	161
12. Веб-приложение и сопутствующие документы с клиническими примерами .....	163
13. Приложение .....	163
14. Список литературы .....	163

## Сокращения и условные обозначения

АВК — антагонисты витамина К  
 АДФ — аденозин 5'-дифосфат  
 АКШ — аортокоронарное шунтирование  
 АСК — ацетилсалициловая кислота  
 БЛП — баллон с лекарственным покрытием  
 БРС — биорезорбируемый стент  
 ГМС — голометаллический стент (стент без лекарственного покрытия)  
 ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия  
 ДИ — доверительный интервал  
 EACTS — Европейская Ассоциация кардио-торакальных хирургов  
 ЕОК — Европейское Общество Кардиологов  
 ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей  
 ИБС — ишемическая болезнь сердца  
 ИМ — инфаркт миокарда  
 ИМбпST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST  
 ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST  
 ИПП — ингибиторы протонной помпы  
 КПП — комитет по разработке практических рекомендаций  
 мес. — месяц  
 мин — минута  
 МНО — международное нормализованное отношение  
 НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К  
 ОАК — оральные антикоагулянты  
 ОКС — острый коронарный синдром  
 ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST  
 ОР — отношение рисков  
 ОШ — отношение шансов  
 РКИ — рандомизированные контролируемые исследования  
 СД — сахарный диабет  
 СЛП — стент с лекарственным покрытием  
 ТИА — транзиторная ишемическая атака  
 ФП — фибрилляция предсердий  
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство  
 ACC/AHA — American College of Cardiology/  
 American Heart Association  
 CrCl — клиренс креатинина  
 СУР — цитохром P450  
 FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США  
 Нб — гемоглобин  
 MACE — крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события  
 NNT — число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного события

ABC — Age, Biomarkers (GDF-15, cTnT-hs, and haemoglobin), and Clinical history (previous bleeding). Возраст, Биомаркеры (GDF-15, cTnT-hs и гемоглобин), Клинический анамнез (предшествующее кровотечение)  
 ACCOAST — A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention Or as Pretreatment At the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Сравнение терапии Прасугрелом во время чрескожного коронарного вмешательства и предварительного назначения препарата при установке диагноза инфаркта миокарда без подъема сегмента ST  
 ANTARCTIC — Platelet Function Monitoring to Adjust Antiplatelet Therapy in Elderly Patients Stented for an Acute Coronary Syndrome. Мониторинг функции тромбоцитов для коррекции антитромбоцитарной терапии у пожилых пациентов, перенесших стентирование на фоне острого коронарного синдрома  
 ARCTIC-Interruption — Assessment by a Double Randomisation of a Conventional Antiplatelet Strategy Versus a Monitoring-Guided Strategy for Drug-Eluting Stent Implantation and, of Treatment Interruption Versus Continuation 1 Year After Stenting-Interruption. Сравнение традиционной тактики антитромбоцитарной терапии и стратегии непрерывного мониторинга при имплантации стентов с лекарственным покрытием (метод двойной рандомизации) и оценка тактики отмены терапии по сравнению с пролонгированным приемом препаратов до 1 года после проведения коронарного стентирования  
 ART — Arterial Revascularisation Trial. Исследование артериальной реваскуляризации  
 ATACAS — Aspirin and Tranexamic Acid for Coronary Artery Surgery. Назначение аспирина и транексамовой кислоты при хирургических вмешательствах на коронарных артериях  
 ATLANTIC — Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST Elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery. Назначение тикагрелора в условиях рентгенооперационной или на этапе скорой помощи при диагностировании ИМ с подъемом сегмента ST с целью восстановления коронарного кровотока  
 BARC — Bleeding Academic Research Consortium. Соглашение Академии исследователей по проблеме кровотечений  
 CHADS<sub>2</sub> — (Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий) количество баллов: Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст 65-74 года (1 балл), Сахарный диабет (1 балл), Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла)



CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — (Шкала оценки риска тромбэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий) количество баллов: Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст ≥75 лет (2 балла), Сахарный диабет (1 балл), Перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), Сосудистые заболевания (1 балл), Возраст 65–74 года (1 балл), Женский пол (1 балл)

CHARISMA — Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance. Клопидогрел у пациентов высокого риска атеротромбоза с целью стабилизации, лечения и предотвращения ишемии

COGENT — Clopidogrel and the Optimization of Gastrointestinal Events Trial. Управление риском гастроинтестинальных кровотечений на фоне приема клопидогрела

CORONARY — CABG Off or On Pump Revascularization Study. Сравнение стратегий коронарного шунтирования в условиях и без искусственного кровообращения

CREDO — Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Клопидогрел в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при длительном наблюдении

CRUSADE — Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines. Может ли быстрая стратификация риска у пациентов с нестабильной стенокардией снизить частоту неблагоприятных исходов на основании рекомендаций

CURE — Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events. Клопидогрел для профилактики рецидивов нестабильной стенокардии

EXAMINATION — Clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial InfARction. Клиническая оценка применения стента Xience-V при остром инфаркте миокарда

EXCELLENT — Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting. Сравнение эффективности стентов Xience/Promus и Cypher по снижению частоты развития осложнений, связанных с нарушением проходимости стентированной коронарной артерии

GUSTO — Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries. Глобальное применение стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий

HAS-BLED — Шкала для оценки риска кровотечений в течение 1 года у пациентов с ФП. Баллы: артериальная гипертензия (АД >160 мм рт.ст.) — 1 балл, нарушение функции почек (креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л) — 1 балл, нарушение функции печени (повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы >3 раза от верхней границы нормы) — 1 балл, инсульт в анамнезе — 1 балл, кровотечения (со снижением Hb >2 г/л) — 1 балл, неустойчивое МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) — 1 балл, пожилой возраст (>65 лет) — 1 балл, лекарственные препараты (совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагреганты, НПВП) — 1 балл, алкоголь (>8 стаканов в неделю) — 1 балл

I-LOVE-IT — Evaluate Safety and Effectiveness of the Tivoli DES and the Firebird DES for Treatment of Coronary Revascularization. Оценка безопасности и эффективности стентов с лекарственным покрытием Tivoli и Firebird при коронарной реваскуляризации

ISAR — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen. Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании

ISAR-SAFE — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Safety and Efficacy of 6 Months Dual Antiplatelet Therapy After Drug-Eluting Stenting. Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: безопасность и эффективность 6-месячной двойной дезагрегантной терапии при имплантации стента с лекарственным покрытием

ISAR-TRIPLE — Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen—Testing of a 6-Week Versus a 6-Month Clopidogrel Treatment Regimen in Patients With Concomitant Aspirin and Oral Anticoagulant Therapy Following Drug-Eluting Stenting. Режимы

антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: 6-недельный против 6-месячного приёма клопидогрела у пациентов при имплантации стента с лекарственным покрытием на фоне приема аспирина и оральных антикоагулянтов

ITALIC — Is There a Life for DES After Discontinuation of Clopidogrel. Стенты с лекарственным покрытием после прекращения приема клопидогрела

IVUS XPL — Impact of Intravascular Ultrasound Guidance on Outcomes of XIENCE PRIME Stents in Long Lesions. Влияние результатов применения внутрисосудистого ультразвука при имплантации стентов XIENCE PRIME на прогноз при протяженных поражениях коронарных артерий

LATE — Late coronary Arterial Thrombotic Events. Поздние тромбозы коронарных стентов

LEADERS-FREE — Prospective randomized comparison of the BioFreedom biolimus A9 drug-coated stent versus the gazelle bare-metal stent in patients at high bleeding risk. Проспективное рандомизированное сравнение стента BioFreedom с лекарственным покрытием Биолимус А9 и стента без покрытия GAZELLE у пациентов с высоким риском кровотечений

MATRIX — Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by TRansradial Access Site and Systemic Implementation of angioX. Минимизация неблагоприятных геморрагических событий с помощью трансрадиального доступа и системного внедрения в практику препарата Ангиокс

NCDR — National Cardiovascular Data Registry. Национальный сердечно-сосудистый регистр

NORSTENT — NORwegian coronary STENT trial. Норвежское исследование по коронарным стентам

OPTIMIZE — Optimized Duration of Clopidogrel Therapy Following Treatment With the Zotarolimus-Eluting Stent in Real-World Clinical Practice. Оптимальная продолжительность приема клопидогрела после имплантации стента с покрытием Зотаролимус в реальной клинической практике

PARIS — Patterns of Nonadherence to Antiplatelet Regimens in Stented Patients. Причины несоблюдения назначений антитромбоцитарной терапии у пациентов после коронарного стентирования

PEGASUS-TIMI 54 — Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin—Thrombolysis in Myocardial Infarction 54. Профилактика сердечно-сосудистых событий при приеме Тикагрелора в сравнении с плацебо у пациентов на фоне терапии Аспирином с инфарктом миокарда в анамнезе

PIONEER AF-PCI — Rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention. Терапия Ривароксабаном и индивидуально подобранными пероральными антагонистами витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе

PLATO — PLATelet inhibition and patient Outcomes. Влияние ингибирования функции тромбоцитов на клинический исход у пациентов

PRECISE-DAPT — PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsequent Dual Anti Platelet Therapy. Прогнозирование риска кровотечений у пациентов с имплантированным стентом и двойной дезагрегантной терапией

PRODIGY — PROlonging Dual antiplatelet treatment after Grading stent-induced intimal hYperplasia study. Продление двойной дезагрегантной терапии у пациентов после оценки стент-индуцированной гиперплазии интимы

PROTECT — Patient-Related Outcomes With Endeavor vs Cypher Stenting. Факторы, ассоциированные с пациентом, и их влияние на клинический исход после имплантации стентов Endeavor и CYPHER

REDUAL-PCI — Evaluation of Dual Therapy With Dabigatran vs. Triple Therapy With Warfarin in Patients With AFib That Undergo a PCI With Stenting. Сравнение двойной терапии с включением Дабигатрана

и тройной терапии с включением Варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших в анамнезе чрескожные коронарные вмешательства с имплантацией стентов  
 RESET — Real Safety and Efficacy of 3-Month Dual Antiplatelet Therapy Following Endeavor Zotarolimus-Eluting Stent Implantation. Безопасность и эффективность 3-месячной двойной дезагрегантной терапии после имплантации стента Endeavor с лекарственным покрытием Зотаролимус  
 ROOBY — Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass trial. Сравнение эффективности стратегий коронарного шунтирования в условиях и без искусственного кровообращения  
 SECURITY — Second Generation Drug-Eluting Stent Implantation Followed by Six-Versus Twelve-Month Dual Antiplatelet Therapy. Сравнение эффектов применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии в течение 6 и 12 месяцев после имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения  
 STREAM — STrategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction. Стратегия ранней реперфузии при инфаркте миокарда  
 SYNTAX — Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention With Taxus and Cardiac Surgery. Совместное использование стратегии чрескожного коронарного вмешательства с имплантацией стентов TAXUS и сердечно-сосудистой хирургии  
 TIMI — Thrombolysis In Myocardial Infarction. Тромболизис при инфаркте миокарда  
 TL-PAS — Taxus Liberté Post Approval Study. Пострегистрационное исследование стента Taxus Liberté  
 TRA 2°P-TIMI 50 — Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events. Вторичная

профилактика ишемических событий на фоне прием антагонистов рецептора к тромбину  
 TRACER — Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome. Антагонисты рецептора к тромбину для снижения частоты клинических событий при остром коронарном синдроме  
 TRILOGY ACS — Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes. Оптимальная стратегия направленной дезагрегантной терапии при лечении острого коронарного синдрома  
 TRITON-TIMI — Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction. Улучшение прогноза пациентов с инфарктом миокарда и тромболизисом в анамнезе при помощи достижения оптимального ингибирования функции тромбоцитов на фоне назначения прасугрела  
 TROPICAL-ACS — Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes Trial. Эффективность длительной дезагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом  
 WOEST — What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with OAC and coronary StenTing. Оптимальная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия у пациентов, получающих оральные антикоагулянты и подвергающихся коронарному стентированию  
 ZEUS — Zotarolimus-eluting Endeavor sprint stent in Uncertain DES Candidates. Имплантация расширяющихся стентов Endeavor с покрытием Зотаролимус у пациентов с неопределенными показаниями к установке стентов с лекарственным покрытием

## 1. Преамбула

Настоящие Рекомендации и обновления разработаны под эгидой Комитета по разработке практических рекомендаций (КПР) Европейского общества кардиологов. В данном документе представлено обобщение и систематический анализ всех имеющихся доказательных данных по определенной проблематике, актуальных на момент их составления. Рекомендации служат вспомогательным инструментом для медицинских работников при выборе наилучшей стратегии ведения каждого конкретного пациента и способствуют принятию решений в рутинной клинической практике. Однако только лечащий врач может принять окончательное решение по ведению каждого конкретного пациента после надлежащей консультации с самим пациентом и его близкими.

В течение последних лет было выпущено большое количество рекомендаций и обновлений различными профессиональными сообществами, в том числе Европейским Обществом Кардиологов совместно с Европейской Ассоциацией кардио-торакальных хирургов. В связи с важным значением рекомендаций для клинической практики были разработаны критерии качества таких документов, которые призваны обеспечить более ясное и последовательное изложение содержания с целью достижения максимальной четкости процесса принятия решений. Требования к составлению и публикации рекомендаций ЕОК представлены на официальном сайте Общества (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК регулярно обновляются и отражают официальную позицию Общества по рассматриваемому вопросу. В Рабо-

чую группу по составлению настоящих рекомендаций были включены эксперты ЕОК и EACTS, которые являются специалистами в оказании медицинской помощи пациентам с рассматриваемой патологией.

Приглашенные эксперты провели тщательный обзор опубликованной литературы по ведению пациентов с рассматриваемыми заболеваниями (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) в соответствии с требованиями Комитета по составлению рекомендаций ЕОК и EACTS. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов, включая оценку соотношения риск-польза. Уровень доказательности и класс рекомендаций по отдельным методам лечения определяли в соответствии с заранее установленными критериями (табл. 1 и 2).

Все эксперты, участвовавшие в составлении или рецензировании настоящих рекомендаций, предоставили полную информацию о наличии взаимоотношений и контактов, которые могли служить реальным или потенциальным источником конфликта интересов. Эти сведения были объединены в один документ, который размещен на сайте Общества (<http://www.escardio.org/guidelines>). Эксперты были обязаны сообщать ЕОК о любом изменении информации относительно конфликта интересов. Финансовая поддержка Рабочей группы по составлению рекомендаций осуществлялась за счет средств ЕОК, без привлечения коммерческих организаций.

Комитет по составлению рекомендаций контролирует и координирует подготовку новых рекомендаций и их обновлений рабочими группами, группами экспертов и согласительными комиссиями, а также утверждает текст рекомендаций. Все реко-

Таблица 1

### Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики <b>полезен и эффективен</b> .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения <b>о пользе/эффективности</b> данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие <b>о пользе/эффективности</b> .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают <b>пользу/эффективность</b> данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики <b>не полезен/не эффективен</b> , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

### Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

мендации ЕОК проходят тщательную проверку, которая осуществляется силами КСР и независимых экспертов, в том числе из EACTS. После внесения всех необходимых поправок рекомендации утверждаются экспертами Рабочей группы. Окончательная версия документа утверждается КСР для публикации в журнале *European Heart Journal* и *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. При составлении рекомендаций учитываются все научные и клинические данные, а также результаты исследований, доступные на момент составления рекомендаций.

Процесс разработки данной обновленной версии рекомендаций ЕОК совместно с EACTS включает не только анализ и объединение последних доказательных данных по определенной тематике, но также создание образовательных ресурсов и программ по внедрению рекомендаций. С этой целью были созданы карманная версия рекомендаций, краткая презентация, брошюры с основными тезисами, карточки с краткой информацией для представителей других специальностей, а также электронная версия рекомендаций для мультимедийных приложений (для смартфонов и других устройств). Однако эти версии рекомендаций являются сокращенными, и при необходимости следует обращаться к полной версии рекомендаций, которая размещена в свободном доступе

на официальном сайте Общества, а также в онлайн-версии Европейского Кардиологического Журнала. Национальные ассоциации-партнеры ЕОК могут распространять, переводить и способствовать практическому использованию всех рекомендованных положений, опубликованных Обществом. Большое значение имеют программы по внедрению рекомендаций в клиническую практику, поскольку соблюдение указанных алгоритмов и принципов положительно сказывается на исходе лечения.

Для оценки степени следования рекомендациям на практике необходимы обзоры и регистры, которые позволят обеспечить обратную связь между клиническими исследованиями и процессами составления рекомендаций, распространением и внедрением их в клиническую практику.

В своей практической деятельности специалистам в области здравоохранения следует обращаться к рекомендациям ЕОК и настоящей обновленной версии, разработанной совместно с EACTS, как к вспомогательной информации для решения клинических задач, а также для определения и реализации стратегий профилактики, диагностики и лечения конкретного заболевания. Однако рекомендации ЕОК ни в коей мере не отменяют личную ответственность специалистов по принятию точных и надлежа-

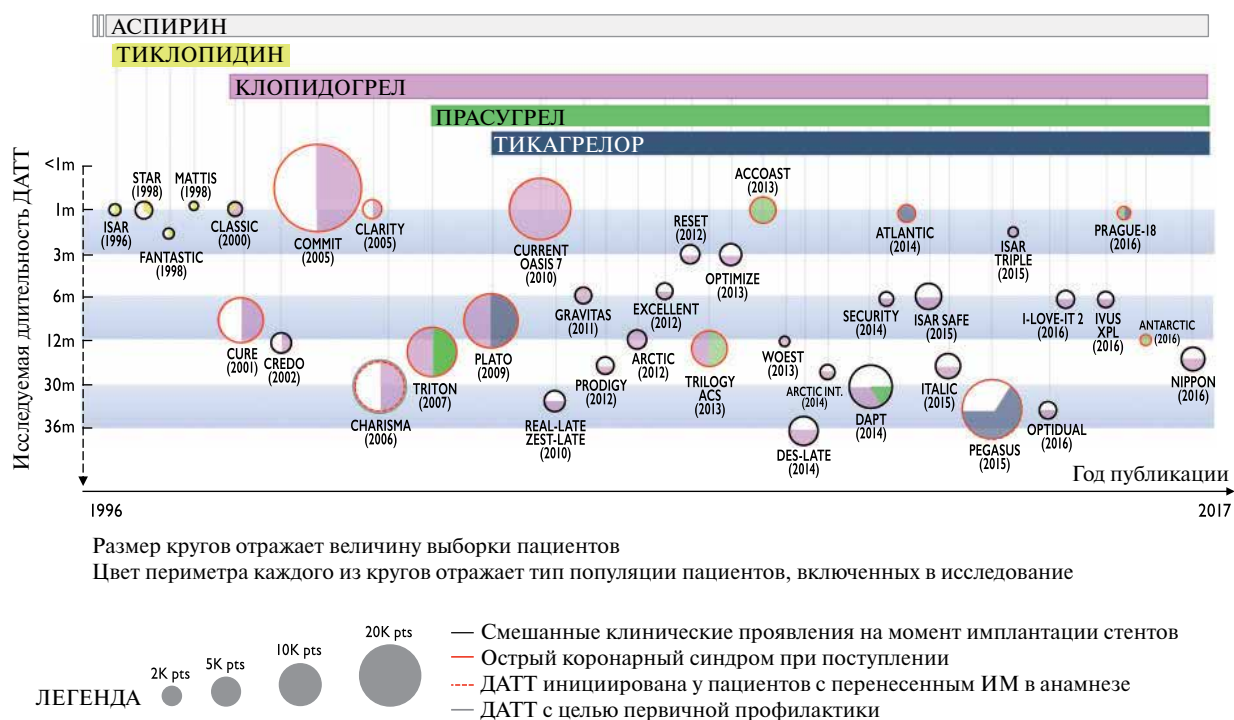


Рис. 1. История применения ДАТТ у пациентов с ИБС.

**Примечание:** цвет заливки каждого из кругов отражает тип исследуемого антиагрегантного препарата, включенного в исследование. Сравнительные исследования, оценивающие режимы терапии одинаковой длительности, но с применением разных антиагрегантов, находятся на одной вертикальной линии, в то время как горизонтальные линии отражают исследования, сравнивающие различную продолжительность лечения. Исследования, оценивающие различные схемы или режимы терапии, но не длительность лечения (например, предварительное назначение препарата в ACCOAST, индивидуализированная терапия в GRAVITAS, назначение двойной дозы клопидогрела в CURRENT OASIS 7 и т.д.), на рисунке выделены однотонным цветом, отражающим тип препарата — ингибитора P2Y<sub>12</sub>, который назначался дополнительно к аспирину.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антиагрегантная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.



щих решений с учетом характера заболевания у каждого конкретного пациента и после консультации с самим пациентом и его близкими, если это целесообразно и необходимо. Также любой врач несет ответственность за проверку требований и нормативных документов по лекарственным препаратам и медицинским изделиям в момент их применения.

## 2. Введение

Ежегодно увеличивается количество пациентов, которые имеют показания к назначению двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ), включающей комбинацию аспирина и перорального ингибитора  $P2Y_{12}$  рецепторов тромбоцитов к аденозин 5'-дифосфату (АДФ). На основании популяционных исследований 2015г в Европе примерно 1400000 пациентов в год получают ДАТТ по поводу проведенного чрескожного вмешательства (ЧКВ), еще 2200000 пациентам назначается ДАТТ после перенесенного инфаркта миокарда [1].

В 2017г исполнился 21 год с момента публикации первого рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором продемонстрировано превосходство ДАТТ по сравнению с антикоагулянтной терапией у пациентов, перенесших ЧКВ (рис. 1) [2]. В настоящее время насчитывается около 35 рандомизированных исследований, посвященных ДАТТ, которые включают более 225000 пациентов, и данное направление является одним из наиболее интенсивно развивающихся в современной кардиоваскулярной медицине. Наряду с усовершенствованием стратегий ингибирования  $P2Y_{12}$  — в первую очередь с акцентом на более безопасные (от тиклопидина до клопидогрела), а затем более мощные и предсказуемые препараты (от клопидогрела к тикагрелору или прасугрелу), проводились параллельные исследования, направленные на определение оптимальной продолжительности лечения. Необходимость исследовать более длительные режимы ДАТТ появилась в первую очередь в связи с участвовавшими случаями позднего и очень позднего тромбоза, возникающего после имплантации первой генерации стентов с лекарственным покрытием (СЛП) [3]. Тем не менее, разработка более безопасных СЛП нового поколения и анализ результатов последних РКИ серьезно изменили имеющуюся парадигму в отношении применения ДАТТ в клинической практике. Несомненно, высокоэффективным методом профилактики тромбоза стента остается использование ДАТТ, однако риск позднего и даже (более часто) очень позднего тромбоза значительно снизился с момента появления новой генерации СЛП. Следовательно, риск кровотечения, связанного с продлением ДАТТ более чем на 1 год, не оправдывается малой абсолютной выгодой, которая возможна в плане профилактики очень позднего тромбоза стента. С другой стороны, появляются

новые свидетельства того, что ДАТТ снижает долгосрочный риск не связанного с имплантацией стента инфаркта миокарда (ИМ), а также инсульта. По результатам проводимых в течение последних двух десятилетий исследований значительно расширилась роль стратегии ДАТТ от локальной (назначение после имплантации стентов) до системного применения (способность предупреждения тромботической окклюзии артериальных сосудов), обеспечивая глобальную защиту пациента (рис. 1).

Однако до сих пор нет единого мнения насчет выбора оптимальной схемы и длительности ДАТТ у пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС), которые подвергаются операции коронарной реваскуляризации либо получают медикаментозное лечение [4]. Это является следствием явно противоречивых результатов, полученных в ходе имеющихся исследований и ограниченных доказательств в отношении различных когорт пациентов (например, пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями или при более высоком риске кровотечений), у которых баланс риска и пользы назначаемой ДАТТ отличается от подобных параметров в обычной популяции, включаемой в клинические исследования. Таким образом, данная обновленная версия рекомендаций содержит современные данные по вопросу ДАТТ у пациентов с ИБС.

### 2.1. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения чрескожных коронарных вмешательств

См. веб-приложение.

### 2.2. Риск тромбоза в зависимости от типа используемых стентов

См. веб-приложение.

### 2.3. Краткосрочные и отдаленные результаты после проведения операции коронарного шунтирования

См. веб-приложение.

### 2.4. Краткосрочные и отдаленные результаты при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома

См. веб-приложение.

## 3. Эффективность и безопасность применения двойной антитромбоцитарной терапии. Инструменты стратификации риска

Имеющиеся данные свидетельствуют, что ДАТТ снижает риск тромбоза стента в большинстве случаев, включая острые и поздние тромботические события. Тем не менее, продление ДАТТ более 1 года после ИМ или ЧКВ оказывает положительное влияние, главным образом, за счет снижения риска спон-

танного ИМ, летальность при котором достигает 15% [5]. Однако продление сроков антитромбоцитарной терапии также связано с повышенным риском геморрагических осложнений, в связи с чем необходимо тщательно оценивать потенциальный риск и пользу в данной ситуации. Накопленные данные позволяют сделать вывод, что риск кровотечений у пациентов, получающих ДАТТ, прямо пропорционален ее продолжительности, причем подобная зависимость наблюдается как при краткосрочном назначении терапии, так и при длительном приеме более 1 года. Поскольку преимущества длительной ДАТТ, особенно в отношении конечных точек смертности, твердо ассоциированы с предыдущим анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (например, предшествующего острого коронарного синдрома (ОКС)/ИМ или стабильной ИБС), и, к тому же, были разработаны модели прогнозирования риска кровотечения на ДАТТ, индивидуализированный подход, основанный на определении потенциальной вероятности ишемических и геморрагических осложнений, является оправданным.

### **3.1. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью профилактики тромбоза стента**

См. веб-приложение.

### **3.2. Двойная антитромбоцитарная терапия для профилактики спонтанного инфаркта миокарда**

### **3.3. Двойная антитромбоцитарная терапия: влияние на уровень летальности**

См. веб-приложение.

### **3.4. Безопасность двойной антитромбоцитарной терапии**

См. веб-приложение.

### **3.5. Инструменты оценки риска ишемических событий и кровотечений**

С учетом баланса между потенциальным риском ишемических событий и кровотечений при различной продолжительности ДАТТ необходим индивидуальный подход с использованием специальных шкал для стратификации риска [6]. Большинство инструментов, применяемых с целью оценки вероятности ишемических событий [7–9] и крупных кровотечений [10–12], были первоначально разработаны и валидированы для использования в рамках госпитального периода или на ранних сроках после выписки из стационара [13, 14]. В результате, их применение с целью определения продолжительности ДАТТ остается проблематичным, поскольку в настоящее время недостаточно данных, доказывающих их прогностическую ценность [13]. Следовательно, использование шкал

оценки риска, разработанных специально для определения длительности ДАТТ, должно быть приоритетным в процессе принятия решений по сравнению с другими инструментами оценки риска (табл. 3).

Шкала DAPT была разработана в ходе клинического исследования DAPT на примере 11648 пациентов, и впоследствии была валидирована у 8136 пациентов, включенных в исследование Patient-Related Outcomes With Endeavor против Cypher Stenting (PROTECT) [15]. Данная прогностическая шкала включала девять факторов (возраст, застойная сердечная недостаточность/фракция выброса левого желудочка, стентирование венозных шунтов, ИМ при поступлении, предшествующий ИМ или ЧКВ в анамнезе, сахарный диабет (СД), диаметр стента <3 мм, курение и СЛП паклитаксел), при анализе которых оценка варьировалась от -2 до 10 баллов. В рамках исследования DAPT пациенты высокого риска (например, оценка  $\geq 2$ ) продемонстрировали снижение риска ИМ/тромбоза стента, сердечно-сосудистых или цереброваскулярных событий (число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного ишемического события (NNT) = 34) на фоне продолжительной ДАТТ до 30 мес. с незначительным увеличением риска кровотечения (NNT для вреда равен 272). В свою очередь, у пациентов низкого риска (оценка <2) не получено сокращения частоты ишемических событий при продлении сроков ДАТТ, но, тем не менее, зарегистрировано значительное увеличение количества умеренных/тяжелых кровотечений (NNT для вреда составляет 64). Поскольку в исследовании PROTECT длительность приема ДАТТ не была рандомизирована, в настоящее время исследование DAPT остается единственным, продемонстрировавшим роль применения шкалы DAPT для определения продолжительности терапии. Необходима дополнительная валидация данного инструмента оценки риска с целью управления длительностью лечения, особенно на примере групп пациентов, отличных от участников регистра DAPT, где применялись только новые поколения СЛП.

Дополнительные независимые прогностические шкалы для оценки риска кровотечений (основные факторы риска — возраст, индекс массы тела, курение, анемия, клиренс креатинина и тройная терапия при выписке), ИМ или тромбоза стента (основные факторы риска — СД, ОКС, курение, клиренс креатинина, предшествующее ЧКВ или аортокоронарное шунтирование в анамнезе (АКШ)) также были разработаны на основе регистра PARIS [16]. Данный регистр представлял собой проспективное многоцентровое обсервационное исследование в США и Европе, включающее пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией стентов, проводимое с целью изучения различных режимов продолжения ДАТТ и их

Таблица 3

## Шкалы оценки риска, валидированные для определения длительности ДАТТ

	Шкала PRECISE-DAPT [18]	Шкала DAPT [15]
Время применения шкалы	При проведении коронарного стентирования	После 12 мес. приема неосложненной ДАТТ
Оцениваемые стратегии различной длительности ДАТТ	Короткая ДАТТ (3-6 мес.) в сравнении с Стандартная/длительная ДАТТ (12-24 мес.)	Стандартная ДАТТ (12 мес.) в сравнении с Длительная ДАТТ (30 мес.)
Подсчет количества баллов <sup>a</sup>	Гемоглобин $\geq 12$ 11,5 11 10,5 $\leq 10$ г/дл Лейкоциты $\leq 5$ 8 10 12 14 16 18 $\geq 20$ $\times 10^9$ /л Возраст $\leq 50$ 60 70 80 $\geq 90$ Клиренс креатинина $\geq 100$ 80 60 40 20 0 Кровотечение в анамнезе Нет _____ Да Баллы 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	Возраст $\geq 75$ лет -2 балла От 65 до 75 лет -1 балл <65 лет 0 балл Курение +1 балл Сахарный диабет +1 балл ИМ при поступлении +1 балл Предыдущие ЧКВ или перенесенный ИМ в анамнезе +1 балл Стент с лекарственным покрытием Паклитаксел +1 балл Стент диаметром <3 мм +1 балл Наличие ССН или снижение ФВ ЛЖ <30% +2 балла Стентирование венозных шунтов +2 балла
Диапазон баллов	От 0 до 100 баллов	От -2 до 10 баллов
Границы значений, позволяющие принять решение	$\geq 25$ баллов — рекомендована короткая ДАТТ $< 25$ баллов — рекомендована стандартная/длительная ДАТТ	При сумме $\geq 2$ баллов — рекомендована длительная ДАТТ При сумме $< 2$ баллов — рекомендована стандартная ДАТТ
Онлайн калькулятор	<a href="http://www.precisedaptscore.com">www.precisedaptscore.com</a>	<a href="http://www.daptstudy.org">www.daptstudy.org</a>

**Примечания:** <sup>a</sup> — для шкалы PRECISE-DAPT используйте номограмму подсчета баллов: отметьте значение для пациента по каждой из пяти клинических составляющих и проведите вертикальную линию до оси "Диапазон баллов" с целью определения соответствующего количества баллов. Затем суммируйте количество баллов, полученных по каждой отдельной клинической составляющей, до общего значения.

Практический пример применения шкалы для расчета длительности ДАТТ показан на схеме 1 (веб-рисунок 1) в веб-приложении ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)).

Для шкалы DAPT суммируйте количество положительных баллов по каждой позиции и произведите вычитание соответственно возрасту пациента.

**Сокращения:** ССН — систолическая сердечная недостаточность, CrCl — клиренс креатинина, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, Hb — гемоглобин, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ИМ — инфаркт миокарда, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

влияния на последующие клинические неблагоприятные события [17]. Исследование проводилось среди пациентов с показаниями к приему пероральных антикоагулянтов (ОАК). Значение разработанных шкал оценки риска кровотечений и/или ишемических событий для управления продолжительностью ДАТТ остается неясным, поскольку длительность терапии не была рандомизирована в регистре PARIS, а также отсутствуют дальнейшие исследования, где бы использовались указанные шкалы. Высокий уровень ишемического риска наблюдался у примерно 40% пациентов с высоким риском кровотечений [16], в то время как до 65,3% имели низкий риск ишемических и геморрагических осложнений [16]. Таким образом, недостаточно оснований для применения шкал PARIS в целях одновременной оценки риска тромбозов и кровотечений на фоне ДАТТ, а также управления ее продолжительностью.

Исследование PRECISE-DAPT (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSEquent Dual AntiPlatelet Therapy) включало в себя в общей сложности 14963 пациентов со стабильной ИБС, подвергающихся ЧКВ в плановом, экстренном или неотложном порядке. Был разработан алгоритм оценки риска внебольничных кро-

вотечений на основании пяти прогностических факторов (возраст, уровень CrCl, гемоглобина, лейкоцитов и наличие предшествующих спонтанных кровотечений в анамнезе) у пациентов, получавших ДАТТ [18].

Эффективность данного алгоритма после проведения ЧКВ оценивалась в тестовой когорте на примере 8595 и 6172 пациентов из исследования PLATO и регистра Bern PCI, соответственно [19, 20]. Также шкала PRECISE-DAPT продемонстрировала улучшенный интегрированный показатель дискриминации и реклассификации по сравнению с шкалой оценки риска кровотечения PARIS в обеих валидационных когортах [18]. Кроме того, значение данного показателя оценивалось у пациентов, рандомизированных в группы различной длительности ДАТТ (n=10081), с целью определения влияния длительности лечения на частоту геморрагических и ишемических событий относительно базового риска кровотечения. Было отмечено, что среди пациентов высокого риска (показатель PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ), длительная ДАТТ ассоциировалась с отсутствием выгоды в плане снижения ишемии, но сопровождалась увеличением частоты кровотечений (NNT для вреда — составил

38) [18]. С другой стороны, более длительный прием ДАТТ у пациентов невысокого риска (показатель PRECISE-DAPT <25) не был сопряжен с увеличением числа кровотечений или значимым снижением ишемических событий (комплексная клиническая конечная точка: ИМ, тромбоз стента, инсульт или целевая сосудистая реваскуляризация) (NNT =65) [18]. В свою очередь, снижение длительности ДАТТ менее 12 мес. у пациентов с высоким риском кровотечений потенциально может предотвратить данное осложнение. Остальные пациенты могут получать стандартный (т.е. 12 мес.) или длительный (>12 мес.) курс лечения, при условии хорошей переносимости.

Тем не менее, ни одна из этих моделей прогнозирования риска не получила до настоящего времени подтверждения в рамках проспективных РКИ. Поэтому их вклад в улучшение результатов лечения пациентов остается неясным.

#### Рекомендации по использованию шкал оценки риска с целью определения длительности ДАТТ

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
Может быть рекомендовано использование шкал, специально разработанных для оценки потенциальной пользы и риска различных режимов длительности <sup>с</sup> ДАТТ [15, 18].	IIb	A

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности, <sup>с</sup> — в настоящее время с этой целью используются шкалы DAPT и PRECISE-DAPT.

**Сокращение:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия.

### 3.6. Тип ингибитора P2Y<sub>12</sub> рецепторов и сроки начала терапии

**Клопидогрел.** Клопидогрел ассоциируется с лучшим профилем безопасности, чем тиклопидин, главным образом с точки зрения частоты аллергии, кожных или желудочно-кишечных расстройств и нейтропении, но в то же время имеет сходную степень и последовательность ингибирования P2Y<sub>12</sub> и примерно одинаковый риск кровотечений [21, 22]. Вариабельность фармакодинамического ответа на тиклопидин и клопидогрел связана с несколькими факторами, включая генетические полиморфизмы [22]. Клинические аспекты и доказательные данные относительно оптимальной продолжительности терапии клопидогрелем после ЧКВ обсуждаются отдельно в Разделе 4.

**Прасугрел.** На фоне приема прасугрела достигается более быстрая, лучшая и более продолжительная степень ингибирования P2Y<sub>12</sub> по сравнению с клопидогрелем. В ходе метаболизма препарата требуются два этапа для завершения образования активного метаболита, сходного по химической структуре с клопидогрелем. Исследование TRITON-TIMI 38 (Улучшение прогноза пациентов с инфарктом миокарда и тромболизисом в анамнезе при помощи достижения

оптимального ингибирования функции тромбоцитов на фоне назначения прасугрела) включало пациентов с ОКС, ранее не получавших ингибиторы P2Y<sub>12</sub> рецепторов, с подходящей коронарной анатомией, либо лиц с диагностированным ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), требующим выполнения первичного ЧКВ [23]. Продолжительность ДАТТ составляла до 15 мес. в обеих группах исследования. Частота комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт) составила у 9,3% пациентов, получавших прасугрел, против 11,2% пациентов, получавших клопидогрел (отношение рисков (ОР) 0,82, доверительный интервал 95% (ДИ) 0,73-0,93; P=0,002), что в основном обусловлено значимым снижением частоты ИМ (с 9,2% до 7,1%; относительное снижение риска 23,9%, 95% ДИ 12,7-33,7; P<0,001) [23]. Не было отмечено разницы в отношении развития как нефатального инсульта, так и сердечно-сосудистой смерти.

Прасугрел ассоциировался со значимым увеличением частоты крупных кровотечений, не связанных с АКШ (2,4% против 1,8%, ОР 1,32, 95% ДИ 1,03-1,68, P=0,03). Жизнеопасные кровотечения встречались значительно чаще при назначении прасугрела по сравнению с клопидогрелем (1,4% против 0,9%, ОР 1,52, 95% ДИ 1,08-2,13, P=0,01), похожая статистика получена для фатальных кровотечений (0,4% против 0,1%, ОР 4,19, 95% ДИ 1,58-11,11, P=0,002). Частота ассоциированных с АКШ кровотечений также была выше у пациентов, получавших прасугрел (13,4% против 3,2%, ОР 4,72, 95% ДИ 1,90-11,82, P<0,001). Кроме того, препарат не продемонстрировал преимуществ у пациентов с цереброваскулярными событиями в анамнезе, а также в группе ≥75 лет и при сниженной массе тела (<60 кг) [23]. В рамках исследования TRITON-TIMI 38 прасугрел не оценивался у пациентов с медикаментозным ведением ОКС. В ходе исследования TRILOGY ACS (Оптимальная стратегия направленной дезагрегантной терапии при лечении острого коронарного синдрома) все пациенты с ОКС получали исключительно медикаментозное лечение. Частота достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие ИМ или инсульта) среди пациентов в возрасте до 75 лет наблюдалась в 13,9% случаев в группе прасугрела и в 16,0% случаев в группе клопидогрела (ОР 0,91, 95% ДИ 0,19-1,05, P=0,21) при средней длительности наблюдения 17 мес. [24]. Аналогичные результаты наблюдались в общей популяции (в том числе включая пожилых пациентов). Следовательно, прасугрел не рекомендуется для приема пациентами с медикаментозным ведением ОКС.

В исследовании TRITON-TIMI 38 была обоснована необходимость приема препаратов прасугрела или клопидогрела после коронарной ангиографии, если имелись показания к последующему выполнению



ЧКВ. Предварительный прием нагрузочной дозы препаратов рекомендовался только пациентам с ИМпСТ, которым выполнялось первичное ЧКВ (n=2438).

Для сравнения эффективности прасугрела в момент проведения ЧКВ или при предварительном назначении выполнено исследование ACCOAST (Сравнение терапии Прасугрелом во время ЧКВ и предварительного назначения препарата при установке диагноза ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпСТ), включавшее 4033 пациента с ИМбпСТ, подвергавшихся коронарной ангиографии в течение 2-48 часов после рандомизации. В группе сравнения прасугрел назначался в нагрузочной дозе 30 мг до проведения ангиографии, в то время как в контрольной группе пациенты получали плацебо [25]. Затем, при установлении показаний к проведению ЧКВ, дополнительно назначался прасугрел в дозе 30 мг для группы сравнения и в дозе 60 мг в группе контроля во время вмешательства.

Частота достижения комбинированной первичной конечной точки, включающей смертность от сердечно-сосудистых причин, развитие ИМ, инсульта, неотложную реваскуляризацию или необходимость срочного назначения терапии ингибиторами гликопротеина IIb/IIIa в течение первой недели наблюдения, существенно не отличалась между двумя группами (ОР при предварительном назначении препарата — 1,02, 95% ДИ 0,84-1,25, P=0,81) [25]. Основная конечная точка безопасности, включающая все эпизоды крупных кровотечений по шкале TIMI, независимо от того, были они ассоциированы с АКШ или нет, достигалась чаще к 7 дню наблюдения в группе предварительного назначения препарата (ОР 1,90, 95% ДИ 1,19-3,02, P=0,006). Кроме того, вероятность крупных кровотечений по шкале TIMI и угрожающих жизни кровотечений, не связанных с АКШ, повышалась в 3 и 6 раз, соответственно. Предварительный прием нагрузочной дозы препарата не способствовал уменьшению частоты достижения первичной конечной точки среди пациентов, перенесших ЧКВ (69% от общего числа пациентов), но ассоциировался с увеличением вероятности крупных кровотечений по шкале TIMI в течение первой недели наблюдения [25].

Следовательно, прасугрел не рекомендован к применению у пациентов с ОКС, у которых коронарная анатомия неизвестна, и при этом показания к ЧКВ четко не установлены, за исключением пациентов с ИМпСТ, которым должна быть выполнена немедленная коронарная ангиография и при наличии показаний проведено ЧКВ.

В исследовании DAPT на примере 3461 пациента (34,7% от общей популяции исследования), получавших прасугрел в течение первых 12 мес. после вмешательства, были случайным образом выделены две группы: прекратившие прием препарата в рекомендо-

ванные сроки, либо продолжавшие лечение до 18 мес. [26]. Тип ингибитора P2Y<sub>12</sub> или вид стента не был рандомизирован. Тем не менее, самая большая когорта пациентов, получавших прасугрел (n=2191), была представлена в проспективном многоцентровом открытом исследовании TL-PAS (Пострегистрационное исследование стента Taxus Liberté), разработанном для оценки клинических характеристик СЛП паклитаксел (Taxus Liberté) в рутинной клинической практике в США [27]. Зарегистрированные пациенты в исследовании TL-PAS получали комбинированную терапию прасугрелом и аспирином в течение 12 мес. после имплантации стента (метод открытой рандомизации); включение не ограничивалось пациентами с ОКС (т.е. с рекомендованными показаниями для приема прасугрела). Показатели смертности и частоты инсульта были одинаковыми в обеих группах, но количество ИМ значительно снижалось при длительном лечении прасугрелом (1,9% против 7,1%, ОР 0,255, P<0,001). Достижение ассоциированной конечной точки (тромбоз стента) также наблюдалось реже при длительной терапии (0,2% против 2,9%, ОР 0,063, P<0,001). Конечная точка безопасности (умеренное или тяжелое кровотечение) по критериям GUSTO (Глобальное применение стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена при окклюзии коронарных артерий) достигалась чаще у пациентов, продолжавших прием прасугрела до 30 мес., хотя разница не была статистически значимой (2,4% против 1,7%, ОР 1,438, P=0,234) [27]. Тем не менее, не представлено данных относительно влияния показаний к ЧКВ (ОКС или стабильная ИБС) или типа имплантированного стента (например, покрытие паклитакселом по сравнению с другими) на исход пациентов, получавших прасугрел.

**Тикагрелор.** Тикагрелор относится к новому химическому классу и представляет собой обратимый ингибитор P2Y<sub>12</sub> рецепторов (циклопентил триазолопиримидин) с периодом полураспада в плазме ~12 часов. В исследовании PLATO тикагрелор оказался эффективнее клопидогрела у пациентов с ОКС, которым проводилось предварительное назначение препарата при госпитализации, независимо от конечной стратегии реваскуляризации (т.е. планируемой или не планируемой инвазивной тактики) [20]. Пациенты с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ) и умеренным или высоким риском (планируемые для консервативного или инвазивного управления) или имеющие диагноз ИМпСТ и подвергающиеся первичному ЧКВ, были рандомизированы на прием клопидогрела 75 мг ежедневно и нагрузочной дозы 300 мг либо тикагрелора 180 мг однократно с последующим ежедневным назначением 90 мг два раза в сутки [20].

Пациентам, перенесшим ЧКВ, была проведена дополнительная рандомизация в плане назначения нагрузочной дозы 300 мг клопидогрела (суммарная нагрузочная доза 600 мг) или плацебо, а также было

рекомендовано дополнительно назначение 90 мг тикагрелора (или плацебо), если прошло более 24 часов после приема начальной нагрузочной дозы препарата. Лечение продолжалось в среднем в течение 9 мес. (от 6 до 12 мес. максимально) [20]. В общей когорте комбинированная первичная конечная точка (смерть от сосудистых причин, развитие ИМ или инсульта) наблюдалась у 9,8% пациентов в группе тикагрелора и у 11,7% пациентов в группе клопидогрела (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77-0,92,  $P<0,001$ ) [20]. Также снижалась смертность от сосудистых причин с 5,1% до 4,0% (ОР 0,79, 95% ДИ 0,69-0,91,  $P=0,001$ ) и от ИМ от 6,9% до 5,8% (ОР 0,84, 95% ДИ 0,75-0,95,  $P=0,005$ ). Не было существенной разницы в частоте развития инсульта в обеих исследуемых группах (1,3% против 1,5%,  $P=0,22$ ). Частота выявления тромбоза стента была снижена с 1,9% до 1,3% ( $P<0,01$ ), а общая смертность составила от 5,9% до 4,5% ( $P<0,001$ ). В целом, не было существенной разницы в показателях крупных кровотечений по классификации PLATO между группами клопидогрела и тикагрелора (11,2% против 11,6%, соответственно,  $P=0,43$ ). Частота серьезных кровотечений, не связанных с АКШ, была увеличена с 3,8% в группе клопидогрела до 4,5% в группе тикагрелора (ОР 1,19, 95% ДИ 1,02-1,38,  $P=0,03$ ), в то время как крупные, ассоциированные с АКШ кровотечения, встречались одинаково часто в группах с тикагрелором и клопидогрелем (7,4% против 7,9%, соответственно,  $P=0,32$ ). Не было различий по суммарному показателю фатальных кровотечений между группами (0,3% в обеих группах). Превосходство тикагрелора над клопидогрелем в отношении частоты достижения первичной конечной точки в исследовании, также как снижение смертности от сердечно-сосудистых причин и общей смертности, сохранялось независимо от стратегии ведения пациентов (медикаментозная тактика, ЧКВ или АКШ) [20].

Не проводилось направленных исследований по оценке роли раннего (т.е. перед коронарной ангиографией) и отсроченного (т.е. после коронарной ангиографии) назначения тикагрелора у пациентов с ОКСбпST. В исследовании ATLANTIC (Назначение тикагрелора в условиях рентгеноперационной или на этапе скорой помощи при диагностировании ИМпST с целью восстановления коронарного кровотока) с участием 1862 пациентов с ИМпST давностью менее 6 часов проводилось сравнение прегоспитального (на этапе скорой помощи) и внутриспитального (в катетеризационной лаборатории) назначения тикагрелора [28]. Дополнительными первичными конечными точками было отсутствие нормализации ST сегмента (снижение элевации ST более чем на 70% от исходного уровня) перед ЧКВ и восстановления кровотока TIMI III в инфаркт-зависимой артерии по данным исходной ангиографии. Вторичные конечные точки включали развитие крупных неблагоприят-

ных сердечно-сосудистых событий (MACE) и диагностированного тромбоза стента в течение 30 дней. Средняя разница во времени по применению двух стратегий лечения составила 31 мин. Две основные первичные конечные точки существенно не различались между группами, получавшими препарат на догоспитальном этапе или в стационаре. Частота диагностированного тромбоза стента была ниже в догоспитальной группе, чем в стационарной группе (0% против 0,8%,  $P=0,008$  в первые 24 часа, 0,2% против 1,2%,  $P=0,02$  в течение 30 дней). Уровень крупных кровотечений был низким и практически одинаковым в обеих группах, независимо от используемого определения кровотечения [28].

Роль применения препарата тикагрелор в течение 12 мес. терапии у пациентов с предшествующим ОКС оценивалась в исследовании PEGASUS (Профилактика сердечно-сосудистых событий при приеме Тикагрелора в сравнении с плацебо у пациентов на фоне терапии Аспирином с инфарктом миокарда в анамнезе), которое описано в Разделе 4 [29].

**Ингибиторы  $P2Y_{12}$  рецепторов у пациентов с ИМпST, получивших тромболизис.** Клопидогрел является единственным ингибитором  $P2Y_{12}$ , который был должным образом исследован у пациентов с ИМпST, подвергающихся первичному лечению тромболизом [31, 32]. Применение клопидогрела в нагрузочной дозе 300 мг было исследовано только у пациентов в возрасте до 75 лет [31]. Несмотря на то, что в исследовании STREAM (Стратегия ранней реперфузии при инфаркте миокарда) направленно не изучалось значение нагрузочных доз клопидогрела, в ходе исследования пациентам в возрасте старше 75 лет назначалось 75 мг клопидогрела (без предварительной нагрузки препаратом) в сочетании с половинной дозой тромболитиков [30]. Таким образом, расчет дозы клопидогрела у пожилых пациентов требует индивидуального решения в каждом случае. В то время, как прасугрел [33] или тикагрелор [20] разрешены согласно протоколу к применению у пациентов с предшествующим тромболизмом, не получавших данные препараты ранее, а также у пациентов с предварительным назначением клопидогрела, соответственно, пока недостаточно данных относительно безопасности, чтобы рекомендовать их одновременное применение в ходе или вскоре после тромболизиса.

**Время начала терапии ингибиторами  $P2Y_{12}$  рецепторов.** Оптимальные сроки назначения терапии ингибиторами  $P2Y_{12}$  рецепторов широко обсуждались в предыдущих рекомендациях [34] и неоднократно рассматривались в других публикациях [35, 36]. Разумный подход заключается в том, чтобы начинать лечение ингибитором  $P2Y_{12}$  в сроки, утвержденные в клинических испытаниях для каждого конкретного препарата (т.е. раннее и безопасное применение клопидогрела и тикагрелора при наличии показаний

к ЧКВ, а также при известной коронарной анатомии — прасугрела). Решение об отказе от раннего введения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов также может зависеть от планируемого использования препарата кангрелор в рентгенхирургической лаборатории, что обеспечивает немедленное ингибирование данных рецепторов у пациентов, ранее не получавших пероральные P2Y<sub>12</sub> ингибиторы. Сроки введения ингибиторов P2Y<sub>12</sub> у пациентов, получающих инфузию препарата кангрелор в ходе ЧКВ, отличаются для каждого из препаратов [37]. Тикагрелор можно назначать в любое время до, во время или в конце инфузии кангрелора. Применение клопидогрела или прасугрела рекомендовано после окончания инфузии кангрелора (либо в течение 30 мин до окончания инфузии в случае введения прасугрела) [37]. Однако сравнительная эффективность и безопасность рутинного раннего перорального введения ингибитора P2Y<sub>12</sub> по сравнению с использованием кангрелора в катетеризационной лаборатории у пациентов с ОКС, подвергающихся инвазивному лечению, нуждается в дальнейшем изучении. Если известна коронарная анатомия или вероятность ЧКВ высокая (например, у пациентов с ИМпСТ), то имеются доказательные данные и согласие экспертов, что выгода от раннего назначения пероральных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов перевешивает любые потенциальные риски. С другой стороны, нет убедительных данных о том, что преимущества раннего введения ингибитора P2Y<sub>12</sub> превосходят возможный риск у стабильных пациентов с ИБС, направленных на диагностическую ангиографию.

### 3.7. Способы снижения частоты кровотечений во время двойной антитромбоцитарной терапии

#### Рекомендации по выбору препаратов ряда ингибиторов P2Y<sub>12</sub> и сроков их назначения

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с ОКС рекомендуется использовать тикагрелор (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в день) на фоне аспирина <sup>c</sup> , независимо от начальной стратегии лечения, включая пациентов, предварительно получавших клопидогрел (который следует прекратить при начале лечения тикагрелором), если нет противопоказаний [20].	I	B
У пациентов с ОКС, подвергающихся ЧКВ, рекомендуется использовать прасугрел (нагрузочная доза 60 мг, затем суточная доза 10 мг) на фоне аспирина, в следующих случаях: 1) при ОКСбпСТ, если ранее ингибиторы P2Y <sub>12</sub> не назначались; 2) при первоначально консервативном ведении ИМпСТ с последующим определением показаний к ЧКВ; 3) при ИМпСТ с неотложным проведением ЧКВ <sup>c</sup> ; в условиях отсутствия высокого риска жизнеугрожающего кровотечения и других противопоказаний [23].	I	B

Предварительное назначение ингибиторов P2Y <sub>12</sub> обычно рекомендуется в случае проведения ЧКВ у пациентов с известной коронарной анатомией, а также у пациентов с ИМпСТ [20, 23, 38].	I	A
У пациентов с ОКСбпСТ, которым планируется инвазивное лечение, следует рассмотреть назначение тикагрелора (нагрузочная доза 180 мг, затем 90 мг два раза в день), либо при отсутствии такой возможности, прием клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг в сутки), как можно в более ранние сроки от момента постановки диагноза.	IIa	C
У пациентов со стабильной ИБС можно рассмотреть предварительное назначение клопидогрела, если вероятность проведения последующего ЧКВ является высокой.	IIb	C
Назначение клопидогрела (нагрузочная доза 600 мг, затем 75 мг в день) на фоне аспирина рекомендовано при стабильной ИБС у пациентов, которым планируется ЧКВ, а также при ОКС, если пациенты по каким-то причинам не могут принимать тикагрелор или прасугрел, в том числе после внутричерепных кровотечений либо при наличии показаний к ОАК [20, 23, 39, 40].	I	A
Назначение клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг ≤75, затем 75 мг в день) на фоне аспирина рекомендовано при ИМпСТ у пациентов, которым проводится тромболитическая терапия [31, 32].	I	A
Тикагрелор или прасугрел на фоне приема аспирина могут назначаться вместо клопидогрела при стабильной ИБС у пациентов, которым планируется ЧКВ, с учетом риска ишемических осложнений (высокое количество баллов по шкале SYNTAX, предшествующий тромбоз стента, локализация и количество имплантированных стентов) и потенциальных кровотечений (к примеру, по шкале PRECISE-DAPT).	IIb	C
Пациентам с ОКСбпСТ и неизвестной анатомией коронарного русла не рекомендовано назначение прасугрела [25].	III	B

**Примечания:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — противопоказания к приему тикагрелора: предыдущее внутричерепное кровоизлияние либо продолжающееся кровотечение. Противопоказания к приему прасугрела: предыдущее внутричерепное кровоизлияние, анамнез ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки либо продолжающееся кровотечение. Прасугрел не рекомендуется пациентам старше ≥75 лет или при снижении массы тела менее <60 кг.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМпСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения двойной антитромбоцитарной терапии, SYNTAX — система балльной оценки, используемая для распределения пациентов по степени поражения в зависимости от количества и локализации стеноза коронарных артерий с учетом наличия изменений основного ствола левой коронарной артерии, наличия трехсосудистого поражения, особенностей бифуркационного поражения, наличия тотальной окклюзии коронарных артерий и тромбоза, их извитости и оценкой наличия кальцификации стенок коронарной артерии. Совместная оценка ЧКВ с применением покрытых стентов Taxis и кардиохирургических вмешательств.

Развитие кровотечений после успешного ЧКВ является независимым предиктором повышения

смертности и заболеваемости [41, 42]. Поэтому необходимо приложить все усилия для минимизации риска кровотечения. Персонализация терапии в каждом случае является ключевой мерой и включает в себя идентификацию факторов риска кровотечения, использование радиального доступа, четкое дозирование терапии, применение ингибиторов протонной помпы (ИПП) и соответствующего выбора ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов.

**Область сосудистого доступа.** Исследование MATRIX (Минимизация неблагоприятных геморрагических событий с помощью трансрадиального доступа и системного внедрения в практику препарата Ангиокс) является самым крупным современным регистром, объединяющим данные по выбору оптимального способа сосудистого доступа и включающим 8404 пациента с ОКС (случайно рандомизированных в группу радиального или бедренного сосудистого доступа) [43]. Первичные конечные точки исследования включали крупные нежелательные сосудистые события (смерть, ИМ или инсульт) в течение 30 дней наблюдения и регистрировались у 8,8% пациентов с радиальным доступом и 10,3% пациентов с бедренным доступом (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74-0,99; двухсторонний критерий P=0,031; формально незначимый при заданном  $\alpha$  0,025). Дополнительные первичные конечные точки исследования включали развитие в течение 30 дней общих неблагоприятных клинических явлений (MACE или крупные кровотечения по классификации BARC, не связанные с проведением АКШ) и отмечались у 9,8% и 11,7% пациентов, соответственно, (ОР 0,83, 95% ДИ 0,73-0,96; P=0,009). Радиальный доступ был ассоциирован с меньшим риском смертности от всех причин (1,6% против 2,2%, 0,72-0,75% ДИ 0,53-0,99, P=0,045). Крупные кровотечения (3 или 5 баллов) по классификации BARC (Соглашение Академии исследователей по проблеме кровотечений) встречались значительно реже в группе радиального доступа (1,6% против 2,3%, ОР 0,67, 95% ДИ 0,49-0,92, P=0,013). Лучевой сосудистый доступ был связан со значительно более низким уровнем местных осложнений и реже требовал переливания компонентов крови либо ушивания области источника кровотечения. Недавний метаанализ, включающий данные исследования MATRIX, выявил значительное сокращение частоты крупных кровотечений; летальности и вероятности развития ИМ или инсульта; а также смертности от всех причин, при использовании радиального доступа по сравнению с бедренным [44].

**Дозировка аспирина у пациентов с ДАТТ.** Было показано, что более низкие дозы аспирина ( $\leq 100$  мг в день) связаны с уменьшением крупных и очень крупных кровотечений, по сравнению с использованием высоких доз, как при монотерапии, так и в сочетании с P2Y<sub>12</sub> ингибитором клопидогрелем [45-52].

Это связано с тем, что ежедневные дозы аспирина до 30-50 мг способны полностью инактивировать фермент тромбоцитарной циклооксигеназы-1 и ингибировать продукцию тромбоксана [53, 54]. Кроме того, эффективность тикагрелора может быть снижена у пациентов, получавших более высокие дозы аспирина ( $\geq 300$  мг в день) по сравнению с более низкими дозами аспирина ( $\leq 100$  мг в день) [55]. Хотя молекулярный механизм этого явления не до конца понятен, он является дополнительным основанием для использования низких доз аспирина. Оптимальный диапазон дозировки аспирина у пациентов, получающих ДАТТ, который обеспечивает максимальную защиту от ишемических событий и минимизирует риск кровотечения, составляет 75-100 мг.

**Исследование функции тромбоцитов, генетическое тестирование и смена терапии ингибиторами P2Y<sub>12</sub>.** Высокая и низкая реактивность тромбоцитов при приеме антагонистов P2Y<sub>12</sub> рецепторов ассоциирована с риском ишемических событий и кровотечений, соответственно [56]. Эти данные способствуют обоснованию индивидуальной антитромбоцитарной терапии на основе мониторинга функции тромбоцитов, с целью выявления пациентов с недостаточным или избыточным ответом [57]. Никакие рандомизированные исследования не продемонстрировали преимущества мониторинга функции тромбоцитов для корректировки терапии [58-60]. Основными ограничениями проводимых исследований были следующие факторы: включение популяции низкого риска, исключительное использование клопидогрела и границы определения оптимального окна ингибирования P2Y<sub>12</sub> рецепторов [61-63].

Исследование ANTARCTIC (Мониторинг функции тромбоцитов для коррекции антитромбоцитарной терапии у пожилых пациентов, перенесших стентирование на фоне ОКС) позволило переоценить концепцию индивидуальной антитромбоцитарной терапии, на основании включения пациентов с ОКС и высоким риском ишемических событий и кровотечений (возраст  $\geq 75$  лет) и определения более точных порогов оптимального ингибирования P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов. Клопидогрел был заменен на прасугрел в рекомендуемой суточной дозе 5 мг для пожилых пациентов, с возможностью корректировки дозы в соответствии с индивидуальным ответом. Мониторинг функции тромбоцитов выполнялся через 14 дней после выписки, и далее по необходимости проводилась корректировка лечения у 45% пациентов, у которых был зарегистрирован чрезмерный или недостаточный уровень ингибирования P2Y<sub>12</sub>; однако эта стратегия не улучшала ишемические исходы или безопасность терапии [64]. Влияние генетических вариантов на ответ при приеме антитромбоцитарных препаратов, особенно клопидогрела, было подтверждено у пациентов с ОКС и плановым ЧКВ [65].



Информация по генотипу 2C19 может помочь в достижении оптимального окна ингибирования P2Y<sub>12</sub> в соответствии с профилем цитохрома P450 (CYP) 2C19 [66, 67], но ни одно рандомизированное исследование никогда не демонстрировало каких-либо клинических преимуществ такого подхода. Более того, только 6-12% вариабельности реактивности тромбоцитов на фоне приема клопидогрела можно объяснить различиями в генотипе [68, 69].

По этим причинам исследование функции тромбоцитов, либо генетическое тестирование не могут быть рекомендованы для управления ДАТТ. Данный подход может быть полезным в определенных ситуациях (например, у пациентов с повторными нежелательными явлениями), если результаты могут изменить стратегию лечения. Это относится к пациентам, ожидающим выполнения АКШ и получающим ДАТТ (Раздел 5).

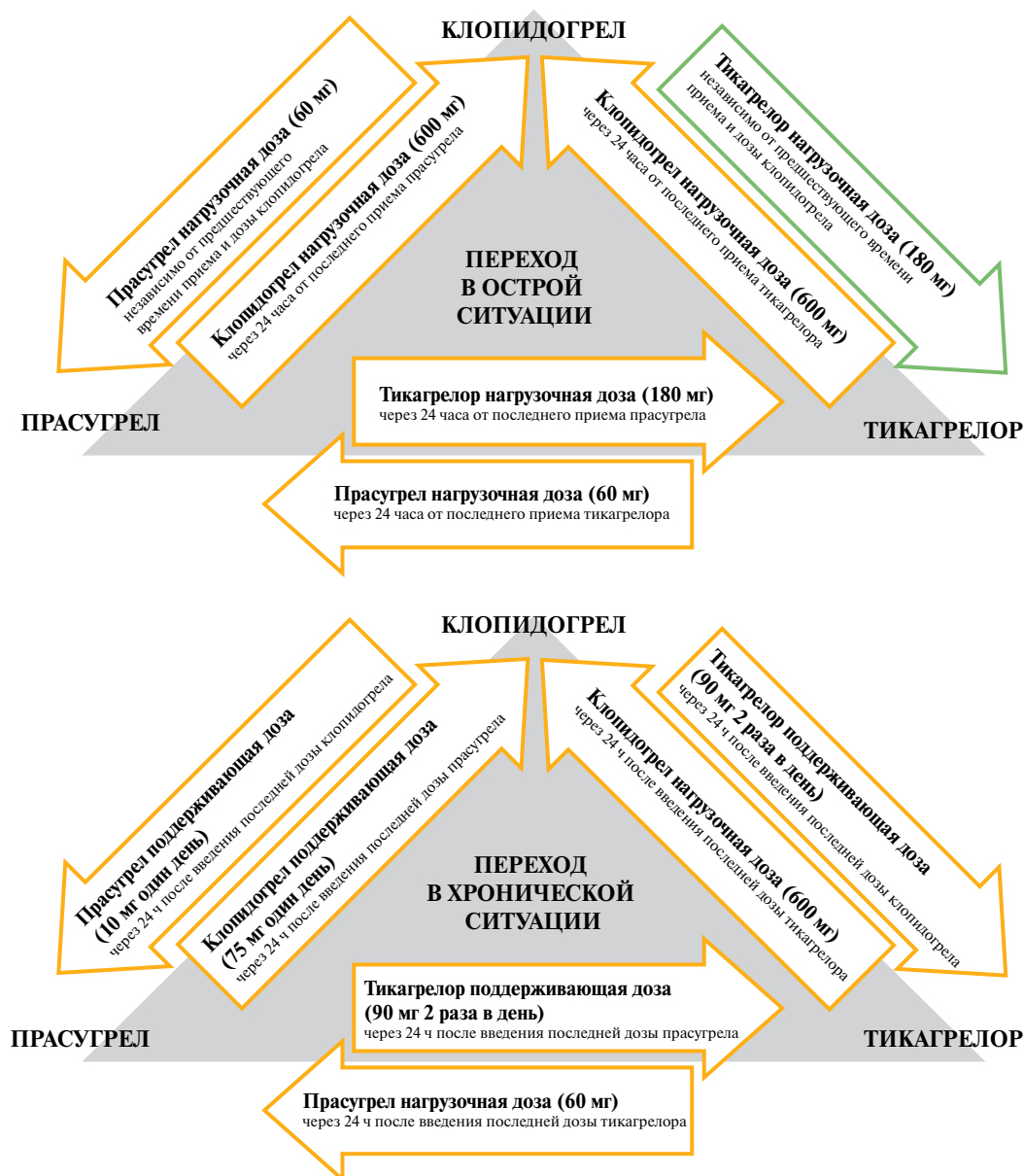
**ИПП на фоне ДАТТ.** Желудочно-кишечные кровотечения являются наиболее распространенным серьезным геморрагическим осложнением при использовании долгосрочной антиагрегантной терапии [70]. РКИ показали, что ИПП снижают частоту повторных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском, получающих аспирин [71]. Аналогичные данные существуют в отношении использования фамотидина, антагониста H<sub>2</sub>-рецептора гистамина [72].

Клопидогрел подвергается метаболической трансформации в печени ферментами системы CYP (главным образом CYP2C19), с последующим формированием антитромбоцитарного действия. ИПП также метаболизируются ферментами цитохрома CYP, что приводит к потенциальному ингибированию CYP2C19 (главным образом омепразола и эзомепразола), и как следствие, к снижению метаболической активации клопидогрела при совместном использовании. Фармакодинамические исследования продемонстрировали снижение антитромбоцитарного действия клопидогрела при одновременном введении ИПП, главным образом, омепразола [73-76]. Основываясь на исследованиях межлекарственного взаимодействия, омепразол и эзомепразол, по-видимому, имеют самую высокую склонность к клинически значимым взаимодействиям, лансопразол — промежуточную вероятность, тогда как пантопразол и рабепразол имеют самый низкий уровень потенциального взаимовлияния [77]. Однако, что важно, не выявлено никакого взаимодействия между сопутствующим использованием ИПП и прасугрелом или тикагрелором.

Только обсервационные исследования предполагали повышенный риск сердечно-сосудистых ишемических событий, когда терапия ИПП проводилась одновременно с клопидогрелом [78]. Но рандомизированные исследования не продемонстрировали подтверждения подобной гипотезы [76, 79-81].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы COGENT (Управление риском гастроинтестинальных кровотечений на фоне приема клопидогрела) оценивалась эффективность и безопасность комбинации фиксированных доз клопидогрела (75 мг) и омепразола (20 мг) по сравнению с изолированным назначением клопидогрела [79]. Включались пациенты в возрасте 21 года и старше, имеющие потенциальные показания к приему терапии клопидогрелем и аспирином, по крайней мере, в течение следующих 12 мес., включая пациентов с ОКС или подвергающихся коронарному стентированию. Пациенты с высоким риском развития желудочно-кишечного кровотечения исключались (т.е. имевшие потребность в назначении ИПП, антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов, сукральфата или мизопростол, с ранее существовавшим эрозивным эзофагитом или варикозным расширением вен пищевода, предшествующим хирургическим вмешательством на желудке либо принимавшие ОАК или получившие недавнюю тромболитическую терапию). Поэтому, исходя из ранее полученных доказательств преимущества назначения ИПП или антагонистов H<sub>2</sub>-рецепторов у пациентов с высоким риском, получавших монотерапию аспирином, исследование COGENT включало только пациентов с низким риском желудочно-кишечных кровотечений, получающих ДАТТ (в соответствии с тем, что риск кровотечений выше при комбинации аспирина и клопидогрела в сравнении с изолированным приемом аспирина). Это исследование было преждевременно прекращено по финансовым причинам; в общей сложности был включен 3761 пациент вместо запланированных 5000. Предварительной первичной конечной точкой эффективности было время от рандомизации до первого появления нежелательных клинических событий со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались у 1,1% пациентов с омепразолом и 2,9% с плацебо в течение 180 дней после рандомизации (ОР 0,34, 95% ДИ 0,18-0,63, P<0,001) [79].

Кроме того, не было значительного увеличения риска сердечно-сосудистых событий при одновременном использовании клопидогрела и омепразола (4,9%, 95% ДИ 3,6-6,4% в группе омепразола и 5,7%, 95% ДИ 4,0-7,3%, в группе плацебо, P=0,98). Результаты были сопоставимы даже в подгруппах высокого риска, а также при анализе индивидуальных конечных точек эффективности и безопасности. Частота серьезных побочных эффектов существенно не различалась между двумя группами (10,1% при приеме омепразола и 9,4% в группе плацебо, P=0,48), а также частота общих побочных эффектов (41,3 и 42,8%, соответственно, P=0,33). Случаи диареи отмечались у 3,0% пациентов, получавших омепразол, по сравнению с 1,8% пациентов, получавших плацебо (P=0,01).



**Рис. 2.** Алгоритмы изменения терапии пероральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов в остром периоде (в период госпитализации).

**Примечание:** цветовая кодировка отражает класс рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I; оранжевый — Класс IIb). Синяя стрелка отражает схему перехода клопидогрела на тикагрелор, которая является единственным алгоритмом, основанным на результатах лечения пациентов с острым коронарным синдромом. Для остальных алгоритмов смены терапии (оранжевая стрелка) нет данных по прогнозу пациентов.

Не было выявлено новых случаев остеопороза. Один случай периферической невропатии был зарегистрирован в группе плацебо.

Никаких рандомизированных данных, сравнивающих стратегии использования и назначения ИПП у пациентов, принимающих аспирин и прасутрел или тикагрелор, не существует. Однако риск желудочно-кишечного кровотечения выше на фоне ДАТТ с включением прасутрела [23] или тикагрелора [82] по сравнению с клопидогрелем. Краткосрочный и долгосрочный профиль безопасности ИПП хорошо изучен [79]. Ухудшение абсорбции магния при приеме ИПП было отмечено только

в исследованиях, где пациенты получали ИПП в течение по меньшей мере 1 года [83]. Мониторинг уровня магния в плазме крови рекомендован при длительном применении препаратов, особенно более 1 года.

**Тип, доза ингибитора P2Y<sub>12</sub> и продолжительность лечения.** Тип и доза ингибитора P2Y<sub>12</sub> хорошо изучены в клинических ситуациях в соответствии с различными типами ИБС. Предшествующее внутричерепное кровоизлияние или текущие кровоизлияния являются распространенными противопоказаниями к прасутрелу и тикагрелору, в то время как прасутрел следует назначать с осторожностью пациентам старше 75 лет или при

снижении массы тела <60 кг. Пациенты с предшествующим инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) могут получить негативные последствия от назначения прасугрела вместо клопидогрела [23]. Предшествующий инсульт является маркером независимого риска последующего геморрагического инсульта, особенно в течение первого года наблюдения. Переход от прасугрела или тикагрелора к клопидогрелу является распространенной практикой, особенно в случаях развития незначимого кровотечения или у пациентов с низкой реактивностью тромбоцитов, что является маркером риска крупных кровотечений [56, 84, 85]. В настоящее время нет достоверных рандомизированных данных о долгосрочной безопасности или эффективности “смены режима терапии” у пациентов, получавших лечение в течение недель или месяцев с помощью одного ингибитора P2Y<sub>12</sub> и переходящих на другой ингибитор P2Y<sub>12</sub>. Поэтому подобная практика, как правило, не обоснована.

#### Рекомендации по снижению риска кровотечений при ДАТТ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Радикальный доступ более предпочтителен по сравнению с бедренным при проведении коронарной ангиографии и ЧКВ, если процедура проводится опытным оператором, имеющим достаточный опыт выполнения процедур радикальным доступом [43, 44].	I	A
У пациентов, получающих ДАТТ, рекомендована суточная доза аспирина 75-100 мг [45-47, 51, 52].	I	A
Рекомендовано совместное применение ингибиторов протонной помпы в комбинации с ДАТТ <sup>c</sup> [70, 79, 80, 86, 87].	I	B
Рутинное определение функции тромбоцитов для контроля антиагрегационной терапии до или после проведения планового коронарного стентирования не рекомендовано [58-60].	III	A

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — в то время как доказательства, что применение ИПП не повышает риск сердечно-сосудистых событий, были получены для омепразола (на основании исследований по изучению межлекарственного взаимодействия), омепразол и эзомепразол продемонстрировали наибольшую склонность к клинически значимым взаимодействиям, тогда как для пантопразола и рабепразола подобная вероятность была наименьшей.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антиагрегационная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИПП — ингибиторы протонной помпы.

### 3.8. Переход между различными схемами приема пероральных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов

Различия в фармакологии ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в отношении их механизма связывания, полураспада и скорости начала и продолжительности действия являются важными факторами, которые могут приводить к взаимодействию с лекарственными средствами при переходе от одного препарата к другому.

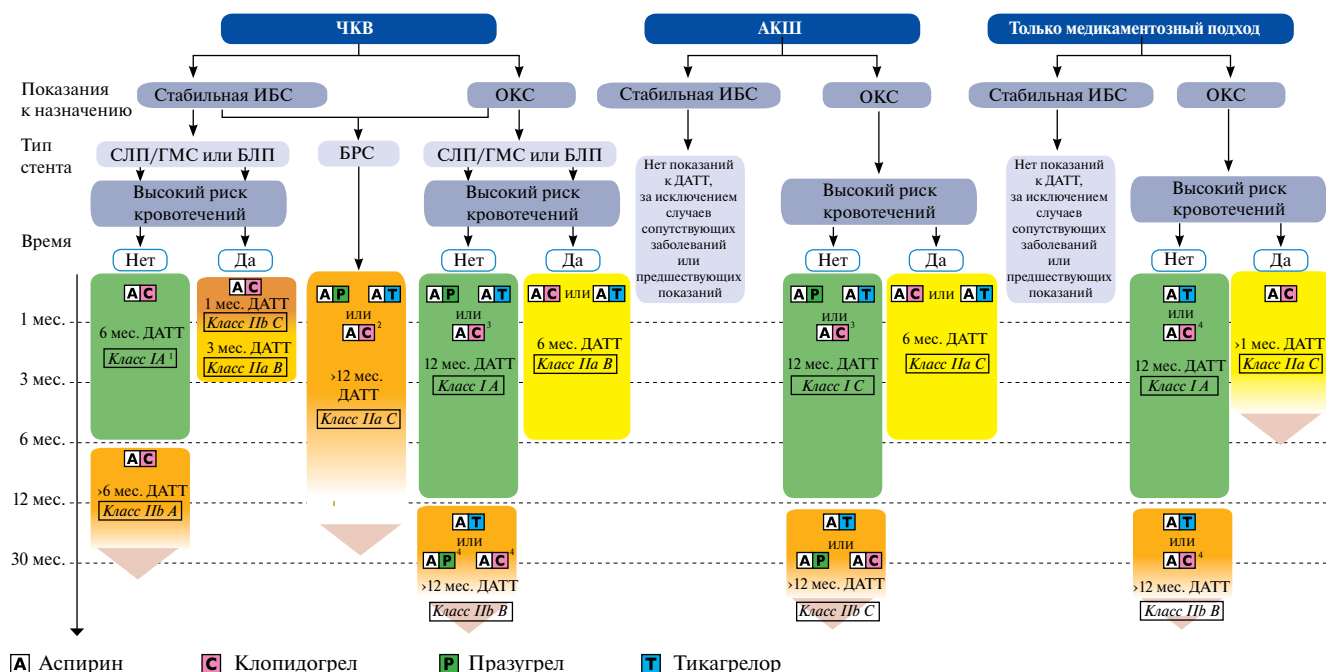
В настоящее время переход от клопидогрела к тикагрелору является единственным исследованным между ингибиторами P2Y<sub>12</sub>, который оценивался с акцентом на клинические конечные точки, даже если исследование специально не предназначалось для оценки безопасности и эффективности перехода от клопидогрела к тикагрелору. Так, в ходе исследования PLATO почти 50% пациентов, случайно распределенных для приема тикагрелора, предварительно получали клопидогрел, в основном нагрузочную дозу 300-600 мг [20]. При этом, профиль эффективности и безопасности тикагрелора не менялся на фоне предшествующего назначения клопидогрела [88]. С другой стороны, в исследовании TRITON-TIMI 38 было указано, что предыдущее получение пациентами ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> должно быть критерием исключения из исследования [23]. В то время как данные регистров предоставляют обнадеживающую информацию относительно профиля безопасности перехода от клопидогрела к прасугрелу [89-91], существуют нерандомизированные исследования, направленные на оценку клинических конечных точек. Аналогичным образом, все другие возможности смены терапии, в том числе переходы между прасугрелом и тикагрелором или тикагрелором/прасугрелом к клопидогрелу, не были исследованы с точки зрения долгосрочных исходов пациентов [92-94]. Поэтому подобная практика не рекомендуется из-за отсутствия данных о безопасности/эффективности. Поскольку потребность в смене терапии и переходе между ингибиторами P2Y<sub>12</sub> может возникать по клиническим причинам (например, побочные эффекты или непереносимость лекарств), а данные регистров указывают на то, что переключение на практике происходит нечасто, применяются алгоритмы смены терапии на основе фармакодинамических исследований (рис. 2).

#### Рекомендации по изменению терапии пероральными ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с ОКС, которым был предварительно назначен клопидогрел, рекомендован переход на прием тикагрелора сразу после поступления в стационар (в нагрузочной дозе 180 мг), вне зависимости от сроков приема и предыдущей нагрузочной дозы <sup>c</sup> клопидогрела, при условии отсутствия противопоказаний [20].	I	B
Дополнительные изменения терапии пероральными ингибиторами P2Y <sub>12</sub> рецепторов, согласно действующим алгоритмам, могут рассматриваться в случае развития побочных эффектов/непереносимости.	IIb	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — противопоказания к приему тикагрелора: предыдущее внутримозговое кровоизлияние либо продолжающееся кровотечение.

**Сокращение:** ОКС — острый коронарный синдром.



**Рис. 3.** Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с ИБС

**Примечания:** высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT  $\geq 25$ ).

Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

Схемы терапии, представленные в одной строке, указаны в алфавитном порядке и не отражают преимущества какой-либо из рекомендаций (если не указано иное).

<sup>1</sup> — после ЧКВ с использованием баллона с лекарственным покрытием, следует рассмотреть ДАТТ сроком на 6 месяцев (Класс IIa B).

<sup>2</sup> — для пациентов со стабильной ИБС либо с ОКС (если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора).

<sup>3</sup> — если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора.

<sup>4</sup> — если невозможно назначение тикагрелора.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ГМС — голометаллический стент, БРС — биорезорбируемый стент, АКШ — аортокоронарное шунтирование, БЛП — баллон с лекарственным покрытием, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

#### 4. Двойная антитромбоцитарная терапия при чрескожных коронарных вмешательствах

Обзор всех исследований, посвященных изучению преимущества и рисков длительной ДАТТ, превышающей 1 мес., в основном включает пациентов после ЧКВ или ОКС и представлен в веб-приложении (Таблицы S1 (А и В)). Обзор рекомендаций, относительно продолжительности ДАТТ после ЧКВ, а также после АКШ или при медикаментозном ведении ОКС, представлен ниже на рисунке 3.

##### 4.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне стабильной ишемической болезни сердца

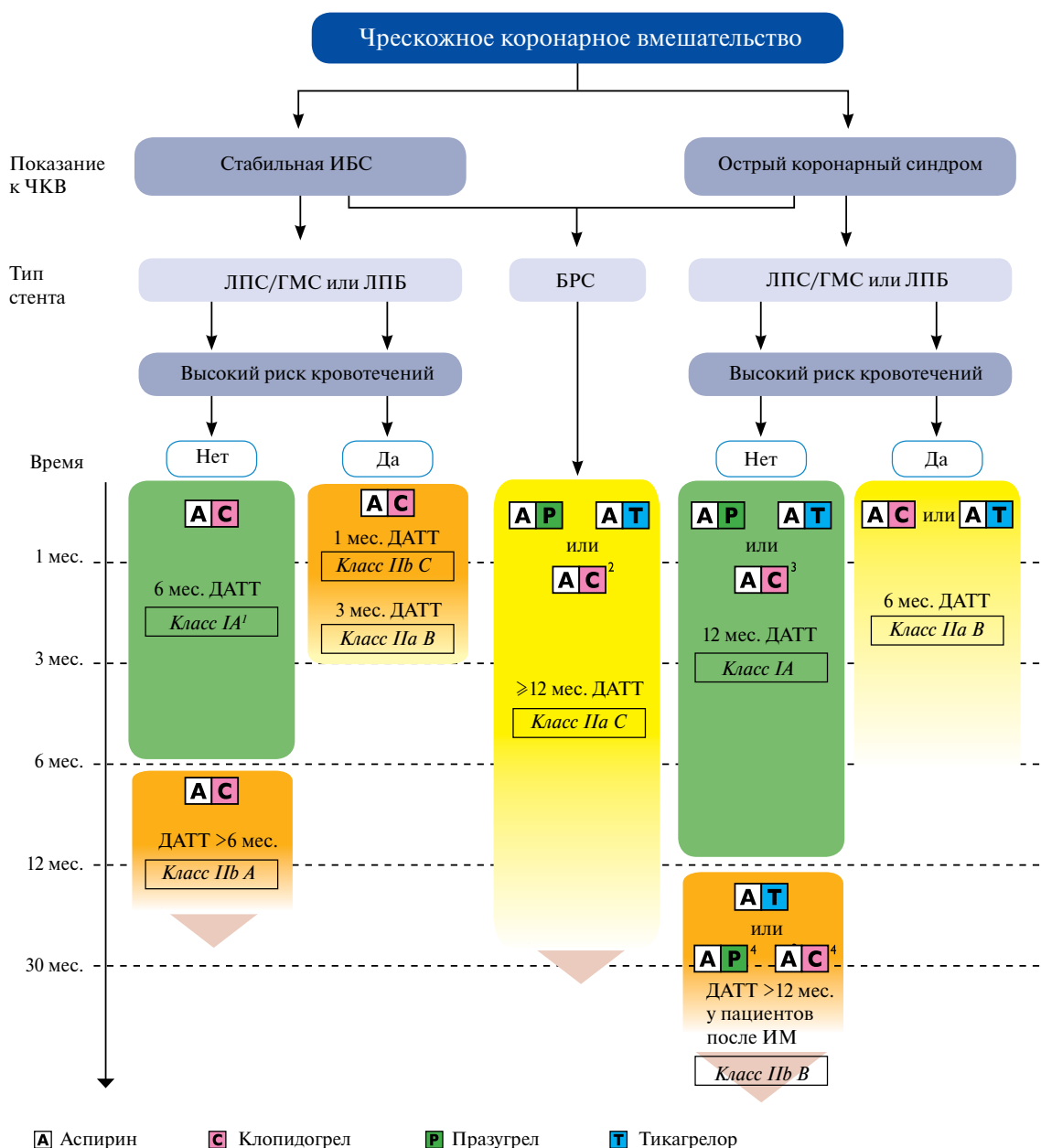
ДАТТ не показана при предшествующем медикаментозном ведении пациентов (т.е. без предшествующего ЧКВ), а также при стабильном течении ИБС и при отсутствии в анамнезе ИМ. Исследование CHARISMA (Клопидогрел у пациентов высокого риска атеротромбоза с целью стабилизации, лечения и предотвращения ишемии), включавшее пациентов

со стабильным сосудистым заболеванием или риском развития атеротромботических событий, продемонстрировало, что комбинация клопидогрела и аспирина не превосходила по эффективности изолированное назначение аспирина в отношении снижения частоты ИМ, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых причин [95].

После выполнения ЧКВ с имплантацией коронарных стентов, назначение ДАТТ является стандартом терапии. В исследовании ISAR (Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании) [2], а затем других клинических регистрах [96, 97] была установлена оптимальная длительность приема ДАТТ в течение 1 мес. после имплантации голометаллических стентов (ГМС). Возможное продление ДАТТ до 12 мес. и затем на более длительный срок. Данные рекомендации основываются на мнении экспертов по ведению пациентов со СЛП первого поколения, независимо от клинических проявлений.

Не существует специализированных исследований, ориентированных на лечение стабильных паци-





**Рис. 4.** Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов, которым выполнено ЧКВ.

**Примечания:** Высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25).

Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

Схемы терапии, представленные в одной строке, указаны в алфавитном порядке и не отражают преимущества какой-либо из рекомендаций (если не указано иное).

<sup>1</sup> — после ЧКВ с использованием баллона с лекарственным покрытием следует рассмотреть ДАТТ сроком на 6 месяцев (Класс IIa B).

<sup>2</sup> — для пациентов со стабильной ИБС либо с ОКС (если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора).

<sup>3</sup> — если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора.

<sup>4</sup> — если невозможно назначение тикагрелора.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ЛПС — стент с лекарственным покрытием, ГМС — голометаллический стент, БРС — биорезорбируемые стенты, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЛПБ — баллон с лекарственным покрытием, стабильная ИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца.

ентов с ИБС, которым проводится ЧКВ и назначается ДАТТ различной длительности. Следовательно, рекомендации относительно стабильных пациентов с ИБС, подвергающихся ЧКВ, разрабатываются

на основании анализа подгрупп из соответствующих РКИ (рис. 4) [98, 99].

Несмотря на то, что не существует РКИ, изучающих использование тикагрелора или прасугрела вме-

сто клопидогрела при проведении ЧКВ на фоне стабильной ИБС, этот вариант лечения может быть рассмотрен у отдельных пациентов при недостаточной клинической эффективности клопидогрела или потенциально более высоком риске ишемических событий, чем повторных кровотечений.

**Длительность ДАТТ: три, шесть или по меньшей мере двенадцать месяцев.** В исследовании EXCELLENT (Сравнение эффективности стентов Xience/Promus и Cypher по снижению частоты развития осложнений, связанных с нарушением проходимости стентированной коронарной артерии) сравнивались стратегии различной продолжительности терапии: 6 мес. (аспирин + клопидогрел) и 1 год ДАТТ после имплантации СЛП [100]. Рандомизировано 1443 пациента, у которых оценивалась частота достижения комбинированной конечной точки — сердечно-сосудистая смерть, ИМ или реваскуляризация целевого сосуда, связанного с ишемией. Данный показатель после 12 мес. наблюдения составил 4,8% в группе 6-месячной ДАТТ и 4,3% в группе 12-месячной ДАТТ ( $P=0,001$  для не меньшей эффективности). Наблюдался более низкий риск кровотечения при короткой продолжительности ДАТТ (ОР 0,50, 95% ДИ 0,09–2,73). Не различалась частота достижения первичной конечной точки с учетом клинических проявлений (стабильная ИБС,  $n=699$  пациентов против ОКС,  $n=744$  пациента). Исследование PRODIGY (Продление двойной дезагрегантной терапии у пациентов после оценки стент-индуцированной гиперплазии интимы) включало 2013 пациентов [101], получавших ДАТТ в течение периода от 6 до 24 мес. (аспирин + клопидогрел) и подвергавшихся имплантации коронарных стентов четырех типов (ГМС и три вида СЛП). Частота достижения комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, ИМ, инсульт или другие цереброваскулярные события) в течение 2 лет составила 10,1% при 24-месячной длительности ДАТТ, в то время как при 6-месячной ДАТТ показатель составил 10,0% ( $P=0,91$ ). Наблюдалась низкая частота кровотечений на фоне короткой схемы ДАТТ (классификация BARC — 1,9% против 3,4%, ОР 0,56, 95% ДИ 0,32–0,98,  $P=0,037$ ; классификации TIMI — 0,6% против 1,6%; ОР 0,38, 95% ДИ 0,15–0,97,  $P=0,041$ ). Через 12 мес. наблюдения риск крупных кровотечений по классификации TIMI составлял 0,5% в группе короткой схемы ДАТТ против 0,9% при длительном назначении (ОР 0,56, 95% ДИ 1,19–1,66). В этом исследовании в общей сложности включено 1465 (74,3%) пациентов с ОКС, тогда как 505 человек (25,7%) имели стабильную ИБС [99]. При этом частота достижения комбинированной первичной конечной точки эффективности не отличалась. Выявлена пограничная корреляция между клиническими проявлениями и частотой кровотечения (значения  $P$  для взаимодействия = 0,056 для кровотечений

по шкале BARC — 2, 3 или 5,  $P=0,091$  для кровотечений по шкале BARC — 3 или 5), что проявлялось более высоким риском кровотечений при 24-месячной ДАТТ по сравнению с 6-месячным назначением у пациентов со стабильной ИБС, однако при ОКС данная зависимость не наблюдалась [99]. Анализ частоты общих нежелательных событий (смерть, ИМ, цереброваскулярные события или кровотечения 2, 3 или 5 баллов по шкале BARC) продемонстрировал потенциальное нежелательное действие длительной ДАТТ в пациентов со стабильной ИБС (13,3% против 5,6% при 24-месячном и 6-месячном назначении ДАТТ, соответственно, ОР 2,5, 95% ДИ 1,35–4,69,  $P=0,004$ , NNT для вреда равен 13) и отсутствие пользы данной стратегии в группе пациентов, перенесших ОКС (16,1% против 14,1%, ОР 1,15, 95% ДИ 0,88–1,50,  $P=0,29$ ), с выявлением положительной количественной корреляции (значение  $P=0,024$ ) [99]. Пациенты с высоким количеством баллов по шкале CRUSADE (Может ли быстрая стратификация риска у пациентов с нестабильной стенокардией снизить частоту неблагоприятных исходов на основании рекомендаций ACC/АНА), получавшие курс ДАТТ в течение 24 мес., демонстрировали трехкратное увеличение частоты крупных кровотечений и пятикратное увеличение потребности в переливании компонентов крови по сравнению с 6-месячным курсом ДАТТ, без явных доказательств преимущества данной схемы терапии [13].

В 2014 г. были дополнительно опубликованы три рандомизированных исследования, в которых сравнивались стратегии назначения ДАТТ в течение 6 мес. по сравнению с 12 и 24-месячными режимами терапии (аспирин + клопидогрел): ITALIC (Стенты с лекарственным покрытием после прекращения приема клопидогрела) [102], SECURITY (Сравнение эффектов применения двухкомпонентной антиагрегантной терапии в течение 6 и 12 мес. после имплантации стента с лекарственным покрытием второго поколения) [103] и ISAR-SAFE (Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: безопасность и эффективность 6-месячной двойной дезагрегантной терапии при имплантации стента с лекарственным покрытием) [104]. Среди них ISAR-SAFE представляло собой единственное двойное слепое исследование, а также было наиболее крупным, включавшим 4005 рандомизированных пациентов. Были получены доказательства, что 12-месячный курс ДАТТ не имеет преимуществ относительно 6-месячной схемы терапии в плане частоты развития ишемических событий. Аналогично, не было выявлено чистой клинической выгоды в плане снижения частоты достижения комбинированных конечных точек эффективности, включающих смерть, ИМ, тромбоз стента, инсульт и развитие крупных кровотечений по шкале TIMI. Анализ

отдельных когорт пациентов также не выявил различий по частоте ишемических событий и кровотечений среди 2394 лиц со стабильной ИБС на различных режимах терапии, в отличие от 1601 пациентов с ОКС [104]. Похожие результаты были показаны в исследованиях ITALIC и SECURITY. Еще два регистра были посвящены оценке результатов 3-месячного назначения ДАТТ (аспирин + клопидогрел): RESET (Безопасность и эффективность 3-месячной двойной дезагрегантной терапии после имплантации стента Endeavor с лекарственным покрытием Зотаролимус) [105] и OPTIMIZE (Оптимальная продолжительность приёма клопидогрела после имплантации СЛП Зотаролимус в реальной клинической практике) [106]. Первый регистр включал 2117 пациентов, рандомизированных в группы 3-х месячной или 12-месячной продолжительности ДАТТ и не выявил значимого негативного влияния сокращенной схемы ДАТТ на прогноз (комбинированная конечная точка, включая смерть от всех причин, ИМ или тромбоз стента, достигалась в 0,8% случаев против 1,3%,  $P=0,48$ ). Аналогичные результаты были продемонстрированы в исследовании OPTIMIZE на примере 3119 рандомизированных пациентов. Уровень крупных нежелательных кардиоваскулярных событий составил 8,3% в группе краткосрочной терапии против 7,4% в группе 12-месячной продолжительности ДАТТ (ОР 1,12, 95% ДИ 0,87-1,45). Полученные результаты явились обоснованием для использования СЛП Зотаролимус в сочетании с последующим 3-х месячным назначением ДАТТ, однако данный вид стентов в настоящее время недоступен на рынке. Неясно, насколько результаты RESET и OPTIMIZE применимы к другим типам СЛП.

Palmerini, et al. опубликовали метаанализ, посвященный оценке эффективности 6-месячного и 12-месячного курсов ДАТТ после имплантации СЛП [107]. Годичный курс терапии не имел преимуществ перед более коротким курсом ДАТТ в отношении выживаемости, частоты тромбозов стента или ИМ, но при этом сопровождался значимым увеличением риска серьезных кровотечений. Аналогичные результаты были получены в других метаанализах [108, 109].

**Продление ДАТТ свыше 12 месяцев в сравнении со стандартной годичной длительностью терапии.** Опираясь на имеющиеся доказательные данные, оптимальной длительностью ДАТТ считается 12 мес., что принято стандартом терапии. В свою очередь, исследование DAPT посвящено изучению потенциальной пользы от дальнейшего расширения сроков ДАТТ [110]. На примере пациентов, получающих продленную схему ДАТТ, оценивалась частота ишемических событий и кровотечений с акцентом на группы, демонстрирующие отсутствие осложнений при продолжении терапии свыше 12 мес. после имплантации СЛП.

Пациенты были случайным образом распределены на прием тиаенопиридинов или плацебо в течение дополнительных 18 мес. Аспирин назначался на протяжении всего периода исследования. Тридцатимесячная длительность ДАТТ по сравнению с 12-месячной схемой снижала вероятность тромбоза стента (0,4% против 1,4%,  $P<0,001$ ) и МАСЕ и цереброваскулярных событий (4,3% против 5,9%,  $P<0,001$ ), включая уменьшение частоты ИМ (2,1% против 4,1%,  $P<0,001$ ), главным образом за счет предотвращения спонтанных ИМ (Раздел 3.2). Преимущество в плане снижения ишемических событий было ассоциировано с повышенным риском кровотечений (умеренные или сильные кровотечения по классификации GUSTO развивались в 2,5% против 1,6% случаев,  $P<0,001$ ), а также увеличением общей смертности с пограничной статистической значимостью (Раздел 3.3).

Всего из 11648 рандомизированных пациентов в исследовании DAPT (9961 случая имплантации СЛП и 1687 случаев имплантации ГМС), ИМ развился у 30,7% [98]. Повышение уровня смертности, наблюдаемое в группе 30-месячной ДАТТ, было обусловлено только смертельными исходами у пациентов без предшествующих ИМ (2,1% при продолжении приема тиаенопиридинов против 1,5% в группе плацебо, ОР 1,43, 95% ДИ 1,02-2,00,  $P=0,04$ ), однако различия не достигали статистической значимости ( $P=0,13$ ) [99].

Три независимых метаанализа, в которые вошли 5045 пациентов, набранных в рамках исследования LATE (Поздние тромбозы коронарных стентов) [111] и 1259 пациентов из регистра ARCTIC-Interruption (Сравнение традиционной тактики антитромбоцитарной терапии и стратегии непрерывного мониторинга при имплантации СЛП (метод двойной рандомизации) и оценка тактики отмены терапии по сравнению с пролонгированным приемом препаратов до 1 года после проведения коронарного стентирования) [112], предоставили результаты, соответствующие возможному увеличению смертности при длительной ДАТТ, что соотносится с выводами исследования DAPT. Более поздний метаанализ 11 РКИ, в которых участвовали 33051 пациентов с имплантированными коронарными СЛП преимущественно нового поколения, также продемонстрировал незначительное увеличение смертности при продолжительном приеме ДАТТ [113].

Таким образом, если ДАТТ назначается в течение достаточного периода времени после имплантации СЛП при стабильной ИБС, появляется существенное преимущество в отношении вторичной профилактики и уменьшения острого тромбоза стента. Однако это преимущество уравнивается повышенным риском кровотечения и тенденцией к увеличению смертности. Таким образом, систематическое продление ДАТТ до 6 мес. не всегда оправдано, но должно

основываться на индивидуальном профиле риска пациентов (Раздел 3.5).

**Влияние типа лекарственного покрытия стента на длительность ДАТТ.** Преимущество различных периодов длительности назначения ДАТТ зависит от типа стента. Однако существуют различия между СЛП первого поколения и новыми моделями. В исследовании PRODIGY только пациенты с СЛП, выделяющими паклитаксел, получали преимущество от расширения сроков ДАТТ в плане значительного снижения риска тромбоза стента [114]. Аналогичным образом, в регистре DAPT преимущество продленной ДАТТ было наибольшим у пациентов с СЛП с паклитакселем, и в то же время наименьшим при имплантации СЛП с эверолимус [110, 115]. Также наблюдалась значимая корреляция между типом стента и преимуществом продленной ДАТТ в отношении MACE и цереброваскулярных событий [110]. При наличии покрытия эверолимус число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного ишемического события (тромбоза стента) в течение года составляло 157, тогда как NNT для вреда (развитие умеренных или крупных кровотечений) в течение года был равен 56 [115]. В метаанализе Giustino, et al. [109] снижение риска тромбоза стента при расширении сроков ДАТТ нивелировалось с появлением новых лекарственных покрытий, при этом статистически значимые различия также исчезли. Однако подобная взаимосвязь не была характерна для геморагических осложнений. Аналогичные результаты были получены в двух других метаанализах (Sharma, et al. [116] и Palmerini, et al. [117]).

**Биорезорбируемые стенты (БРС) и баллоны с лекарственным покрытием (БЛП).** До настоящего времени не проводились специализированные исследования, посвященные оптимальной длительности ДАТТ после имплантации БРС. В крупнейшем рандомизированном клиническом исследовании, сфокусированном на ведении пациентов с БРС на основе полимолочной кислоты, ДАТТ была рекомендована в течение по меньшей мере 12 мес. [118]. Однако метаанализ продемонстрировал двукратное повышение частоты тромбоза БРС в сравнении с обычным лекарственными покрытиями, особенно в первые 30 дней после имплантации [119]. Данный факт позволяет рассматривать назначение более сильных ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов у этих пациентов. Кроме того, были высказаны некоторые опасения относительно повышения риска позднего тромбоза стента в сроки более 1 года после имплантации [120, 121], следовательно, более длительная ДАТТ может быть обоснована, по крайней мере, у пациентов с низким риском кровотечений. До настоящего времени не проводилось крупных клинических испытаний в отношении биоразлагаемых материалов на основе магния.

На данном этапе отсутствуют направленные клинические исследования в отношении оптимальной длительности ДАТТ после проведения ангиопластики с применением БЛП. У пациентов, пролеченных по поводу рестеноза стентов, крупнейшие рандомизированные исследования, посвященные терапии с использованием БЛП, рекомендуют соблюдать сроки назначения ДАТТ от 3 до 12 мес. [122-124]. Кроме того, некоторые небольшие клинические испытания, а также более крупные реестры, включавшие пациентов со стабильной ИБС, подвергающихся ангиопластике с применением БЛП, определяют оптимальную продолжительность ДАТТ не менее 1 мес. [125].

**Традиционная баллонная ангиопластика.** На современном этапе отсутствуют данные относительно целесообразности и оптимальной длительности ДАТТ после традиционной изолированной баллонной ангиопластики, которая в настоящее время применяется у небольшого числа пациентов, у которых имплантация стента невозможна (например, малый калибр сосуда или чрезмерная извитость) или нежелательна (например, чтобы избежать назначения ДАТТ у пациентов, готовящихся к АКШ). Решение о применении ДАТТ и ее продолжительности при наличии показаний должны зависеть от клинической ситуации (ишемический риск и вероятность кровотечений) и/или причины непроведения имплантации стента (например, запланированной открытой хирургической операции).

#### Рекомендации по приему ДАТТ и выбору типа стента у пациентов со стабильной ИБС и последующим ЧКВ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов со стабильной ИБС после проведения коронарного стентирования обычно рекомендована ДАТТ, состоящая из клопидогрела в дополнение к аспирину, в течение 6 мес., независимо от типа стента [100, 101, 104, 126-130].	I	A
Независимо от предполагаемой длительности ДАТТ, использование СЛП <sup>c</sup> является предпочтительным [129-132].	I	A
У пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25), следует рассмотреть сокращение длительности ДАТТ до 3 мес. <sup>d</sup> [105, 106].	IIa	B
У пациентов со стабильной ИБС после проведения ангиопластики с применением баллона с лекарственным покрытием следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение 6 мес. [122, 124, 133].	IIa	B
У пациентов со стабильной ИБС после имплантации биорезорбируемых сосудистых стентов следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение как минимум 12 мес.	IIa	C
У пациентов со стабильной ИБС, имеющих высокий риск тромбозомболических осложнений и низкий риск геморагических событий на фоне ДАТТ, можно рассмотреть продолжение ДАТТ с клопидогрелем в течение >6 мес. и ≤30 мес., при условии хорошей переносимости терапии и отсутствии кровотечений [26, 107-109].	IIb	A



У пациентов со стабильной ИБС, в случае наличия сомнений в безопасности ДАТТ в течение 3 мес., можно рассмотреть сокращение сроков терапии до 1 мес.<sup>е</sup>

Iib

C

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности, <sup>с</sup> — эти рекомендации касаются стентов, использование которых основано на результатах крупномасштабных рандомизированных исследований с клинической оценкой конечных точек, что несомненно имеет высокий стандарт качества CE (см. Byrne, et al.), полный текст на [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines), <sup>д</sup> — данные рекомендации основаны на результатах двух исследований по применению СЛП Зотаролимус в сочетании с приемом ДАТТ в течение 3 мес., <sup>е</sup> — применение ДАТТ в течение 1 мес. после имплантации СЛП Зотаролимус (стенты Endeavour Sprint или Biofreedom) снижает риск повторного вмешательства, инфаркта миокарда и в ряде случаев уменьшает вероятность тромбоза стента по сравнению с ГМС при аналогичной длительности ДАТТ. Неясно, справедливо ли данное наблюдение по отношению к другим современным типам СЛП.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ГМС — стент без лекарственного покрытия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СЛП — стент с лекарственным покрытием, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

#### 4.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после чрескожного коронарного вмешательства на фоне острого коронарного синдрома

**ДАТТ с применением новых ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в течение 1 года после перенесенного ЧКВ при ОКС.** Доказательства, подтверждающие эффективность комбинации аспирина и клопидогрела у пациентов с ОКС, были описаны в предыдущих рекомендациях по диагностике и лечению ОКСбпСТ, а данные, подтверждающие превосходство тикагрелора и прасугрела над клопидогрелом, обсуждаются в Разделе 3.6. настоящих рекомендаций.

Хотя и прасугрел, и тикагрелор значительно увеличивают риск больших, несвязанных с АКШ кровотечений по шкале TIMI, соотношение риска и пользы было благоприятным при необходимом количестве пролеченных пациентов для предотвращения одного нежелательного геморрагического события, равном 46 и 53, соответственно, где NNT для вреда составил 167 для обоих препаратов. На основании полученных данных была определена оптимальная длительность ДАТТ в течение года, предпочтительно с назначением прасугрела или тикагрелора для пациентов, перенесших ЧКВ при ОКС, при отсутствии противопоказаний (рис. 4).

**Доказательства эффективности вторичной профилактики путем усиления антиагрегантной терапии.** У пациентов с ОКС кардиоваскулярный риск остается существенно выше в течение первого года, даже если была проведена успешная реваскуляризация. В этой ситуации усиленная антиагрегантная терапия к дополнению к аспирину, показала высокую терапевтическую эффективность в плане предотвращения повторных ишемических событий. Однако соотношение риска и пользы представляется менее благоприятным, чем у тех пациентов, которые

наблюдаются в исследованиях, оценивающих продолжительность ДАТТ  $\leq 1$  года. Соответствующая информация была получена на примере подгрупп пациентов, перенесших ИМ, включенных в исследование CHARISMA [135] (n=3846) и DAPT [98] (n=3576), в которых, в основном, сравнивался клопидогрел с плацебо в дополнение к аспирину; а также на основании данных пациентов, которым была выполнена коронарная ангиография в рамках исследования TRILOGY [136], которое сравнивало прасугрел с клопидогрелом, и на примере пациентов, перенесших ИМ в исследовании TRA 2°P-TIMI 50 (Вторичная профилактика ишемических событий на фоне прием антагонистов рецептора к тромбину) [137] (n=17779), которое сравнивало ворапаксар с плацебо. Взятые отдельно, результаты этих исследований трудно интерпретировать, потому что они основаны на анализе подгрупп. Более того, CHARISMA и TRILOGY не выявили различий в прогнозе пациентов, а главные результаты TRA 2°P-TIMI 50 показали неблагоприятное соотношение риска и пользы. Поэтому возникла необходимость в проведении специализированного исследования на фоне длительной ДАТТ для осуществления вторичной профилактики у пациентов после перенесенного ОКС. Исследование PEGASUS позволило заполнить имеющиеся пробелы в доказательной базе [29].

**ДАТТ с применением тикагрелора с целью вторичной профилактики после перенесенного ИМ.** В исследование PEGASUS было включено 21162 пациентов, перенесших спонтанный ИМ в течение 1-3 лет до включения в исследование, в возрасте 50 лет и старше и имеющие, по меньшей мере, один дополнительный фактор высокого риска: возраст 65 лет и старше, СД, вторичный спонтанный ИМ, много-сосудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная дисфункция [29]. Пациенты были рандомизированы на группы, получающие тикагрелор в дозе 90 мг дважды в день, тикагрелор в дозе 60 мг дважды в день или плацебо. Все пациенты принимали низкую дозу аспирина. Из всех пациентов, наблюдавшихся в исследовании PEGASUS, 53% были включены после перенесенного ИМпСТ, а 83% пациентам в анамнезе было выполнено ЧКВ. Первичная конечная точка эффективности включала сердечно-сосудистую смерть, ИМ или развитие инсульта через 3 года и наступление конечных точек было отмечено у 7,85% в группе, принимающих тикагрелор 90мг, у 7,77% — в группе пациентов, принимающих 60 мг тикагрелора и 9,04% — в группе плацебо (P=0,008 и P=0,004 для большей и меньшей дозы тикагрелора соответственно, в сравнении с плацебо) [29]. Наблюдалось последовательное уменьшение частоты всех составляющих первичной конечной точки при сравнении

тикагрелора с плацебо, которое достигало статистической значимости для развития ИМ при приеме обеих доз тикагрелора, а для инсульта — при приеме низкой дозы. Также была выявлена тенденция по снижению сердечно-сосудистой смертности. Из-за незначительного численного увеличения некардиальных причин смерти в двух группах тикагрелора, различий по частоте развития смерти от всех причин не было. Первичная конечная точка безопасности (развитие больших кровотечений по шкале TIMI) наблюдалась более часто при приеме тикагрелора (2,60% на 90 мг и 2,30% на 60 мг), чем на фоне плацебо (1,06%) ( $P < 0,001$  для каждой дозы в сравнении с плацебо). Число пациентов, которых нужно лечить, чтобы избежать одного неблагоприятного исхода составляло 250 человек на дозе тикагрелора 90 мг и 238 на дозе 60 мг, соответствующее число пациентов, подлежащих лечению для того, чтобы возник один неблагоприятный исход, составляло 244 и 322, соответственно, на двух дозах тикагрелора [29].

На дозе 90 мг тикагрелора абсолютная польза с точки зрения эффективности была сопоставима с показателями потенциального вреда в плане достижения первичной конечной точки безопасности, а на дозе 60 мг абсолютная польза лишь незначительно превосходила нежелательные эффекты. Однако, значимость различий в достижении конечных точек эффективности и безопасности для пациента может отличаться, и поэтому трудно противопоставлять их друг другу. Влияние нежелательных исходов (ИМ и кровотечения) на смертность было сопоставимо в предыдущих исследованиях [11, 138]. По данным ретроспективного анализа исследования TRACER (антагонисты рецептора к тромбину для снижения частоты клинических событий при остром коронарном синдроме), кровотечения тяжестью 2 и 3a балла (BARC) были менее значимым прогностическим фактором увеличения риска смерти по сравнению с перенесенным ИМ. Данные факторы имели одинаковое влияние на прогноз, если тяжесть кровотечения составляла 3b балла по шкале BARC, в то время, как при наличии тяжелых кровотечений (3c балла по шкале BARC), риск смерти превосходил таковой после перенесенного ИМ. Более того, в отличие от предыдущих анализов, продемонстрировано влияние ИМ и кровотечений на уровень смертности с аналогичной зависимостью показателей от времени [42]. С учетом этих последовательных результатов во многих независимых исследованиях, заслуживают внимание как показатели эффективности, так и безопасности, как, наиболее вероятно, оказывающие одинаковое влияние на смертность. На этом фоне незначительное соотношение риск-польза во многих исследованиях предостерегает от всеобщего длительного назначения

тикагрелора для осуществления вторичной профилактики после перенесенного ИМ, и требует индивидуального подхода в выборе тактики лечения, основываясь на риске ишемических и геморрагических осложнений.

С этой целью, пациенты, которые продолжали лечение тиенопиридинами без (длительного) перерыва ( $\leq 30$  дней) имели лучшую эффективность при длительном приеме тикагрелора, чем пациенты, которые прерывали лечение тиенопиридинами в течение длительного периода времени [139]. В зависимости от фактического времени прекращения предыдущей терапии тиенопиридинами, ОР (95% ДИ) достижения первичной конечной точки для тикагрелора (обе дозы) в сравнении с плацебо составил 0,73 (0,61–0,87) для тех, кто продолжил лечение в течение 30 дней, 0,86 (0,71–1,04) для тех, кто прервал терапию в промежутке от 30 дней до 1 года, и 1,01 (0,80–1,27) для пациентов, которые приостановили лечение на срок более 1 года (показатель  $P$  для тех, кто прервал терапию  $< 0,001$ ) [139]. Не было отмечено существенной связи между временем и влиянием тикагрелора на риск развития кровотечения. Эти результаты говорят о том, что пациенты, которые могут продолжить свое первоначальное лечение тиенопиридинами получают относительно большую пользу от ДАТТ с применением тикагрелора. Тем не менее, даже в этой подгруппе пациентов, абсолютное увеличение риска больших кровотечений по шкале TIMI, связанного с продолженным приемом тикагрелора, было схоже по величине в сравнении с абсолютным уменьшением ишемических событий (т.е. 1,9 разница в процентах как для конечной точки безопасности, так и эффективности) [139].

Пациенты с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК), которые, как известно, имеют больший ишемический риск, также получали максимальную пользу от длительного приема тикагрелора [140]. У этих пациентов абсолютное снижение частоты первичной конечной точки эффективности, достигнутое на тикагрелоре в сравнении с плацебо, было 3,0% на дозе 90 мг и 5,2% на дозе 60 мг, в то время как увеличение риска большого кровотечения по шкале TIMI составило только 0,22% и 0,02%, соответственно. К тому же, тикагрелор был в значительной степени ассоциирован с меньшим количеством событий, связанных с ЗАНК (таких, как острая ишемия конечностей и операции по периферической реваскуляризации).

**ДАТТ с применением тиенопиридинов (клопидогрела или прасугрела) для осуществления вторичной профилактики после перенесенного ИМ.** В исследование по применению ДАТТ было включено 3567 пациентов, которые первоначально перенесли ИМ [98]. Результаты неспециализированного анализа этих пациентов, изучавшего преимущества и риски рас-

ширенной и стандартной длительности приема ДАТТ, были одинаковыми у пациентов с перенесенным ИМ или без него. Активным препаратом сравнения у одной трети пациентов с перенесенным ИМ был прасугрел, в то время как у остальных пациентов назначался клопидогрел.

У пациентов с перенесенным ИМ длительная ДАТТ по сравнению с монотерапией аспирином значительно снижает развитие тромбоза стента (0,5% против 1,9%;  $P < 0,001$ ). Также отмечалось значительное снижение риска MACE и цереброваскулярных событий при длительной ДАТТ (3,9% против 6,8%;  $P < 0,001$ ). Это включало значительное снижение частоты развития повторного ИМ (2,2% против 5,2%;  $P < 0,001$ ). С другой стороны, умеренные или тяжелые кровотечения по шкале GUSTO встречались значительно чаще при длительной ДАТТ (1,9% против 0,8%,  $P = 0,005$ ). Вопреки результатам основного исследования, смертность от всех причин была одинакова в группе длительной ДАТТ по сравнению с группой плацебо (1,4% против 1,6%;  $P = 0,61$ ), несмотря на получение неубедительных показателей корреляции.

Недавно опубликованы метаанализы о влиянии длительной ДАТТ у пациентов с перенесенным ИМ, включающие регистр PEGASUS, а также подгруппы пациентов, перенесших ИМ, в рамках исследований с тиаенопиридинами (CHARISMA, PRODIGY), с клопидогрелем (DESLATE), а также ARCTIC-Interruption и ДАТТ с клопидогрелем или прасугрелом [141]. Длительная ДАТТ снижает риск развития MACE и цереброваскулярных событий в сравнении с аспирином (6,4% против 7,5%;  $P = 0,001$ ). Отмечалось последовательное значительное снижение каждого компонента первичной конечной точки (ОР 0,85, 95% ДИ 0,74-0,98 развития сердечно-сосудистой смерти; ОР 0,70, 95% ДИ 0,55-0,88 развития ИМ; ОР 0,81, 95% ДИ 0,68-0,97 развития инсульта инсульта). Эта польза была достигнута за счет значительного увеличения риска развития большого кровотечения (1,85% против 1,09%;  $P = 0,004$ ). Несмотря на то, что снижение кардиоваскулярной смертности, ассоциированное с длительной ДАТТ, было значительным, абсолютный риск снижался незначительно (0,3%). Кроме того, не было достигнуто никаких различий в смертности от всех причин (4,0% в группе длительной ДАТТ и 4,2% в группе монотерапии аспирином). Не было выявлено существенной разницы в связи с гетерогенностью групп, включенных в исследования, при оценке конечных точек. Можно предположить последовательный “класс эффект” среди трех ингибиторов рецепторов  $P2Y_{12}$  (клопидогрел, тикагрелор или прасугрел). Однако, следует проявлять осторожность при интерпретации этого вывода, принимая во внимание, что только исследование PEGASUS способствовало  $\geq 60\%$  суммирова-

нию оценок конечных точек и также, что только исследование PEGASUS было включено в их совокупность (и как таковое единственное правильно проведенное исследование для пациентов после перенесенного ИМ), тогда как ретроспективные подгруппы пациентов, набранные в другие четыре исследования, были объединены в один анализ. Кроме того, когда объединены общие результаты четырех доступных исследований, оценивающих различную продолжительность ДАТТ (период более 1 года против 12-месячной терапии). Расширение сроков лечения тикагрелором по сравнению с аналогичной стратегией с тиаенопиридинами оказало более благоприятное влияние на снижение смертности от всех причин за счет, главным образом, тенденции к снижению сердечно-сосудистой смертности, в то время как эффекта уменьшения некардиальных причин смерти не наблюдалось [142]. Наконец, исследование PEGASUS было единственным, которое позволило оценить исход у пациентов, преждевременно прекративших ДАТТ и случайным образом возобновивших терапию. Это, по-видимому, приводило к относительно более низким показателям конечной эффективности по сравнению с другими исследованиями, где лечение тиаенопиридинами продолжалось непрерывно, либо прекращалось без последующего возобновления.

Поэтому является разумным отдавать предпочтение назначению тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день, как препарату выбора при продлении ДАТТ более 12 мес. у стабильных пациентов после перенесенного ИМ при низком риске кровотечений, и резервировать использование клопидогрела или прасугрела (наименее изученный препарат в этой ситуации) в качестве альтернативного выбора, при условии, что терапия тикагрелором плохо переносится или практически невозможна.

**Сокращение длительности ДАТТ у пациентов с высоким риском кровотечения.** Отсутствуют специализированные РКИ, оценивающие оптимальную длительность ДАТТ у пациентов с высоким риском кровотечений. Более того, многие, если не все, доступные исследования по ДАТТ формально исключали таких пациентов. Исследования ZEUS (Имплантация расширяющихся стентов Endeavor с покрытием Зотаролимус у пациентов с неопределенными показаниями к установке стентов с лекарственным покрытием) и LEADERS-FREE (Проспективное рандомизированное сравнение стента BioFreedom с лекарственным покрытием Биолимус A9 и стента без покрытия GAZELLE у пациентов с высоким риском кровотечений) включали популяцию пациентов высокого риска кровотечений с последующей рандомизацией их в группы имплантации ГМС или СЛП в соответствии с утвержденным протоколом по длительности ДАТТ на период

1 мес. [129, 130]. Оба исследования, как обсуждалось в Разделе 2.4, доказали превосходство технологии использования СЛП по сравнению с ГМС, несмотря на одинаковый короткий период приема ДАТТ. Достижение баланса между профилактикой кровотечений и защитой от ишемических событий путем продления ДАТТ на срок более 1 мес. в этой подгруппе пациентов остается не до конца изученным.

Как обсуждалось в Разделе 4.1, два исследования сравнивались по длительности ДАТТ после имплантации СЛП (срок — 3 мес. против 12 мес.). Пациенты не отбирались для исследования специально, исходя из критериев высокого риска кровотечения, а были включены случайным образом. Также в обоих исследованиях участвовало только небольшое количество пациентов с острым ИМ (14,3 и 5,4% в исследованиях RESET и OPTIMIZE, соответственно) [105, 106].

После перенесенного ОКС высокий процент риска развития кровотечений создает еще большие проблемы в отношении выбора длительности ДАТТ. Риски укорочения длительности ДАТТ сроком менее 1 года оценивались в метаанализе данных отдельных пациентов [143]. Этот метаанализ состоит из шести исследований, сравнивающих схемы трех- или шестимесячной ДАТТ с 12-месячной ДАТТ и включающих 11473 пациентов, 4758 из которых имели ОКС. У пациентов с перенесенным ОКС укорочение длительности ДАТТ на период  $\leq 6$  мес. было ассоциировано с предположительным увеличением риска развития ИМ или определенного/вероятного тромбоза стента от 1,7% до 2,4% в сравнении с длительностью ДАТТ в течение 1 года. Хотя это увеличение не достигало статистической значимости (ОР 1,48, 95% ДИ 0,98–2,22;  $P=0,059$ ), следует иметь в виду, что сила этого анализа была ограничена, так как количество пациентов с ОКС включало примерно одну треть или одну четвертую от популяции TRITON или PLATO, которые установили превосходство усиленной антитромботической терапии в течение 1 года над стандартной ДАТТ с клопидогрелем. Несмотря на это ограничение, вероятно, справедливо заключить, что ишемический риск при сокращении ДАТТ до 6 мес. после ЧКВ при ОКС является низким, хотя и снижается незначительно. Также подтверждается, что не было значимых различий в отношении сердечно-сосудистой смертности или смерти от всех причин (ОР 0,75, 95% ДИ 0,45–1,27 и ОР 0,85, 95% ДИ 0,58–1,26, соответственно). Только когда период ДАТТ был снижен до 3 мес., существенно увеличился риск ИМ и определенного/вероятного тромбоза стента (ОР 2,08, 95% ДИ 1,10–3,93). В заключение следует отметить, что имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о возможности прекращения терапии ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub> через 6 мес. при высоком риске кровотечения.

### Длительность ДАТТ у пациентов с ОКС и последующим ЧКВ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с ОКС, которым выполнена имплантация коронарных стентов, назначение ДАТТ с применением ингибиторов P2Y <sub>12</sub> в дополнение к аспирину рекомендовано в течение 12 мес., за исключением случаев высокого риска кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT $\geq 25$ ) [20, 23, 40].	I	A
У пациентов с ОКС, которым выполнена имплантация коронарных стентов, следует рассмотреть прекращение ДАТТ через 6 мес. в случае высокого риска кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT $\geq 25$ ) [13, 18, 143].	IIa	B
У пациентов с ОКС после имплантации биорезорбируемых сосудистых стентов, следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение как минимум 12 мес.	IIa	C
У пациентов с ОКС можно рассмотреть продолжение ДАТТ с клопидогрелем в течение более 12 мес., при условии хорошей переносимости терапии и отсутствии кровотечений [26, 139].	IIb	A
У пациентов с ИМ и высоким ишемическим риском <sup>c</sup> может быть предпочтительно использование тикагрелора в дозе 60 мг дважды в день в дополнение к аспирину в течение более 12 мес. (по сравнению с назначением клопидогрела или prasugrela), при условии хорошей переносимости терапии и отсутствии кровотечений [29, 115, 142].	IIb	B

**Примечания:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — высокий ишемический риск определяется как возраст  $\geq 50$  лет в сочетании с одним из следующих дополнительных факторов: возраст 65 лет и старше, сахарный диабет, требующий назначения терапии, второй спонтанный инфаркт миокарда в анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная дисфункция (расчетный клиренс креатинина  $< 60$  мл в мин).

Эти рекомендации касаются стентов, использование которых основано на результатах крупномасштабных рандомизированных исследований с клинической оценкой конечных точек, что, несомненно, имеет высокий стандарт качества CE (см. Byrne, et al. [134]), полный текст на [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines).

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

### 4.3. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения

Учитывая недостаточное количество данных касательно соотношения риска/пользы назначения длительной ДАТТ более 1 года после имплантации СЛП, в настоящее время имеется высокая потребность в разработке новых инструментов оценки индивидуального риска с целью определения идеальных кандидатов для длительной или даже неопределенной продолжительности ДАТТ. Разработка шкалы DAPT [15] наряду с проведением анализа подгрупп исследования PEGASUS [139, 140, 144, 145] явились важным



шагом в данном направлении, но необходимо подтверждение проспективных данных на современных когортах пациентов с имплантированными СЛП нового поколения.

Остается открытым вопрос оптимального уровня ингибирования тромбоцитов на разных стадиях ИБС. Самый высокий риск ишемических осложнений возникает сразу после выполнения ЧКВ, в дальнейшем он постепенно снижается. Это характерно и для пациентов, перенесших ОКС, хотя для них риск остается выше, чем для пациентов, у которых в течение многих лет не развивалось острого состояния. Таким образом, интуитивно мы понимаем, что при хроническом течении заболевания, уровень ингибирования тромбоцитов может быть менее жестким по сравнению с острым состоянием. До недавнего времени существовали только ограниченные данные, рассматривающие вопрос продолжительности терапии от периперационного периода до 1 года. В настоящее время закончен набор в два исследования, посвященных оценке стратегии ступенчатого снижения терапии: TROPICAL-ACS (Эффективность длительной дезагрегантной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом) (NCT01959451) с переходом от приема прасугрела к клопидогрелу после периперационного периода при остром ИМ и GLOBAL-LEADERS (NCT01813435) [146], с переходом от ДАТТ к монотерапии тикагрелором по истечению первого месяца после выполнения ЧКВ у пациентов, которым был имплантирован СЛП.

Еще одной областью с недостаточной доказательной базой является выявление предполагаемых рисков и пользы от сокращения приема ДАТТ сроком до 3 мес. и менее. Существует только два рандомизированных исследования, которые, в общей сложности, включали 5236 пациентов [105, 106]. Оба исследования использовали стенты первого поколения, выделяющие Зотаролимус, которые в результате своей ограниченной эффективности в подавлении образования неоинтимы, в значительной степени были заменены стентами нового поколения. Таким образом, в большинстве случаев при решении вопроса о сокращении длительности приема ДАТТ на срок <6 мес. у пациентов с высоким риском кровотечения, следует полагаться на косвенные данные, свидетельствующие о сопоставимой безопасности различных типов стентов.

Как изложено в Разделе 4.1, нет специальных исследований по оптимальной длительности приема ДАТТ после применения БЛП или после имплантации БРС (рассасывающихся). Также неясно, насколько рано после применения саморассасывающегося стента, пациенты могут получить возможно большую пользу от более сильного ингибирования рецепторов  $P2Y_{12}$ , при использовании прасугрела или тикагрелора в сравнении с текущей практикой применения клопидогрела.

## 5. Двойная антитромбоцитарная терапия при кардиохирургических вмешательствах

### 5.1. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне стабильной ишемической болезни сердца

ДАТТ у пациентов с ОКС значительно снижает риск тромботических осложнений, но увеличивает риск как спонтанных, так и хирургических геморрагических осложнений [20, 23, 40]. Риски кровотечения еще больше увеличиваются, если вместо клопидогрела используются тикагрелор или прасугрел, но при этом снижается вероятность ишемических осложнений [20, 23]. В отличие от пациентов с ОКС, в настоящее время отсутствуют доказательства преимуществ в выживании или в снижении тромбоэмболических осложнений при приеме ДАТТ у пациентов со стабильной ИБС, которым было выполнено АКШ. Однако, существуют ограниченные данные, которые предполагают, что прием ДАТТ у пациентов со стабильной ИБС уменьшает риск развития окклюзии трансплантированной вены (но не артерии).

### 5.2. Двойная антитромбоцитарная терапия после выполнения коронарного шунтирования на фоне острого коронарного синдрома

**Предпосылки.** Доказано, что прием ДАТТ в сравнении с монотерапией аспирином, сопровождается снижением ишемического риска у пациентов с ОКС (рис. 5). Однако имеются ограниченные данные о пациентах, перенесших АКШ, поскольку специальных исследований не проводилось. В исследовании CURE (Клопидогрел для профилактики рецидивов нестабильной стенокардии) исходы в субпопуляции пациентов с АКШ соответствовали общим результатам исследования [147]. Дальнейшее обоснование данного подхода было отражено в двух метаанализах [148, 149]. В подгруппах пациентов с АКШ исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO, где, соответственно, были протестированы прасугрел и тикагрелор против клопидогрела в комбинации с АСК, оба новых ингибитора рецепторов  $P2Y_{12}$  показали большую эффективность, чем клопидогрел в профилактике фатальных исходов при более высоком риске кровотечения в первом исследовании, но не последнем [150, 151].

Продолжение приема ДАТТ до выполнения АКШ увеличивает риск обильного периперационного кровотечения, трансфузий, а также сопровождается необходимостью проведения повторных лабораторных тестов для выявления кровотечений, как показано во многих РКИ [147, 150, 151], обсервационных исследованиях [152, 153] и метаанализах [154, 155]. Поэтому следует воздержаться от приема ингибиторов рецепторов  $P2Y_{12}$  в случаях, когда это возможно перед плановой операцией АКШ [156, 157]. В качестве альтернативы может быть рассмотрена отсрочка

проведения плановых операций до завершения периода лечения ДАТТ. В экстренных случаях, наиболее часто это пациенты с ОКС, риск тромботических исходов (тромбоз стента или ИМ) во время ожидания прекращения действия ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub>, должен быть сопоставлен с риском периоперационных геморрагических осложнений. У пациентов с очень высоким риском, например, у тех, которым недавно имплантировали СЛП, может быть рассмотрена временная терапия кангрелором или блокаторами гликопротеина IIb/IIIa [156, 157].

**Ингибиторы рецепторов P2Y<sub>12</sub>.** Оптимальный безопасный интервал для прекращения приема ДАТТ отличается для каждого ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> в связи с неодинаковыми фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами и различной скоростью ингибирования тромбоцитов [158]. Для клопидогрела, в подгруппе пациентов с АКШ в исследовании CURE было показано, что прекращение лечения за 5 дней и ранее до проведения АКШ не увеличивало риск геморрагических осложнений [147]. Для прасугрела рекомендован более длительный временной интервал (7 дней) из-за более длительного времени выведения в сравнении с клопидогрелом [158] и высокой частоты геморрагических осложнений, связанных с АКШ, продемонстрированных в подгруппе пациентов с АКШ в исследовании TRITON-TIMI 38 [151]. Пациентам, получавшим до операции тикагрелор, первоначально рекомендовалась отмена препарата за пять дней до проведения АКШ. Эта рекомендация основывалась на исследованиях фармакокинетики и клинических данных пациентов со стабильной ИБС [159]. Однако недавние результаты больших наблюдательных исследований, включающих пациентов с перенесенным АКШ, ставят данную тактику под сомнение [152, 153, 160]. В шведском общенациональном регистре, АКШ-ассоциированные геморрагические осложнения у пациентов, леченных тикагрелором или клопидогрелом были тщательно изучены в отношении сроков прекращения приема ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> [152]. Если прием любого из препаратов был прекращен согласно инструкции (>120 часов до операции), то не возникало существенной разницы в частоте развития больших геморрагических осложнений между пациентами, леченными тикагрелором и клопидогрелом (9% против 12%; нескорректированное отношение шансов (ОШ) 0,72, 95% ДИ 0,51-1,02; P=0,065). В группе тикагрелора не было существенной разницы по развитию больших геморрагических осложнений между теми, кто прекратил прием за 72-120 часов и >120 часов до операции (ОШ 0,93, 95% ДИ 0,53-1,64; P=0,80), в то время как прекращение приема препарата за 0-72 часа до операции ассоциировалось с очень высоким риском развития больших кровотечений в сравнении как с теми, кто пре-

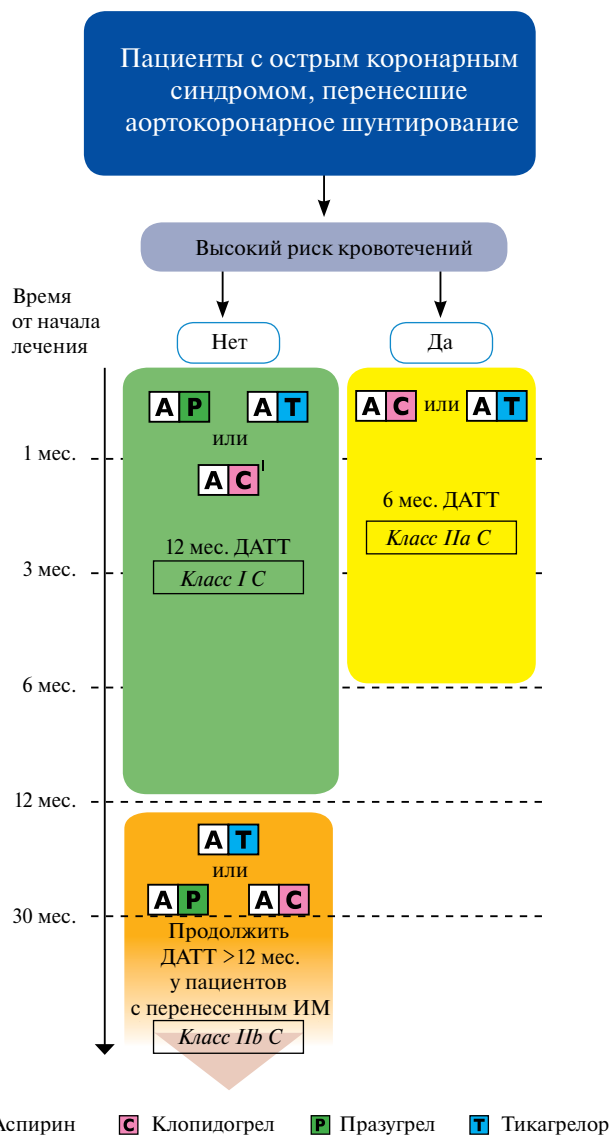


Рис. 5. Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с ОКС, перенесших АКШ.

**Примечания:** высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25).

Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

Схемы терапии, представленные в одной строке, указаны в алфавитном порядке и не отражают преимущества какой-либо из рекомендаций (если не указано иное).

<sup>1</sup> — если невозможно назначение прасугрела или тикагрелора.

**Сокращения:** АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

кратил прием за 72-120 часов (ОШ 5,17, 95% ДИ 2,89-9,27; P<0,0001), так и с теми, кто прекратил прием ранее, чем за 120 часов (ОШ 4,81, 95% ДИ 3,34-6,95; P<0,0001). В противоположность этому, пациенты, принимающие клопидогрел, имели больше случаев крупных геморрагических осложнений, когда прекращали прием препарата за 72-120 часов в срав-

нении с теми, кто прекращал прием ранее, чем за 120 часов до операции (ОШ 1,71, 95% ДИ 1,04-2,79;  $P=0,033$ ). Аналогично, в группе клопидогрела, прерывание терапии за 0-72 часов до операции было ассоциировано с увеличением случаев больших кровотечений в сравнении с теми, кто прекратил прием препарата за 72-120 часов (ОШ 1,67, 95% ДИ 1,02-2,73;  $P=0,042$ ) и ранее чем за 120 часов (ОШ 2,85, 95% ДИ 1,98-4,10;  $P<0,0001$ ) (веб-рисунок 2, см. веб-приложение) [152]. Согласно данным исследования PLATO, пациентам, принимающим тикагрелор, рекомендовано прервать лечение за 24-72 часа, что согласуется с рекомендациями, согласно которым терапию следует прекращать за 3 суток. По результатам регистра Dutch, включающего 705 пациентов, которым было выполнено изолированное АКШ, прекращение приема тикагрелора ранее, чем за 72 часа, а клопидогрела ранее, чем за 120 часов до операции, не было ассоциировано с повышенным риском развития геморрагических осложнений [153].

Дальнейшие доказательства получены из проспективного, мультицентрового клинического исследования, выполненного на базе 15 крупных европейских центров, в котором говорится о том, что прекращение приема тикагрелора ранее, чем за 2 дня до операции не было ассоциировано с повышенным риском развития кровотечений [160].

Маловероятно, что оптимальный интервал отмены любого из ингибиторов рецепторов  $P2Y_{12}$  будет когда-либо обоснован в РКИ. Как указано выше, настоящие Рекомендации предусматривают назначение ДАТТ всем пациентам с ОКС, независимо от стратегии реваскуляризации [34, 161]. Это относится к пациентам, перенесшим АКШ и другие кардиохирургические вмешательства. Кроме того, эффективность ДАТТ или монотерапии антитромбоцитарными препаратами после проведения АКШ сравнивалась в двух метаанализах, основанных на РКИ [148] или комбинации РКИ и наблюдательных исследований [149]. В метаанализе, основанном только на РКИ (которые включали 3717 пациентов с ОКС) [148], не было различий в смертности от всех причин в группах комбинированной терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) и клопидогрелем против монотерапии АСК. Наоборот, смертность от всех причин была значительно ниже в РКИ у пациентов, принимающих комбинированную терапию АСК+тикагрелор или АСК+prasugrel против АСК+клопидогрел (ОР 0,49, 95% ДИ 0,33-0,71;  $P=0,0002$ ). Не было значительных различий в возникновении ИМ, инсультов, комбинированных исходов, или больших кровотечений (ОР 1,31, 95% ДИ 0,81-2,10,  $P=0,27$ ). Метаанализ, основанный на двух РКИ и наблюдательных исследованиях [149], включал только пациентов, принимающих ДАТТ с использованием клопидогрела. В этом анализе

частота госпитализаций и уровень 30-дневной летальности были ниже в группе комбинированной терапии (АСК+клопидогрел) в сравнении с монотерапией АСК (ОР 0,38, 95% ДИ 0,26-0,57;  $P<0,001$ ), в то время как риск развития стенокардии или периоперационного ИМ был сопоставим (ОР 0,60, 95% ДИ 0,31-1,14;  $P=0,12$ ). Не сообщалось о долгосрочной смертности. Пациенты, принимающие АСК в сочетании с клопидогрелем, продемонстрировали тенденцию к повышению частоты больших кровотечений по сравнению с пациентами, принимающими монотерапию АСК (ОР 1,17, 95% ДИ 1,00-1,37;  $P=0,05$ ). Оба метаанализа характеризуются большой гетерогенностью в отношении включенных исследований, типа исследуемого препарата (клопидогрел/prasugrel/тикагрелор), дизайна исследования, клинического статуса пациентов (ОКС против стабильной ИБС, операции в условиях искусственного кровообращения против операций на работающем сердце), качества и продолжительности наблюдения. Положительный эффект в отношении выживаемости, по-видимому, более выражен у пациентов с ОКС и у пациентов, леченных ингибиторами рецепторов  $P2Y_{12}$  второго поколения тикагрелором и prasugrel. Однако возобновление ДАТТ после проведения АКШ может также немного повысить риск геморрагических осложнений. Таким образом, рекомендуется возобновить прием ДАТТ так скоро как это считается безопасным после выполнения АКШ у пациентов с ОКС, за исключением тех, кто принимает антикоагулянтную терапию. В настоящее время нет доказательной базы в поддержку приема тройной антитромботической терапии после проведения АКШ. Возобновление приема ДАТТ на раннем этапе после АКШ, скорее всего, имеет особое значение для пациентов, которым недавно выполнили стентирование, хотя убедительных доказательств не хватает. Остается неясным оптимальное время возобновления приема ДАТТ, но представляется разумным, что для пациентов без недавно проведенного стентирования оно составляет 24-96 часов после операции. Единственной причиной незамедлительного неназначения ДАТТ после операции является высокий риск (~30%) развития фибрилляции предсердий (ФП) во время раннего послеоперационного периода, что потребует назначения ОАК [162].

**Ацетилсалициловая кислота.** Недавний метаанализ, в котором дооперационное назначение АСК сравнивалось с отсутствием терапии или назначением плацебо у пациентов с АКШ, включал 13 исследований с общим количеством 2399 пациентов [163]. Метаанализ показал, что лечение с применением АСК снижало риск периоперационного ИМ (ОШ 0,56, 95% ДИ 0,33-0,96), но не риск смертности (ОШ 1,16, 95% ДИ 0,42-3,22), в то время как частота развития после-

операционных кровотечений, переливания эритроцитарной массы и повторных хирургических вмешательств увеличивалась на фоне приема АСК. Однако, по мнению авторов, анализируемые исследования характеризовались низким уровнем методологии. В недавнем исследовании ATACAS (Назначение тикагрелора в условиях рентгеноперационной или на этапе скорой помощи при диагностировании ИМ с подъемом сегмента ST с целью восстановления коронарного кровотока) сравнивались группы с назначением АСК (100 мг) в день операции и с применением плацебо у пациентов с АКШ [164]. Исследование не показало значимого эффекта в плане частоты развития периоперационного кровотечения на фоне лечения АСК. С другой стороны, прием АСК не снижал частоту развития тромботических событий. Следует отметить, что исследование напрямую не сравнивало стратегии прекращения терапии против ее продолжения, поскольку включенные пациенты подходили для исследования, если только они не принимали АСК до операции или остановили прием АСК как минимум за 4 дня перед операцией. Таким образом, исследование ATACAS не относится непосредственно к популяции пациентов с ОКС и проведением АКШ и не изменяет текущих рекомендаций, касающихся продолжения терапии АСК на время периоперационного периода.

В исследовании типа “случай-контроль” с участием 8641 пациента, перенесших АКШ и получавших предварительно аспирин, снижалась внутрибольничная летальность при одномерном (ОШ 0,73, 95% ДИ 0,54–0,97) и многомерном (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,31–0,98) анализе по сравнению с теми, кто не получал АСК [165]. Не было обнаружено существенной разницы в количестве процедур дренирования грудной клетки, переливания компонентов крови или необходимости повторного исследования для выявления кровотечения среди пациентов, которые принимали или не принимали АСК до операции.

Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что продолжение приема АСК до кардиохирургической операции ассоциируется с умеренным повышением риска геморрагических осложнений и значительным снижением риска периоперационного ИМ. Если кровотечение происходит во время операции, показано, что переливание тромбоцитарной массы эффективно нейтрализует действие АСК [166–168]. Этот вывод подтверждает возможность продолжения терапии АСК в течение периоперационного периода, поскольку прямое антитромботическое действие препарата при необходимости и наличии клинических показаний является обратимым. Сохраняющийся повышенный риск геморрагических осложнений на фоне приема АСК и других антитромботических препаратов следует анализировать с учетом потенциального повышения риска тромботиче-

ских осложнений при прекращении приема данных препаратов перед операцией.

**Оценка функции тромбоцитов.** Помимо неодинаковой скорости ингибирования активности тромбоцитов для различных блокаторов рецепторов P2Y<sub>12</sub>, существует также большая индивидуальная изменчивость силы и продолжительности анти-тромбоцитарного эффекта [20, 159, 169–171]. Учитывая индивидуальные особенности, использование оценки функции тромбоцитов может быть полезным в плане оптимизации терапии при проведении хирургических процедур. Однако, оценка функции тромбоцитов также может иметь значение для определения степени ингибирования тромбоцитов у пациентов, у которых трудно определить время с момента прекращения приема, например, пациенты в бессознательном или спутанном состоянии, а также пациенты, имеющие плохую приверженность к терапии.

Мониторинг лечения с помощью прикроватных лабораторных тестов был предложен к использованию для управления режимами прерывания и возобновления терапии, но не в качестве постоянного средства мониторинга в произвольных ситуациях [156, 157]. Значение дооперационной АДФ-зависимой агрегационной способности тромбоцитов является предиктором развития АКШ-ассоциированных геморрагических осложнений при лечении клопидогрелем [172–174] и тикагрелором [169] у пациентов с ОКС, и стратегия, основанная на дооперационном тестировании функции тромбоцитов для определения сроков проведения АКШ у пациентов, получавших клопидогрел, привела к сокращению времени предоперационной подготовки на 50% по сравнению с традиционной стратегией [175]. Следует отметить, что различные тесты для определения функции тромбоцитов и их соответствующие референтные значения не взаимозаменяемы [176]. Полученные результаты предполагают, что оценка функции тромбоцитов у пациентов с ОКС, нуждающихся в проведении АКШ, имеет потенциальную ценность для определения сроков выполнения операции у пациентов, получающих лечение ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub>. Однако, отсутствуют рандомизированные исследования с клинически значимыми конечными точками.

#### ДАТТ при проведении открытых кардиохирургических операций

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Необходим мультидисциплинарный подход (Heart Team) с целью оценки индивидуального риска кровотечения и ишемических событий и определения оптимальных сроков проведения АКШ, а также назначения антитромботической терапии.	I	C



Пациентам, принимающим аспирин и ожидающим выполнения плановой открытой кардиохирургической операции, рекомендовано продолжить прием аспирина ежедневно в низких дозах в периоперационном периоде.	I	C
Пациентам, принимающим ДАТТ после коронарного стентирования, которым предстоит последующее открытое кардиохирургическое вмешательство, рекомендовано по возможности максимально раннее возобновление терапии ингибиторами рецепторов P2Y <sub>12</sub> в послеоперационном периоде в безопасные сроки с продолжением ДАТТ до полного завершения регламентированного периода.	I	C
У пациентов с ОКС (ОКСбпST или ИМнST), получающих ДАТТ и ожидающих выполнения АКШ (без показаний к длительной терапии ОАК), рекомендовано по возможности максимально раннее возобновление терапии ингибиторами рецепторов P2Y <sub>12</sub> в послеоперационном периоде в безопасные сроки с продолжением ДАТТ до 12 мес.	I	C
Пациентам, принимающим ингибиторы рецепторов P2Y <sub>12</sub> и ожидающим выполнения плановой открытой кардиохирургической операции, рекомендовано отменить препараты заранее: тикагрелор не менее чем за 3 дня, клопидогрел не менее чем через 5 дней, и прасугрел не менее чем за 7 дней до планируемого оперативного вмешательства [152, 153, 160].	Ila	B
При проведении АКШ пациентам с перенесенным ИМ в случае высокого риска тяжелых геморрагических осложнений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25) следует ограничить терапию ингибиторами рецепторов P2Y <sub>12</sub> до 6 мес.	Ila	C
Оценка функции тромбоцитов может быть рекомендована с целью обоснования временных сроков проведения открытого кардиохирургического вмешательства у пациентов с недавним назначением ингибиторов рецепторов P2Y <sub>12</sub> [169, 172-174].	Ilb	B
У пациентов с перенесенным ИМ, предположительно имеющих высокий ишемический риск, при проведении АКШ может быть рекомендовано продолжение ДАТТ на период от 12 до 36 мес., при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии геморрагических осложнений на фоне ДАТТ.	Ilb	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

### 5.3. Двойная антитромбоцитарная терапия с целью предупреждения окклюзии шунтов

Два метаанализа сравнивали проходимость шунтов у пациентов после перенесенной операции АКШ, принимающих только АСК или комбинацию

АСК+клопидогрел [149, 177]. Исследования включали в метаанализ, в основном, пациентов со стабильной ИБС. В метаанализе, выполненном Deo, et al. [149], прием сочетания АСК и клопидогрела был ассоциирован со значительным снижением частоты развития окклюзии венозных шунтов (ОР 0,59, 95% ДИ 0,43–0,82; P=0,02). В метаанализе, выполненном Nocerino, et al. [177], получены похожие результаты: ДАТТ была соответственно связана со снижением частотой развития окклюзии (ОР 0,63, 95% ДИ 0,46–0,86). Установлено, что ДАТТ имела явное преимущество в плане предотвращения окклюзии венозных шунтов (ОР 0,58, 95% ДИ 0,42–0,83), в то время как подобная зависимость не была характерна для артериальных трансплантатов (ОР 0,85, 95% ДИ 0,39–1,85) [177]. Недостаточно убедительных доказательств относительно того, что ДАТТ лучше предотвращает окклюзию шунтов у пациентов, перенесших АКШ на работающем сердце, по сравнению с операциями с использованием искусственного кровообращения [178]. Учитывая низкий риск развития тромботических событий после АКШ у стабильных пациентов, мало доказательных данных для того, чтобы рутинно рекомендовать ДАТТ после операции с целью снижения вероятности окклюзии венозных шунтов в этой подгруппе хирургических пациентов.

### 5.4. Нерешенные вопросы, требующие дальнейшего изучения

Существует ряд нерешенных вопросов, которые касаются использования ДАТТ в кардиохирургии. Основные пробелы в доказательствах, связанные с ДАТТ у кардиохирургических пациентов, включают проблемы инициации ДАТТ после АКШ у пациентов со стабильной ИБС. Также остается неясным точное время возобновления приема ДАТТ и ее продолжительность после операции. Другие нерешенные вопросы касаются: оптимального времени для прекращения разных ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub>; применения тестов для оценки функции тромбоцитов у пациентов, ожидающих проведения открытой кардиохирургической операции; тактика при периоперационных геморрагических осложнениях на фоне ДАТТ; возможности управления антитромбоцитарным эффектом аспирина при потенциальном неполном или неадекватном ответе на терапию у пациентов после АКШ.

### 6. Двойная антитромбоцитарная терапия при медикаментозном ведении острого коронарного синдрома

Доказательства в пользу использования ДАТТ при консервативном медикаментозном ведении пациентов с ОКС получены из исследований CHARISMA и CURE для клопидогрела [40, 95], TRILOGY для прасугрела [24], PLATO и PEGASUS для тикагрелора

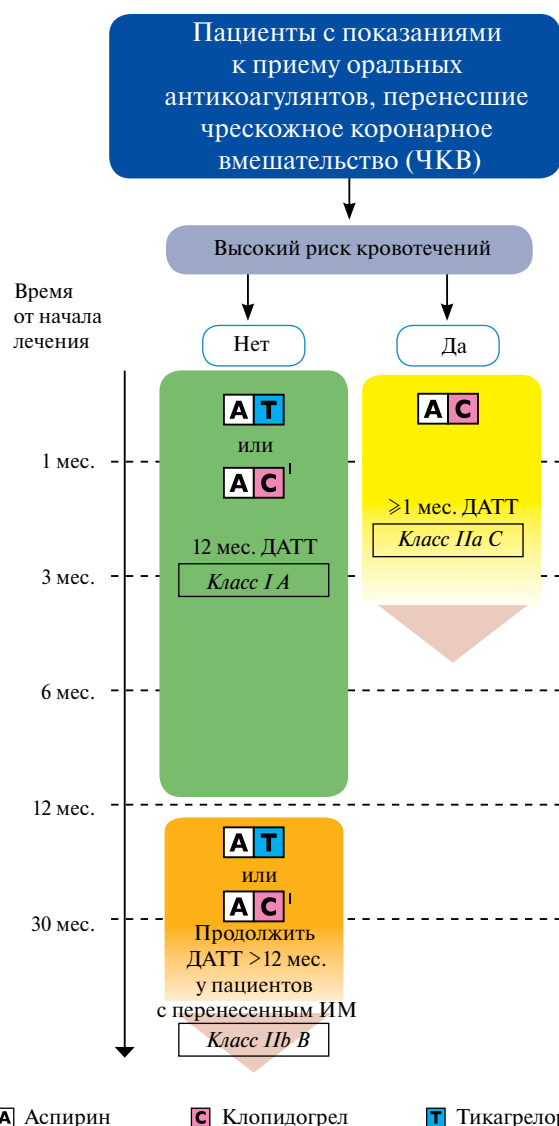
[20, 29]. Основываясь на негативных результатах исследования TRILOGY и исключения этой подгруппы пациентов в исследовании TRITON, отсутствуют доказательства благоприятного действия прасугрела у пациентов с медикаментозным ведением ОКС [23, 24]. Исследование CURE продемонстрировало устойчивый положительный эффект у пациентов с ОКС при средней продолжительности ДАТТ в виде аспирина и клопидогрела в течение 9 мес. по сравнению с месячным курсом терапии у пациентов с ОКСбпСТ, независимо от окончательной стратегии лечения, включающей или не включающей реваскуляризацию коронарных артерий [40]. В исследовании CHARISMA подгруппа пациентов с перенесенным ИМ получила существенное преимущество (число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного нежелательного события составило 100), которое сопровождалось более высоким числом кровотечений (NNT для вреда равен 90) [135]. В то время, как популяция пациентов после перенесенного ИМ представляет собой лишь часть подгруппы, включенную в исследование CHARISMA, и общие результаты исследования не показали преимущества ДАТТ по сравнению с монотерапией аспирином, подход на основании данного субанализа кажется оправданным, так как несколько исследований доказали эффективность длительного приема усиленной антитромбоцитарной терапии до 1 года в плане долгосрочного снижения рецидивирующих ишемических событий, даже несмотря на более высокий риск кровотечений [29, 179].

В исследовании PLATO пациенты с медикаментозным ведением ОКС получили достоверную выгоду от приема тикагрелора в дозе 90 мг два раза в день в сравнении с клопидогрелом. Смертность от всех причин была также снижена у пациентов, принимавших тикагрелор в дозе 90 мг два раза в день [180].

В исследовании PEGASUS участвовали 4271 пациент, которым ранее не проводилось коронарного стентирования, но назначался тикагрелор в сравнении с плацебо в дополнении к терапии аспирином. Было продемонстрировано ожидаемое преимущество данного подхода, в том числе при сравнении с пациентами, которым было проведено коронарное стентирование.

По данным многих авторов, при медикаментозном ведении ОКС, ДАТТ назначается гораздо реже по сравнению с пациентами, которым было выполнено ЧКВ [181]. В настоящее время данная тактика не обоснована, особенно для тикагрелора, и клиницистам следует чаще назначать ДАТТ с адекватной длительностью терапии в зависимости от особенностей проведенного коронарного стентирования в современную эпоху СЛП нового поколения (рис. 6).

Отдельного внимания заслуживает когорта пациентов с установленным диагнозом ОКСбпСТ, у кото-



**Рис. 6.** Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с консервативным ведением ОКС.

**Примечание:** высоким риском кровотечения считается повышенный риск спонтанного кровотечения во время ДАТТ (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25).

Цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

<sup>1</sup> — если невозможно назначение тикагрелора.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром.

рых не выявлено стенозирования просвета сосудов при коронарной ангиографии. Отсутствуют специальные исследования, оценивающие преимущества и риски ДАТТ в этой подгруппе пациентов. Однако есть доказательства, что в данной популяции существует высокий риск разрыва нестабильных бляшек, что подтверждается при внутрисосудистых методах визуализации [182]. Следовательно, не стоит недооценивать роль ДАТТ в профилактике повторного инфаркта миокарда у этих пациентов, если риск кро-

вотечения не перевешивает ожидаемую пользу в плане предотвращения ишемических событий.

Имеющиеся доказательные данные относительно преимущества назначения ДАТТ пациентам с ИМпСТ при консервативном ведении или с предшествующим тромболизисом, ограничены периодом проведения терапии в течение 1 мес. [31, 32]. Однако, учитывая тот факт, что большинство из этих пациентов впоследствии переносят инвазивное лечение, а также имеются доказательства, что ДАТТ имеет преимущества независимо от того, происходит ли реваскуляризация, разумно продлить длительность терапии ДАТТ у этих пациентов в зависимости от риска развития кровотечений.

#### Рекомендации по длительности ДАТТ у пациентов с консервативным медикаментозным ведением ОКС

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с консервативным медикаментозным ведением острого коронарного синдрома и назначением ДАТТ рекомендовано продолжение терапии ингибиторами рецепторов P2Y <sub>12</sub> (тикагрелором или клопидогрелем) в течение 12 мес. [20, 40].	I	A
Тикагрелор более предпочтителен для назначения, чем клопидогрел, за исключением случаев, когда вероятность кровотечений превышает потенциальную пользу в предотвращении ишемических событий [20].	I	B
У пациентов с консервативным медикаментозным ведением острого коронарного синдрома, имеющих высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале PRECISE-DAPT ≥25), следует рассмотреть назначение ДАТТ в течение как минимум 1 мес.	IIa	C
Пациентам с консервативным медикаментозным ведением острого коронарного синдрома и анамнезом перенесенного ИМ, имеющих высокий ишемический риск <sup>c</sup> , может быть рекомендовано назначение ДАТТ в виде тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день в дополнение к аспирину на период 12-36 мес., при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии геморрагических осложнений на фоне ДАТТ [139].	IIb	B
У пациентов с перенесенным ИМ без проведения операции коронарного стентирования, при невозможности приема тикагрелора, может быть рекомендовано назначение ДАТТ в виде комбинации клопидогрела и аспирина на период >12 мес., при условии хорошей переносимости лечения и отсутствии геморрагических осложнений на фоне ДАТТ.	IIb	C
Прасугрел не рекомендован для применения пациентам с консервативным медикаментозным ведением ОКС [24].	III	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — высокий ишемический риск определяется как возраст ≥50 лет в сочетании с одним из следующих дополнительных факторов: возраст 65 лет и старше, сахарный диабет, требующий назначения терапии, второй спонтанный инфаркт миокарда в анамнезе, многососудистое поражение коронарных артерий или хроническая почечная дисфункция (расчетный клиренс креатинина <60 мл/мин).

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, ДАТТ — двойная анти-тромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения ДАТТ.

## 7. Двойная антитромбоцитарная терапия у пациентов с показаниями к приему оральных антикоагулянтов

### 7.1. Стратификация риска и способы улучшения прогноза после проведения чрескожных коронарных вмешательств

Примерно у 6-8% пациентов, перенесших ЧКВ, имеются показания к длительной терапии ОАК из-за различных сопутствующих состояний, таких как ФП, наличие механических клапанов сердца или анамнез венозных тромбоэмболий. По сравнению с монотерапией ОАК, дополнительное назначение ДАТТ к терапии ОАК приводит не менее, чем к двукратному или трехкратному увеличению вероятности геморрагических осложнений [183-186]. Поэтому этих пациентов следует рассматривать, как потенциально имеющих высокий риск кровотечений, в лечении пересмотреть показания для назначения ОАК и, в случае наличия убедительных данных, продолжить тройную терапию (к примеру, при наличии пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП с количеством баллов по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст ≥75 лет (2 балла), СД (1 балл), Перенесенный инсульт или ТИА, или системные эмболии (2 балла), Сосудистые заболевания (1 балл), Возраст 65-74 года (1 балл), Женский пол (1 балл)): ≥1 балла у мужчин или ≥2 балла у женщин; механические клапаны сердца; недавно перенесенные (т.е. в предшествующие 6 мес.) эпизоды тромбозов глубоких вен или рецидивирующие тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе. Кроме того, необходимо приложить все усилия для реализации стратегий минимизации связанных с ЧКВ осложнений у этих пациентов (табл. 4). В частности, длительность тройной терапии должна быть ограничена, либо следует отменить один из препаратов после выписки из больницы (т.е. лечение ограничивается перипроцедуральным периодом с дальнейшим прекращением приема аспирина), принимая во внимание ишемические (например, тяжесть имеющейся ИБС, количество непролеченных поражений коронарного русла, технические особенности имплантации стентов и ее результаты), а также геморрагические риски. В то время как шкалы оценки развития ишемических событий также могут прогнозировать геморрагические исходы при ФП [187], что свидетельствует о значительном совпадении факторов риска, связанных с ишемическими и геморрагическими исходами, большинство шкал оценки риска кровотечений [188], включая HAS-BLED [189] (артериальная гипертензия

Таблица 4

**Стратегии, направленные  
на предотвращение геморрагических осложнений  
у пациентов, получающих ОАК**

Рекомендована оценка ишемических и геморрагических рисков путем использования валидированных прогностических шкал (например, CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, ABC, HAS-BLED) с акцентом на модифицируемые факторы риска.
Длительность тройной терапии должна быть по возможности короткой; следует рассматривать назначение двойной терапии (ОАК + клопидогрел) вместо тройной терапии после ЧКВ.
Рекомендовано рассмотреть использование НОАК вместо АВК (при отсутствии противопоказаний).
При использовании АВК следует поддерживать целевое МНО в диапазоне нижних границ рекомендованных целевых значений с максимально высоким процентом времени нахождения показателя в терапевтическом диапазоне (>65-70%).
Рекомендовано рассмотреть назначение более низких доз НОАК, обоснованных по результатам проведенных исследований, а также использовать другие режимы дозирования НОАК на основе критериев, учитывающих скорость кумуляции препарата. <sup>a</sup>
Рекомендовано использование клопидогрела как препарата выбора из группы ингибиторов рецепторов P2Y <sub>12</sub> .
Рекомендовано использовать более низкие дозы аспирина (≤100 мг ежедневно).
Рекомендовано рутинное использование ИПП.

**Примечание:** <sup>a</sup> — назначение аписабана в дозе 5 мг два раза в день или 2,5 мг два раза в день при наличии не менее двух следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 ммоль/л). Назначение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день. Назначение эдоксабана в дозе 60 мг один раз в день или эдоксабан 30 мг один раз в день, при наличии не менее одного из следующих критериев: клиренс креатинина (КлК) 30-50 мл/мин, масса тела ≤60 кг, сопутствующее использование верапамила или хинидина, или дронедазона. Назначение ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день или 15 мг один раз в день при снижении КлК до 30-49 мл/мин.

**Сокращения:** ABC — возраст, биомаркеры, клинический анамнез, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — хроническая сердечная недостаточность (1 балл), гипертензия (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65-74 года, пол, HAS-BLED — гипертензия (1 балл), нарушение функции печени и почек (по 1 баллу), инсульт (1 балл), кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (1 балл), лабильное МНО (1 балл), пожилой возраст (>65 лет) (1 балл), прием медикаментов и алкоголь (по 1 баллу), НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИПП — ингибиторы протонной помпы, АВК — антагонисты витамина К.

(АД >160 мм рт.ст.) — 1 балл, нарушение функции почек (креатинин сыворотки более 200 мкмоль/л) — 1 балл, нарушение функции печени (повышение АЛТ/АСТ/щелочной фосфатазы >3 раза от верхней границы нормы) — 1 балл, инсульт в анамнезе — 1 балл, кровотечения (со снижением Hb >2 г/л) — 1 балл, неустойчивое МНО (<60% времени в терапевтическом диапазоне) — 1 балл, пожилой возраст (>65 лет) — 1 балл, лекарственные препараты (совместный прием лекарств, усиливающих кровоточивость: антиагреганты, НПВП) — 1 балл, алкоголь (>8 стаканов в неделю) — 1 балл), показали превосходство над шкалами CHADS<sub>2</sub> (Хроническая сердечная недостаточность (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст 65-74 года (1 балл), СД (1 балл), Перенесенный инсульт или ТИА, или системные эмболии (2 балла)) или CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc в плане прогнозирования риска кровотечений.

Важно обратить внимание в шкале HAS-BLED на модифицируемые факторы риска кровотечений, которые должны быть устранены ответственным клиницистом в ходе лечения. Риск не является неизменной величиной, особенно в плане кровотечений, многие факторы риска могут быть модифицированы. Следовательно, высокий риск кровотечений (например, количество баллов по шкале HAS-BLED ≥3) не является основанием для отказа от ОАК; вместо этого такие пациенты подлежат более тщательному обследованию и последующему наблюдению.

Совсем недавно была разработана и валидирована на примере популяции пациентов с ФП шкала ABC для оценки риска кровотечений на основании различных биомаркеров (Возраст, Биомаркеры (GDF-15, сTnT-hs и гемоглобин), Клинический анамнез (предшествующее кровотечение)) [190]. Когорта включала пациентов, получавших лечение как антагонистами витамина К (АВК), так и новыми ОАК, не являющимися антагонистами витамина К (НОАК). Шкала ABC продемонстрировала лучшую, по сравнению со шкалой HAS-BLED, способность прогнозировать геморрагические осложнения. Однако, как и все другие шкалы оценки риска кровотечений, ни одна из этих моделей прогнозирования риска, разработанная для пациентов, принимающих ОАК, не была проспективно проверена в условиях проспективных РКИ. Поэтому, их ценность в улучшении результатов лечения пациентов остается неясной.

Полный перечень потенциальных предикторов, ассоциированных с высоким риском развития кровотечений, приводится в предыдущих публикациях [162].

Учитывая отсутствие доказательств безопасности и эффективности приема прасургрела или тикагрелора в составе тройной терапии по данным РКИ [191] только 6% пациентов получали исходно стартовую терапию тикагрелором или прасургрелом в исследовании PIONEER AF-PCI (Терапия Ривароксабаном

и индивидуально подобранными пероральными антагонистами витамина К у пациентов с фибрилляцией предсердий и чрескожным коронарным вмешательством в анамнезе) и репортируемый высокий уровень кровотечений по данным регистров, применения данных схем следует избегать [192]. Рекомендована гастропротективная терапия с использованием ИПП. Дозировка ОАК должна тщательно контролироваться с достижением целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) на нижней границе рекомендуемого целевого диапазона; у пациентов, принимающих НОАК, сле-



дует применять минимальную эффективную рекомендованную дозу с целью профилактики инсульта, и, кроме того, следует тщательно оценивать возможность накопительного действия для каждого из НОАК, рекомендованного к применению. Ожидается, что более низкие дозы НОАК, по сравнению с теми, что использовались в исследованиях, уменьшат риск геморрагических осложнений, но баланс между кровотечениями и ишемическими исходами (степень профилактики инсульта) остается в значительной степени неопределенным. Так, в исследовании PIONEER AF-PCI [191] (подробно описано ниже) сравнивались стратегии применения низких доз ривароксабана (15 мг один раз в день и 2,5 мг два раза в день) и традиционный режим назначения препарата у пациентов с ФП (дозировка 20 мг один раз в день). Исследование REDUAL-PCI (Сравнение двойной терапии с включением Дабигатрана и тройной терапии с включением Варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших в анамнезе чрескожные коронарные вмешательства с имплантацией стентов; NCT 02164864) будет оценивать эффективность и безопасность двух дозировок дабигатрана (150 мг два раза в день и 110 мг два раза в день) по сравнению с АВК и позволит получить дополнительные доказательные данные по каждому из препаратов. Далее будет обсуждаться, влияет ли на исход пациентов вид назначаемого препарата (ОАК или НОАК), тип имплантируемых стентов, а также продолжительность тройной терапии. Однако, данные рекомендации не применимы у пациентов с медикаментозным ведением ОКС или имеющих показания к выполнению АКШ, когда дополнительное назначение ДАТТ к предшествующей терапии ОАК нецелесообразно.

## 7.2. Длительность тройной терапии

В исследовании WOEST (Оптимальная антитромбоцитарная и антикоагулянтная терапия у пациентов, получающих оральные антикоагулянты и подвергающихся коронарному стентированию) оценивалась стратегия раннего прекращения приема аспирина после выполнения ЧКВ при сохранении приема клопидогрела на примере 573 пациентов, среди которых 69% имели ФП. Больные были рандомизированы на группы, в одной из которых назначалась двойная терапия, включая ОАК и клопидогрел 75 мг в день, в другой — тройная терапия с ОАК, клопидогрелем и аспирином 80 мг в день [193]. Лечение продолжалось в течение 1 мес. после имплантации ГМС и в течение 1 года после имплантации СЛП (65% пациентов). ЧКВ было выполнено на фоне терапии АВК у половины пациентов. Частота достижения первичной конечной точки (любые кровотечения по шкале TIMI) в течение первого года наблюдения наблюдалась гораздо реже в группе двойной

терапии (19,5% против 44,9%; ОШ 0,36, 95% ДИ 0,26-0,50;  $P<0,001$ ), в то время как существенных различий по большим кровотечениям не наблюдалось. Количество случаев ИМ, инсульта, повторной реваскуляризации или тромбоза стента значительно не отличалось, но смертность от всех причин была ниже в группе двойной терапии (2,5% против 6,4%;  $P=0,027$ ) в течение 1 года.

Недавно в исследовании PIONEER AF-PCI было рандомизировано 2124 пациента с неклапанной ФП, которым было проведено ЧКВ с имплантацией коронарных стентов. Группы распределены в соотношении 1:1:1 на следующие режимы терапии: низкая доза ривароксабана (15 мг один раз в день) плюс ингибитор рецепторов  $P2Y_{12}$  (и отсутствие АСК) в течение 12 мес.; очень низкие дозы ривароксабана (2,5 мг два раза в день) плюс ДАТТ на 1,6 или 12 мес.; или стандартная терапия с подобранной дозой АВК плюс ДАТТ на 1,6 или 12 мес. [191]. Первичная конечная точка безопасности (клинически значимые кровотечения по шкале TIMI) достигалась реже в группах, получающих ривароксабан, по сравнению с группой, получающей стандартную терапию (16,8% среди пациентов, получавших ривароксабан 15 мг, 18% пациентов, получавших ривароксабан 2,5 мг и 26,7% среди пациентов на тройной терапии (ОШ 0,59, 95% ДИ 0,47-0,76;  $P<0,001$ , и ОШ 0,63, 95% ДИ 0,50-0,80;  $P<0,001$ , соответственно)). Стоит упомянуть, что до 49% пациентов в обеих группах приема ДАТТ продолжили тройную терапию в течение 12 мес., и не наблюдалось никакой разницы по частоте развития больших кровотечений или проведению переливания крови во всех группах. Более того, было рекомендовано поддерживать МНО в диапазоне от 2 до 3, вместо 2-2,5, что могло сопровождаться увеличением риска кровотечений в контрольной группе. Уровень смертности от всех причин, показатели сердечно-сосудистой смертности, частота ИМ или инсульта были одинаковы в трех группах [194]. Однако, в рамках данного исследования, аналогично с WOEST, не проводилась оценка значимости различий по частоте ишемических событий, таких как тромбоз стента или инсульт. Поэтому сохраняется неопределенность относительно сравнительной эффективности трех тестируемых антитромботических режимов у пациентов с высоким риском инсульта и/или тромбоза стента. Кроме того, не уточняются технические особенности проводимых ЧКВ, что ограничивает интерпретацию результатов, наряду с тем фактом, что пациенты с перенесенным инсультом исключались из исследования. В результате баланс ишемических и геморрагических рисков относительно короткой (т.е. 6 мес. или меньше) продолжительности тройной терапии (потенциально с использованием НОАК вместо АВК) по сравнению с двойной терапией, состоящей из клопидогрела и ОАК, остается неиз-



**Рис. 7.** Алгоритм назначения ДАТТ у пациентов с показаниями к приему ОАК, перенесших ЧКВ.

**Примечания:** цветовое кодирование отражает количество препаратов в составе комбинированной антитромботической терапии.

Тройная терапия обозначает лечение ДАТТ плюс ОАК. Двойная терапия обозначает лечение одним антитромбоцитарным препаратом (аспирин или клопидогрел) плюс ОАК.

<sup>1</sup> — назначение аспирина и клопидогрела в периоперационном периоде при проведении ЧКВ рекомендуется независимо от стратегии лечения.

<sup>2</sup> — высокий ишемический риск обусловлен развитием острой клинической картины при поступлении или наличием анатомических признаков или особенностей, выявленных в ходе процедуры, которые могут способствовать высокой вероятности развития ИМ.

<sup>3</sup> — риск кровотечения возможно оценить по шкале HAS-BLED или ABC.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ABC — Возраст, Биомаркеры, Клинический анамнез, ОКС — острый коронарный синдром, мес. — месяц, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

вестным и требует индивидуального решения для каждого конкретного пациента.

Двойная терапия с применением клопидогрела и ОАК после ЧКВ остается привлекательной альтернативой тройной терапии, учитывая, что пациенты, принимающие ОАК, имеют высокий риск развития кровотечений, но необходимы дополнительные проспективные исследования, особенно относительно эффективности у пациентов с высоким риском ишемического инсульта и/или повторного ОКС. Стратегия прекращения приема клопидогрела при продолжении использования аспирина также оценивалась в исследовании ISAR-TRIPLE (Режимы антитромбоцитарной терапии при коронарном стентировании: 6-недельный против 6-месячного приёма клопидогрела у пациентов при имплантации стента с лекарственным покрытием на фоне приема аспирина и оральных антикоагулянт-

тов), где 614 пациентов (одна треть из них имела диагноз ОКС при поступлении), перенесшие стентирование и нуждающиеся в приеме ОАК, были рандомизированы в группы, получающие либо в течение 6 недель, либо в течение 6 мес. терапию клопидогрелом в дополнении к аспирину и АВК [195]. Частота достижения первичной конечной точки (летальный исход, ИМ, тромбоз стента, ишемический инсульт или крупные кровотечения по шкале TIMI через 9 мес. наблюдения) не отличалась в группах 6-недельной и 6-месячной тройной терапии (9,8% против 8,8%; ОШ 1,14, 95% ДИ 0,68-1,91; P=0,63); такая же зависимость сохранялась для комбинированной конечной точки, включающей случаи смертельного исхода, развития ИМ, тромбоза стента и ишемического инсульта (4,0% против 4,3%; ОШ 0,93, 95% ДИ 0,43-2,05; P=0,87). Более того, наблюдалось отсутствие различий в частоте возникновения

больших кровотечений по шкале TIMI (5,3% против 4,0%; ОШ 1,35, 95% ДИ 0,64-2,84; P=0,44).

Во всех трех исследованиях примерно одна треть пациентов перенесла ОКС. Не было подтверждено корреляции между клинической картиной при поступлении (наличие или отсутствие ОКС) и продолжительностью тройной терапии, что может отражать реальное отсутствие повышенного коронарного ишемического риска у этих пациентов или недостаточное выявление клинически значимых различий в плане коронарных ишемических событий на более коротких режимах терапии (ДАТТ <1 мес. [195] либо немедленное прекращение приема аспирина после выполнения ЧКВ) [191, 193]. Частота развития кровотечений достигла максимума в первые 30 дней начала тройной терапии и была в два раза выше по сравнению с количеством острых коронарных событий, включающих повторный ИМ и тромбоз стента. Эти наблюдения согласуются с общенациональным датским регистром, где у пациентов с ФП и ИМ риск развития кровотечений в течение 90 дней был выше на тройной терапии в сравнении с терапией ОАК в сочетании с одним из антитромбоцитарных препаратов (ОШ 1,47, 95% ДИ 1,04-2,08), с похожей тенденцией при анализе годовых исходов (ОШ 1,36, 95% ДИ 0,95-1,95), без различий по ишемическим исходам (ОШ 1,15, 95% ДИ 0,95-1,40) [196]. Тот же регистр позволяет сделать вывод, что прием варфарина в сочетании с клопидогрелем приводит к незначительному снижению частоты развития больших кровотечений (ОШ 0,78, 95% ДИ 0,55-1,12) в сравнении с тройной терапией, а также сопровождается незначительным снижением частоты развития ИМ или коронарной смерти (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,55-1,12) [197]. По этим причинам длительность тройной терапии должна быть минимизирована и определяться на основании оценки риска ишемических и геморрагических осложнений (рис. 7, табл. 5 и 6).

#### Рекомендации по длительности ДАТТ у пациентов с показаниями к приему ОАК

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
При проведении коронарного стентирования рекомендовано назначение аспирина и клопидогрела в периперационном периоде.	I	C
При проведении коронарного стентирования следует рассмотреть назначение тройной терапии, включая аспирин, клопидогрел и ОАК длительностью 1 мес., независимо от типа применяемых стентов [195].	IIa	B
У пациентов с высоким ишемическим риском, превышающим риск кровотечений, вследствие развития ОКС или наличия других анатомических характеристик либо ассоциированных с процедурой факторов, следует рассмотреть назначение тройной терапии, включая аспирин, клопидогрел и ОАК длительностью >1 мес. [195].	IIa	B

Двойную терапию с применением клопидогрела 75 мг в день в сочетании с ОАК следует рассматривать как альтернативу тройной антитромботической терапии в течение месяца у пациентов, имеющих высокий геморрагический риск, превышающий риск ишемических осложнений [191, 193].	IIa	A
У пациентов, принимающих ОАК, следует отменить прием антиагрегантов через 12 мес. от начала терапии [198].	IIa	B
У пациентов, принимающих АВК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем, следует поддерживать целевое МНО в диапазоне нижних границ рекомендованных целевых значений с максимально высоким процентом времени нахождения показателя в терапевтическом диапазоне (>65-70%) [193, 195].	IIa	B
При использовании НОАК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем, следует рассмотреть назначение препарата в максимально низкой дозировке, имеющей доказанную эффективность по результатам исследований при ФП <sup>c</sup> .	IIa	C
При использовании ривароксана в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем назначение препарата в дозе 15 мг один раз в день может быть предпочтительным по сравнению с дозировкой 20 мг один раз в день [191].	IIb	B
Использование тикагелора или прасургела не рекомендовано в качестве компонента тройной антитромботической терапии в сочетании с аспирином и ОАК.	III	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — назначение апиксабана в дозе 5 мг два раза в день или 2,5 мг два раза в день, при наличии как минимум двух из следующих критериев: возраст ≥80 лет, масса тела ≤60 кг, креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 ммоль/л), назначение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день.

Назначение эдоксана в дозе 60 мг один раз в день или 30 мг один раз в день, при наличии как минимум одного из следующих критериев: КЛК 30-50 мл/мин, масса тела ≤60 кг, сопутствующее использование верапамила, хинидина или дронедарона.

Назначение ривароксана в дозе 20 мг один раз в день или 15 мг один раз в день, если КЛК 30-49 мл/мин.

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, ФП — фибрилляция предсердий, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, АВК — антагонисты витамина К.

### 7.3. Отмена всех антитромбоцитарных препаратов

Недостаточно данных о сроках прекращения приема любых антитромботических препаратов у стентированных пациентов, нуждающихся в постоянном приеме ОАК. У стабильных пациентов, без повторных ишемических событий, следует прекратить прием любого антиагрегантного препарата через 1 год после стентирования на основании исследований, демонстрирующих, что только ОАК превосходит аспирин по эффективности после ОКС, в то время как ОАК в сочетании с АСК не обеспечивают лучшее профилактическое действие, но способствуют повышению риска развития кровотечений [198]. Двойная

терапия с ОАК и одним антиагрегантным препаратом (аспирин или клопидогрел) может быть продолжена более 1 года у пациентов с очень высоким риском коронарных событий (табл. 5) [34], а также при наличии механических клапанных протезов и сопутствующих атеросклеротических заболеваний.

#### 7.4. Виды антикоагулянтов

Существует единственное рандомизированное исследование PIONEER AF-PCI, сравнивающее стратегии назначения АВК и НОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ при ОКС или при стабильном течении ИБС (т.е. при наличии показаний для приема ДАТТ) [191]. Однако в данном исследовании оценивались нестандартные режимы терапии ривароксабаном у пациентов с ФП: низкая доза (15 мг один раз в день) или очень низкая доза (2,5 мг два раза в день) препарата в комбинации с монотерапией ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub> или традиционной ДАТТ сравнивались с режимом приема АВК в сочетании с ДАТТ, соответственно. В данном исследовании нецелесообразно оценивать ишемические конечные точки, поэтому нельзя сделать вывод о преимуществах и ограничениях каждого ОАК по сравнению с другими. Однако, было отмечено увеличение числа инсультов в группе ривароксабана в дозе 2,5 мг в сочетании с приемом ДАТТ в течение 6 мес. по сравнению с приемом АВК в сочетании с ДАТТ в течение 6 мес. (общее количество — 6 против 0 событий; P=0,02).

При оценке результатов III фазы четырех клинических исследований по назначению НОАК при ФП не было выявлено взаимосвязи между эффективностью лечения и исходами у пациентов в зависимости от предшествующего коронарного статуса (наличие или отсутствие ОКС), и вполне вероятно, что польза от приема НОАК в сравнении с АВК сохраняется у пациентов со стабильным течением ИБС и ФП [199–202]. По крайней мере, похожие результаты отмечались у пациентов, получающих антиагрегантную терапию. Отсутствуют убедительные данные, свидетельствующие в пользу выбора конкретных препаратов НОАК. Дабигатран является единственным НОАК, который был протестирован в III фазе исследования с использованием сниженной суточной дозы (т.е. 110 мг два раза в день), которая не превосходила варфарин по эффективности [199]. Также низкие дозы других НОАК (т.е. апиксабан 2,5 мг два раза в день или эдоксабан 30 мг один раз в день) могут способствовать снижению риска кровотечения, однако эти дозы оценивались только в подгруппе пациентов III фазы исследований, и с применением заранее определенных алгоритмов дозирования. Их польза в профилактике инсульта у пациентов с нормальной функцией почек не определена. Три текущих широкомасштабных исследования оценивают результаты комбинации

Таблица 5

#### Критерии высокого риска повторных ишемических событий, ассоциированных с имплантацией стентов

• Предшествующий тромбоз стента в анамнезе (на фоне адекватной антитромботической терапии)
• Стентирование единственной проходимой коронарной артерии
• Диффузное многососудистое поражение, особенно у пациентов с диабетом
• Хроническая болезнь почек (снижение клиренса креатинина <60 мл/мин)
• Как минимум три имплантированных стента
• Как минимум три пролеченных области поражения
• Бифуркационное стентирование с использованием двух стентов
• Общая длина стента >60 мм
• Лечение хронической полной окклюзии

Таблица 6

#### Факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом для пациента при назначении комбинации ОАК и антитромбоцитарной терапии

• Короткая ожидаемая продолжительность жизни
• Активное злокачественное новообразование
• Ожидаемый низкий уровень приверженности к терапии
• Психические нарушения
• Терминальная стадия почечной недостаточности
• Пожилой возраст
• Перенесенное большое кровотечение/перенесенный геморрагический инсульт
• Хроническое злоупотребление алкоголем
• Анемия
• Клинически значимое кровотечение на двойной антитромботической терапии

НОАК или АВК с антиагрегантной терапией у пациентов с ФП, перенесших стентирование (NCT 02164864, NCT 02415400 и NCT 02866175). Оцениваются различные режимы дозирования НОАК, различные типы ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> и различная длительность приема препаратов.

#### 7.5. Виды стентов

При имплантации коронарных СЛП нового поколения по сравнению с ГМС у пациентов, нуждающихся в длительном приеме антикоагулянтной терапии, является очевидным. Во-первых, данные исследования DAPT подтверждают эффективность пролонгированной ДАТТ независимо от типа стента (ГМС в сравнении со СЛП) [128], в то время как количество неблагоприятных событий среди пациентов, которые прекратили прием ДАТТ и пациентов, перенесших внесердечные хирургические вмешательства, указывает на отсутствие различий между ГМС и СЛП [17, 129, 203]. Во-вторых, два рандомизированных исследования продемонстрировали пре-



восходство СЛП новой генерации над ГМС у пациентов с высоким риском кровотечения, которые не могут переносить длительное воздействие ДАТТ [130, 204], но при этом нуждаются в постоянном приеме ОАК (Раздел 2.2).

В целом, выводы данных исследований являются похожими и предполагают, что у пациентов с высоким риском кровотечения при проведении коронарного стентирования следует отдавать предпочтение новым генерациям СЛП.

## 8. Плановые некардиальные хирургические вмешательства у пациентов, получающих двойную антитромбоцитарную терапию

По имеющимся данным, от 5 до 25% пациентов с имплантированными коронарными стентами могут подвергаться различным внесердечным хирургическим вмешательствам в течение первых 5 лет после ЧКВ [205]. Тактика ведения пациентов, принимающих ДАТТ, которым предстоит проведение хирургических манипуляций, должна определяться на основании: (1) риска тромбоза стента (особенно, если необходимо прерывание ДАТТ); (2) последствий отсрочки хирургической процедуры; и (3) повышенного интраоперационного и перипроцедурального риска кровотечения и возможных последствий такого кровотечения при продолжении приема ДАТТ [206–208]. Учитывая сложность принятия решения, требуется мультидисциплинарный подход — включающий интервенционных кардиологов, кардиологов, анестезиологов, гематологов и хирургов — для определения риска геморрагических осложнений и тромбозов у пациента, и, соответственно, выбора оптимальной стратегии ведения. Хирургическое вмешательство может относиться к группе низкого, среднего и высокого риска, что отражает вероятность развития неблагоприятных кардиальных осложнений в течение 30 дней после операции, включающих сердечно-сосудистую смерть или ИМ, выраженную в процентах: <1%, 1–5%, и ≥5%, соответственно [205, 209]. Практическая классификация риска кровотечений, ассоциированного с определенными внесердечными хирургическими вмешательствами, была недавно предложена группой исследователей Stent After Surgery [210].

При проведении хирургических процедур, ассоциированных с низким риском кровотечения, следует предпринять все усилия, чтобы периоперационно не прерывать прием ДАТТ. При выполнении хирургических процедур, связанных с умеренным риском развития кровотечения, пациентам следует продолжить прием аспирина, тогда как терапию ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub> следует прекратить, как только это будет возможно. Сложнее принять решение у пациентов, принимающих ДАТТ и имеющих показания к внесердечным вмешательствам, связанным

с высоким риском развития кровотечения, включая реконструктивные операции на сосудах, обширные полостные операции, нейрохирургические и трансбронхиальные операции [211–213]. В этих случаях особое внимание следует уделять своевременному прекращению терапии ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub> для того, чтобы свести к минимуму период вне терапии до хирургического вмешательства.

**Прекращение антитромбоцитарной терапии перед проведением некардиальных хирургических вмешательств.** Для того, чтобы снизить риск развития кровотечения и потребности в переливании компонентов крови, рекомендовано отложить проведение планового внесердечного хирургического вмешательства до завершения полного курса приема ДАТТ. В большинстве клинических ситуаций, преимущество аспирина перевешивает риск развития геморрагических осложнений, и поэтому его прием следует продолжить [214, 215]. Возможными исключениями из этих рекомендаций могут быть внутримозговые процедуры, трансуретральная простатэктомия, внутриглазные процедуры и операции, связанные с чрезвычайно высоким риском развития кровотечения [157].

У пациентов с имплантированными стентами повышенный риск развития ишемических событий при проведении внесердечного хирургического вмешательства был зарегистрирован после установки СЛП первого поколения [203], особенно возросла вероятность крупных нежелательных кардиоваскулярных событий в течение первой недели после проведения некардиальных хирургических операций [203, 216, 217]. Кроме того, хирургическое вмешательство как таковое, независимо от сроков прекращения приема ДАТТ, связано с провоспалительными и протромботическими эффектами, тем самым увеличивая риск развития коронарного тромбоза на уровне стентированного сосудистого сегмента, а также во всем коронарном сосудистом русле [218, 219]. Поэтому, у пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство после недавнего ОКС или имплантации стента, потенциальная польза от раннего хирургического вмешательства на фоне специфической патологии (например, злокачественные опухоли или устранение сосудистой аневризмы) должна оцениваться с учетом риска развития нежелательных сердечно-сосудистых событий, при этом стратегию лечения следует обсудить с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

Предварительные рекомендации относительно продолжительности ДАТТ [220, 221] и сроков проведения внесердечных хирургических вмешательств [207, 222] у пациентов с имплантированными СЛП, основаны на наблюдениях, включающих данные по СЛП первой генерации. По сравнению со СЛП первого поколения, применяемые в настоящее время СЛП новой генерации ассоциированы с низким

риском развития тромбоза стента и, по-видимому, требуют более короткой минимальной продолжительности ДАТТ [100, 103, 104, 223-225]. Кроме того, в регистре PARIS, решение о прерывании ДАТТ, основанное только на мнении клинициста, для пациентов с запланированными некардиальными операциями в течение любого периода после ЧКВ, не имело последствий в виде увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [17].

Учитывая сложность выделения контрольной группы из пациентов, перенесших хирургические вмешательства, затруднительно определить четкие временные рамки после ОКС или коронарного стентирования, в которые можно безопасно проводить некардиальные операции либо ожидать приемлемо низких показателей риска. Поэтому почти все существующие регистры ставили целью идентифицировать подобные временные ориентиры и изучить вариабельность хирургического ишемического риска с течением времени, чтобы определить период его стабилизации после ОКС или стентирования [17]. Так, в ряде регистров установлено, что риск, ассоциированный с хирургическим вмешательством у пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией СЛП, достигает стабильного уровня через 3-6 мес. [17, 214, 215]. Однако, в отсутствие контрольной группы хирургического вмешательства, эти данные потенциально зависят от типа и срочности ожидаемых хирургических процедур. Возможно, преодолеть подобные ограничения позволят результаты двух крупных сопоставимых когортных исследований с включением пациентов, перенесших внесердечные операции. С помощью датских популяционных регистров и персонифицированных баз данных удалось идентифицировать 4303 пациентов с имплантированными СЛП, которым было выполнено хирургическое вмешательство в течение последующих 12 мес. Далее указанные когорты пациентов были сопоставлены с контрольной группой, включавшей пациентов без установленного диагноза ИБС, которым было выполнены аналогичные хирургические процедуры (n=20232) [226]. Подобная сравнительная оценка риска, ассоциированного с проведением внесердечных хирургических вмешательств у пациентов после имплантации СЛП по сравнению с группой, не имеющей анамнеза стабильной ИБС, выявила увеличение суммарного риска ИМ и смерти от кардиоваскулярных причин в первом случае, что было связано с более высокой частотой ИМ, однако уровень летальности был одинаковым [226]. Однако эти различия были сильно зависимы от времени проведения процедуры и ограничивались первым месяцем после выполнения ЧКВ с имплантацией СЛП [226]. Следовательно, если имеется возможность, целесообразно отложить плановые хирургические вмешательства, как минимум, на 1 мес. после имплантации СЛП. Программа VA Surgical

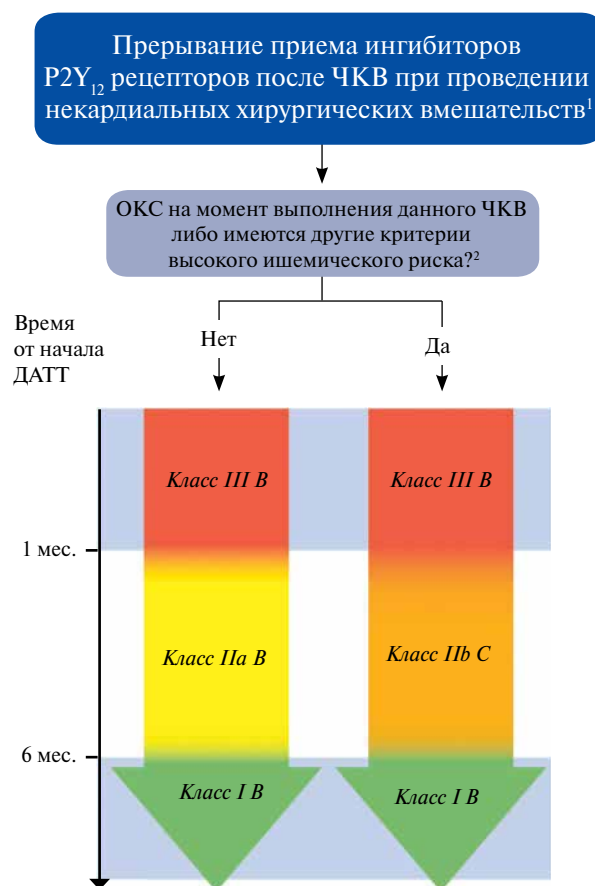


Рис. 8. Сроки проведения плановых некардиальных хирургических вмешательств у пациентов, получающих ДАТТ после ЧКВ.

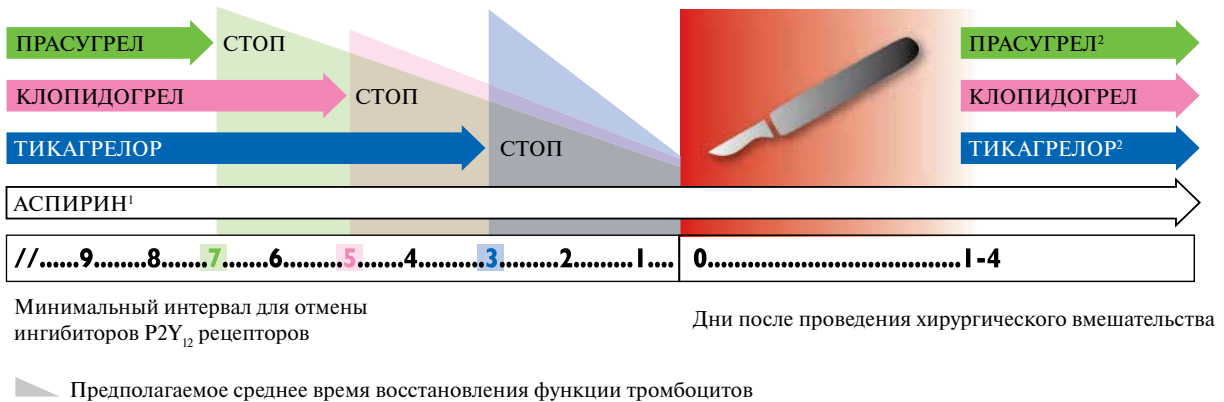
**Примечания:** цветовое кодирование относится к классам рекомендаций ЕОК (зеленый — Класс I, желтый — Класс IIa, оранжевый — Класс IIb).

<sup>1</sup> — при проведении крупных некардиальных хирургических операций в течение первых 6 месяцев после ЧКВ в клинике предполагается наличие круглосуточного доступа к рентгенооперационной.

<sup>2</sup> — критерии высокого риска повторных ишемических событий, ассоциированных с имплантацией стентов, представлены в таблице 5.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Quality Improvement Program, патронируемая Министерством по делам ветеранов, позволила проанализировать результаты лечения пациентов, которым были имплантированы коронарные стенты в Госпитале Ветеранов (с 2000 по 2010гг), с целью выявления частоты и исходов последующих некардиальных хирургических вмешательств в течение 24 мес. после ЧКВ [227]. Каждый пациент с имплантированным стентом оценивался в сравнении с двумя хирургическими пациентами без предшествующего стентирования, с основным акцентом на хирургические характеристики и кардиальные факторы риска. Таким образом, две группы имели одинаковый риск развития неблагоприятных кардиальных событий во время двухлетнего динамического наблюдения. Однако, пациенты с имплантированными стентами имели более высокий риск развития неблагоприятных кар-



**Рис. 9.** Минимальный перерыв и временные рамки возобновления ДАТТ для пациентов, которым выполняются плановые некардиальные хирургические вмешательства.

**Примечания:** <sup>1</sup> — решение прекратить прием аспирина на время хирургического вмешательства должно приниматься индивидуально и с учетом риска развития кровотечения после операции, <sup>2</sup> — для пациентов, не получающих ОАК.

диальных событий в течение 30 дневного постоперационного периода [227]. Не происходило возрастания риска в зависимости от типа стента [227]. Следует отметить, что в обоих исследованиях приблизительно 50% пациентов перенесли стентирование на фоне ОКС, однако суммарный риск не увеличивался в данной группе исходно высокого риска в сравнении с пациентами со стабильной ИБС.

Следовательно, в случаях, когда хирургическое вмешательство не может быть отсрочено на длительный период, рекомендуемая длительность предшествующей ДАТТ должна составлять, как минимум, 1 мес. независимо от типа имплантированного стента (например, ГМС или СЛП новой генерации). Тем не менее, такие хирургические процедуры должны выполняться в больницах с круглосуточными катетеризационными лабораториями (24 часа в сутки, 7 дней в неделю), чтобы немедленно оказать помощь пациенту в случае развития периоперационных тромботических осложнений (рис. 8).

У пациентов с высоким ишемическим риском после перенесенного ОКС или сложной процедуры коронарной реваскуляризации, может быть разумным отложить выполнение планового хирургического вмешательства на период до 6 мес., исходя из целей дополнительной защиты и минимизации риска развития периоперационного ИМ. Данный подход обусловлен имеющимися ретроспективными данными различных регистров, при условии, что риск дальнейшей отсрочки операции является приемлемым.

Ранее было рекомендовано, что пациентам, нуждающимся в хирургическом лечении, следует приостановить прием клопидогрела и тикагрелора за 5 дней и прасугрела за 7 дней до планируемого оперативного вмешательства, при наличии высокого риска тромбоза [228]. Однако новые данные, которые активно обсуждались в Разделе 5, ставят под сомне-

ние необходимость столь длительного периода прекращения приема тикагрелора, необходимого для безопасного проведения хирургического вмешательства (рис. 9) [152, 153].

Несмотря на то, что данные результаты относятся, главным образом, к пациентам, которые перенесли открытые кардиохирургические операции, было бы разумным распространить эти данные на популяцию пациентов, которым выполнялись некардиохирургические операции, если они имеют схожую тактику фармакотерапии, но принимая во внимание более низкий риск кровотечений при некардиальных операциях по сравнению с кардиохирургическими вмешательствами в большинстве случаев (рис. 9). В случаях, когда последствия даже незначительного кровотечения представляются угрожающими (например, операции на спинном мозге или другие нейрохирургические вмешательства), либо риск кровотечения значительно перевешивает риск развития ишемических событий (например, риск умеренных и тяжелых кровотечений в ходе хирургического вмешательства, проводимого более, чем через 6 мес. после имплантации одного стента при стабильной ИБС), следует приостановить терапию ингибиторами P2Y<sub>12</sub> рецепторов на более длительный период, чтобы обеспечить отсутствие остаточного ингибирования тромбоцитов во время запланированной операции. Для пациентов с очень высоким риском тромбоза стента, следует рассмотреть терапию моста с внутривенным введением обратимых ингибиторов гликопротеинов, такие как эптифибатид или тирофибан [229]. Кангрелор, обратимый внутривенный ингибитор P2Y<sub>12</sub>, обеспечивает эффективное ингибирование тромбоцитов [230] и является привлекательной альтернативой ингибиторам гликопротеина IIb/IIIa [231], учитывая известную роль ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> в профилактике тромбоза стента, а также принимая во внимание более быстрое окончание действия пре-

парата по сравнению с тирофибаном или эптифибидом. Однако сопутствующее парентеральное введение антикоагулянтов в сочетании с кангрелором или обратимыми ингибиторами гликопротеина с целью минимизации риска кровотечения перед хирургическим вмешательством не рекомендуется.

**Рекомендации по назначению ДАТТ  
у пациентов, которым выполняются плановые  
некардиальные хирургические вмешательства**

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Рекомендовано продолжить терапию аспирином в периоперационном периоде, если позволяет расчетный риск кровотечений, а также возобновить рекомендованную антитромбоцитарную терапию как можно быстрее после вмешательства [232-236].	I	B
После проведенного коронарного стентирования плановое некардиальное хирургическое вмешательство, требующее отмены приема ингибиторов P2Y <sub>12</sub> рецепторов, следует рассматривать не раньше, чем через 1 мес., независимо от типа стентов, при условии, что прием аспирина может быть продолжен в течение периоперационного периода [227].	IIa	B
Перед плановой операцией прием ингибиторов P2Y <sub>12</sub> рецепторов должен быть прекращен заранее: как минимум за 3 дня для тикагрелора, за 5 дней для клопидогрела и за 7 дней для prasugrela [152, 153, 160].	IIa	B
Перед плановой операцией тактика ведения пациента должна быть рассмотрена мультидисциплинарной командой специалистов, включая показания к ДАТТ.	IIa	C
У пациентов с недавним инфарктом миокарда или при наличии других критериев высокого ишемического риска <sup>c</sup> , требующих назначения ДАТТ, плановое хирургическое вмешательство может быть отложено на срок до 6 мес. [17, 214, 215, 234].	IIb	C
Если оба антитромбоцитарных препарата подлежат отмене перед плановой операцией, возможно рассмотреть назначение бридж-терапии с назначением в/в препаратов антитромботического действия, особенно если хирургическое вмешательство проводится в первый месяц после ЧКВ [229, 237-239].	IIb	C
Не рекомендуется прерывать ДАТТ в течение первого месяца лечения у пациентов, которым выполняются плановые некардиальные операции [203].	III	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — критерии высокого риска повторных ишемических событий, ассоциированных с имплантацией стентов, представлены в таблице 5.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМ — инфаркт миокарда.

**Возобновление терапии после операции.** В случае, если терапия ингибитором рецепторов P2Y<sub>12</sub> была приостановлена, то ее следует возобновить по возможности максимально быстро (в течение 48 часов), учитывая существенную опасность развития тромбозов,

связанную с отсутствием ингибирования тромбоцитов в раннем послеоперационном периоде у пациентов, недавно перенесших стентирование и/или ОКС (рис. 9) [232, 233]. Решение о сроках возобновления приема ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> после хирургического вмешательства следует принимать в предоперационном периоде с участием мультидисциплинарной команды специалистов.

**9. Особенности двойной антитромбоцитарной терапии в зависимости от пола, тактика ведения в специфических популяциях пациентов**

**9.1. Особенности терапии в зависимости от пола пациентов**

Отсутствуют убедительные доказательства о связанных с полом различиях по эффективности и безопасности, а также особенностях продолжительности доступных на данный момент режимов ДАТТ. Ни один из метаанализов или отдельных исследований, оценивающих продолжительность приема ДАТТ менее 1 года по сравнению с режимом приема более 1 года, не показало отличий по гендерным признакам [26, 112, 240, 241]. Так, в исследовании DAPT наблюдалась пограничная корреляция, предполагающая более низкое относительное преимущество в плане уменьшения тромбоза стента на фоне пролонгированной ДАТТ у женщин в сравнении с мужчинами (P=0,04) [26]. Однако для MACE и цереброваскулярных событий (P=0,46) или геморрагических осложнений (P=0,40), подобной зависимости найдено не было. В исследовании PEGASUS также не было признаков, указывающих на гетерогенность в отношении первичной конечной точки исследования согласно половым различиям (P=0,84) [29]. С другой стороны, отмечалось положительное количественное взаимодействие (P=0,03), предполагающее, что пациенты женского пола могут получить относительно больший лечебный эффект в отношении профилактики инсульта при длительном лечении с использованием комбинации аспирина и тикагрелора по сравнению с монотерапией аспирином. Однако таких данных не было получено для сердечно-сосудистой смерти, ИМ, или конечных точек безопасности.

**9.2. Особенности терапии при наличии сахарного диабета**

Пациенты с СД, при наличии, как стабильной, так и нестабильной формы ИБС, имеют худший прогноз в отношении краткосрочных и долгосрочных рисков фатальных и нефатальных ишемических событий, а предполагаемую роль в развитии таких событий может играть повышенная гиперактивность тромбоцитов. В исследовании CURE пациенты с СД получили одинаковый лечебный эффект при добавлении клопидогрела к лечению аспирином в сравнении



с пациентами, получающими монотерапию аспирином [40]. Также не получено доказательств лучшего лечебного эффекта в плане достижения конечных точек в исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов с СД по сравнению с остальной популяцией [20]. Схожие результаты в отношении отсутствия различий у пациентов при наличии и отсутствии СД наблюдались в исследовании PLATO [23]. Следовательно, нет убедительных доказательств того, что наличие СД должно влиять на принятие решений в отношении выбора ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub>.

По данным исследования DAPT<sub>12</sub>, наблюдалось несколько меньшее относительное снижение риска в плане первичной конечной точки инфаркта миокарда у пациентов с СД по сравнению с пациентами, у которых нет СД ( $P=0,02$ ) [242]. Однако не было различий в отношении сопутствующего наличия СД по всем другим конечным точкам ишемических событий или геморрагических осложнений. Наконец, в исследовании PEGASUS не наблюдалось никакой разницы по первичным конечным точкам эффективности в отношении наличия или отсутствия СД ( $P=0,99$ ) [145]. В целом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что СД не должен быть единственной оцениваемой специфической характеристикой пациента при принятии решения в выборе типа или продолжительности ДАТТ.

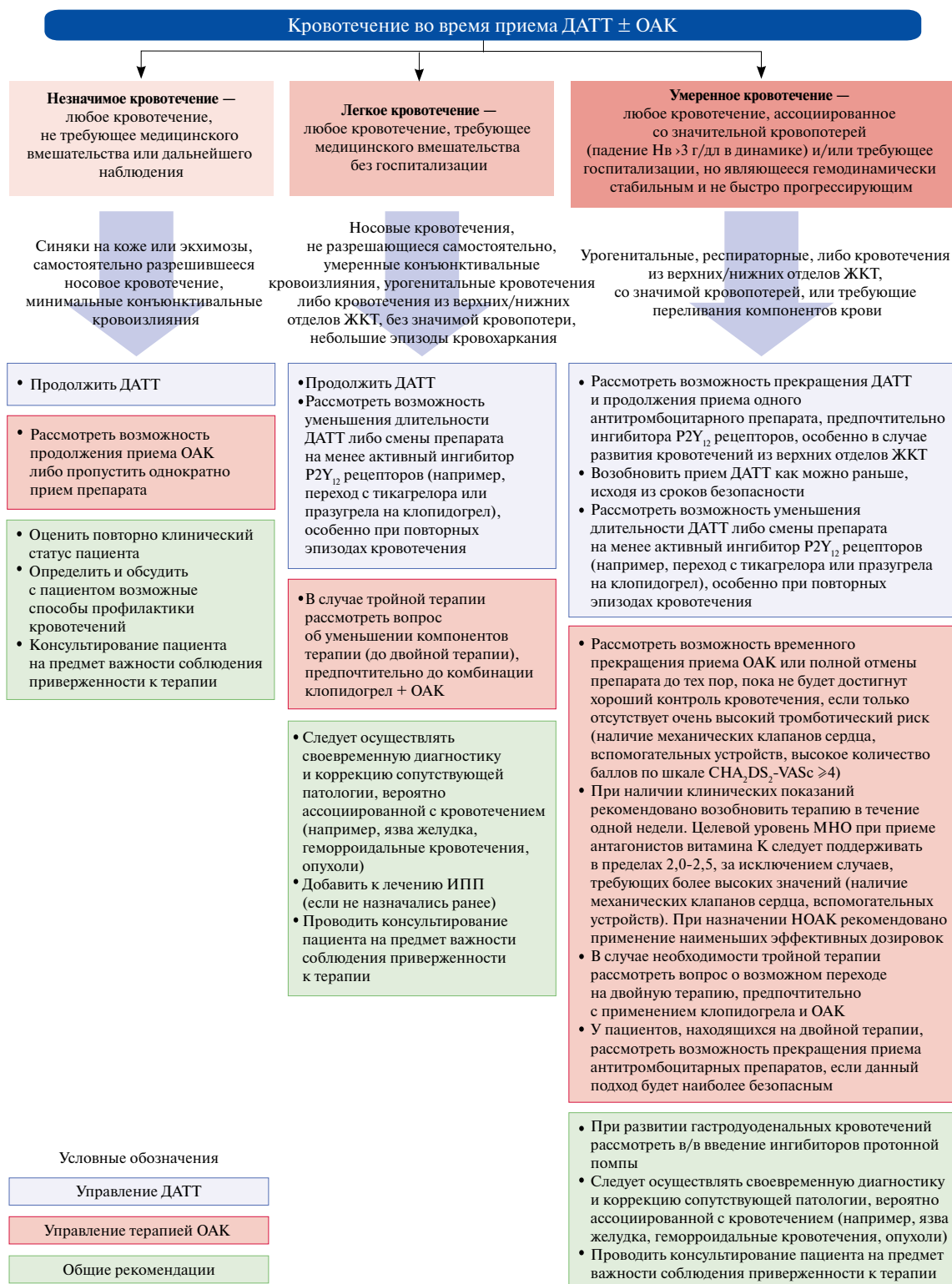
### 9.3. Особенности терапии при наличии атеросклероза артерий нижних конечностей

Пациенты с ЗАНК имеют повышенный риск ишемических осложнений и смертности. Сочетание симптомов ЗАНК и ИБС связано с дальнейшим повышением ишемического риска, помимо риска, связанного с симптомным заболеванием только в одном сосудистом русле [243]. В исследование CHARISMA было включено 3096 пациентов с ЗАНК, прием ДАТТ была ассоциирована со снижением риска развития ИМ и частоты госпитализаций по поводу ишемических событий, но не общей комбинированной первичной конечной точки. Отсутствовали различия между группами по числу развития среднего, тяжелого и фатального кровотечения, но отмечалось увеличение числа развития легких кровотечений в группе приема ДАТТ [244]. В исследовании PEGASUS недавно был проведен анализ подгруппы, включающей 1143 пациента с ЗАНК, и обнаружено, что пациенты с перенесенным ИМ и ЗАНК имели повышенный риск развития МАСЕ (на 60%) относительно пациентов без сопутствующего ЗАНК, даже после корректировки различий в исходных характеристиках [140]. Этот повышенный ишемический риск трансформировался в устойчивое абсолютное снижение риска на 5% через 3 года на фоне приема тикагрелора в дозе 60 мг два раза в день по сравнению с плацебо. Кроме надежного снижения ишемиче-

ского риска наблюдалось значительное уменьшение сердечно-сосудистой смертности и смерти от всех причин. Лечение тикагрелором в сравнении с плацебо снижало риск неблагоприятных событий в дополнение к преимуществам, наблюдаемым в отношении развития МАСЕ и смертности. Снижение частоты развития острой ишемии конечностей также было отмечено на фоне приема других антитромбоцитарных препаратов, таких как ворапаксар, демонстрируя, что данный уровень заболеваемости возможно модифицировать с помощью мощных и длительных антитромботических стратегий [245]. В исследовании PRODIGY было включено 246 (12,5% от общего количества) пациентов с симптоматическим ЗАНК, которое было ассоциировано с высоким риском смерти и ишемических событий (ОР 2,80, 95% ДИ 2,05–3,83;  $P<0,001$ ) [246]. Пролонгированный прием ДАТТ в сравнении с коротким приемом ДАТТ сопровождался снижением риска в отношении первичной конечной точки эффективности у пациентов с ЗАНК (16,1% против 27,3%; ОР 0,54, 95% ДИ 0,31–0,95;  $P=0,003$ ), но не у пациентов, у которых отсутствует ЗАНК (9,3% против 7,4%; ОР 1,28, 95% ДИ 0,92–1,77;  $P=0,14$ ), с положительным уровнем корреляции ( $P=0,01$ ). Риск определенного или вероятного развития тромбоза стента, а также уровень общей смертности, были значительно ниже у пациентов с ЗАНК, длительно леченных ДАТТ, в сравнении с теми, кто получил короткий курс ДАТТ.

### 9.4. Особенности терапии после сложных чрескожных коронарных вмешательств

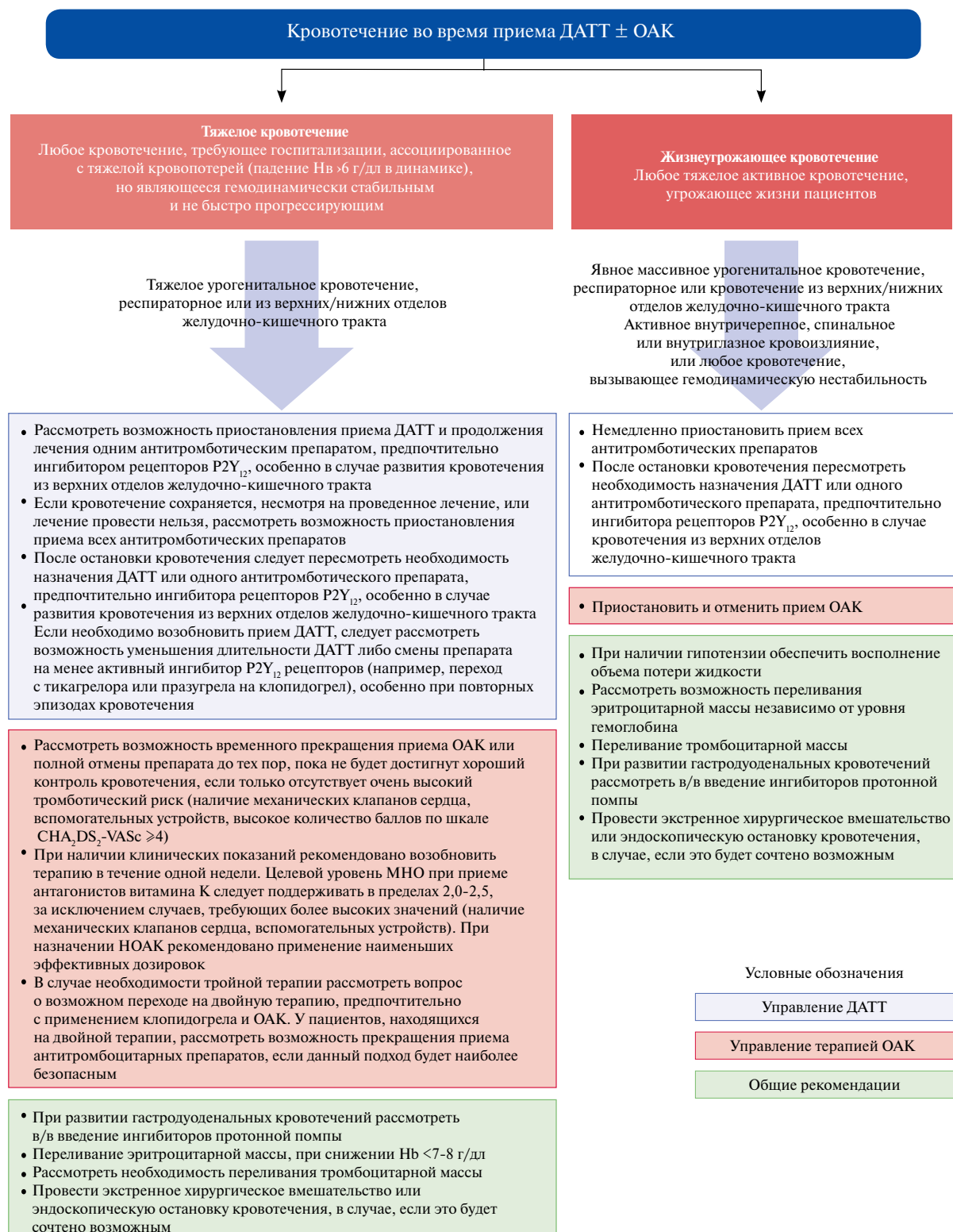
В то время, как высокая сложность выполнения ЧКВ может потенциально свидетельствовать в пользу увеличения продолжительности приема ДАТТ, данные относительно выбора оптимальной длительности терапии, основанной на сложности вмешательства, ограничены. В метаанализах шести РКИ, изучающих длительность ДАТТ после проведения коронарного стентирования, включающих 9577 пациентов, сложное ЧКВ определялось с учетом наличия не менее трех имплантированных стентов, не менее трех пораженных участков, бифуркации с двумя имплантированными стентами, общей длины стента  $>60$  мм, либо сложной хронической окклюзии [247]. Пациенты, которым было выполнено сложное ЧКВ, имели двукратное увеличение риска развития МАСЕ (5,0% против 2,5%;  $P=0,001$ ). Длительный и короткий периоды ДАТТ определялись продолжительностью приема ДАТТ  $\geq 12$  мес. и  $\leq 6$  мес., соответственно. По сравнению с коротким периодом приема ДАТТ, длительный период был ассоциирован со значительным снижением числа развития МАСЕ в группе проведения сложного ЧКВ (4,0% против 6,0%; ОР 0,56, 95% ДИ 0,35–0,89) в сравнении с группой, где выполнялось обычное ЧКВ (2,5% против



**Рис. 10.** Практические рекомендации по лечению кровотечений у пациентов, получающих ДАТТ, с наличием или без сопутствующего приема ОАК.

**Примечание:** синие прямоугольники отражают назначение ДАТТ. Темно-красные прямоугольники относятся к лечению ОАК. Светло-зеленые прямоугольники показывают общие рекомендации для безопасности пациента.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, в/в — внутривенно, ИПП — ингибитор протонной помпы, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — хроническая сердечная недостаточность (1 балл), гипертония (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65–74 года, пол, HAS-BLED — гипертония (1 балл), нарушение функции печени и почек (по 1 баллу), инсульт (1 балл), кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (1 балл), лабильное МНО (1 балл), пожилой возраст (>65 лет) (1 балл), прием медикаментов и алкоголь (по 1 баллу), Hb — гемоглобин.



**Рис. 10.** Практические рекомендации по лечению кровотечений у пациентов, получающих ДАТТ, с наличием или без сопутствующего приема ОАК.

**Примечание:** синие прямоугольники отражают назначение ДАТТ. Темно-красные прямоугольники относятся к лечению ОАК. Светло-зеленые прямоугольники показывают общие рекомендации для безопасности пациента.

**Сокращения:** ДАТТ — двойная антитромботическая терапия, в/в — внутривенно, ИПП — ингибитор протонной помпы, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — оральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К, ОАК — оральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC — хроническая сердечная недостаточность (1 балл), гипертония (1 балл), возраст ≥75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака, или системные эмболии (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65-74 года, пол, HAS-BLED — гипертония (1 балл), нарушение функции печени и почек (по 1 баллу), инсульт (1 балл), кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (1 балл), лабильное МНО (1 балл), пожилой возраст (>65 лет) (1 балл), прием медикаментов и алкоголь (по 1 баллу), Нв — гемоглобин.

2,6%; ОР 1,01, 95% ДИ 0,75-1,35;  $P=0,01$ ). Степень снижения числа развития МАСЕ на фоне длительной ДАТТ возрастала постепенно, поскольку уровень сложности процедур был выше. Длительный прием ДАТТ, в целом, был связан с повышенным риском развития крупных кровотечений, который был одинаковым по величине между группами ( $P=0,15$ ).

### 9.5. Принятие решения относительно двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших тромбоз стентов

Пациенты с тромбозом стента представляют собой сложную популяцию, в которой отсутствуют РКИ, позволяющие обосновать процесс принятия решений. Вызывают беспокойство наблюдательные исследования, показавшие сохраняющийся риск развития повторного тромбоза стента после уже перенесенного эпизода. Armstrong, et al. сообщили о комбинированном (ретроспективном и проспективном) наблюдательном калифорнийском регистре, оценивающем ангиографические критерии тромбоза стента в пяти академических госпиталях в период с 2005 по 2013гг [248]. Критерием включения было развитие подтвержденного тромбоза стента, что имело место у 221 пациента среди общего количества больных, имеющих риск развития данного состояния. Важным ограничением является тот факт, не изучалось точное время наступления первого эпизода тромбоза для каждого типа стента отдельно. Тем не менее, 104 (47%) пациентам имплантировали СЛП первой генерации, 51 (23%) больных имели ГМС, а 19 (9%) пациентов — СЛП второй генерации. Через 3,3 года динамического наблюдения у 29 пациентов развился подтвержденный или возможный тромбоз стента, в то время как у 19 пациентов наблюдались достоверные ангиографические критерии повторного тромбоза стента. Таким образом, частота развития подтвержденного или возможного повторного тромбоза стента составляла 16% через 1 год и 24% через 5 лет. Частота выявления ангиографических критериев повторного тромбоза стента составляла 11% в течение 1 года и 20% в течение 5 лет. Данные результаты подтверждают высокий риск развития повторного тромбоза стента после случившегося первого эпизода. Дополнительная информация, заключающаяся в этом важном исследовании, позволяет сделать вывод, что риск повторного события является самым высоким в течение первых нескольких мес. после первого эпизода тромбоза стента, а также, что риск не уменьшается полностью с течением времени. Показано, что оба препарата, как прасугрел, так и тикагрелор были ассоциированы со значительным снижением частоты развития подтвержденного и возможного тромбоза стента в сравнении с клопидогрелем [20, 23]. Кроме того, оба исследования продемонстрировали, что количество повторных событий

также значительно снижается при лечении тикагрелором или прасугрелом в сравнении с клопидогрелем. Следовательно, использование клопидогрела после эпизода тромбоза стента не может рассматриваться как эффективный вариант лечения. Учитывая долгосрочный риск рецидива после первого эпизода тромбоза стента, считается разумным приложить все усилия для поддержания ДАТТ, если она хорошо переносится, в течение очень длительного периода в этой тщательно отобранной группе пациентов с высоким риском.

### 9.6. Тактика при развитии кровотечений на фоне двойной антитромбоцитарной терапии

Пациенты, у которых развились геморрагические осложнения на фоне приема ДАТТ, представляют собой довольно сложную популяцию пациентов, для которых отсутствуют рекомендации из РКИ.

Решение о прекращении или продолжении приема ДАТТ в этой ситуации во многом зависит от баланса ишемических рисков (например, указание на прием ДАТТ и время от последней процедуры имплантации стента, если она проводилась, до момента развития кровотечения) и риска развития повторного/продолжающегося кровотечения. Алгоритмы ведения этой сложной популяции пациентов представлены на рисунке 10, кроме того, можно ознакомиться с дополнительной информацией по ссылке [249]. Поскольку состоявшееся кровотечение является независимым предиктором развития новых повторных кровотечений [250], в этой ситуации следует тщательно переоценивать тип применяемых препаратов, дозу и продолжительность ДАТТ, взвесив возможные факторы за и против.

#### Рекомендации по оценке особенностей ДАТТ в зависимости от пола, тактика ведения в специфических популяциях пациентов

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Вне зависимости от пола рекомендуются одинаковый режим и длительность терапии ДАТТ [26, 240].	I	A
Рекомендовано провести повторную оценку режима терапии, дозировки препаратов и длительности ДАТТ у пациентов с развитием кровотечений, потребовавших вмешательства на фоне лечения.	I	C
Вне зависимости от наличия сахарного диабета рекомендуются одинаковый режим и длительность терапии ДАТТ [145, 242].	IIa	B
Увеличение продолжительности (>12 мес. <sup>c</sup> ) ДАТТ следует рассматривать у пациентов с предшествующим тромбозом стентов в анамнезе, особенно при невозможности устранить обратимые причины, такие как низкая приверженность к терапии или корректируемые технические особенности, связанные с процедурой имплантации.	IIa	C



Увеличение продолжительности (>12 мес.) ДАТТ возможно рассматривать у пациентов с ИБС и сопутствующим атеросклерозом артерий нижних конечностей [140, 246].	IIb	B
Увеличение продолжительности (>6 мес.) ДАТТ возможно рассматривать у пациентов после сложных процедур ЧКВ <sup>d</sup> [247].	IIb	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — по возможности максимально долго с учетом переносимости, <sup>d</sup> — сложное ЧКВ представляет собой процедуру, выполняемую в несколько этапов с имплантацией ≥3 стентов, лечением ≥3 областей поражения, проведением бифуркационного стентирования с применением двух стентов, имплантацией протяженных стентов длиной >60 мм, а также лечением хронической окклюзии коронарных артерий.

**Сокращения:** ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДАТТ — двойная анти-тромбоцитарная терапия, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

## 10. Ключевые положения

1. Преимущества и риски при приеме ДАТТ. Назначение ДАТТ снижает риск развития всех типов тромбоза стента: от ранних событий до очень поздних случаев. Однако, прием ДАТТ длительностью более 1 года после ИМ или после выполнения ЧКВ, имеет преимущество в плане снижения вероятности развития спонтанного ИМ. Риск кровотечения у пациентов на фоне приема ДАТТ пропорционально связан с ее продолжительностью как в течение первого года, так и после 1 года приема терапии. Поскольку преимущества от длительного приема ДАТТ, особенно конечные точки по смертности, оказываются сильно зависимыми от первичного сердечно-сосудистого анамнеза (перенесенный ОКС/ИМ против стабильного течения ИБС), и были разработаны модели прогнозирования для оценки риска кровотечения на фоне приема ДАТТ, индивидуальный подход, основанный на оценке риска ишемии и кровотечения, является оправданным.

2. Тактика снижения частоты и последствий кровотечений. Следует прилагать все усилия для уменьшения риска развития геморрагических осложнений на фоне приема ДАТТ, включая выбор сосудистого доступа, устранение модифицированных факторов риска кровотечения, применение низких доз аспирина, низкой дозы ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> при необходимости, а также рутинное применение ИПП.

3. Выбор ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub>. Клопидогрел является препаратом выбора из группы ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> у пациентов с проведенным ЧКВ на фоне стабильной ИБС, либо при наличии показаний к сопутствующей терапии ОАК, а также у пациентов с ОКС, которым противопоказан прием тикагрелора или прасугрела. Тикагрелор или прасугрел, при отсутствии противопоказаний, рекомендуются всем пациентам с ОКС.

4. Время начала приема ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub>. Время начала приема ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> зависит как от выбора препарата (например, тикагрелор или клопидогрел против прасугрела), так

и от клинического статуса пациентов (например, стабильная ИБС или ОКС).

5. Пациенты со стабильной ИБС, которым было выполнено ЧКВ. Независимо от типа имплантированного ГМС, продолжительность ДАТТ составляет 1-6 мес., в зависимости от риска развития кровотечения. Для пациентов, у которых ишемический риск превалирует над риском развития кровотечения, может быть рассмотрен длительный прием ДАТТ.

6. ГМС и продолжительность ДАТТ. Потенциальная необходимость в более короткой схеме ДАТТ больше не должна являться основанием для использования ГМС вместо СЛП новой генерации. Продолжительность ДАТТ должна рассчитываться индивидуально для каждого пациента, основываясь на оценке ишемического и геморрагического рисков, а не на выборе типа стента.

7. Пациенты со стабильной ИБС, которым было выполнено АКШ. В настоящее время недостаточно доказательных данных для того, чтобы рекомендовать прием ДАТТ в этой популяции пациентов.

8. Пациенты с ОКС. Независимо от окончательной стратегии реваскуляризации (например, консервативная терапия, ЧКВ или АКШ), продолжительность приема ДАТТ, по умолчанию, у этих пациентов составляет 12 мес. Шестимесячную терапию следует рассмотреть у пациентов с высоким риском развития кровотечений, в то время как продолжительность терапии более 12 мес. следует рассматривать для пациентов с ОКС, которые принимают ДАТТ без наличия геморрагических осложнений.

9. Пациенты, имеющие показания к приему ОАК. По сравнению с монотерапией ОАК, дополнительное назначение к ней ДАТТ приводит к повышению риска развития геморрагических осложнений, по крайней мере, в 2-3 раза. Поэтому, таких пациентов следует рассматривать, как имеющих высокий риск кровотечений, и показания к приему ОАК следует переоценить, а лечение продолжить только в том случае, если имеются убедительные показания. Продолжительность тройной терапии должна быть ограничена, максимум до 6 мес., или отменена после выписки из больницы, принимая во внимание как ишемический (например, сложность проведенного ЧКВ, количество оставшихся непролеченных поражений коронарного русла, технические аспекты имплантации стента и результаты проведенной реваскуляризации), так и геморрагический риск. Не рекомендовано в этой ситуации использование тикагрелора и прасугрела.

10. Пациенты, которые перенесли плановое вне-сердечное хирургическое вмешательство после коронарного стентирования. Мультидисциплинарная команда специалистов должна проводить дооперационную оценку факторов риска у пациентов, имеющих показания к приему ДАТТ перед плановым

хирургическим вмешательством. Плановая операция, требующая прекращения приема ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub>, должна быть проведена не ранее, чем через 1 мес., независимо от типа стента, при условии, что прием аспирина можно сохранить в течение периоперационного периода. Если периоперационно следует отменить оба пероральных анти-тромбоцитарных препарата, то может быть рассмотрена терапия моста с применением кангрелора, тирофибана или эптифибатиды, особенно, если хирургическое вмешательство проводится в течение первого месяца после стентирования.

**11. Различия в зависимости от пола и тактика в особых популяциях.** Выбор препарата и продолжительность ДАТТ не зависит от пола, а также от наличия или отсутствия у пациента СД. Пациентам с перенесенным тромбозом стента, особенно при отсутствии модифицируемых причин, следует длительно принимать ДАТТ. Длительный прием ДАТТ также может быть рассмотрен у пациентов с ЗАНК или у тех, кто перенес сложное ЧКВ. Рекомендовано пересмотреть вид, дозу и длительность ДАТТ у пациентов с возможными геморрагическими осложнениями во время терапии. У пациентов с активным кровотечением на фоне приема ДАТТ, решение об отмене обоих тромбоцитарных препаратов, в особенности, если прошло немного времени после выполнения ЧКВ, следует принимать, только если кровотечение является жизнеугрожающим и источник не был или не может быть устранен. В таких редких случаях пациент должен быть переведен в лечебное учреждение, обладающее возможностями выполнения ЧКВ.

## 11. Руководство к действию: принципы, основанные на доказательствах

**Рекомендации, относящиеся к I или III классу с уровнем доказанности A или B**

Рекомендации по выбору типа ингибитора рецепторов P2Y <sub>12</sub> и сроков назначения	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Пациентам с ОКС, при отсутствии противопоказаний, в дополнение к аспирину следует рекомендовать прием тикагрелора (нагрузочная доза составляет 180 мг, суточная — 90 мг два раза в день), независимо от начальной стратегии лечения, включая пациентов, ранее получавших клопидогрел (прием которого следует прекратить во время лечения тикагрелором) <sup>c</sup> .	I	B
Пациентам с ОКС, ранее не получавшим ингибиторы P2Y <sub>12</sub> рецепторов, при проведении ЧКВ в дополнение к аспирину следует рекомендовать прием прасугрела (нагрузочная доза составляет 60 мг, суточная — 10 мг один раз в день), в случае, если они имеют ОКСбнСТ или первоначального принято решение о консервативном ведении ИМнСТ, а также при немедленном выполнении коронарной ангиографии у пациентов с ИМнСТ при отсутствии высокого риска жизнеугрожающих кровотечений или других возможных противопоказаний <sup>c</sup> .	I	B

Предварительное лечение ингибитором рецепторов P2Y <sub>12</sub> рекомендуется пациентам, у которых известна анатомия коронарных артерий и принято решение о проведении ЧКВ, а также у пациентов с ИМнСТ.	I	A
Прием клопидогрела (нагрузочная доза составляет 600 мг, суточная — 75 мг один раз в день) в дополнение к аспирину рекомендован пациентам со стабильной ИБС, перенесшим коронарное стентирование и пациентам с ОКС, которым противопоказан прием тикагрелора и прасугрела, включая тех, кто перенес внутримозговое кровоизлияние или кому показан прием ОАК.	I	A
Прием клопидогрела в дополнение к аспирину (нагрузочная доза 300 мг у пациентов в возрасте ≤75 лет, суточная доза 75 мг один раз в день) рекомендован пациентам с ИМнСТ, которым был проведен тромболитизм.	I	A
Не рекомендовано назначение прасугрела пациентам с ОКСбнСТ с неизвестной анатомией коронарных артерий.	III	B

### Профилактика кровотечений на фоне приема ДАТТ

При выполнении коронарной ангиографии и ЧКВ рекомендован радиальный доступ, который имеет преимущество над бедренным, если процедура проводится опытным оператором.	I	A
Пациентам, находящимся на ДАТТ, рекомендованная ежедневная доза аспирина составляет 75-100 мг.	I	A
Следует рекомендовать прием ИПП в комбинации с ДАТТ <sup>c</sup> .	I	B
Не рекомендовано рутинное определение функции тромбоцитов для проведения коррекции антитромбоцитарной терапии до или после планового стентирования.	III	A

### Переход между различными пероральными ингибиторами рецепторов P2Y<sub>12</sub>

Пациентам с ОКС, ранее получавшим клопидогрел, рекомендован переход с клопидогрела на тикагрелор как можно раньше при поступлении в стационар, в нагрузочной дозе 180 мг независимо от сроков и нагрузочной дозы клопидогрела, при отсутствии противопоказаний к приему тикагрелора <sup>c</sup> .	I	B
--	---	---

### Длительность ДАТТ у пациентов с ОКС, которым было выполнено ЧКВ

Пациентам с ОКС, которым было выполнено коронарное стентирование, рекомендована ДАТТ с приемом ингибиторов рецепторов P2Y <sub>12</sub> в дополнение к аспирину сроком на 12 мес. при отсутствии противопоказаний, таких как повышенный риск развития кровотечений (например, количество баллов PRECISE-DAPT ≥25).	I	A
--	---	---

### Длительность ДАТТ у пациентов с медикаментозным ведением ОКС

При назначении ДАТТ пациентам с медикаментозным ведением ОКС рекомендовано продолжить терапию ингибиторами рецепторов P2Y <sub>12</sub> (тикагрелором или клопидогрелом) в течение 12 мес.	I	A
Прием тикагрелора предпочтительнее клопидогрела при отсутствии высокого риска кровотечений, который бы перевешивал потенциальную пользу по профилактике ишемических событий.	I	B
Прасугрел не рекомендован при консервативном ведении пациентов с ОКС.	III	B

# ДАТТ у пациентов, имеющих показания к проведению плановых кардиальных и некардиальных хирургических вмешательств

Рекомендовано продолжить периперационно прием аспирина, если это возможно, учитывая риски кровотечения и возобновить рекомендуемую антиагрегантную терапию так скоро, как это будет возможно после операции.	I	B
У пациентов, имеющих показания к проведению плановых хирургических вмешательств, не рекомендовано прекращать прием ранее назначенной ДАТТ в течение первого месяца.	III	B
<b>Особенности терапии в зависимости от пола</b>		
Нет различий в выборе типа и длительности ДАТТ у мужчин и женщин.	I	A

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — противопоказания для приема тикагрелора: перенесенное внутричерепное кровоизлияние или продолжающееся кровотечение. Противопоказания для

приема прасугрела: перенесенное внутричерепное кровоизлияние. При наличии перенесенного ишемического инсульта или ТИА, или продолжающегося кровотечения: прасугрел не рекомендован пациентам  $\geq 75$  лет или с массой тела  $< 60$  кг, <sup>d</sup> — хотя доказательства того, что прием ИПП не повышают риск сердечно-сосудистых событий, были основаны на исследованиях с включением омега-3, по-видимому, препараты омега-3 и эзомепразол характеризуются наибольшей склонностью к клинически значимым взаимодействиям, в то время как пантопразол и рабепразол имеют самый низкий уровень потенциального межлекарственного взаимодействия.

**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ИПП — ингибиторы протонной помпы, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения двойной антитромбоцитарной терапии, ИМнСТ — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

## Что нового в обновленных рекомендациях ЕОК по ДАТТ?



**Сокращения:** ОКС — острый коронарный синдром, АТТ — антитромбоцитарная терапия, АКШ — аортокоронарное стентирование, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИМбпСТ — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ОАК — оральные антикоагулянты, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, PRECISE-DAPT — шкала прогнозирования риска геморрагических осложнений у пациентов после проведения коронарного стентирования и последующего назначения двойной антитромбоцитарной терапии, стабильная ИБС — стабильная ишемическая болезнь сердца.

## 12. Веб-приложение и сопутствующие документы с клиническими примерами

Все дополнительные онлайн рисунки, таблицы и клинические примеры доступны на сайте Европейского кардиологического журнала, а также в сети Интернет по ссылке: <http://www.escardio.org/guidelines>

## 13. Приложение

**Комитет по практическим рекомендациям ЕОК:** Stephan Windecker (Председатель) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coda (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румыния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Iung (Франция), Peter Jüni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), and Jose Luis Zamorano (Испания).

**Национальные кардиологические сообщества ЕОК,** которые были активно вовлечены в подготовку рекомендаций “2017 ESC/EACTS Рекомендации по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца”:

**Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Franz Xaver Roithinger; **Азербайджан:** Azerbaijan Society of Cardiology, Farid Aliyev; **Беларусь:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Valeriy Stelmashok; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Walter Desmet; **Болгария:** Bulgarian Society of Cardiology, Arman Postadzhiyan; **Кипр:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios P. Georgiou; **Республика Чехия:** Czech Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Erik Lerkevang Grove; **Эстония:** Estonian Society of Cardiology, Toomas Marandi; **Финляндия:**

Finnish Cardiac Society, Tuomas Kiviniemi; **Македония:** Macedonian Society of Cardiology, Sasko Kedev; **Франция:** French Society of Cardiology, Martine Gilard; **Германия:** German Cardiac Society, Steffen Massberg; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Dimitrios Alexopoulos; **Венгрия:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Исландия:** Icelandic Society of Cardiology, Ingibjorg Jona Gudmundsdottir; **Ирландия:** Irish Cardiac Society, Eugene P. McFadden; **Израиль:** Israel Heart Society, Eli Lev; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Leonardo De Luca; **Казахстан:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Akhmetzhan Sugraliyev; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Edmond Haliti; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov, **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis, **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Birute Petrauskiene; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Steve Huijnen; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Марокко:** Moroccan Society of Cardiology, Rhizlan Cherradi; **Нидерланды:** Netherlands Society of Cardiology, Jurrien M Ten Berg; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Jan Eritsland; **Польша:** Polish Cardiac Society, Andrzej Budaj; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Carlos Tavares Aguiar; **Россия:** Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Сербия:** Cardiology Society of Serbia, Nebojsa M. Antonijevic; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Zuzana Motovska; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Antonio Tello Montoliu; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Christoph Varenhorst; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Dimitri Tsakiris; **Тунис:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Faouzi Addad; **Турция:** Turkish Society of Cardiology, Sinan Aydogdu; **Украина:** Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko; **Великобритания:** British Cardiovascular Society, Tim Kinnaird.

## 14. Список литературы

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>



## РЕКОМЕНДАЦИИ ЕОК/ЕОСХ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ 2017

В документе рассматриваются вопросы атеросклеротической болезни экстракраниальных отделов сонных, позвоночных, мезентериальных, почечных артерий и артерий верхних и нижних конечностей.

**Одобрено:** Европейской организацией по изучению инсульта (ESO, EOI).

Состав рабочей группы по составлению данных рекомендаций включает в себя представителей Европейского общества кардиологов (ESC, ЕОК) и Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS, EOCX).

**Авторы/члены рабочей группы:** Victor Aboyans\* (Председатель ЕОК) (Франция), Jean-Baptiste Ricco\*<sup>1</sup> (Со-Председатель) (Франция), Marie-Louise E.L. Bartelink (Нидерланды), Martin Björck (Швеция), Marianne Brodmann (Австрия), Tina Cohnert<sup>1</sup> (Австрия), Jean-Philippe Collet (Франция), Martin Czerny (Германия), Marco De Carlo (Италия), Sebastian Debus<sup>1</sup> (Германия), Christine Espinola-Klein (Германия), Thomas Kahan (Швеция), Serge Kownator (Франция), Lucia Mazzolai (Швейцария), A. Ross Naylor<sup>1</sup> (Великобритания), Marco Roffi (Швейцария), Joachim Röther<sup>2</sup> (Германия), Muriel Sprynger (Бельгия), Michal Tendera (Польша), Gunnar Tepe (Германия), Maarit Venermo<sup>1</sup> (Финляндия), Charalambos Vlachopoulos (Греция), Ileana Desormais (Франция).

**Рецензенты:** Petr Widimsky (рецензент-координатор ЕОК) (Чехия), Philippe Kolh (рецензент-координатор EOCX) (Бельгия), Stefan Agewall (Норвегия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Gert J. De Borst<sup>1</sup> (Нидерланды), Victoria Delgado (Нидерланды), Florian Dick<sup>1</sup> (Швейцария), Cetin Erol (Турция), Marc Ferrini (Франция), Stavros Kakkos<sup>1</sup> (Греция/Великобритания), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Jes Lindholt<sup>1</sup> (Дания), Heinrich Mattle<sup>2</sup> (Швейцария), Piotr Pieniazek (Польша), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Dierk Scheinert (Германия), Horst Sievert (Германия), Iain Simpson (Великобритания), Jakub Sulzenko (Чехия), Juan Tamargo (Испания), Lale Tokgozoglu (Турция), Adam Torbicki (Польша), Nikolaos Tsakountakis (Греция), José Tuñón (Испания), Melina Vega de Ceniga<sup>1</sup> (Испания), Stephan Windecker (Швейцария), Jose Luis Zamorano (Испания).

Декларации конфликта интересов всех экспертов, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>.

Приложения, вопросы и ответы, относящиеся к данным методическим рекомендациям доступны на странице: [www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of](http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of).

Справочные материалы и детальное обсуждение базовой информации данных рекомендаций на странице <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx095#supplementary-data>.

\*Авторы, ответственные за переписку: Victor Aboyans, Department of Cardiology CHRU Dupuytren Limoges, 2 Avenue Martin Luther King, 87042 Limoges, France. Tel: +33 5 55 05 63 10, Fax: +33 5 55 05 63 34, Email: vaboyans@live.fr. Jean-Baptiste Ricco, Department of Vascular Surgery, University Hospital, rue de la Miletie, 86021 Poitiers, France. Tel: +33 5 49 44 38 46, Fax: +33 5 49 50 05 50, Email: jeanbaptistericco@gmail.com

Рецензенты Комитета ЕОК по клиническим рекомендациям и Национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

<sup>1</sup>Представляют Европейское общество сосудистых хирургов (ESVS, EOCX).

<sup>2</sup>Представляют Европейскую организацию по изучению инсульта (ESO, EOI).

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

**Ассоциации ESC:** Европейская ассоциация по превентивной кардиологии (European Association of Preventive Cardiology; EAPC), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по чрескожным коронарным вмешательствам (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; EAPCI).

**Советы ESC:** Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC), Council on Hypertension (CHT).

**Рабочие группы ESC:** Атеросклероз и сосудистая биология, Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, Периферийная циркуляция, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC

не могут быть переведены на другие языки, либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Письменная заявка для получения разрешения должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки ([journals.permission@oxfordjournals.org](mailto:journals.permission@oxfordjournals.org)).

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между данными рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Рекомендации ESC не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

Настоящий документ публикуется с разрешения авторов в European Heart Journal [DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095] под эгидой ЕОК, а также в издании

European Journal of Vascular and Endovascular Surgery [DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018] под эгидой ESVS.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2017. Все права защищены. Публикации являются идентичными за исключением стилистических и речевых оборотов в соответствии с требованиями оформления каждого журнала. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

**Российский кардиологический журнал. 2018;23(8):164–221**  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221

**Ключевые слова:** рекомендации, заболевание периферических артерий, заболевание сонных артерий, заболевание позвоночных артерий, заболева-

ние артерий верхних конечностей, заболевание мезентериальных артерий, заболевание почечных артерий, заболевание артерий нижних конечностей, мультифокальные заболевания периферических артерий.

**Оригинальная публикация:** European Heart Journal (2018) 39, 763–821, doi:10.1093/eurheartj/ehx095

**Адаптированный перевод на русский язык:** Маргарита Шампенуа.

**Научное редактирование перевода** выполнено Ежовым М. В. — д.м.н., в.н.с. отдела проблем атеросклероза института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова.

## 2017 ESC GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PERIPHERAL ARTERIAL DISEASES, IN COLLABORATION WITH THE EUROPEAN SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY (ESVS)

Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries

Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)

**Russ J Cardiol. 2018;23(8):164–221**  
http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-164-221

**Key words:** Guidelines, Peripheral arterial diseases, Carotid artery disease, Vertebral artery disease, Upper extremity artery disease, Mesenteric artery disease, Renal artery disease, Lower extremity artery disease, Multisite artery disease.

## Оглавление

Список сокращений и условных обозначений.....	168
1. Преамбула.....	169
2. Введение.....	170
3. Эпидемиология и факторы риска .....	172
3.1. Эпидемиология .....	172
3.2. Факторы риска .....	172
3.3. Прогноз.....	172
4. Общие аспекты.....	172
4.1. Методы диагностики.....	173
4.1.1. Анамнез.....	173
4.1.2. Клиническое обследование .....	173
4.1.3. Лабораторная диагностика.....	173
4.1.4. Методы диагностики ЗПА .....	173
4.1.4.1. Лодыжечно-плечевой индекс .....	173
4.1.4.2. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС).....	174
4.1.4.3. Цифровая субтракционная ангиография (ЦСА) .....	174
4.1.4.4. Компьютерная томографическая ангиография (КТА) .....	174
4.1.4.5. Магнитно-резонансная ангиография .....	174
4.2. Лечение.....	174
4.2.1. Отказ от курения.....	175
4.2.2. Препараты, снижающие уровень холестерина .....	175
4.2.3. Антитромбоцитарная терапия .....	175
4.2.4. Антигипертензивные препараты .....	175
5. Антитромбоцитарные препараты в лечении ЗПА.....	176

5.1. Антитромбоцитарная терапия при поражении сонных артерий .....	176
5.1.1. Антитромбоцитарная монотерапия.....	176
5.1.2. Двойная антитромбоцитарная терапия .....	176
5.2. АТТ при заболевании артерий нижних конечностей.....	177
5.2.1. АТМТ.....	177
5.2.2. ДАТТ и тройная антитромбоцитарная терапия .....	178
5.2.3. АТТ после шунтирования артерий нижних конечностей .....	178
5.2.3.1. Аспирин и плацебо .....	178
5.2.3.2. Аспирин и оральные антикоагулянты .....	178
5.2.3.3. Аспирин и ДАТТ.....	179
5.2.4. АТТ после эндоваскулярной терапии ЗАНК .....	179
5.2.5. Пациенты с ЗАНК и сопутствующей КБС.....	180
5.3. АТТ при ЗАНК у пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии .....	181
5.4. АТТ после эндоваскулярной терапии иных областей.....	181
6. Заболевания экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий .....	182
6.1. Заболевания сонных артерий.....	182
6.1.1. Определение .....	182
6.1.2. Диагностика .....	182
6.1.2.1. Клиническая оценка .....	182
6.1.2.2. Визуализация .....	182
6.1.3. Лечение.....	183
6.1.3.1. Терапевтическое лечение.....	183
6.1.3.2. Открытое хирургическое вмешательство .....	183
6.1.3.2.1. Технические аспекты .....	183
6.1.3.2.2. Постоперационные осложнения .....	183
6.1.3.3. Технические аспекты эндоваскулярного вмешательства.....	183
6.1.3.3.1. Технические аспекты ССА .....	183
6.1.3.3.1.1. Критерии повышенного риска проведения ССА .....	183
6.1.3.3.1.2. Устройство (фильтр) противоэмболической защиты .....	183
6.1.3.3.2. ССА: опыт работы практикующего врача и его влияние на результаты .....	184
6.1.4. Ведение пациентов с заболеванием сонных артерий.....	184
6.1.4.1. Бессимптомное течение заболевания сонных артерий .....	184
6.1.4.1.1. Открытое хирургическое вмешательство и терапевтическое лечение.....	184
6.1.4.1.2. Каротидная реваскуляризация: хирургическое вмешательство или стентирование.....	185
6.1.4.2. Симптомный стеноз сонной артерии .....	186
6.1.4.2.1. Открытое хирургическое вмешательство.....	186
6.1.4.2.2. Эндоваскулярная терапия в сравнении с открытым хирургическим вмешательством .....	187
6.2. Заболевания позвоночных артерий.....	188
6.2.1. Определение и история вопроса .....	188
6.2.2. Визуализация .....	188
6.2.3. Ведение пациентов с заболеванием позвоночных артерий .....	188
7. Заболевания артерий верхних конечностей.....	189
7.4. Диагностические методы .....	189
7.4.1. Ультразвуковое дуплексное сканирование .....	189
7.4.2. КТА.....	190
7.4.3. МРА.....	190
7.4.4. ЦСА.....	190
7.4.5. Позитронно-эмиссионная томография .....	190
7.5. Лечение.....	190
7.5.1. Эндоваскулярное лечение.....	190
7.5.2. Открытое оперативное вмешательство.....	190
7.5.3. Медикаментозная терапия .....	190
8. Заболевания мезентериальных артерий .....	191
8.1. Острая мезентериальная ишемия.....	191
8.1.1. Диагностика.....	191
8.1.2. Лечение.....	192
8.2. Хроническое заболевание мезентериальных артерий.....	192
8.2.1. Диагностика .....	192
8.2.1.1. Клиническое обследование .....	192
8.2.1.2. Визуализация .....	192
8.2.1.3. Функциональная оценка .....	193
8.2.2. Лечение .....	193
8.3. Вторичная профилактика.....	193
9. Заболевания почечных артерий .....	194
9.1. Введение.....	194
9.2. Клиническая картина .....	194
9.3. Анамнез.....	194

9.4. Диагностическая стратегия .....	194
9.5. Прогноз.....	195
9.6. Лечение.....	195
9.6.1. Медикаментозная терапия .....	195
9.6.2. Реваскуляризация.....	196
9.6.2.1. Влияние на контроль АД, функции почек и продолжительность жизни .....	196
9.6.2.2. Реваскуляризация по конкретным показаниям .....	196
9.6.2.2.1. ЗПочА вследствие ФМД.....	196
9.6.2.2.2. ЗПочА при внезапном отеке легких или застойной СН .....	196
9.6.2.2.3. ЗПочА и острая олиго/анурия .....	196
9.6.2.3. Технические особенности проведения реваскуляризации .....	196
10. Заболевания артерий нижних конечностей .....	197
10.1. Клиническая история заболевания .....	197
10.2. Диагностические тесты .....	198
10.2.1. ЛПИ.....	198
10.2.2. Тредмил-тест .....	199
10.2.3. Методы визуализации.....	199
10.2.3.1. УЗДС .....	199
10.2.3.2. КТА.....	199
10.2.3.3. МРА .....	199
10.2.3.4. ЦСА .....	199
10.2.3.5. Кардиоваскулярный скрининг пациентов с ЗАНК .....	199
10.2.4. Другие скрининг-тесты .....	199
10.3. Медикаментозное лечение.....	200
10.4. Особенности реваскуляризации — общие аспекты .....	200
10.5. Ведение пациентов с ПХ.....	200
10.5.1. ЛФК.....	200
10.5.2. Фармакотерапия для коррекции двигательных нарушений .....	201
10.5.3. Реваскуляризация при ПХ.....	201
10.5.3.1. Аорто-подвздошные поражения .....	201
10.5.3.2. Бедренно-подколенные поражения.....	201
10.5.4. Стратегия ведения пациентов с ПХ .....	201
10.6. Хроническая ишемия конечностей .....	203
10.6.1. ХИНК: WIfI классификация по степени тяжести и риску .....	204
10.6.2. Ведение пациентов с ХИНК.....	204
10.6.2.1. Реваскуляризация .....	205
10.6.2.1.1. Заболевания аорто-подвздошного сегмента .....	206
10.6.2.1.2. Заболевания артерий бедренно-подколенной области .....	206
10.6.2.1.3. Заболевания артерий подколенной области.....	206
10.6.3. Спинно-мозговая стимуляция .....	206
10.6.4. Лечение стволовыми клетками и генная терапия .....	206
10.6.5. Ампутация .....	206
10.6.5.1. Малая ампутация .....	206
10.6.5.2. Большая ампутация .....	207
10.7. Острая ишемия конечностей .....	207
10.8. Синдром “синего пальца” .....	209
11. Мультифокальное заболевание периферических артерий .....	209
11.1. МЗПА: эпидемиология и прогноз.....	210
11.2. Скрининг и ведение пациентов с МЗПА .....	210
11.2.1. ЗПА у пациентов с КБС .....	210
11.2.1.1. Заболевания сонной артерии у пациентов, планируемых на АКШ .....	210
11.2.1.2. Стеноз сонных артерий у пациентов с КБС (без АКШ) .....	212
11.2.1.3. ЗПочА у пациентов с КБС .....	212
11.2.1.4. ЗАНК у пациентов с КБС .....	212
11.2.2. КБС у пациентов с ЗПА.....	213
11.2.2.1. КБС у пациентов со ССА.....	213
11.2.2.2. КБС и сосудистая хирургия нижних конечностей у пациентов.....	214
11.2.2.3. КБС у пациентов с ЗАНК (без сосудистой хирургии нижних конечностей).....	214
11.2.3. Поражения периферических артерий другой локализации при заболеваниях периферических артерий .....	214
11.2.3.1. Стеноз сонной артерии у пациентов с ЗАНК .....	214
11.2.3.2. ЗПочА у пациентов с ЗАНК .....	214
12. Кардиологические состояния при ЗПА.....	214
12.1. Введение.....	215
12.2. СН и ЗПА.....	215
12.2.1. Эпидемиология.....	215
12.2.2. СН у пациентов с ЗПА.....	215
12.2.3. ЗПА у пациентов с СН.....	216



12.3. ЗПА и ФП .....	216
12.3.1. Общие положения .....	216
12.3.2. АТТ у пациентов с ФП .....	216
12.4. ЗПА и пороки сердечных клапанов .....	216
12.5. ЗПА и сосудистый доступ при вмешательстве на сердце .....	216
13. Пробелы в доказательной базе .....	218
14. Краткий обзор рекомендаций по разделам .....	218
15. Веб — приложения и сопровождающие документы .....	220
16. Приложение .....	220
17. Список литературы .....	221

## Список сокращений и условных обозначений

АБА — аневризма брюшной аорты	МРТ — магнитно-резонансная томография
АВК — антагонист витамина К	нед. — неделя
АГ — артериальная гипертензия	НОАК — новые оральные антикоагулянты неантагонисты
АД — артериальное давление	витамина К
АКШ — аорто-коронарное шунтирование	ОАК — оральные антикоагулянты
АСР — абсолютное снижение рисков	ОАТ — оральная антикоагулянтная терапия
АТМТ — антитромбоцитарная монотерапия	ОБА — общая бедренная артерия
АТТ — антитромбоцитарная терапия	ОКС — острый коронарный синдром
БПВ — большая подкожная вена	ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия
БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину	ОР — отношение рисков
ВСА — внутренняя сонная артерия	ОСА — общая сонная артерия
ВМА — верхняя мезентериальная артерия	ОШ — отношение шансов
ГМС — голометаллический стент без лекарственного покрытия	ПБА — поверхностная бедренная артерия
ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия	ПКС — порок клапанов сердца
ДИ — доверительный интервал	ПХ — перемежающаяся хромота
ДХ — дистанция ходьбы	РКИ — рандомизированные клинические исследования
ЕОИ — Европейская Организация по изучению Инсульта	САД — систолическое артериальное давление
ЕОК — Европейское Общество Кардиологов	СЛП — стенты с лекарственным покрытием
ЕОСХ — Европейское Общество Сосудистых Хирургов	СН — сердечная недостаточность
ЗАВК — заболевание артерий верхних конечностей	СПА — стеноз почечной артерии
ЗАНК — заболевание артерий нижней конечности	ССА — стентирование сонной артерии
ЗПА — заболевание периферических артерий	ССО — сердечно-сосудистые осложнения
ЗПочА — заболевание почечной артерии	ССР — сердечно-сосудистый риск
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	ССС — сердечно-сосудистые события
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ТИА — транзиторная ишемическая атака
ИМ — инфаркт миокарда	ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана
ИПВ — индекс потенциального вреда (среднее число больных в определенной группе, которые должны получить данное вмешательство, чтобы у одного дополнительного больного развился неблагоприятный исход)	ТсРО <sub>2</sub> — парциальное давление кислорода
КБС — коронарная болезнь сердца	ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
КЖ — качество жизни	ФМД — фиброзно-мышечная дисплазия
КПШ — кардио-пульмональное шунтирование	ХЗП — хроническое заболевание почек
КТ — компьютерная томография	ХПН — хроническая почечная недостаточность
КТА — компьютерная томографическая ангиография	ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей
КНЛ — количество нуждающихся в лечении	ХМИ — хроническая мезентериальная ишемия
КЭ — каротидная эндартэктомия	ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности
ЛЖ — левый желудочек	ЦСА — цифровая субтракционная ангиография
ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЛПНП — липопротеины низкой плотности	УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование
ЛФК — лечебная физкультура	УПЗ — устройство (фильтр) противэмболической защиты
мес. — месяц	ФП — фибрилляция предсердий
МЗПА — мультифокальное заболевание периферических артерий	ЭВТ — эндоваскулярная терапия
МНО — международное нормализованное отношение	ЭКГ — электрокардиограмма
МРА — магнитно-резонансная ангиография	ЭхоКГ — эхокардиография
	RR — относительный риск (Relative risk)
	3D — трехмерное

## 1. Преамбула

В Рекомендациях суммирована и оценена вся доказательная база на время написания документа, по конкретному вопросу с целью помочь практикующим врачам в выборе лучшей стратегии лечения в каждом индивидуальном случае, по данному состоянию, принимая во внимание влияние на исход, а также соотношение риска/пользы определенных диагностических или терапевтических методов. Рекомендации являются не заменой, а дополнением для учебных пособий и охватывают темы профилирующих дисциплин Европейского общества кардиологов (ЕОК). Рекомендации должны помочь практикующим врачам в принятии решения в их повседневной практике. Как правило, окончательное решение в каждом индивидуальном случае должно быть сделано ответственным врачом.

В последние годы выпущено много Рекомендаций различными медицинскими организациями, в том числе и ЕОК, Европейским обществом сосудистых хирургов (ЕОСХ) и Европейской организацией по изучению инсульта (ЕОИ). Их влияние на клиническую практику стало причиной разработки определенных критериев качества рекомендаций в целях прозрачности принимаемых решений для читателя. Все источники можно найти на веб-сайте ЕОК (<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Таким образом Рекомендации ЕОК регулярно обновляются и представляет официальную позицию ЕОК по описанным тематикам.

Рабочая группа по внедрению клинических рекомендаций состоит из представителей ЕОК, ЕОСХ и ЕОИ, то есть специалистов всех профилей, относящихся к данной патологии. Они сделали всесторонний обзор имеющихся публикаций по ведению пациентов с данной патологией в соответствии со стратегией Комитета по практическому внедрению Рекомендаций ЕОК, одобренной ЕОСХ и ЕОИ. Критическая оценка диагностических и терапевтических процедур выражена отношением риска/пользы. Был взвешен и расположен по степеням уровень доказательности и степень убедительности рекомендаций по каждому пункту лечения в соответствии с predeterminedными шкалами, как показано в таблицах 1 и 2.

Эксперты, принимавшие участие в написании и рецензировании данных рекомендаций, заполняли формы интересов для всех отношений, которые могли бы восприниматься как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы были скомпилированы в один файл и могут быть найдены на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любое заявление, представляющее интерес и возникшее во время написания Рекомендаций, должно быть подано в ЕОК и обновлено. Рабо-

чая группа получила всестороннюю финансовую поддержку от ЕОК и ЕОСХ без какого-либо участия со стороны здравоохранения.

Комитет по практическому внедрению Рекомендаций ЕОК планирует и координирует подготовку новых клинических рекомендаций. Комитет также несет ответственность за одобрение этих Рекомендаций. Методические рекомендации ЕОК тщательно анализируются рабочей группой и внешними экспертами, в данном случае представителями ЕОСХ и ЕОИ. После внесения соответствующих изменений, Рекомендации одобряются всеми экспертами, участвующими в работе данной группы. Доработанный документ утверждается рабочей группой и ЕОСХ для публикации в *European Heart Journal* и *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*.

Задача разработки Рекомендаций ЕОК охватывает не только интеграцию наиболее актуальных исследований, но также создание образовательных инструментов и реализацию программ по их внедрению. В настоящее время задача реализации принципов Рекомендаций также включает в себя создание учебных пособий и программ, в том числе карманной версии, слайдов, буклетов с основными тезисами, сводные карты для неспециалистов и электронную версию для цифровых приложений (смартфоны и др.). Подобные версии Рекомендаций выпускаются в сокращенном виде и всегда ссылаются на полную версию текста, которая доступна на веб-сайте ЕОК. Национальным обществам в составе ЕОК предлагается одобрить, перевести и внедрить Рекомендации ЕОК. Реализация данной программы необходима, и как было показано, применение клинических рекомендаций может повлиять на исход заболевания.

Обзоры и регистры необходимы для удостоверения в том, что ежедневная клиническая практика осуществляется в соответствии с Рекомендациями, тем самым замыкая цепь между клиническими исследованиями, написанием руководств и внедрением их в клиническую практику.

Медицинским работникам рекомендуется принять данные Рекомендации, разработанные в сотрудничестве с ЕОСХ с целью формирования клинического мнения, а также для отработки профилактической, диагностической или терапевтической медицинской стратегии. Однако, приводимые Рекомендации не отменяют личной ответственности работников здравоохранения за принятие правильных решений с учетом особенностей каждого конкретного пациента и обсуждение с ним возникающих вопросов, а, при дополнительной необходимости, и с опекуном или лицом, осуществляющим уход за пациентом. Также ответственностью работников здравоохранения является следование правилам и предписаниям в отношении лекарственных препара-

Таблица 1

## Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано, что данный вид лечения или диагностики <b>полезен и эффективен</b> .	Рекомендуется/ показан
Класс II	Существуют противоречивые доказательства и/или мнения <b>о пользе/эффективности</b> данного вида лечения или диагностики.	
Класс IIa	Преобладают доказательства/мнения, свидетельствующие <b>о пользе/эффективности</b> .	Целесообразно применять
Класс IIb	Существующие доказательства/мнения в меньшей степени подтверждают <b>пользу/эффективность</b> данного вида лечения.	Можно применять
Класс III	Доказано или достигнуто соглашение, что данный вид лечения или диагностики <b>не полезен/не эффективен</b> , а в некоторых случаях может быть вреден.	Не рекомендуется

Таблица 2

## Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

ратов или изделий медицинского назначения, действующим на момент назначения лечения.

## 2. Введение

В 2011г ЕОК опубликовала свои первые *Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (ЗПА)* [1]. Данная публикация заполнила важный пробел в сборнике методических рекомендаций ЕОК.

В то же время, ЕОСХ выпустило несколько отдельных Рекомендаций по ведению пациентов с ЗПА специфической локализации. Обе организации подчеркнули необходимость многопрофильного ведения данных пациентов. Когда было принято решение обновить эти рекомендации, оказалось очевидным, что сочетание усилий со стороны обеих организаций обеспечит появление наиболее полного единого документа для клиницистов — обновленных клинических рекомендаций по ЗПА.

Крайне важно, чтобы каждый кардиолог был очень внимателен к диагностике и лечению пациентов с ЗПА, так как многие из них наблюдаются и ведутся по сопутствующей кардиопатологии. В клинических рекомендациях ЕОК 2011г, конкретная глава была посвящена пациентам с комбинированной патологией коронарных и периферических артерий, так как у них в основном одинаковые этиология и факторы риска. В этих Рекомендациях рабочая группа сделала шаг вперед и предложила новую главу, посвященную другим часто встречающимся заболеваниям сердца среди пациентов с ЗПА. Также, в связи с увеличением вариантов использования и сочетания анти тромбо-

тических препаратов, отдельная глава была посвящена их использованию при ведении пациентов с ЗПА. Текущую информацию и подробное обсуждение данных этого раздела Рекомендаций можно найти на ESC CardioMed.

В этом документе термин “заболевания периферических артерий” охватывает все артериальные заболевания, кроме заболеваний коронарных артерий и аорты. Это следует четко отличать от термина “болезнь периферических артерий”, который часто используется при заболеваниях артерий нижних конечностей (ЗАНК). Действительно, сосуды другой локализации, включая сонные и позвоночные, верхних конечностей, брыжеечные и почечные артерии, также часто поражаются, главным образом атеросклерозом, и, таким образом, являются частью семейства ЗПА. Что касается сонных и позвоночных артерий, то этот документ охватывает их экстракраниальные сегменты, поскольку специалисты, отличные от кардиологов и сосудистых хирургов, часто занимаются именно внутрочерепными артериальными заболеваниями.

Рабочая группа приняла решение рассматривать только ЗПА, вторичные к атеросклерозу, с некоторыми исключениями в конкретных областях, где неатеросклеротические заболевания являются частым дифференциальным диагнозом (например, фибромускулярная дисплазия почечных артерий). В других случаях читатели должны всегда иметь в виду возможность неатеросклеротического поражения и ссылки на конкретные документы. Читателям также предлагается обратиться за дополнительной информацией к Web-сайту.

ЕОК и ЕОСХ также объединяют свои усилия для повышения медицинской и общественной осведомленности о ЗПА. Например, не только инсульт должен быть признан по всей Европе серьезным состоянием с тяжелыми осложнениями, но и другие ЗПА могут быть такими же смертельными и инвалидизирующими. По-прежнему необходимы серьезные усилия для информирования медицинских работников, лиц, принимающих решения, и населения в целом о необходимости более ранних и эффективных стратегий профилактики и ведения для 40 миллионов европейцев, страдающих ЗПА [1, 2].

### Общие рекомендации по ведению пациентов с ЗПА

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
В лечебном учреждении решения по ведению пациентов с ЗПА принимаются специалистами различных кардиоваскулярных профилей.	I	C
Рекомендуется внедрять и поддерживать инициативы по повышению медицинской и общественной осведомленности относительно ЗПА, особенно цереброваскулярных артерий и артерий нижних конечностей.	I	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращение:** ЗПА — заболевание периферических артерий.

### Что нового в клинических рекомендациях по лечению и ведению ЗПА 2017?

2011		2017		2017 НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
<b>ИЗМЕНЕНИЯ В РЕКОМЕНДАЦИЯХ</b>				
<b>Заболевание сонной артерии</b>				<b>Заболевания всех периферических артерий (ЗПА)</b>
УПЗ при каротидном стентировании				• Скрининг при сердечной недостаточности (BNP, ТТЭхоКГ)
Бессимптомный каротидный стеноз 60-99%				• Стабилизация ЗПА + другие состояния, требующих приема антикоагулянтов (при ФП): только антикоагуляция [91]
• Оперативное лечение для всех	• Оперативное лечение для лиц с высоким риском инсульта [116]			<b>Заболевание сонной артерии</b>
• Альтернативное стентирование	• Стентирование при высоком хирургическом риске [129, 135-137]			• Коронарная ангиография перед плановым оперативным лечением сонной артерии [383]
	• Стентирование при среднем хирургическом риске			• Рутинная профилактическая реваскуляризация бессимптомного каротидного стеноза 70-99% пациентам с АКШ
<b>Заболевание артерий верхних конечностей</b>				<b>Заболевание мезентериальной артерии</b>
Реваскуляризация при симптомном стенозе подключичной артерии				• D-димер для исключения острой мезентериальной ишемии
Реваскуляризация подключичного стеноза				• Неотложное восстановление кровообращения при симптомной хронической мезентериальной ишемии
• Первичная эндоваскулярная	• Стентирование или оперативное лечение			<b>Заболевание почечной артерии</b>
Реваскуляризация при бессимптомном стенозе подключичной артерии у пациентов с АКШ/плановым АКШ				• Фибромышечная дисплазия: неотложное стентирование и баллонная ангиопластика
<b>Заболевание почечной артерии</b>				<b>ЗАНК</b>
Стентирование при симптомном атеросклеротическом стенозе >60% [229, 231, 232]				• Статины для удлинения ДХ [30, 278]
<b>ЗАНК</b>				• ЗАНК + ФП: прием антикоагулянтов если риск инсульта по шкале CHADS-VASc >2
Поражение аорто-подвздошного сегмента				• Ангиография при ХИНК при повреждении области ниже коленного сустава
• Первичная эндоваскулярная терапия (Межобщественный согласительный документ по ведению пациентов с ЗПА) "TASC-D"	• Оперативное лечение при аорто-подвздошной или аорто-бифеморальной окклюзии			• Дуплексное сканирование при аневризме брюшной аорты [258, 259]
	• Альтернативное эндоваскулярное лечение в специализированных центрах			• Для АКШ: определение лодыжечно-плечевого индекса и лимитирование границ выделения вен для имплантации в случае наличия ЗАНК
Поражение инфра-подколенного сегмента				• Обследование на наличие ЗАНК пациентов с коронарной болезнью [366-368, 375-379]
• Первичная эндоваскуляризация	• Шунтирование с использованием большой подкожной вены			• Обследование на наличие ЗАНК пациентов с сердечной недостаточностью
	• Эндоваскулярная терапия [320-326]			• Предпочтительное использование клопидогреля аспирина <sup>a</sup>
I	IIa	IIb	III	• АТТ при изолированном <sup>b</sup> бессимптомном течении ЗАНК [66, 67]



## Новые/пересмотренные концепции 2017

<p><b>ЗПА общие принципы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• “Сосудистая команда” для многопрофильного ведения пациентов.</li> <li>• Оптимальная терапия: препараты и немедикаментозные вмешательства для получения наилучших результатов. Специальная глава, посвященная антитромботической терапии при различных ЗПА, включая случаи, требующие назначения антикоагулянтов.</li> </ul>	<p><b>ЗАНК:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• В группе бессимптомного течения ЗАНК — выделение случаев скрытого течения заболевания.</li> <li>• Современное ведение пациентов с перемежающейся хромотой: назначение статинов и лечебной физкультуры под наблюдением врача, даже если положительный эффект от вазоактивных препаратов с целью удлинения ДХ не ярко выражен.</li> <li>• ХИНК является наиболее выраженным проявлением ЗАНК. Следующими по степени риска ампутации конечностей являются раневые повреждения и инфекции (новый WIFI классификатор). Классификатор TASK из данных Рекомендаций исключен.</li> <li>• Помимо сопутствующей коронарной болезни, у пациентов с ЗПА часто встречаются другие болезни сердечно-сосудистой системы (ФП, сердечная недостаточность и т.д.). Большинство подобных случаев рассмотрено в новой отдельной главе.</li> </ul>
<p><b>Заболевание сонной артерии</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск стратификации при бессимптомном течении заболевания сонных артерий.</li> <li>• Несистематическое проведение реваскуляризации выраженного каротидного стеноза у пациентов с АКШ.</li> </ul>	

**Примечание:** <sup>a</sup> — последние результаты исследований COMPASS нуждаются в аналитической обработке и будут представлены позднее, <sup>b</sup> — исключая любые другие клинические случаи, требующие антитромботической терапии.

**Сокращения:** АТТ — антитромбоцитарная терапия, АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ДХ — дистанция ходьбы, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ЗПА — заболевания периферических артерий, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, УПЗ — устройство (фильтр) противэмболической защиты, ФП — фибрилляция предсердий, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, BNP — мозговой натрийуретический пептид.

## 3. Эпидемиология и факторы риска

### Ключевые понятия

• В целом, риск возникновения ЗПА различных локализаций резко увеличивается с возрастом как следствие проявления основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), включая курение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию и диабет. Влияние других факторов риска все еще изучается.

• Сила связи между определенным фактором риска и определенной сосудистой локализацией является непостоянной, однако все подобные случаи должны быть проверены и рассмотрены.

• Когда определенный сосудистый бассейн поражен атеросклерозом, то под угрозой находится не только соответствующая область кровоснабжения (напр. область мозга при каротидном атеросклерозе), но появляется и общий риск со стороны сердечно-сосудистой системы (например, риск возникновения коронарной болезни). Каждая затронутая атеросклерозом сосудистая территория считается маркером ССР.

### 3.1. Эпидемиология

Эпидемиология различных случаев ЗПА подробно представлена в Web-приложении 3.1.

### 3.2. Факторы риска

Хотя разная локализация ЗПА зависит от общих факторов риска атеросклероза, их влияние различается в зависимости от бассейна. См. Web-приложение 3.2.

### 3.3. Прогноз

Атеросклероз часто генерализуется. Пациенты, имеющие монофокальный атеросклероз, в целом

подвержены риску фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий (ССС).

Помимо риска цереброваскулярных осложнений, пациенты с коронарной болезнью сердца (КБС) также подвержены риску инфаркта миокарда (ИМ) и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. В систематизированном обзоре 17 исследований (11391 пациентов с >50% бессимптомным стенозом сонной артерии), 63% смертей были связаны с ССЗ (средняя смертность от ССЗ 2,9%/год) [4].

Многие исследования показали повышенный риск общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости (ИМ, инсульт) у пациентов с симптомными или бессимптомными ЗАНК, даже после коррекции факторов риска [5]. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ)  $\leq 0,90$  связан с удвоением риска в течение 10 лет заболеваемости КБС, смертности от ССЗ и общей смертности [6]. Через 5 лет 20% пациентов с перемежающейся хромотой (ПХ) имеют ИМ или инсульт, и смертность составляет 10-15% [7].

Все эти данные подчеркивают важность общей профилактики ССЗ и правильного ведения пациентов с различной локализацией атеросклероза.

## 4. Общие аспекты

### Ключевые понятия

• Тщательный анамнез и физикальное обследование являются ключевыми моментами ведения пациентов с ЗПА.

• Помимо установленного диагноза ЗАНК, ЛПИ также является четким маркером ССР.

• Ведение пациентов с ЗПА включает в себя все виды вмешательств с целью устранения специфиче-

Таблица 3

Лодыжечно-плечевой индекс

ской симптоматики ЗПА, а также общую профилактику ССЗ.

- Оптимальная медикаментозная терапия (ОМТ) подразумевает под собой коррекцию факторов риска, включая оптимальный подбор фармакологических препаратов, а также нефармакологические меры, такие как прекращение курения, здоровое питание, потеря веса и регулярные физические упражнения.

## 4.1. Методы диагностики

### 4.1.1. Анамнез

Персональный и семейный анамнез очень важны. Семейный анамнез включает в себя выявление среди родственников КБС, цереброваскулярные заболевания, аневризму аорты и ЗАНК [8-10]. История заболевания включает оценку факторов ССР и сопутствующую патологию, а также анализ симптомов, связанных с различными сосудистыми бассейнами (Web-таблица 1). Образ жизни, особенности диеты, ходьба и физическая активность нуждаются в постоянной коррективке. Физическую активность следует оценивать специальными методами [11]. Анкеты и функциональный статус обеспечивают достаточно точные критерии оценки. Они могут быть полезны для определения ухудшения состояния пациента и выбора соответствующего ухода за ним [12-13].

### 4.1.2. Клиническое обследование

Хотя одно физикальное обследование имеет относительно низкую чувствительность и воспроизводимость результатов, систематическое его проведение является обязательным (Web-таблица 2). Помимо диагностического значения, клинические обследования имеют прогностическую ценность. У лиц с шумом над сонной артерией риск ИМ и смерти от ССЗ в два раза выше по сравнению с теми, у кого его нет [14]. Асимметрия артериального давления (АД)  $\geq 15$  мм рт.ст. является маркером сосудистого заболевания и сопряжено с повышенным риском смерти [15]. Выявленный шум на уровне бедренной артерии также является независимым маркером ишемической болезни сердца (ИБС) [16].

### 4.1.3. Лабораторная диагностика

Исследование должно проводиться от рутинных [17] к дополнительным лабораторным тестам, если это необходимо (как указано в Web-таблице 3).

### 4.1.4. Методы диагностики ЗПА

#### 4.1.4.1. Лодыжечно-плечевой индекс

ЛПИ — это неинвазивный метод для диагностики и мониторинга ЗАНК. Он является чувствительным показателем генерализованного поражения атеросклерозом и маркером ССР (табл. 3). ЛПИ  $\leq 0,90$  соответствует в среднем 2-3х-кратному риску генерализации и летальности от ССЗ. ЛПИ  $> 1,40$  указывает

#### I. Кому показано данное обследование в клинической практике?

##### 1. Пациенты с клиническими признаками ЗАНК:

- Отсутствие пульса в нижней конечности и/или артериальный шум
- Наличие типичной перемежающейся хромоты или косвенные признаки ЗАНК
- Незаживающая рана на нижней конечности

##### 2. Пациенты с риском ЗАНК по следующим клиническим признакам

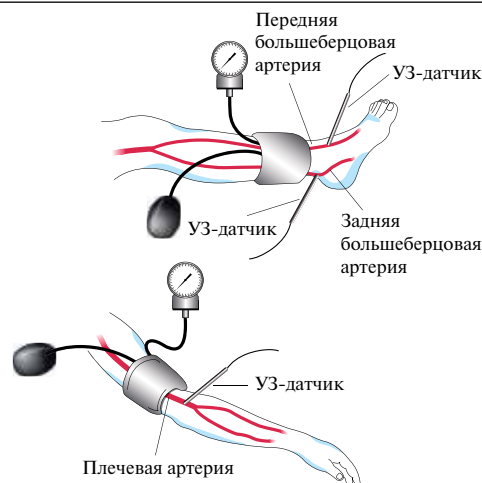
- Атеросклеротическое поражение сосудов: КБС, одна из форм ЗПА
- Другие поражения: АБА, ХЗП, СН

##### 3. Бессимптомные случаи заболеваний без клинической картины, но с риском ЗАНК

- Мужчины и женщины в возрасте  $> 65$  лет
- Мужчины и женщины в возрасте  $< 65$  лет, но в группе высокого риска в соответствии Рекомендациями ЕОК<sup>a</sup>
- Мужчины и женщины в возрасте  $> 50$  лет с ЗАНК в семейном анамнезе

#### II. Как определять ЛПИ?

В положении супинации манжета накладывается сразу над лодыжкой, не касаясь при этом пораженных участков. Спустя 5-10 минут отдыха, САД измеряется доплеровским датчиком (5-10 МГц) на задней и передней большеберцовых (или тыльной) артериях каждой ноги и на плечевых артериях каждой руки. Автоматическая манжета в большинстве случаев не подходит для измерения давления на лодыжке и может давать завышенное значение. ЛПИ обеих ног рассчитывается путем деления наивысшего значения САД на лодыжке на аналогичное на плече.



#### III. Как интерпретировать ЛПИ?

- Для диагностики ЗАНК оценивают результаты для каждой ноги в отдельности
- Для оценки сердечно-сосудистого риска берут самый низкий из показателей
- Интерпретация слева направо:



**Примечание:** <sup>a</sup> – субъекты со: значительно повышенным единичным фактором риска; сахарный диабет (кроме молодых людей с диабетом I типа и отсутствием других факторов риска); рассчитанный показатель  $\geq 5\%$  и  $< 10\%$ .

**Сокращения:** АБА — аневризма брюшной аорты, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, ЗПА — заболевание периферических артерий, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ХЗП — хроническое заболевание почек.

на жесткость артерий (артериальная кальцификация) и высокий риск заболеваемости и смертности от ССЗ [6, 18], особенно у пожилых пациентов, страдающих диабетом или хроническим заболеванием почек (ХЗП). Использование ЛПИ в качестве дополнительного показателя оценки риска позволяет повысить точность диагностики у одной трети женщин и у одной пятой мужчин с “низким уровнем риска” [6]. Это действенный метод оценки риска ССЗ в различных этнических группах, независимо от факторов риска [18]. В отличие от оценки уровня коронарного кальция и толщины интимы-медиа сонных артерий, ЛПИ является быстрым и недорогим методом диагностики. Не следует забывать также о необходимости хорошей тренировки.

В дополнение к общему ССР, ЛПИ может указывать и на риск заболеваний нижних конечностей, требующих пристального внимания и обучения с целью профилактики поражения стоп.

#### 4.1.4.2. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС)

УЗДС часто является первым шагом как для скрининга, так и для диагностики сосудистых поражений. Оно включает В-режимную эхографию, импульсно-волновые, непрерывные, цветные и силовые доплеровские модули для выявления и локализации сосудистых поражений и их количественной оценки по критерию скорости потока. Более современные методы, такие как режим визуализации потока или живая трехмерная (3D) эхография, а также использование ультразвукового контраста способствует дальнейшему улучшению характеристик УЗДС, хотя их использование по-прежнему ограничено. УЗДС позволяет обнаружить субклинический атеросклероз (например, каротидную бляшку), что немаловажно для оценки ССР [17].

#### 4.1.4.3. Цифровая субтракционная ангиография (ЦСА)

ЦСА всегда считалась стандартным методом сосудистой визуализации. Учитывая ее инвазивный характер и риск осложнений, она была позднее заменена другими менее инвазивными методиками, за исключением ЗПА, локализованных ниже коленного сустава. Она может использоваться и в случае несоответствия между результатами неинвазивных методов визуализации.

#### 4.1.4.4. Компьютерная томографическая ангиография (КТА)

Мультidetекторная КТА имеет короткое время исследования и позволяет максимально снизить наличие артефактов за счет максимальной редукции движения и дыхания при сосудистой визуализации. Кроме того, она является быстрым, широкодоступным и неинвазивным методом визуализации с высоким разрешением и 3D форматированием. Подобно ЦСА и магнитно-резонансной ангиографии (МРА),

КТА дает четкую картину васкуляризации, необходимую для отработки инвазивной стратегии (локализация поражения и тяжесть, направление сосудистого русла). Недостатками КТА являются отсутствие функциональных и гемодинамических данных, облучение и использование йодсодержащих контрастных веществ, которые должны применяться с осторожностью в случае ХЗП и при аллергических реакциях. Нефротоксичность может быть снижена за счет минимизации объема контрастного вещества и обеспечения адекватной гидратации до и после визуализации. Преимущество ацетилцистеина для ограничения нефротоксичности является неопределенным [19, 20]. Недавние исследования предположили, что статины или бикарбонат натрия могут предотвратить нефротоксичность контраста [21, 22]. Для уточнения требуются дальнейшие исследования.

#### 4.1.4.5. Магнитно-резонансная ангиография

МРА использует для визуализации периферических артерий контраст (гадолиний) и неинвазивные ангиографические техники (техника фазового контраста и временного интервала). Эти техники имеют низкое разрешение и восприимчивы к артефактам, что ограничивает их интерпретацию. Данная методика является ценной альтернативой для пациентов с ХЗП (от легкой до умеренной степени тяжести). По сравнению с КТА, МРА не использует йод и имеет более высокое разрешение мягких тканей; однако, при ее проведении более часты артефакты движения и имеется много противопоказаний, таких как наличие кардиостимулятора и имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) (кроме магнитно-резонансной томографии (МРТ) — где возможны совместимые кардиостимуляторы, ИКД и водители ритма), наличие у пациента клаустрофобии и ХЗП тяжелой степени. В последнем случае следует учесть риск нефрогенного системного фиброза [23] после введения гадолиния. Сосудистые кальцификации, потенциально влияющие на реваскуляризацию, визуализируются слабо. Диагностическая оценка эндоваскулярных стентов с помощью МРТ неинформативна.

## 4.2. Лечение

Подход к лечению пациентов с ЗПА включает в себя два аспекта. Во-первых, необходимо обратить внимание на симптомы, характерные для данной локализации и на риск конкретных поражений. Это рассматривается в последующих разделах.

Второй аспект ведения таких пациентов связан с повышенным риском любого осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (Раздел 3.2). Поэтому профилактические мероприятия имеют первостепенное значение, и, соответственно, ведение пациентов с ЗПА должно быть многопрофиль-

ным. ОМТ включает в себя профилактическую коррекцию факторов риска, адекватно подобранную фармакотерапию, а также нефармакологические мероприятия, такие как прекращение курения, здоровое питание, потеря веса и регулярные физические упражнения [24, 25]. Фармакологический компонент состоит из антигипертензивных, гиполипидемических препаратов, и антитромбоцитарной терапии (АТТ). Пациентам с диабетом рекомендован регулярный контроль уровня глюкозы крови [26].

#### 4.2.1. Отказ от курения

Многочратно доказана польза отказа от курения в снижении заболеваемости и смертности от ССЗ, особенно у пациентов с цереброваскулярной патологией и ЗАНК [27, 28]. В Рекомендациях ЕОК 2016г были подробно рассмотрены вопросы отказа от курения как одной из основных мер профилактики заболеваний ССС [25]. Необходимо также предупреждать и учитывать факт пассивного курения [29].

#### 4.2.2. Препараты, снижающие уровень холестерина

Пациентам с ЗПА рекомендовано снижать уровень сывороточных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до  $<1,8$  ммоль/л ( $<70$  мг/дл) или снижать их на  $\geq 50\%$ , если начальный уровень ЛПНП находится между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл) [25]. В результате ряда обсервационных и рандомизированных клинических исследований (РКИ) было выявлено, что у пациентов с ЗАНК (от бессимптомного течения до тяжелых форм) терапия статинами вызывает снижение смертности от всех видов ССЗ [30–32]. Регистр REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) также подтвердил у пациентов с ЗАНК снижение на 17% ССС на фоне применения статинов [33]. Даже на самых поздних стадиях заболевания, терапия статинами позволяет снизить уровень смертности и тяжелых ССС [34]. В отдельных случаях комбинированное лечение статинов с эзетимбом дает благоприятные результаты [35]. Использование препарата безафибрат в рандомизированном исследовании, целью которого явилось снижение нежелательных коронарных и цереброваскулярных событий у пациентов с ЗАНК, не выявило никаких преимуществ, в сравнении с лечением плацебо [36]. Статины снижают риск инсульта и у больных с КБС [37, 38]. В недавнем исследовании Fourrier продемонстрированы дополнительные преимущества препарата эволокумаб (ингибитор пропротеин конвертазы субтилизин/кексина типа 9) и статинов в сравнении с монотерапией статинами [39] о с целью уменьшения ССС у пациентов, имеющих атеросклеротическое поражение сосудов. Данные результаты были подтверждены и в подгруппе из 1505 пациентов с ЗАНК. Ожидаются дальнейшие результаты данного исследования.

#### 4.2.3. Антитромбоцитарная терапия

Антиагрегантные препараты в основном используются с целью вторичной профилактики ССС у пациентов с симптомными ЗПА. Это особенно очевидно в случае ЗАНК и цереброваскулярной патологии (Глава 5).

#### 4.2.4. Антигипертензивные препараты

Снижение систолического артериального давления (САД) уменьшает риск ССС [40]. Согласно последним Рекомендациям ЕОК/ESH [41] оптимальными считаются показатели АД  $<140/90$  мм рт.ст., за исключением пациентов с диабетом, для которых диастолическое артериальное давление  $\leq 85$  мм рт.ст. считается безопасным. Для пациентов с ЗАНК за основу ведения берутся данные исследования INVEST [42] (INternational VErapamil-SR/Trandolapril Study), где показано, что следует избегать САД ниже 110–120 мм рт.ст., поскольку была установлена четкая корреляция между сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) и САД [42]. Для пожилых и немощных пациентов эти показатели приемлемы при условии их хорошей переносимости и отсутствия ортостатического падения давления [43, 44]. В целом, пациентам с ЗПА рекомендован соответствующий режим питания, двигательная активность и потребление соли  $<5$ –6 г/день [45]. Диуретики, бета-блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) подходят как в качестве монотерапии, так и в различных комбинациях. По данным INVEST, между стратегией лечения “верапамил + трандолаприл” и “атенолол + гидрохлоротиазид” никакой существенной разницы в частоте ССО выявлено не было [42]. Хотя некоторые классы препаратов могут быть предпочтительными в связи с той или иной сопутствующей патологией [41].

Результаты исследований HOPE (Heart Outcomes Prevention Trial) и ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) показали, что использование в лечении иАПФ и БРА позволяет значительно сократить риск ССО у пациентов с ЗПА [46, 47]. Согласно этим исследованиям, применение иАПФ и БРА рекомендовано для проведения вторичной профилактики у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК). Использование иАПФ и БРА в данной подгруппе пациентов сократило смертность и число тяжелых сердечно-сосудистых событий без какого-либо влияния на состояние нижних конечностей [48].

Важно отметить, что бета-блокаторы также не противопоказаны пациентам с ЗАНК, поскольку они не влияют на двигательную активность в случае легкой либо умеренной степени ЗАНК [49]. В обсервационных исследованиях пациентам с ЗАНК и ИМ



в анамнезе, прием бета-блокаторов позволил значительно (на 53%) снизить коронарный риск в течение 32 мес. [50]. Однако пациентам с ХИНК их следует назначать с осторожностью.

#### Рекомендации по ведению пациентов с ЗПА: ОМТ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Отказ от курения рекомендован для всех пациентов с ЗПА [27, 28].	I	B
Правильное питание и физическая активность рекомендована всем пациентам с ЗПА	I	C
Прием статинов рекомендован всем пациентам с ЗПА [31, 32].	I	A
Пациентам с ЗПА рекомендовано снижение уровня ХС ЛПНП до <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшение его на ≥50%, если исходный уровень 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл) [25].	I	C
Пациентам с сопутствующим диабетом предписан строгий контроль уровня сахара в крови.	I	C
Антитромбоцитарная терапия рекомендована пациентам с симптомной формой ЗПА [51].	I	C <sup>d</sup>
Пациентам с ЗПА и АГ рекомендовано поддерживать уровень АД <140/90 мм рт.ст. [41, 42, 52].	I	A
иАПФ и БРА должны использоваться в качестве препаратов первого ряда <sup>c</sup> у пациентов с ЗПА и сопутствующей АГ [47, 53].	Ila	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — блокаторы кальциевых каналов могут быть использованы у представителей негроидной расы, <sup>d</sup> — доказательность рекомендаций очевидна не для всех сосудистых локализаций, рекомендации специфические для данной локализации представлены в соответствующих разделах.

**Сокращения:** АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЗПА — заболевание периферических артерий, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия.

## 5. Антитромбоцитарные препараты в лечении ЗПА

### Ключевые понятия

- АТТ показана всем пациентам со стенозом сонной артерии, независимо от клинических симптомов и реваскуляризации. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) должна проводиться, по крайней мере, в течение 1 мес. после стентирования сонной артерии (ССА).
- Антитромбоцитарная монотерапия (АТМТ) назначается пациентам с симптомным ЗАНК или после реваскуляризации. Клопидогрель является предпочтительным антитромбоцитарным препаратом у пациентов с ЗАНК.
- Длительный прием антикоагулянтов показан только в связи с сопутствующей патологией, можно также комбинировать его с АТМТ, если пациенту была недавно проведена реваскуляризация.

АТТ является неотъемлемой частью ОМТ пациентов с ЗПА (Глава 4). В данной главе рассматриваются специальные вопросы, касающиеся КБС и ЗАНК,

вопросы ДАТТ после эндоваскулярной терапии других сосудистых локализаций, а также тема, касающаяся пациентов с ЗПА, нуждающихся в приеме антикоагулянтов (например, в связи с сопутствующей фибрилляцией предсердий (ФП)).

### 5.1. Антитромбоцитарная терапия при поражении сонных артерий

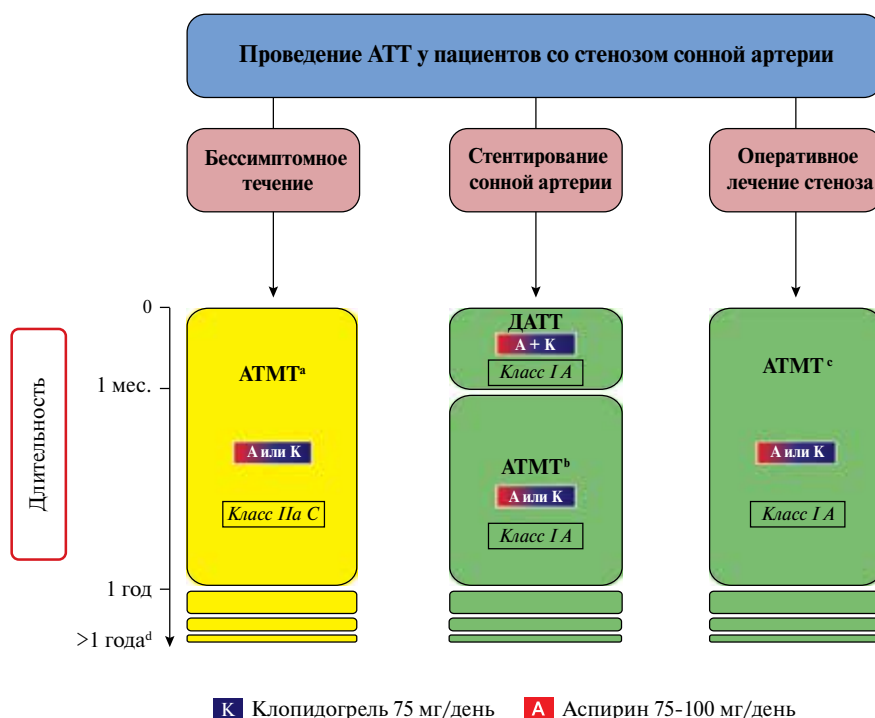
#### 5.1.1. Антитромбоцитарная монотерапия

Хотя рандомизированные клинические исследования не подтверждают роль АТМТ в профилактике инсульта при бессимптомном стенозе сонной артерии >50%, однако постоянный прием аспирина в низких дозах является частью ОМТ. Это необходимо для снижения риска инсульта и других нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [54], так как пациенты с бессимптомным стенозом сонной артерии >50% имеют двойной риск ИМ [14]. При симптомном экстракраниальном каротидном стенозе рекомендуется применять АТМТ [54, 55]. Клопидогрель (75 мг/сут.) является альтернативным препаратом для пациентов с непереносимостью аспирина [51].

#### 5.1.2. Двойная антитромбоцитарная терапия

При проведении рандомизированного исследования CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance) критерием отбора у 7% пациентов являлась КБС. Между проводимыми пациентам ДАТТ и АТМТ существенных различий в результатах не выявлено [56]. Исследование CARESS (Clopidogrel and Aspirin for the Reduction of Emboli in Symptomatic carotid Stenosis), проведенное у 108 пациентов, показало, что ДАТТ в отличие от аспирина снижает риск скрытой микроэмболии мозговых артерий на 37% через 7 дней [57]. Не наблюдалось и опасного для жизни внутричерепного или массивного кровотечения, хотя размер выборки был небольшим. По этим причинам, ДАТТ может быть применима в течение 24 ч после малого ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) и даже до 1-го мес. в случае консервативного ведения пациентов [58].

ДАТТ рекомендуется пациентам со ССА. Два небольших рандомизированных клинических исследования (монотерапия аспирином против ДАТТ у пациентов с ССА) пришлось завершить преждевременно по причине высокого риска тромбоза стента и неврологических явлений в течение 30 дней в группе, получавшей аспирин [59, 60]. Все осложнения были так или иначе связаны с самой процедурой. Оптимальная продолжительность ДАТТ после проведения ССА неизвестна. Недавние исследования свидетельствуют о наличии поздних поражений головного мозга после ССА. Это подтверждено результатами проводимой таким пациентам диффу-



**Рис. 1.** Проведение АТТ у пациентов со стенозом сонной артерии.

**Примечание:** <sup>a</sup> — за исключением пациентов с очень высоким риском кровотечения, <sup>b</sup> — ДАТТ может проводиться и в других ситуациях, соотносимых с каротидным стентированием — например, острый коронарный синдром или чрескожная ангиопластика в период менее 1 года, <sup>c</sup> — в случае недавно перенесенного малого инсульта или ТИА, в острой фазе инсульта/ТИА или при проведении ССА рекомендуется ударная доза аспирина (300 мг) и/или клопидогреля (300/600 мг), <sup>d</sup> — длительность зависит от переносимости.

**Сокращения:** АТТ — антитромбоцитарная терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, суточные пропорции сочетания аспирина (75-100 мг) с клопидогрелем (75 мг), ССА — стентирование сонной артерии, АТМТ — антитромботическая монотерапия, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

зионной МРТ. Таким образом, был поставлен вопрос о возможной необходимости проведения ДАТТ в течение периода, превышающего 1 мес. после стентирования [61]. Тем не менее, в группу показателей потенциального риска включены геморрагические состояния у пациентов с недавно перенесенным инсультом и внутричерепные кровотечения у пациентов с риском реперфузионного повреждения после реваскуляризации. Для продления ДАТТ до 1 мес. после ССА показанием может являться наличие недавнего (<12 мес.) ИМ и низкого риска кровотечения (рис. 1) [62].

## 5.2. АТТ при заболевании артерий нижних конечностей

Антитромбоцитарные средства используются у пациентов с ЗАНК для предупреждения нежелательных явлений, связанных как с конкретной локализацией, так и всей сердечно-сосудистой системой в целом. Существует целый ряд методов проведения АТТ, но их специфика остается не до конца изученной [63]. В одном из исследований был проведен сравнительный анализ результатов раздельного использования клопидогреля и аспирина [51], в другом сопоставлялись данные их комбинированного

воздействия (клопидогрель плюс аспирин против монотерапии аспирином) [64, 65]. Никакое конкретное исследование не рассматривало роль АТТ в полном спектре ЗАНК (бессимптомные формы течения, ПХ и ХИНК). Более того, Рабочая группа признала факт преждевременного прекращения исследований COMPASS в силу “подавляющей” неоспоримой эффективности. Сравнивались результаты монотерапии (ривароксабан 5 мг 2 раза в день) с двойной терапией (аспирин плюс ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день) и монотерапией аспирином. В исследовании участвовало 27402 пациента с КБС или ЗАНК. Поскольку данные исследования не были представлены и опубликованы к моменту выпуска Рекомендаций, то Рабочая группа не смогла сослаться на их результаты и потенциальные клинические последствия. Когда они будут опубликованы, Рабочая группа примет их во внимание, а также рассмотрит возможность обновления рекомендаций по мере необходимости.

### 5.2.1. АТМТ

По результатам двух проведенных исследований, одно в общей группе населения (с ЛПИ <0,95) [66] и другое у пациентов с диабетом (с ЛПИ <1,0) [67]

сколько-нибудь положительного влияния аспирина на субклинические формы ЗАНК выявлено не было.

В случаях симптомных форм ЗАНК наиболее убедительные доказательства в пользу аспирина как фактора защиты от основных ССС исходят из клинических исследований Antithrombotic Trialists' Collaboration [54]. В группе из 6200 пациентов с ПХ аспирин значительно сократил уровень основных ССС (6,4% против 7,9% в контрольной группе). В ходе другого рандомизированного исследования, при сравнении аспирина с лечением плацебо у пациентов с ЗАНК (симптомная или бессимптомная формы течения) выявилось незначительное снижение уровня основных ССС (относительный риск (RR) 0,75, (доверительный 95% интервал (ДИ) 0,48-1,18)) [68]. Никаких существенных преимуществ в пределах отдельных показателей не было выявлено, за исключением сокращения риска нефатального инсульта (RR 0,64 (95% ДИ 0,42-0,99)) [68]. По результатам ретроспективного мета-анализа исследований CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events), через 3 года клопидогрель превосходил аспирин в подгруппе пациентов с клинической формой течения ЗАНК (число исследуемых = 6452) в снижении показателя смертности от ССЗ (отношение рисков (ОР) 0,76 (95% ДИ 0,64-0,91)) и уровня ССС (ОР 0,78 (95% ДИ 0,65-0,93)). Аналогичные результаты были получены в подгруппе пациентов с ЗАНК и сопутствующим диабетом [51]. Рандомизированные исследования EUCLID (Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients with Peripheral Artery Disease) сравнивали эффективность тикагрелора с клопидогрелем в группе из 13885 пациентов в возрасте до 50 лет с симптомными формами ЗАНК [69]. В ходе исследования не было выявлено каких-либо различий как в отношении тяжелых ССС (ОР 1,02 (95% ДИ 0,92-1,13)) так и в отношении риска массивных кровотечений (ОР 1,10 (95% ДИ 0,84-1,43)).

## 5.2.2. ДАТТ и тройная антитромбоцитарная терапия

До сих пор отсутствуют четкие данные, подтверждающие превосходство ДАТТ (с использованием клопидогреля) против монотерапии аспирином с целью уменьшения нежелательных ССС у пациентов с ЗАНК [63]. Проведенное исследование CHARISMA (число исследуемых с ЗАНК = 3906) подтвердило тот факт, что ДАТТ приводит к снижению случаев ИМ (ОР 0,63 (95% ДИ 0,42-0,95)), однако способствует при этом повышению риска кровотечений разной степени тяжести, вплоть до смертельных (ОР 1,99 (95% ДИ 1,69-2,34)) [65]. По причине ретроспективного характера данного анализа и отрицательных результатов проведенного исследования, требуется дальнейшее изучение.

Ворапаксар, ингибитор протеазы-активированного рецептора-1, был протестирован против пла-

цебо в дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии с целью вторичной профилактики у пациентов с ЗАНК (n=3787) [70]. Ворапаксар не уменьшил риск тяжелых ССС (ОР 0,94 (95% ДИ 0,78-1,14)), но значительно снизил риск острой ишемии конечностей (ОР 0,58 (95% ДИ 0,39-0,86)) и периферической реваскуляризации (ОР 0,84 (95% ДИ 0,73-0,97)) [70]. Данный положительный эффект наблюдался независимо от наличия острой ишемии конечностей, включая тромбоз шунта и тромбоз нативного сосуда [71]. Однако, в данном случае положительные эффекты были уравновешены повышенным риском кровотечения (ОР 1,62 (95% ДИ 1,21-2,18)).

## 5.2.3. АТТ после шунтирования артерий нижних конечностей

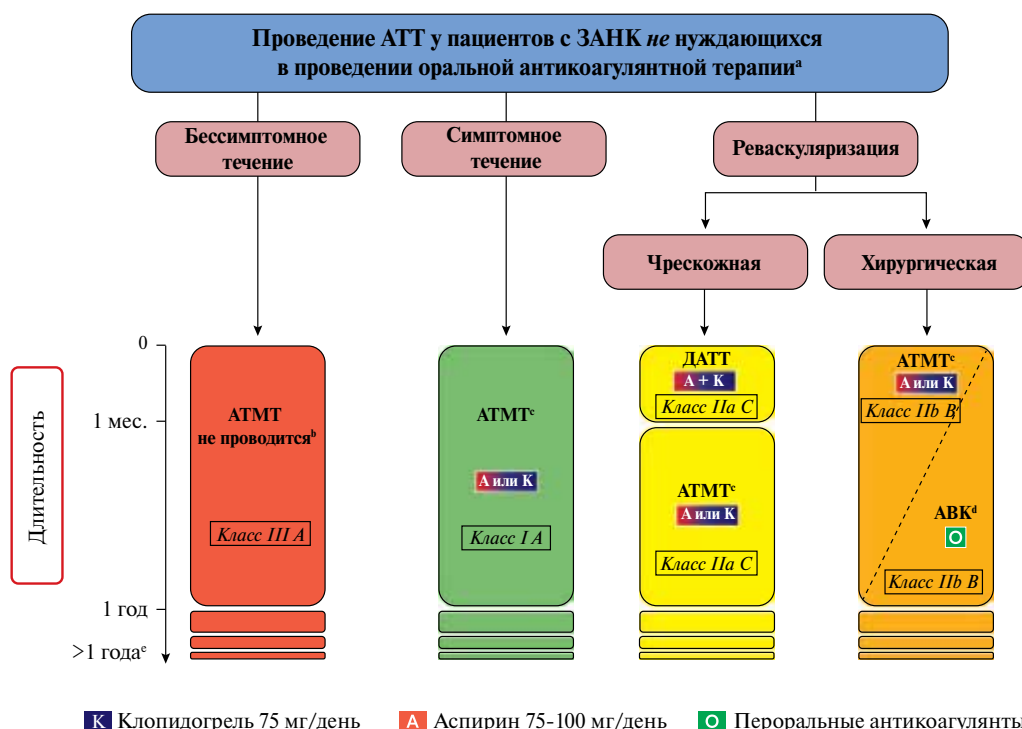
Антитромбоцитарные средства в основном используются после периферической чрескожной реваскуляризации, при этом роль варфарина весьма незначительна (рис. 2). Окончательные результаты, касающиеся ингибиторов прямого перорального тромбина и фактора Ха пока отсутствуют [72].

### 5.2.3.1. Аспирин и плацебо

Мета-анализ исследований с участием 952 пациентов подтвердил, что проходимость шунтов значительно улучшилась при приеме аспирина (с дипиридамолом или без него) по сравнению с группой плацебо (ОР 0,42, p=0,01) [72]. Примечательно, что этот эффект наблюдался постоянно не только для аутове-нозных шунтов, но и для протезных трансплантатов (в течение 12 мес.: отношение шансов (ОШ) 0,19, p<0,00001). Ампутация, выживаемость и частота кровотечений были одинаковыми.

### 5.2.3.2. Аспирин и оральные антикоагулянты

В исследовании Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study после 2 лет наблюдения за пациентами показано отсутствие разницы во влиянии на проходимость шунтов между аспирином (или аспирином/дипиридамолом) и антагонистом витамина К (АВК) (ОР 0,64 (95% ДИ 0,25-1,63)) [73]. Не найдено различий и во влиянии на смертность (ОШ 1,02 (95% ДИ 0,83-1,26)) или на риск ампутации (ОШ 0,99 (95% ДИ 0,75-1,30)). Удвоился риск кровотечения при приеме АВК (с высоким уровнем показателя международного нормализованного отношения (МНО) >3) [73]. При этом прием АВК значительно снизил число окклюзий венозных шунтов в сравнении с аспирином (ОР 0,69 (95% ДИ 0,51-0,94)). В другом исследовании добавление варфарина к аспирину не дало преимуществ в проходимости шунтов в сравнении с монотерапией аспирином, однако повысило в 2 раза риск серьезных кровотечений [74]. Сравнительный анализ эффективности



**Рис. 2.** Проведение АТТ у пациентов с ЗАНК.

**Примечание:** <sup>а</sup> — есть имеется сопутствующая фибрилляция предсердий или механический клапанный протез, <sup>б</sup> — проведение АТМТ обосновано в случае наличия другого сопутствующего атеросклеротического поражения (например, коронарной болезни сердца), <sup>с</sup> — проведение ДАТТ обосновано у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом и/или чрескожным коронарным вмешательством (<1 года), стентированием последней открытой коронарной артерии, множественным коронарным атеросклерозом у пациентов с диабетом и неполной реваскуляризацией, <sup>д</sup> — эффективность менее очевидна при удвоенном риске кровотечений в сравнении с АТМТ, <sup>е</sup> — длительность зависит от переносимости.

**Сокращения:** АТТ — антитромбоцитарная терапия, АВК — антагонисты витамина К, АТМТ — антитромбоцитарная монотерапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЗАНК — заболевание артерий нижней конечности.

использования ДАТТ и АВК + клопидогрель (число исследуемых = 341) на уровне бедренно-подколенного анастомоза показал значительное улучшение проходимости анастомоза, увеличение числа кровотечений и абсолютное отсутствие влияния на уровень тяжелых ССС [75].

### 5.2.3.3. Аспирин и ДАТТ

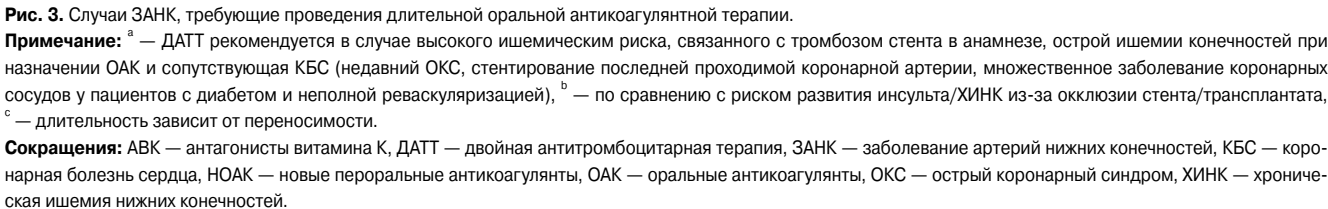
Исследование CASPAR (Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Bypass Surgery for Peripheral Arterial disease) полностью провело контрольный мониторинг группы, состоящей из 851 пациента с подколенным шунтированием, и выявило полное отсутствие различий в результатах применения сочетания аспирин + плацебо и аспирин + клопидогрель в плане их влияния на частоту окклюзии шунта, на риск ампутации пораженной конечности выше голеностопного сустава или смерти (ОР 0,98 (95% ДИ 0,78-1,23)) [64]. В заданной подгруппе пациентов с протезным трансплантатом (ДАТТ против изолированного применения аспирина первичная конечная точка регистрировалась реже (ОР 0,65 (95% ДИ 0,45-0,95)). Статистически значимой разницы в частоте первичных осложнений при использовании веноз-

ного трансплантата (ОР 1,25 (95% ДИ 0,94-1,67)) выявлено не было. На фоне ДАТТ (ОР 2,65 (95% ДИ 1,69-4,15)) появление общих кровотечений было более частым, но в случае серьезного или смертельного кровотечения существенных различий не найдено (2,1 против 1,2%).

### 5.2.4. АТТ после эндоваскулярной терапии ЗАНК

В настоящее время рекомендуется проведение пациентам ДАТТ в течение как минимум 1 мес. после вмешательства, независимо от типа стента (без лекарственного покрытия (голометаллического) (ГМС) или с покрытием (СЛП)). В рандомизированном исследовании Zilver PTX, посвященном сравнительному анализу характеристик стентов без покрытия и с покрытием, была назначено проведение ДАТТ в течение 2 мес. [76]. При исследовании IN.PACT SFA, половина пациентов получала ДАТТ терапию в течение 1 года [77]. Стентирование подколенных артерий часто сопровождается более длительным периодом проведения ДАТТ, но никаких конкретных доказательств ее эффективности нет. Достаточно подробно изучено действие антикоагулянтов после проведения чрескож-





При назначении курса ДАТТ для выше рассмотренных случаев следует придерживаться нынешних Рекомендаций [82]. Пациентам с ЗАНК, которым была ранее выполнена чрескожная реваскуляриза-

ция, курс ДАТТ может быть продлен свыше 1 мес., если в анамнезе (<1 года) имеется ОКС и/или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (рис. 2). Ежегодная корректировка ДАТТ должна проводиться в соответствии с клиническим состоянием пациента.

### 5.3. АТТ при ЗАНК у пациентов, нуждающихся в длительной антикоагулянтной терапии

ФП, часто встречающаяся у пациентов с ЗАНК, ухудшает прогностические показатели в данной группе (см. Раздел 12.3) [83, 84]. Несмотря на недостаточную доказательную базу для проведения антитромбоцитарного лечения и назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с ЗАНК, первым шагом всегда является уточнение показаний для их проведения. Назначение ОАК следует продолжать только в том случае, если существует убедительные показания (например, пароксизмальная, постоянная или персистирующая ФП с застойной сердечной недостаточностью (СН), АГ, возраст  $\geq 75$  лет (2 балла), сахарным диабетом, инсультом или ТИА (2 балла), а также сосудистые заболевания, возраст 65–74 лет, пол,  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ , механический сердечный клапан, недавний или перенесенный ранее рецидивирующий тромбоз глубоких вен или эмболия легочной артерии. Важно отметить, что ЗАНК составляет 1 балл в оценке по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  и может сдвигать показания для назначения ОАК. Ретроспективный анализ проведенных исследований ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) показал существенную связь между появлением значительных и клинически незначимых кровотечений у пациентов с ЗАНК ( $n=839$ ), которым проводилось лечение ривароксабаном и варфарином (ОР 1,40 (95% ДИ 1,06–1,86)), по сравнению с пациентами без ЗАНК (ОР 1,03 (95% ДИ 0,95–1,11);  $p=0,037$ ) [85]. Для подтверждения этого необходимы дополнительные исследования.

Продолжительность комбинированной терапии должна быть как можно более ограниченной (1 мес.), и учитывать клинические показания и риск кровотечения [82, 83]. Добавление антитромбоцитарного лечения может быть связано с наличием сопутствующей КБС и необходимостью эндоваскулярной реваскуляризации ЗАНК. За исключением случаев подколенного стентирования или сложных поражений при очень высоком риске тромбоза, проведение тройной терапии (то есть аспирин, клопидогрель и антикоагулянт) не рекомендуется. Предлагаемый алгоритм лечения с учетом стратегии ведения пациента и риска кровотечений показан на рисунке 3. Рекомендуется использовать ингибитор протонной помпы для

уменьшения секреции желудочного сока, и тщательно контролировать интенсивность дозы ОАК у пациентов, получавших АВК с целевым МНО 2,0–2,5 (за исключением пациентов с механическим протезом митрального клапана). Согласно исследованиям по профилактике инсульта, пациентам, получавшим новые оральные антикоагулянты неантагонисты витамина К (НОАК), не-АВК, рекомендовано их назначение в минимальных дозах в сочетании с АТТ [83, 86].

### 5.4. АТТ после эндоваскулярной терапии иных областей

См. Web-приложение 5.4.

#### Рекомендации по проведению АТТ у пациентов ЗПА

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Заболевание сонной артерии</b>		
Пациентам с симптомным стенозом сонных артерий рекомендован длительный курс АТМТ [87].	I	A
ДАТТ (аспирин + клопидогрель) рекомендована как минимум в течение 1 мес. после ССА [60].	I	B
Пациентам с бессимптомным стенозом сонных артерий $>50\%$ и низким риском кровотечений, рекомендована длительная АТТ на обычных низких дозах аспирина <sup>c</sup> .	IIa	C
<b>Заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК)</b>		
Длительный курс АТМТ рекомендован при бессимптомном течении заболевания [51, 54, 68].	I	A
Длительный курс АТМТ рекомендован всем пациентам, имеющим в анамнезе реваскуляризацию [72].	I	C
Назначение АТМТ рекомендуется после проведения пахового шунтирования [72, 88, 89].	I	A
Пациентам, нуждающимся в проведении АТТ, рекомендовано предпочтительное (аспирину) назначение клопидогреля [51, 69].	IIb	B
Назначение антагонистов витамина К рассматривается в случае инфраингвинального шунтирования с использованием аутологичного материала [73].	IIb	B
ДАТТ (аспирин + клопидогрель) в течение как минимум одного мес. рекомендуется пациентам после инфраингвинального имплантирования стента.	IIa	C
ДАТТ (аспирин + клопидогрель) рекомендуется после подколенного шунтирования с использованием синтетического протеза [64].	IIb	B
Отсутствие подтвержденных данных не позволяет рутинно назначать АТТ пациентам с изолированной бессимптомной формой ЗАНК [66, 67].	III	A
<b>АТТ в случае необходимости назначения ОАК пациентам с ЗПА</b>		
Пациентам с ЗПА и сопутствующей ФП, назначают ОАК [83, 90]:		
• рекомендуется в случае $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ ;	I	A
• рекомендуется всем пациентам.	IIa	B
Пациентам с ЗПА, имеющим показания для назначения ОАК (например, ФП или наличие механического клапанного протеза) рекомендованы только ОАК [91].	IIa	B

После проведения эндоваскулярной реваскуляризации рекомендовано дополнить назначенный ранее ОАК аспирин и клопидогрелем в течение как минимум одного мес., если риск кровотечения сравнительно ниже риска окклюзии стента (шунта).	Ila	C
После проведения эндоваскулярной реваскуляризации рекомендовано назначение только ОАК, если риск кровотечения сравнительно выше риска окклюзии стента (шунта).	Ila	C
Назначение ОАК и АТМТ длительностью >1-го мес. рекомендовано в случае высокого ишемического риска, или при наличии другого прямого показания для длительной АТМТ.	IIb	C

**Примечания:** Показатель CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc считается следующим образом: застойная сердечная недостаточность в анамнезе (1 балл), гипертензия (1 балл), возраст >75 лет (2 балла), сахарный диабет (1 балл), инсульт или ТИА или артериальная тромбоэмболия в анамнезе (1 балл), сосудистое заболевание в анамнезе (1 балл), возраст 65-74 года (1 балл), пол (1 балл, если женский).

<sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — за исключением пациентов с показанием для длительного назначения ОАК, <sup>d</sup> — без каких-либо других заболеваний сердечно-сосудистой системы, требующих АТТ (например, коронарная болезнь сердца или другие мультифокальные поражения артерий).

**Сокращения:** АТТ — антитромбоцитарная терапия, АТМТ — антитромбоцитарная монотерапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, ЗПА — заболевание периферических артерий, ОАК — оральные антикоагулянты, ССА — стеноз сонной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc — Застойная сердечная недостаточность, Гипертензия, Возраст ≥75 (2 балла), Сахарный диабет, Инсульт или Транзиторная ишемическая атака (2 балла), Сосудистое заболевание, Возраст 65-74 лет, Пол.

## 6. Заболевание экстракраниальных отделов сонных и позвоночных артерий

### Ключевые понятия

- 10-15% тромбоэмболических инсультов являются следствием 50-99% стеноза внутренней сонной артерии (ВСА).

- Проведенное в течение 14 дней после появления первых симптомов вмешательство на сонной артерии дает большинству пациентов надежду на прогностически благоприятное дальнейшее течение заболевания.

- Учитывая улучшение прогноза с помощью оптимального ведения пациента, лечение бессимптомной каротидной болезни остается спорным. Тем не менее, в некоторых подгруппах пациентов реваскуляризация дает положительный прогностический эффект.

- Предиктивный анализ периоперационного риска развития инсульта может позволить определить, является ли каротидная эндартерэктомия (КЭ) или ССА более безопасным у отдельных пациентов, особенно в раннем периоде появления симптомов и у пациентов в возрасте >70 лет. По окончании периоперационного периода частота поздних инсультов после КЭ и ССА существенно не отличается.

- Если нет рецидивирующей симптоматики, стенозы позвоночной обычно ведут консервативно.

## 6.1. Заболевание сонных артерий

### 6.1.1. Определение

Различные методы презентации цереброваскулярных поражений подробно представлены в Web-таблице 4 [92]. В этой главе в основном рассматриваются случаи вторичного инсульта вследствие заболеваний сонной и позвоночной артерии, но не кардиоэмболии. Стенозы сонной артерии составляют ≥50% от всех случаев поражения экстракраниального сегмента ВСА. Оценка степени стеноза осуществляется по методу NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) (Web-рисунок 1) [93]. Согласно данной оценке, каротидный стеноз определяется как “симптомный”, если симптомы проявлялись в течение предыдущих 6 мес. и “бессимптомный” — при отсутствии анамнестических данных, либо когда последние симптомы проявлялись >6 мес. назад.

### 6.1.2. Диагностика

#### 6.1.2.1. Клиническая оценка

Различные методы презентации цереброваскулярных поражений подробно представлены в Web-приложении 6.1.2.1.

#### 6.1.2.2. Визуализация

Для пациентов с ТИА/инсультом, неотложная визуализация головного мозга и супрааортальных сосудов является обязательной. Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), как правило, представляет собой метод визуализации первого ряда для оценки стеноза экстракраниального сегмента ВСА. Он включает в себя доплеровский измеритель скорости и соотношения для точной оценки степени тяжести стеноза. Для достоверной оценки стеноза следует использовать несколько критериев. Более подробная информация представлена в недавнем согласительном документе [94].

Морфологическая оценка бляшек с использованием МРТ или УЗДС (эхоплотность, кровоизлияние внутри бляшки, неровная поверхность) помогает идентифицировать пациентов с бессимптомными стенозами при более высоком риске ипсилатерального ишемического инсульта. Другие признаки позволяют визуализировать “немой” инсульт методом компьютерной томографии (КТ)/МРТ и обнаружить спонтанную эмболизацию с использованием транскраниального доплеровского картирования [95-97]. Комбинирование УЗДС с транскраниальным доплеровским и/или транскраниальным цветным УЗДС позволяет провести более тщательную оценку внутричерепных стенозов и оценку функциональных расстройств цереброваскулярной зоны [98].

Основным преимуществом КТА/МРА над УЗДС является способность одновременно визуализировать область от аортальной дуги до внутричерепного кровоснабжения, а также паренхиму головного мозга. В то время как КТ является более распространенной и широко используется для дифференциальной диагностики между ишемическим и геморрагическим инсультом, магнитно-резонансная визуализация более чувствительна к обнаружению ишемии головного мозга, особенно в раннем послеинсультном периоде. КТА обладает отличной чувствительностью и специфичностью для обнаружения стеноза сонной артерии [99]. Выраженная кальцификация может завысить степень стеноза. МРА не визуализирует сосудистую кальцификацию. В проведенном мета-анализе эффективность использования УЗДС, МРА и КТА была эквивалентна для выявления значительного стеноза сонной артерии [99]. Внутриартериальная цифровая субтракционная ангиография, необходимая для проведения ССА, но не КЭ, редко требуется для диагностических целей и используется только в отдельных ситуациях с разногласиями в результатах неинвазивных методов визуализации или в случае дополнительной внутричерепной сосудистой патологии. У пациентов с недавней ТИА или инсультом со стенозом ВСА 50-99%, эхокардиография (ЭхоКГ) и 24-72-часовой мониторинг остаются актуальными для выявления потенциального источника кардиоэмболии, но это не должно влиять на сроки проведения каротидного вмешательства.

#### Рекомендации по визуализации экстракраниальных сегментов сонных артерий

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
УЗДС (методика визуализации первого ряда), КТА и/или МРА рекомендуются для оценки протяженности поражения и степени тяжести экстракраниального каротидного стеноза [99].	I	B
В случае планирования ССА, после каждого УЗДС рекомендуется проведение либо МРА, либо КТА для визуализации как дуги аорты, так и экстра- и интракраниального кровообращения [99].	I	B
В случае планирования КЭ, рекомендуется, чтобы оценка стеноза проводилась методом УЗДС и подтверждалась либо с помощью МРА, либо КТА (либо повторным УЗДС, проведенным в экспертной сосудистой лаборатории) [99].	I	B

**Примечание:** <sup>а</sup> — класс рекомендаций, <sup>б</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** КТА — компьютерная томографическая ангиография, КЭ — каротидная эндартерэктомия, МРА — магнитно-резонансная ангиография, ССА — стентирование сонной артерии, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование.

### 6.1.3. Лечение

#### 6.1.3.1. Терапевтическое лечение

Ведение пациентов с заболеванием сонных артерий подробно рассмотрено в Главах 4 и 5.

#### 6.1.3.2. Открытое хирургическое вмешательство

##### 6.1.3.2.1. Технические аспекты

Детальное техническое представление КЭ (тип анестезии, патчинг, шунтирование и другие моменты) можно увидеть в Web-приложении 6.1.3.2.1.

##### 6.1.3.2.2. Постоперационные осложнения

В нескольких исследованиях были проанализированы прогностические факторы и маркеры риска развития инсульта после КЭ. См. Web-приложение 6.1.3.2.2.

#### 6.1.3.3. Технические аспекты эндоваскулярного вмешательства

ССА является менее инвазивной альтернативой КЭ, поскольку имеет низкий риск поражения черепно-мозговых нервов, раневых повреждений и/или гематомы шеи, но ее недостатком является риск осложнений, связанных с артериальным доступом. ССА имеет преимущества перед КЭ и в случае, так называемой “неблагоприятной шеи” (предыдущее облучение, рецидивирующий стеноз), и в случае наличия контралатерального рецидивирующего паралича гортанного нерва или сложного хирургического доступа (очень высокие повреждения ВСА, проксимальные поражения общей сонной артерии (ОСА)), хотя риск возникновения периперационного инсульта остается таким же. Пациентам с более высоким риском периперационных ССО предпочтительнее проводить ССА по причине меньшего риска периперационного ИМ (чаще возникает после КЭ) [100]. Анализ результатов исследования CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial) выявил, что в подгруппе пациентов, перенесших периперационный ИМ, смертность в течение последующих 4 лет была достоверно выше (ОР 3,40 (95% ДИ 1,67-6,92)) [100].

##### 6.1.3.3.1. Технические аспекты ССА

##### 6.1.3.3.1.1. Критерии повышенного риска проведения ССА

См. Web-приложение 6.1.3.3.1.1.

##### 6.1.3.3.1.2. Устройство (фильтр) противэмболической защиты

Основанием для использования устройств противэмболической защиты мозга является наличие эмболического материала в дистальных фильтрах [101], но вопрос их применения остается спорным. Исследования с использованием диффузионной МРТ показали более низкие показатели эмболизации мозга при использовании проксимального устройства противэмболической защиты (УПЗ), однако четкой связи с клиническими результатами выявлено не было [102-106]. Мета-анализ 24 исследований показал, что использование УПЗ было связано с более низким риском периперационного инсульта (ОР 0,59,  $p < 0,001$ ) [107]. В объединенном анализе РКИ также сообщалось о значительно более низких



показателях периоперационного инсульта/смерти (ОР 0,57) при использовании УПЗ [108]. Преимущество УПЗ было также очевидным при перспективном анализе регистра из 1455 пациентов: при использовании УПЗ частота смертельных исходов в стационаре составила 2,1% против 4,9% у пациентов без УПЗ ( $p=0,004$ ) [109]. Наилучшие результаты были получены в РКИ CREST и ACT-1 (Asymptomatic Carotid Trial), где церебральная защита была обязательной и врачи, практикующие ССА, были специально обучены ее использованию [110]. Напротив, в исследовании SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) у пациентов после ССА наблюдались более низкие показатели ипсилатерального инсульта без установки УПЗ (6,2%), чем у пациентов с установленным УПЗ (8,3%) [111]. Таким образом, учитывая отсутствие результатов проведенных исследований надлежащего качества, рекомендации придерживаются консенсуса о целесообразности использования УПЗ при выполнении ССА.

#### Рекомендации по использованию УПЗ при проведении ССА

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Использование устройства противэмболической защиты должно рассматриваться при проведении стентирования сонной артерии.	Ila	C

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: ССА — стентирование сонной артерии, УПЗ — устройство (фильтр) противэмболической защиты.

#### 6.1.3.3.2. ССА: опыт работы практикующего врача и его влияние на результаты

Многие данные свидетельствуют о том, что практический опыт специалиста играет роль в клинических результатах ССА [112, 113]. См. Web-приложение 6.1.3.3.2.

#### 6.1.4. Ведение пациентов с заболеванием сонных артерий

##### 6.1.4.1. Бессимптомное течение заболевания сонных артерий

##### 6.1.4.1.1. Открытое хирургическое вмешательство и терапевтическое лечение

Исследования ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) и ACST-1 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial), непосредственно посвященные ведению пациентов с асимптомным склерозом сонной артерии сравнивали результаты хирургического лечения данной патологии (КЭ) с результатами консервативного лечения у пациентов с бессимптомным стенозом сонной артерии 60–99% [114–116]. По результатам исследований ACAS риск ипсилатерального инсульта/смерти в течение 5 лет составил 5,1% для КЭ и 11,0% для медикаментозной терапии, соответственно, ( $p=0,0001$ , количество больных, которых необходимо пролечить для предотвращения 1 осложнения (КНЛ)

=18). 10-летний показатель риска возникновения “любого” инсульта составлял 13,4% против 17,9%, соответственно ( $p=0,009$ , КНЛ =22). Исследование ACST-1 выявило соотношение 5-летних показателей риска “любого” инсульта как 6,4% против 11,8%, соответственно ( $p<0,0001$ , КНЛ =19). Частота возникновения смертельных/инвалидизирующих инсультов составляла 3,5% для КЭ против 6,1% для консервативного лечения ( $p=0,004$ , КНЛ =38). В комбинированном анализе обоих исследований КЭ давала менее позитивные результаты для женщин в течение 5 лет [117]. Однако, согласно ACST-1 [115], 10 летний сравнительный мониторинг выявлял незначительное, но стойкое преимущество результатов после проведенной КЭ у женщин (5,8% абсолютное снижение риска (АСР),  $p=0,05$ ). Стоит отметить, что оба исследования в настоящее время устарели. По результатам мета-анализа 41 исследования частота ипсилатерального инсульта составляла 2,3/100 человеко-лет в исследованиях до 2000г по сравнению с 1,0/100 человеко-лет в исследованиях за период 2000–2010гг ( $p<0,001$ ) [118]. Снижение среднегодового показателя заболеваемости инсультом для терапевтических групп пациентов составило 60–70% в обоих исследованиях за период с 1995 по 2010гг [114–116, 119].

Несмотря на небольшое, но стойкое преимущество КЭ над медикаментозным терапевтическим ведением пациентов, показатель АСР заболеваемости инсультом составлял всего 4,6% для 10-летнего мониторинга, указывая на то, что 95% пациентов с бессимптомным течением, в конечном счете, подверглись ненужным хирургическим вмешательствам [97, 115]. Необходимо также рассматривать возможность про-

Таблица 4

Критерии повышенного риска возникновения инсульта у пациентов с бессимптомным каротидным стенозом на фоне медикаментозной терапии (для более детального рассмотрения вопроса см. Web-таблицу 5)

Клинические <sup>a</sup>	• Контралатеральные ТИА/инсульт [121]
Церебральная визуализация	• Ипсилатеральный “немой инфаркт” [122]
Ультразвуковая визуализация	• Прогрессирующий стеноз (>20 %) [123] • Спонтанная эмболизация при транскраниальном доплеровском сканировании (ПСВИ) [124] • Нарушение мозгового кровообращения [125] • Наличие атеросклеротических бляшек большого размера <sup>b</sup> [126] • Эхоплотные атеросклеротические бляшки [96] • Увеличение юкста-люминальной гипоехогенной области [127]
МРА	• Наличие кровоизлияний внутри бляшек [128] • Некротическое (богатое липидами) ядро

Примечание: <sup>a</sup> — возраст не является прогностическим параметром для более слабых результатов, <sup>b</sup> — более 40 мм<sup>2</sup> при цифровой визуализации.

Сокращения: МРА — магнитно-резонансная ангиография, ПСВИ — переходящий сигнал высокой интенсивности, ТИА — транзиторная ишемическая атака.

ведения реваскуляризации в подгруппе пациентов с клиническими и/или диагностическими (визуализация) признаками высокого риска развития инсульта на фоне медикаментозной терапии [97] (табл. 4). Наличие одного или нескольких из этих клинических или визуальных признаков может быть основанием для отбора пациентов для реваскуляризации.

Следует заметить, что согласно результатам исследования ACST у пациентов >75 лет не показано снижения риска ипсилатерального инсульта ни при 5-летнем, ни при 10-летнем наблюдении. Кроме того, тяжесть стеноза не может быть критерием для стратификации риска возникновения позднего инсульта. Мета-анализ 41 исследования выявил, что риск ипсилатерального инсульта у пациентов со стенозом 50-69% и 70-99% составлял 1,9 и 2,1/100 человеко-лет, соответственно [118]. Исследования ACAS и ACST не обнаружили никаких доказательств того, что тяжесть стеноза или контралатеральная окклюзия увеличивают риск позднего инсульта [114, 115, 120].

#### 6.1.4.1.2. Каротидная реваскуляризация: хирургическое вмешательство или стентирование

Пять РКИ провели сравнение между эффективностью КЭ с ССА в группе пациентов “среднего риска для КЭ” с бессимптомным течением заболевания (см. Web-таблицу 6), в то время как исследование SPACE-2 включало и третью группу пациентов на ОМТ. Два крупнейших РКИ (CREST и ACT-1) использовали исключительно опытных специалистов для проведения инвазивного вмешательства. В ACT-1 уровень смертности/возникновения инсульта после ССА составил 2,9% из допустимых 3% риска. Высокий практический уровень специалистов, проводивших ССА [129], дают опасения относительно того, смогут ли результаты, полученные после проведения ССА в данных исследованиях (уровня смертности/уровня заболевания инсультом), быть воспроизведены в реальном мире. Хотя некоторые национальные регистры результатов ССА опубликовали показатели смертности/инсульта в пределах 3% [130, 131], другие сообщили о широких вариациях этого показателя. Обзор 19381 проведения ССА в реестре выявил 4-кратное изменение показателей смерти/инсульта в госпитальных условиях, несмотря на предварительный отбор сопоставляемых клинических случаев [129]. Систематический обзор крупных регистров данных (>1,5 млн процедур) позволил заключить, что в 40% случаев бессимптомных пациентов показатели смертности/инсульта после ССА были >3%, а в 14% случаев — >5% [132]. Согласно данным некоторых крупных регистров среднее число проведенных процедур пациентам с бессимптомным течением атеросклероза сонной артерии, может быть только одно или два [133], что, как известно, связано с высоким риском периперационного инсульта/смерти [134].

В ходе рандомизированного исследования SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy), пациентам, относящимся к группе “высокого хирургического риска” с симптомным и бессимптомным течением заболевания сонной артерии, были проведены либо КЭ либо ССА (УПЗ использовалось рутинно во всех случаях) [135]. Высокий хирургический риск пациентов определяли, если была клинически значимая сердечная патология, тяжелая легочная патология, контралатеральная окклюзия ВСА, контралатеральный рецидивирующий паралич гортанного нерва, радикальное хирургическое вмешательство на шее или лучевая терапия в анамнезе, рецидивирующий стеноз после КЭ и возраст >80 лет. Первичные конечные результаты (смерть в течение 30 дней/инсульт/ИМ и/или смерть или ипсилатеральный инсульт в интервале 31 день-1 год) наблюдалась у 12,2% пациентов со ССА и у 20,1% пациентов с КЭ (p=0,053). Через 3 года показатели, характеризующие развитие у пациентов таких осложнений, как большой ипсилатеральный инсульт (ССА 1,3% против КЭ 3,3%), малый ипсилатеральный инсульт (6,1% против 3,0%) и необходимость проведения повторной реваскуляризации (3,0% против 7,1%) не были уже статистически различимыми [136]. Однако 71% пациентов с бессимптомным течением заболевания, участвующих в исследовании SAPHIRE имели показатели смертности в течение 30 дней/инсульта 5,8% против 6,1% после проведенных ССА и КЭ, соответственно [135], что выходило за рамки рекомендуемых 3%. Если вышеуказанный уровень опасности проведения данных процедур отражает современную практику, то большинству пациентов с бессимптомными формами течения и высоким хирургическим риском следует рекомендовать медикаментозную терапию.

#### Рекомендации по ведению пациентов с бессимптомным течением заболеваний сонных артерий

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов со “средним хирургическим риском” и бессимптомным 60-99% стенозом, и наличием клинических и/или многочисленных критериев <sup>c</sup> повышенного риска позднего ипсилатерального инсульта, проведение КЭ рассматривается при условии показателей риска периперационного инсульта/смерти <3%, и ожидаемой продолжительности жизни пациента >5 лет [116].	Ila	B
У пациентов с бессимптомным течением заболевания, “высоким риском для КЭ” <sup>d</sup> , бессимптомным стенозом 60-99% и наличием клинических и/или визуальных характеристик <sup>e</sup> связанных с повышенным риском позднего ипсилатерального инсульта, ССА должно проводиться при условии документированных показателей риска периперационного инсульта/смерти <3%, и ожидаемой продолжительности жизни пациента >5 лет [135, 136].	Ila	B

У пациентов со "средним хирургическим риском", бессимптомным 60-99% стенозом и наличием клинических и/или визуальных характеристик<sup>d</sup>, связанных с повышенным риском позднего ипсилатерального инсульта, ССА может быть альтернативой КЭ при условии документированных показателей риска периперационного инсульта/смерти <3%, и ожидаемой продолжительности жизни пациента >5 лет [110, 129, 132, 137].

IIb	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — см. таблицу 4 и Web-таблицу 5, <sup>d</sup> — возраст >80 лет, клинически значимая сердечная патология, тяжелая легочная болезнь, контралатеральная окклюзия ВСА, контралатеральный рецидивирующий паралич гортанного нерва, радикальное хирургическое вмешательство на шее или лучевая терапия в анамнезе, рецидивирующий стеноз после проведенной КЭ.

**Сокращения:** ВСА — внутренняя сонная артерия, КЭ — каротидная эндартерэктомия, ССА — стентирование сонной артерии.

#### 6.1.4.2. Симптомный стеноз сонной артерии

##### 6.1.4.2.1. Открытое хирургическое вмешательство

Проведенный мета-анализ результатов рандомизированных исследований NASCET и ECST (European Carotid Surgery Trial), посвященных вопросам эндоваскулярной хирургии, выявил, что из всех пациентов с симптомным заболеванием сонной артерии, те, у кого стеноз составлял 0-49% (из участвовавших в исследовании NASCET), не получили никакой пользы от проведенной операции. Для КЭ процент АСР инсульта через 5 лет у пациентов со стенозом 50-69% составил 7,8% (КНЛ =13). Максимально положительные результаты были получены у пациентов со стенозом ВСА 70-99%, где показатель АСР для инсульта составлял 15,6% (КНЛ =6) [138].

К ряду клинических/визуализационных факторов риска увеличения частоты позднего инсульта у симптомных пациентов с 50-99% стенозом на фоне консервативного медикаментозного лечения относятся: возрастной фактор (особенно возраст >75 лет), нарастание симптоматики в течение 14 дней, мужской пол, симптомы поражения мозга (в сравнении с симптомами сетчатки), кортикальный (в сравнении с лакунарным) инсульт, увеличение числа сопутствующих заболеваний, неравномерное стенотическое сужение, нарастание степени тяжести стеноза, контралатеральная окклюзия, тандемные внутричерепные стенозы и отсутствие внутричерепных коллатералей [139].

Мета-анализ ECST и NASCET исследований показал, что, если пациентам с выявленным стенозом 50-69% в течение 14 дней проводилась КЭ, АСР возникновения инсульта в течение 5 лет составляла 14,8% (КНЛ =7). Данный показатель снижался до 3,3% если отсрочка проведения КЭ составляла 2-4 нед. (КНЛ = 30) и до 2,5%, если она составляла 4-12 нед. (КНЛ =40). Более позднее проведение КЭ (>12 нед.) не оказывало никакого влияния на риск возникновения инсульта. У пациентов со стенозом 70-99%, которым в течение 14 дней была проведена КЭ, пока-

затель АСР возникновения инсульта в течение 5 лет составил 23,0% (КНЛ =4), снизившись до 15,9%, если отсрочка составляла 2-4 нед. (КНЛ =6) и до 7,9%, если она составляла 4-12 нед. (КНЛ =13). При более позднем выполнении КЭ (>12 нед.), процент АСР снижался в течение 5 лет до 7,4% (КНЛ =14) [117, 139]. Женщины, по-видимому, почти не выигрывали от проведения КЭ, если ее выполняли после 4 нед. [117, 138, 139].

Риск инсульта всегда высок в первые дни после ТИА. Риск развития раннего инсульта у пациентов со стенозом ВСА 50-99% варьировал от 5 до 8% в течение 48 ч после ТИА, до 17% в течение 72 ч, до 8-22% в течение 7 дней и до 11-25% в течение 14 дней [139].

Существует споры о том, можно ли безопасно проводить КЭ в течение первых 48 ч после начала появления симптомов. По данным Шведского регистра (n=2596 выполненных КЭ) среди пациентов, которым КЭ были сделаны в течение первых 48 ч, 11,5% умерли или перенесли инсульт. Хотя плановый риск при проведении данной процедуры составил <5%, причем вне зависимости от сроков ее проведения [140]. И наоборот, национальный аудит Великобритании (n=23235 выполненных КЭ) сообщил, что, когда КЭ проводилось в течение 48 ч, показатель смертности/заболеваемости инсультом был намного ниже, чем в Швеции (3,7%). Соответственно, и плановый риск составил <2% [141]. Аналогично низкий уровень риска смерти/инсульта наблюдался в Германии (3,0%) при выполнении КЭ в течение 48 ч [142]. Данные этих регистров позволяют предполагать, что КЭ можно безопасно выполнять в течение первых 7 дней после возникновения ТИА/малого инсульта. При этом благоприятный прогноз после проведения срочной реваскуляризации возможен не для всех пациентов, так как высок риск геморрагических изменений в области недавнего инфаркта. К категории факторов более высокого риска относятся следующие состояния: острая окклюзия сонной артерии или персистирующе-выраженное неврологическое расстройство, площадь инфаркта в бассейне средней мозговой артерии, превышающая треть, свидетельства перенесенного паренхиматозного кровоизлияния и признаки нарушения сознания.

Мета-анализ пяти рандомизированных исследований показал, что экстренная эндоваскулярная терапия острого ишемического инсульта (механическая тромбэктомия и/или внутриартериальный тромболитизис) дала в 2,22 раза лучшие функциональные результаты по сравнению с результатами рандомизированных исследований эффективности медикаментозного лечения при данной патологии. Эндоваскулярная терапия не ассоциировалась с увеличением риска симптомного внутримозгового кровоизлияния [143]. В РКИ ишемического инсульта в Нидерландах

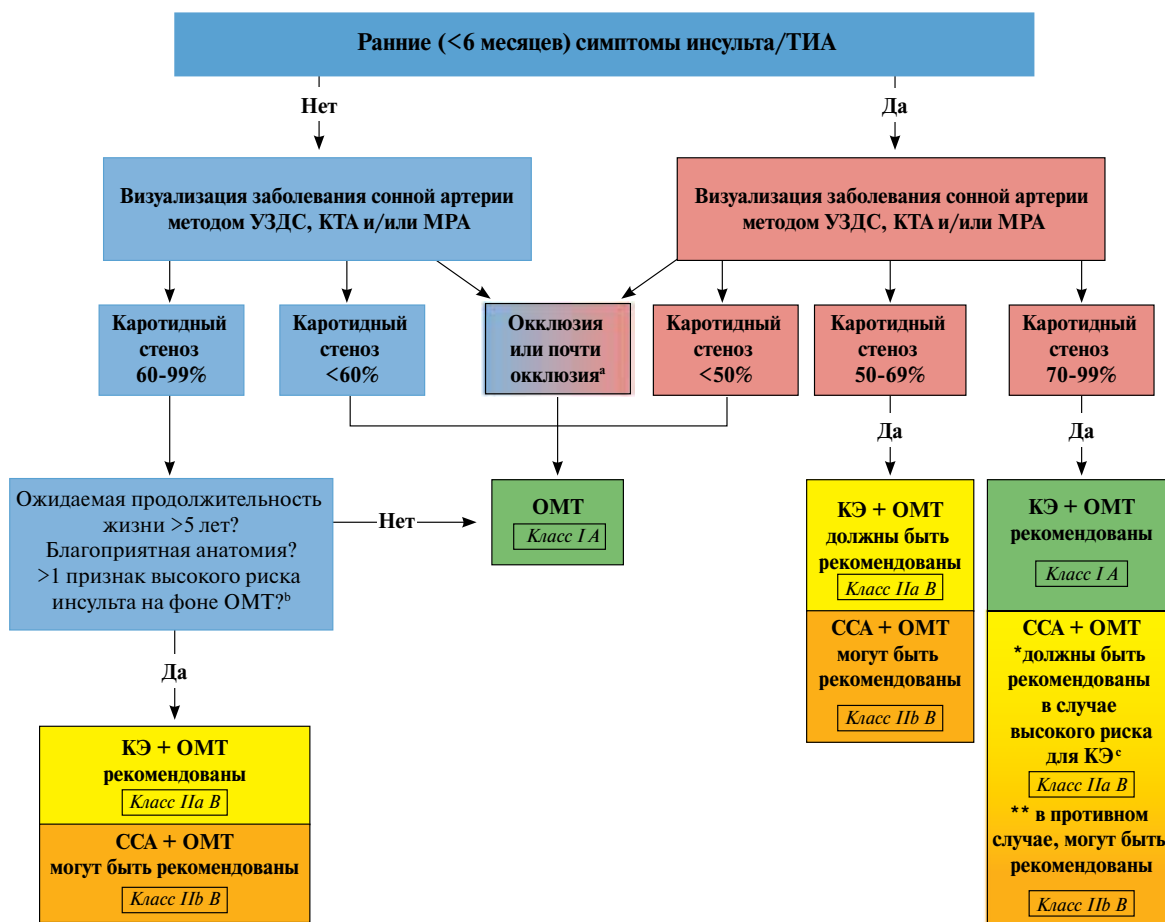


Рис. 4. Ведение пациентов с заболеванием экстракраниальных сегментов сонной артерии.

**Примечание:** <sup>а</sup> — сужение просвета ВСА после установки стента до уровня почти окклюзии, <sup>б</sup> — см. таблицу 4, <sup>с</sup> — возраст >80 лет, клинически значимая сердечная патология, тяжелая легочная болезнь, контралатеральная окклюзия ВСА, контралатеральный рецидивирующий паралич гортанного нерва, радикальное хирургическое вмешательство на шее или лучевая терапия в анамнезе, рецидивирующий стеноз после КЭ.

**Сокращения:** ВСА — внутренняя сонная артерия, КТА — компьютерная томографическая ангиография, КЭ — каротидная эндартерэктомия, МРА — магнитно-резонансная ангиография, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ССА — стентирование сонной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование.

MR CLEAN (MultiCenter Randomized Clinical Trial of Ischemic Stroke in the Netherlands) у 13% пациентов одновременно проводилось ССА, но конкретных данных о его результатах и плановом процедурном риске опубликовано не было [144].

#### 6.1.4.2.2. Эндоваскулярная терапия в сравнении с открытым хирургическим вмешательством

Сравнительный анализ 30-дневных результатов проведенных четырех крупных современных рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению КЭ и ССА, подробно представлен в Web-таблице 7. В целом риск возникновения любого вида инсульта, а также смертность и заболеваемость инсультом были на ~50% выше после проведения ССА, прежде всего потому, что ССА всегда связано с значительно более высоким риском малого инсульта. Согласно результатам исследования CREST, большинство больных после малых периперационных

инсультов к 6 мес. уже восстановились [145, 146], однако, как было показано далее, любой тип периперационного инсульта был связан с ухудшением длительной выживаемости в 3 раза [146], аналогично таковой, отмеченной для 4 лет наблюдения пациентов с периперационным ИМ [100].

В мета-анализе 13 РКИ (80% из них было с симптомной формой заболевания) проведение ССА было связано с повышенным риском возникновения любого вида инсульта, но наблюдалось при этом снижение риска периперационного ИМ и риска повреждения черепно-мозговых нервов [147]. В Кокрановском обзоре (16 РКИ, 7572 пациента), проведение ССА было ассоциировано с более высокой смертностью, связанной с проведением данной процедуры и риском развития инсульта, особенно у пациентов старше 70 лет, но со значительно меньшими рисками для ИМ, повреждения черепно-мозговых нервов и возникновения гематом [148].



В мета-анализе исследований у пациентов, которым КЭ была сделана в течение 7 дней после появления первых симптомов, риск возникновения инсульта и летального исхода составил 2,8%, тогда как после ССА — 9,4%. Пациенты, которым КЭ была сделана через 8-14 дней после появления симптомов, имели риск возникновения инсульта и летального исхода 3,4, а после проведения ССА — 8,6% [149]. В исследовании CREST выполнение ССА в течение 14 дней после появления симптомов давало с риск инсульта и смертельного исхода в 5,6%, а после проведения КЭ — 2,6%. У пациентов с симптомными проявлениями, которым проводилось вмешательство в течение 15-60 дней, ССА дало риск возникновения инсульта и смерти в 6,1%, а после КЭ — 2,3% [150].

Мета-анализ [151] 30-дневных результатов эффективности проведения ССА и КЭ пациентам с симптомными проявлениями с целью выявления риска инсульта и смертности, в исследованиях рандомизированных CREST, EVA-3S (Endarterectomy vs Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis), SPACE и ICSS (International Carotid Stenting Study) (Web-таблица 8), сообщили о значительно более высоких показателях периперационного инсульта у пациентов >70 лет, которым проводилось ССА. Напротив, связи возраста с эффективностью КЭ не выявлено. Увеличение риска периперационного инсульта у пожилых пациентов со ССА может быть связано с увеличением степени склеротического поражения дуги аорты. Долгосрочные результаты, полученные в период свыше 30-дней после проведения ССА почти идентичны таковым после проведения КЭ [152, 153]. Таким образом, прогнозируемый риск 30-дневных осложнений будет в значительной степени определять, предпочтительнее ли проведение КЭ или ССА у отдельных пациентов. Важно отметить, что в недавнем обзоре, 72% регистров показали, что 30-дневный показатель смертности/инсульта после ССА превысил рекомендуемый порог риска в 6% у пациентов с симптомным стенозом ВСА [132]. Алгоритм лечения пациентов с ТИА/малым инсультом на фоне каротидного атеросклероза представлен на рисунке 4.

#### Рекомендации по проведению реваскуляризации пациентам с симптомным течением заболевания сонных артерий\*

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
КЭ рекомендуется пациентам с симптомным 70-99% каротидным стенозом при условии зарегистрированных показателей риска периперационного инсульта/смерти <6% [138, 147].	I	A
КЭ должна рассматриваться в случае симптомного 50-69% каротидного стеноза при условии зарегистрированных показателей риска периперационного инсульта/смерти <6% [138, 147].	Ila	A

ССА рассматривается для случаев недавно выявленных симптомов 50-99% каротидного стеноза при наличии либо сопутствующей патологии, либо неблагоприятных анатомических факторов высокого риска для проведения КЭ. Зарегистрированные показатели риска периперационного инсульта/смерти должны быть <6% [135, 145, 152].	Ila	B
Когда реваскуляризация назначается пациентам со средним хирургическим риском и симптомным течением заболевания сонной артерии, ССА можно рассматривать как альтернативу хирургическому вмешательству, при условии зарегистрированных показателей риска периперационного инсульта/смерти <6% [152, 153].	Ilb	B
При наличии показаний рекомендуется провести реваскуляризацию симптомного 50-99% стеноза сонной артерии как можно скорее, предпочтительнее в течение 14 дней после появления симптомов [138, 154, 155].	I	A
Реваскуляризация не рекомендуется пациентам со стенозом сонной артерии <50% [138].	III	A

**Примечания:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности; \* — инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 6 мес.

**Сокращения:** КЭ — каротидная энтертерэктомия, ССА — стентирование сонной артерии.

## 6.2. Заболевания позвоночных артерий

### 6.2.1. Определение и история вопроса

До 20% ишемических цереброваскулярных событий, связанных с кровообращением в затылочной области, относятся к заболеваниям позвоночной артерии [156]. Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 6.2.1.

### 6.2.2. Визуализация

КТА/МРА имеют более высокую чувствительность (94%) и специфичность (95%), чем УЗДС (чувствительность 70%) [157]. МРА дает гипердиагностику стенозов устья позвоночной артерии [158], КТА, напротив, недооценивает степень и распространенность стенозов устья позвоночной артерии. Несмотря на эти ограничения, ЦСА редко применяется для диагностических целей. Однако она может потребоваться пациентам с симптомным заболеванием позвоночной артерии, которые потенциально являются кандидатами на реваскуляризацию. Таким пациентам с уже установленным диагнозом стеноза позвоночной артерии разумно использовать ЦСА для оценки прогрессирования стеноза и наблюдения после проведения им реваскуляризации.

### 6.2.3. Ведение пациентов с заболеванием позвоночных артерий

Несмотря на отсутствие клинических результатов оценки лекарственной терапии у пациентов с заболеванием позвоночной артерии, прием аспирина (или клопидогреля в случае непереносимости аспирина) и статинов рекомендуется независимо от симптомов

(Главы 4 и 5). Большинству пациентов с бессимптомным заболеванием позвоночной артерии не требуется реваскуляризации.

Вопрос о реваскуляризации может быть рассмотрен для пациентов с резистентными ишемическими проявлениями, несмотря на проводимую им АТТ. Хирургические операции на экстракраниальных сегментах позвоночной артерии (с транспозицией к ССА, транс-подключичной позвоночной эндалтерэктомии, дистального венозного шунтирования) могут иметь низкий риск развития инсульта/смерти в случае их выполнения опытными и квалифицированными специалистами [159, 160]. Однако в центрах с ограниченным опытом сложных реконструкций на позвоночных артериях хирургические операции были в основном заменены на эндоваскулярные вмешательства. Один из систематических обзоров проанализировал 993 пациента, которые были в основном симптомными, у 72% из которых были стенозы устья позвоночной артерии, имплантация стента у 980 из них была успешной в 99,3% случаев и 30-дневная заболеваемость инсультом составила 1,1%. В течение 24 мес. у 1,1% из них развился инсульт в вертебробазилярной системе. Показатели рестеноза в течение 24 мес. составляли 11% у пациентов со СЛП, и у 30% больных с ГМС [161].

В рандомизированном исследовании VAST (Vertebral Artery Stenting Trial), посвященном стентированию позвоночной артерии [162], 115 пациентов с вертебробазилярными симптомами в течение предыдущих 30 дней и экстра- или интра-краниальным стенозом позвоночной артерии >50% получали стентирование и ОМТ (n=57) или только ОМТ (n=58). В течение 30 дней вертебробазилярный инсульт или смерть произошли у 5% пациентов группы стентирования и у 2% находившихся на ОМТ. Через 3 года у 12% пациентов из тех, кому было проведено стентирование, наблюдался рецидивирующий вертебробазилярный инсульт, а в группе пациентов, получавших только ОМТ, этот показатель составил 7%. Таким образом, эндоваскулярное вмешательство при симптомных стенозах позвоночной артерии показано только в случае отсутствия положительной динамики на фоне ОМТ.

#### Рекомендации по ведению пациентов со стенозом позвоночной артерии

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с симптомными стенозами экстракраниальных сегментов позвоночной артерии реваскуляризация может рассматриваться при поражениях ≥50% у пациентов с рецидивирующими ишемическими проявлениями, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию [159, 160, 162].	IIb	B
Вне зависимости от степени тяжести заболевания, при бессимптомном стенозе позвоночной артерии реваскуляризация не показана.	III	C

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

## 7. Заболевания артерий верхних конечностей

### Ключевые понятия

- Атеросклеротическое поражение артерий верхней конечности проявляется в основном на уровне брахиоцефального ствола и подключичной и подмышечной артерий.
- При наличии клинических признаков, диагностическая визуализация осуществляется с помощью УЗДС, КТА или МРА.
- Для большинства пациентов с бессимптомной формой течения заболевания возможны альтернативные виды лечения.
- Реваскуляризация может быть предложена в случае наличия выраженной, либо угрожающей инвалидизации пациента симптоматики, двустороннего стеноза или стеноза с двусторонней артериовенозной фистулой для диализа. Кроме того, она рекомендуется для пациентов, планируемых на аортокоронарное шунтирование (АКШ), либо пациентам с признаками ишемии миокарда после АКШ с двусторонним использованием внутренней грудной артерии.
- При наличии показаний для проведения реваскуляризации в качестве альтернативных методик могут быть выбраны как эндоваскулярные, так и хирургические варианты, в соответствии с характером поражения и степенью риска для данного пациента.

Общие данные, история вопроса и клиническое обследование представлены в Web-приложениях 7.1, 7.2 и 7.3 и в таблице 9.

### 7.4. Диагностические методы

#### 7.4.1. Ультразвуковое дуплексное сканирование

Доплеровское исследование подключичных артерий позволяет обнаруживать высокоскоростные потоки, указывающие на стеноз >50%. Из-за проксимальной локализации подключичных поражений иногда сложно отличить выраженный стеноз устья артерии от полной окклюзии. Монофазный постстенотический поток и альтернирующий поток в ипсилатеральной позвоночной артерии определяются в случае стеноза >70% проксимального сегмента подключичной артерии. В случае подозрения на синдром подключичного обкрадывания (“стил-синдром”), проведение пробы с гиперемией выявляет реверсивный поток с двух сторон в экстракраниальном сегменте позвоночной артерии. Выраженный стеноз или окклюзия брахиоцефального ствола определяют уменьшение скорости потока в ипсилатеральной подключичной артерии и общей сонной артерии (ОСА). Патологические или сомнительные результаты проведенного дуплексного ультразвукового исследования должны быть верифицированы методами анатомической визуализации (КТА или МРА).

#### 7.4.2. КТА

КТА является превосходным инструментом для визуализации супра-аортальных поражений. Она также дает возможность получения дополнительной информации, не относящейся к сосудистому руслу, например, в случае дифференциального диагноза с синдромом верхней апертуры грудной клетки.

#### 7.4.3. МРА

МРА дает как функциональную, так и морфологическую оценку, позволяющую различать антеградную от ретроградной перфузии и определять степень тяжести стеноза.

#### 7.4.4. ЦСА

Несмотря на то, что ЦСА считается “золотым стандартом”, она все чаще заменяется другими методами визуализации. Область применения — в сочетании с эндоваскулярной терапией.

#### 7.4.5. Позитронно-эмиссионная томография

Позитронно-эмиссионная томография полезна для диагностики артериитов (болезнь Такаясу, гигантоклеточный артериит), но не для оценки атеросклеротических поражений в клинической практике.

### 7.5. Лечение

Контроль факторов риска и ОМТ рекомендуются всем пациентам с симптомным заболеванием артерий верхних конечностей (ЗАВК) в целях снижения риска ССО [163]. Реваскуляризация показана пациентам с симптомами ТИА/инсульта, синдромом подключично-коронарного обкрадывания, дисфункцией ипсилатерального доступа для проведения гемодиализа или ухудшением качества жизни (КЖ). Реваскуляризацию следует рассматривать у пациентов с бессимптомной формой течения заболевания в случае, если они готовы на плановое АКШ с использованием внутренней грудной артерии, при наличии у них двусторонней фистулы для гемодиализа, а также пациентам с выраженным двусторонним подключичным стенозом/окклюзией для поддержания адекватного артериального давления. Для проведения реваскуляризации возможны как эндоваскулярные, так и хирургические методы. Исследования, сравнивающие эндоваскулярные и открытые хирургические вмешательства, не проводились. Риск серьезных осложнений, включая вертебробазилярный инсульт, в обоих случаях является довольно низким. Риск послеоперационного инсульта составляет 2,6% для эндоваскулярной терапии [164] и 0,9-2,4% для открытого оперативного вмешательства [164-166].

#### 7.5.1. Эндоваскулярное лечение

Чрескожная ангиопластика в случае стеноза подключичной артерии часто используется при стентировании. Убедительных доказательств того, что стентирование является более эффективным методом реваскуляризации, чем баллонная ангиопластика, нет [167]. Систематический обзор (544 пациента), резюмировавший результаты сравнительного анализа эффективности обеих методик, выявил превосходство стентирования над ангиопластикой только в случае с более высокой степенью проходимости сосуда через 1 год и, как следствие, отсутствием нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы [168]. Технический успех эндоваскулярного лечения составляет 100% при коррекции стеноза и 80-95% — окклюзий. Аналогичные результаты были получены при эндоваскулярном лечении брахиоцефального ствола [169]. При выраженном кальцинозе устья артерии, помимо более простой установки, баллон-расширяющие стенты дают большую центробежную силу, чем нитиновые стенты. Среднесрочная проходимость  $\geq 24$  мес. после подключичной эндоваскулярной терапии составляет 70-85% [170].

#### 7.5.2. Открытое оперативное вмешательство

Эндоваскулярное вмешательство часто является стратегией по умолчанию. У отдельных пациентов с низким оперативным риском, с окклюзией подключичной артерии или после неудачного эндоваскулярного вмешательства, операция транспозиции подключичной артерии в ОСА (сонно-подключичное перекрестное шунтирование) безопасна и имеет хорошие отдаленные результаты (5-летняя проходимость 96%) [166]. Каротидно-подключичное шунтирование сосудистым протезом показало положительные отдаленные результаты за счет низкой смертности и сосудистых осложнений, особенно у пациентов с выраженным поражением или повторной окклюзией после стентирования (5-летняя сосудистая проходимость 97%) [171]. Другими вариантами являются некоторые виды экстраоракального шунтирования (подмышечно-подмышечное, каротидно-подмышечное или каротидно-каротидное) [172, 173]. Трансторакальный доступ является методом выбора для пациентов с мультифокальным сосудистым поражением, включая поражение дуги аорты и нескольких супраортальных сосудов [165].

#### 7.5.3. Медикаментозная терапия

Для пациентов с симптомным течением заболевания и противопоказаниями к эндоваскулярной терапии или открытой хирургии, можно рассматривать в качестве альтернативы инфузию простаноидов или грудную симпатэктомию [174].

### Рекомендации по ведению пациентов со стенозом подключичной артерии

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Проведение реваскуляризации должно рассматриваться при наличии симптомов стеноза/окклюзии подключичной артерии.	Ila	C
При наличии симптомов стеноза/окклюзии подключичной артерии в качестве методов лечения рассматриваются оба вида реваскуляризации (стентирование либо хирургическое вмешательство). Выбор зависит от характера поражения и уровня риска для данного пациента.	Ila	C
При бессимптомном течении стеноза подключичной артерии, проведение реваскуляризации:		
• следует рассмотреть в случае проксимального стеноза при проведении маммакоронарного шунтирования с использованием внутренней ипсилатеральной грудной артерии.	Ila	C
• следует рассмотреть в случае проксимального стеноза у пациентов с маммакоронарным шунтированием (с использованием ипсилатеральной внутренней грудной артерии) в анамнезе и признаками ишемии миокарда.	Ila	C
• следует рассмотреть в случае подключичного стеноза и наличия у пациента ипсилатеральной артериовенозной фистулы для диализа.	Ila	C
• может быть рассмотрено в случае билатерального стеноза с целью более точного мониторингирования артериального давления.	IIb	C

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

## 8. Заболевания мезентериальных артерий

### Ключевые понятия

- Заболевание мезентериальной артерии, острое либо хроническое, относится к категории редко диагностируемых и смертельно опасных.
- Предварительный диагноз подтверждается визуализационными методами.
- Во многих случаях эндоваскулярная хирургия предпочтительнее для ослабленных пациентов.
- При хроническом заболевании мезентериальной артерии открытое хирургическое вмешательство имеет стойкий эффект для больных с ожидаемой длительной продолжительности жизни.
- При острой эмболической окклюзии открытая и эндоваскулярная хирургия, имеют одинаковый успех.

Этот раздел посвящен острой и хронической окклюзии мезентериальных артерий. Хроническое заболевание мезентериальной артерии включает как ее атеросклеротическое, так и неатеросклеротическое поражение. Дополнительную информацию см. в недавно опубликованных Рекомендациях ЕОСХ [175].

### 8.1. Острая мезентериальная ишемия

#### 8.1.1. Диагностика

Острая тромбоэмболическая окклюзия затрагивает главным образом верхнюю мезентериальную

артерию (ВМА). Из-за обширных коллатералей в мезентериальном кровообращении, черевном стволе или нижней мезентериальной артерии, окклюзия в этой области редко приводит к инфаркту кишечника. В большинстве исследований было показано, что острая мезентериальная ишемия чаще связана с эмболией, чем с тромботической окклюзией. Последствия очень зависят от временного фактора и от своевременной клинической диагностики. Почти в 80% случаев острая эмболическая окклюзия ВМА связана со следующей клинической триадой: (1) острая боль в животе с минимальными результатами при клиническом обследовании, (2) признаки опустошения кишечника — частые рвота и диарея и (3) наличие источника эмбола (например, ФП). Эмболизация часто носит мультифокальный характер, что облегчает постановку диагноза.

Острая тромботическая окклюзия ВМА чаще всего является результатом проксимального стеноза устья артерии или его окклюзии, в присутствии или без общих факторов кровообращения, таких как обезвоживание, низкий сердечный выброс или гиперкоагуляция. Пациенты часто имеют предшествующие симптомы хронической мезентериальной ишемии (ХМИ), другие атеросклеротические проявления и курение в анамнезе.

Хотя анализ на D-димер является очень чувствительным, у него отсутствует специфичность. Других надежных маркеров плазмы при острой мезентериальной ишемии нет [176–178]. В мета-анализе общая чувствительность к D-димеру составляла 96%, специфичность 40% [179]. Лактат активно метаболизируется печенью, что объясняет, почему он не является ранним признаком заболевания. Уровень лактата повышается только после того, как развилась гангрена кишечника [179].

Обзорная абдоминальная рентгенография не является специфическим методом диагностики. Отсутствие диагностических признаков заболевания на рентгенограмме не исключает этот диагноз. КТА с высоким разрешением является оптимальным методом своевременной диагностики острой мезентериальной ишемии. Его следует выполнять в артериальной и венозной фазах с толщиной томографических срезов 1 мм. Точность КТА для диагностики острой окклюзии ВМА превосходна. В мета-анализе суммарная оценочная чувствительность составляла 94%, а специфичность — 95%. Прицельная диагностика окклюзии мезентериальных артерий при проведении рентгенологического обследования также повышает его точность [180]. Повышенный уровень креатинина характерен, однако, не должен исключать проведение КТА в случае клинических подозрений. КТ-исследование кишечника в венозной фазе может выявить утолщение стенок, дилатацию, кишечный пневматоз, наличие газов внутри портальной венозной системы,



мезентериальный отек или асцит. Ультразвуковая или инвазивная ангиография при диагностике острой мезентериальной ишемии неинформативны. МРА бывает редко доступна вне рабочего времени, поэтому ее диагностическая точность в этой ситуации не была исследована.

### 8.1.2. Лечение

Большинство пациентов с острой окклюзией ВМА нуждаются в незамедлительной реваскуляризации по жизненным показаниям. Приблизительно 20–30% из них могут выжить только после резекции кишечника, особенно в случае дистальной эмболии [181]. В других ситуациях следует проводить реваскуляризацию. Что следует проводить в первую очередь — реваскуляризацию или осмотр кишечника (с возможной резекцией), остается спорным. Если нет серьезного перитонита и септического шока, то сначала, по некоторым данным, следует провести реваскуляризацию [175].

Спорным является и вопрос о том, следует ли начинать лечение окклюзии ВМА с открытого хирургического вмешательства или эндоваскулярной терапии [182–185]. Альтернативой является комбинированное вмешательство с ретроградным оперативным мезентериальным стентированием, где ВМА пунктируется в открытой брюшной полости, а затем проводится стентирование [186]. В отсутствии каких-либо результатов проведенных рандомизированных исследований, доказательства основываются на данных регистров [182, 184, 187, 188]. В случае эмболической окклюзии как открытая хирургическая, так и эндоваскулярная реваскуляризации дают одинаково хорошие результаты, тогда как при тромботической окклюзии эндоваскулярная терапия связана с более низкой смертностью и частотой резекции кишечника. Соблюдение принципов контролируемых хирургических вмешательств очень важно [189] для лечения этой группы пациентов. Данная концепция фокусируется на спасении жизни путем восстановления нормальной физиологии в максимально короткие сроки, что позволяет избежать ненужной отсрочки по причине проведения дополнительных процедур [189]. Хотя лапаротомия и не является обязательной процедурой после проведения эндоваскулярной терапии у пациентов с острой ишемией кишечника, однако часто возникает необходимость в ревизии кишечника. В этой связи, повторная лапаротомия с ревизией показана и после проведения открытой хирургической реваскуляризации [184, 190]. Кроме того, имеются данные о хороших результатах внутриартериального катетерного тромболизиса ВМА. Осложнения в виде тяжелых кровотечений при этом были редки, за исключением случаев мукозной гангрены кишечника [191].

### Рекомендации по ведению пациентов с острой мезентериальной ишемией

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Диагностика</b>		
Пациентам с подозрением на острую мезентериальную ишемию рекомендуется экстренное проведение КТА [179].	I	C
У пациентов с подозрением на острую мезентериальную ишемию анализ на D-димер следует рассматривать для исключения диагноза [177–179].	Ila	B
<b>Лечение</b>		
У пациентов с острой тромботической окклюзией верхней брыжеечной артерии эндоваскулярная терапия должна рассматриваться как терапия первой линии при решении вопроса о реваскуляризации [182, 184, 187, 188].	Ila	B
У пациентов с острой эмболической окклюзией верхней брыжеечной артерии при выборе методов лечения следует рассматривать как эндоваскулярную терапию, так и открытое хирургическое вмешательство [182, 184, 187, 188].	Ila	B

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращение: КТА — компьютерная томографическая ангиография.

## 8.2. Хроническое заболевание мезентериальных артерий

Хроническая болезнь мезентериальной артерии включает стеноз или хроническую окклюзию чревного ствола или мезентериальных артерий. Ее распространенность увеличивается с возрастом, особенно при наличии других атеросклеротических заболеваний и аневризмы брюшной аорты (АБА). У пациентов с АБА и ЗАНК, выраженный стеноз (в основном бессимптомный) по меньшей мере, одной из трех артерий был обнаружен в 40% и 27% случаев, соответственно [192].

### 8.2.1. Диагностика

#### 8.2.1.1. Клиническое обследование

Классическими симптомами ХМИ являются постпрандиальная боль в животе, потеря веса, диарея или запор. Чтобы избежать боли, пациент не принимает пищу, хотя аппетит остается в норме (в отличие от пациентов со злокачественными новообразованиями). Как и при острой мезентериальной ишемии, раннее клиническое подозрение является ключом к своевременной диагностике и может спасти жизнь. При аускультации живота можно выявить шум. Неспецифические лабораторные данные включают анемию, лейкопению, нарушение водно-электролитного баланса и вторичную гипоальбуминемию как следствие неполноценного питания.

#### 8.2.1.2. Визуализация

УЗДС часто является методом визуализации первого выбора. Это исследование требует серьезных

профессиональных навыков и должно проводиться в специализированных центрах. Предложенные диагностические критерии не являются бесспорными [193, 194]. В случае принятия решения о лечении ХМИ, требуется предварительное проведение анатомического картирования поражений, в основном с использованием КТА. Исследования, посвященные сравнительному анализу диагностической эффективности КТА и МРА или ЦСА, не проводились. Хотя, например, ЦСА предоставляет некоторые преимущества при картировании потока и дает возможность измерения постстенотического давления.

#### 8.2.1.3. Функциональная оценка

См. Web-приложение 8.2.1.3.

#### 8.2.2. Лечение

Специальных указаний относительно профилактической реваскуляризации у пациентов с бессимптомной формой течения заболевания нет. В случае симптомной ХМИ реваскуляризацию рекомендуется проводить незамедлительно с целью улучшения нутритивного статуса пациента. Отсроченная реваскуляризация может привести к клиническому ухудшению, инфаркту кишечника и сепсису от осложнений, связанных с наличием катетера [195]. Количество случаев мезентериальной реваскуляризации за последнее десятилетие увеличилось в 10 раз в результате повышения качества клинко-диагностической визуализации и использования эндоваскулярной терапии в качестве менее инвазивного метода лечения [188]. В большинстве медицинских центров ангиопластика и стентирование заняли первое место, оставив открытую хирургию для пациентов с неудавшейся эндоваскулярной терапией. В США выявили более низкую смертность после проведения эндоваскулярной терапии (ОШ 0,20 (95% ДИ 0,17-0,24)) [188, 196]. Открытый мезентериальный шунт, тем не менее, обеспечивает лучшую проходимость, более низкие показатели риска повторного вмешательства и защиту от возобновления симптомов заболевания [188, 197]. В отсутствие РКИ не представляется возможным вынести рекомендации относительно преимущества открытой хирургии или эндоваскулярной терапии в качестве терапии первой линии. Обе альтернативы должны обсуждаться в каждом конкретном случае многопрофильной группой специалистов.

Другим спорным вопросом является вопрос о том, сколько артерий одновременно (верхнюю брыжеечную артерию и/или чревный ствол) можно рассматривать для проведения лечения. Два ретроспективных исследования показали незначительную тенденцию к снижению частоты рецидивов при одновременном стентировании двух сосудов [198, 199]. Было и другое исследование, в котором сообщалось о сходных пока-

зателях рецидивов в течение 2-х лет после проведения лечения [200]. Следует отметить, что баллонная ангиопластика была заменена первичным стентированием в большинстве медицинских центров. Что касается выбора между ГМС или СЛП для лечения стеноза ВМА, то, по результатам одного проведенного нерандомизированного исследования, у 225 пациентов [201] использование стентов с покрытием дало более низкие показатели рестенозирования и возвращения симптомов заболевания, а также уменьшение числа случаев повторного вмешательства (10% против 50%).

Несмотря на все возрастающую популярность эндоваскулярной терапии, открытое хирургическое лечение по-прежнему рекомендуется в следующих ситуациях: после неудачной эндоваскулярной терапии без возможности ее повторного проведения; в случае протяженной окклюзии, кальциноза или других технических затруднений для проведения эндоваскулярного вмешательства; у молодых пациентов с неатеросклеротическими поражениями вследствие васкулитов или мидоортального синдрома. В литературе описано несколько различных хирургических техник без обоснования их преимуществ для коррекции данных проблем.

#### 8.3. Вторичная профилактика

Диагноз “острая окклюзия мезентериальной артерии предполагает пожизненное лечение, включая изменение образа жизни и ОМТ атеросклероза (Глава 4). При наличии эмболической окклюзии следует обратить внимание на источник эмбола и/или проводить пожизненную антикоагулянтную терапию [202]. После лечения ХМИ показано проведение АТТ [1]. Потенциальное преимущество ДАТТ не доказано.

#### Рекомендации по ведению пациентов с хроническим заболеванием мезентериальной артерии

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Диагностика</b>		
Пациентам с подозрением на ХМИ в первую очередь рекомендуется проведение УЗДС [193, 194].	I	C
У пациентов с подозрением на ХМИ, окклюзия одной брыжеечной артерии является маловероятной причиной для данной формы заболевания, поэтому требуется провести тщательный диагностический поиск для исключения других альтернативных причин [192, 203].	Ila	C
<b>Лечение</b>		
Пациентам с симптомной мультифокальной ХМИ рекомендуется проведение реваскуляризации [192, 195].	I	C
Пациентам с симптомной мультифокальной ХМИ реваскуляризацию рекомендуется проводить незамедлительно с целью улучшения нутритивного статуса пациента [192, 195].	III	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ХМИ — хроническая мезентериальная ишемия, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование.

## 9. Заболевание почечных артерий

### Ключевые понятия

- Атеросклеротическое заболевание почечной артерии (ЗПочА) является наиболее распространенной причиной “реноваскулярной гипертензии”.
- Больным с подозрением на ЗПочА для установления данного диагноза рекомендуется в первую очередь проведение УЗДС, а затем МРА и/или КТА.
- Реваскуляризация почек обычно не улучшает ни показатели артериального давления, ни другие признаки нарушений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ЗПочА.
- За некоторым исключением, медицинская терапия антигипертензивными средствами, антиагрегантными препаратами и статинами остается первоосновой лечения пациентов с ЗПочА.

### 9.1. Введение

Диагноз “заболевание почечной артерии” обычно рассматривается при стенозе почечной артерии (СПА)  $\geq 60\%$ , но при этом рекомендуется дополнительная функциональная оценка гемодинамических показателей. Распространенность ЗПочА увеличивается с возрастом и, в основном, обусловлена развитием атеросклероза. Заболевание связано с такими факторами как мужской пол, гипертония, курение, сахарный диабет, ХЗП, аортоподвздошная окклюзия и КБС [204]. Оно может присутствовать у 5-10% населения, причем в большей степени среди групп высокого риска [205]. Приблизительно 20% имеют двустороннюю форму заболевания, или поражение единственной функционирующей почки. Менее частыми причинами ЗПочА являются фиброзно-мышечная дисплазия (ФМД) [206] и артериит. ФМД чаще является причиной ЗПочА у молодых пациентов с артериальной гипертензией (особенно у женщин).

### 9.2. Клиническая картина

Клинические признаки включают резистентную гипертензию, почечную недостаточность неясной этиологии и, в редких случаях, внезапный отек легких (табл. 5). ЗПочА провоцирует развитие гипертензии и последующих ССО, и в то же время атеросклероз сам по себе может стать причиной ЗПочА. Потеря фильтрационной способности в ишемической почке могут быть вызваны либо гипоперфузией, либо рецидивирующей микроэмболией. Почечная гипоперфузия вызывает вторичное повышение АД в связи с активацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что может быть важно в связи с риском возникновения ССО [207]. При одностороннем СПА, в контралатеральной почке повышается экскреция натрия, в связи с чем нет задержки натрия и перегрузки объемом. У пациентов с тяжелым двусторонним СПА или

односторонним СПА в одной функционирующей почке может развиваться почечная недостаточность и внезапный отек легких [208].

### 9.3. Анамнез

См. Web-приложение 9.3

### 9.4. Диагностическая стратегия

Пациенты с клиническим подозрением на СПА (табл. 5) должны пройти этапы диагностического поиска, такие как физикальное обследование, обследование с целью исключения других потенциальных причин вторичной гипертензии и амбулаторное (или домашнее) измерение АД.

УЗДС является приоритетным методом визуализации для скрининга значимого ( $\geq 60\%$ ) стеноза [205, 207, 209, 210], хотя он может и переоценить степень стеноза. Его можно повторить в динамике для оценки прогрессирования стеноза и его гемодинамических последствий (например, скорости потока и сосудистого сопротивления). Пиковая систолическая скорость в основной почечной артерии показывает лучшую чувствительность (85%) и специфичность (92%) для выявления ангиографически значимых стенозов [211]. Таким образом, для подтверждения диагноза следует использовать критерии, отличные от пиковой систолической скорости [210, 211]. Почечный индекс резистентности может помочь выявить более выраженный СПА и дать дополнительную информацию о реакции пациента на вмешательство [207, 210]. Дополнительная информация о почечном индексе резистентности доступна в Web-приложении 9.4. Проведение УЗДС почек требует определенного опыта и может быть затруднено у пациентов с избыточным

Таблица 5

#### Клинические ситуации, вызывающие подозрение на поражение почечной артерии

Развитие гипертензии в возрасте до 30-ти лет
Развитие гипертензии в возрасте старше 55 лет, когда они связаны с хронической почечной или сердечной недостаточностью
Гипертензия и абдоминальный шум
Внезапное и стойкое ухудшение течения ранее контролируемой артериальной гипертензии
Резистентная гипертензия (т. е. другая вторичная гипертензия маловероятна и цель не достигается, несмотря на четыре класса лекарств, включая диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов в соответствующих дозах)
Гипертонический криз (т. е. острая почечная недостаточность, острая сердечная недостаточность, гипертоническая энцефалопатия или ретинопатия 3-4 степени)
Вновь возникшая азотемия или ухудшение функции почек после лечения блокаторами РААС
Атрофия почек неясной этиологии, или их несоответствие в размерах, или почечная недостаточность неясной этиологии
Острый отек легких

Сокращение: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

весом. Другими ограничениями являются неспособность визуализировать всю почечную артерию целиком, и, таким образом, риск пропустить максимальный пик систолической скорости. Добавочные почечные артерии также могут не визуализироваться.

Мультidetекторная КТА и МРА (с гадолинием или без) проявляют одинаково высокую чувствительность (64-100% и 94-97%) и специфичность (92-98% и 85-93%) при выявлении выраженного стеноза почечной артерии [212, 213]. КТА обеспечивает более высокое разрешение, хотя при ее проведении имеются и ограничения. МРА с использованием гадолиния дает отличную характеристику почечных артерий, окружающих сосудов, почечной паренхимы и даже экскреторной функции почек. Она, однако, имеет тенденцию переоценивать тяжесть стеноза. Ее результаты менее информативны из-за артефактов у пациентов со стентами в почечной артерии. ЦСА остается золотым стандартом для диагностики СПА [209, 212]. Поскольку корреляция между ангиографически видимым стенозом и гемодинамическим ударом является слабой, основным преимуществом ЦСА является возможность измерения градиента давления вдоль всего поражения, что особенно важно при умеренном стенозе. Градиент систолического давления  $>20$  мм рт.ст. или отношение давления покоя дистальнее стеноза  $<0,90$ , считается подтверждением значительного стеноза у пациентов с симптомными проявлениями [214]. Фракционный резерв кровотока почечной артерии, измеренный при максимальной гиперемии, вызванной папаверином, допамином или ацетилхолином, является альтернативным методом оценки тяжести стеноза, позволяющим спрогнозировать клинический ответ на вмешательство [207]. Учитывая потенциальный риск, связанный с инвазивными процедурами, ангиография, как правило, ограничивается визуализацией и количественной оценкой стеноза перед их проведением. Она также показана, когда клиническое подозрение велико, а результаты неинвазивных исследований неубедительны [205, 212]. Сцинтиграфия почек, измерение ренина плазмы до и после использования иАПФ и измерение венозного ренина больше не рассматриваются как методы диагностики атеросклеротического ЗПочА [204, 205].

#### Рекомендации по диагностической стратегии ведения пациентов с подозрением на ЗПочА

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
УЗДС (в первую очередь), КТА <sup>c</sup> и МРА <sup>d</sup> рекомендуются в качестве методов диагностической визуализации для установления диагноза ЗПочА [204, 212].	I	B
ЦСА может использоваться для подтверждения диагноза ЗПочА при высоком клиническом подозрении и неубедительных результатах неинвазивных методов исследования [212, 215].	IIb	C

Сцинтиграфия почек, измерение ренина плазмы до и после использования иАПФ и измерение венозного ренина не рекомендуются в качестве скрининговых методов диагностики атеросклеротического ЗПочА [204].

III	C
-----	---

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — если СКФ  $\geq 60$  мл/мин, <sup>d</sup> — если СКФ  $\geq 30$  мл/мин.

**Сокращения:** иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЗПочА — заболевание почечной артерии, КТА — компьютерная томографическая ангиография, МРА — магнитно-резонансная ангиография, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ЦСА — цифровая субтракционная ангиография.

## 9.5. Прогноз

Показатель ожидаемой продолжительности жизни для пациентов с ЗПочА довольно низкий. Как правило, такие пациенты не “доживают” до терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН), поскольку они, в основном, умирают от острых ССО [205, 216]. Пациенты, которые прогрессируют до конечной стадии ХПН, имеют еще более высокие показатели смертности [217].

## 9.6. Лечение

### 9.6.1. Медикаментозная терапия

Оценка рисков, управление образом жизни и медицинское лечение должны соответствовать действующим Рекомендациям ЕОК [25, 41, 218]. Большинство антигипертензивных препаратов (иАПФ, БРА, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики) эффективны для лечения гипертензии и могут привести к замедлению прогрессирования заболевания [219, 220]. Большинство пациентов с выраженным СПА хорошо переносят иАПФ или БРА. В проведенных крупных обсервационных исследованиях иАПФ и БРА положительно влияли на снижение смертности и заболеваемости у пациентов с ЗПочА [220-222]. Однако эти препараты могут снизить фильтрационное давление в капиллярах клубочков и, таким образом, вызвать транзиторное снижение скорости клубочковой фильтрации и повысить уровень креатинина в сыворотке, что оправдывает осторожность и необходимость в дальнейшем наблюдении при их применении. Эти препараты могут быть использованы в случае двустороннего СПА и в случае поражения единственной функционирующей почки при условии тщательного мониторинга состояния пациентов [219, 221]. Оптимальное АД при ЗПочА неизвестно. Высказывалось предположение, что при выраженном СПА может потребоваться более высокое АД для поддержания адекватного кровотока через стеноз; однако, медикаментозное ведение пациентов с контролем АД обеспечивает замедление прогрессирования почечной недостаточности. Таким образом, мнение относительно более высокого АД для поддержания адекватного кровотока является спорным.

Прием статинов положительно влияет на продолжительность жизни, способствует более медленной



прогрессии поражения и снижению риска рестеноза после почечного стентирования [223, 224]. АТТ также должна быть частью ОМТ.

## 9.6.2. Реваскуляризация

### 9.6.2.1. Влияние на контроль АД, функции почек и продолжительность жизни

Проведенные неконтролируемые клинические исследования выявили улучшение контроля АД у пациентов с резистентной гипертензией после стентирования почечной артерии [225, 226], но предыдущие [227] и три последних крупных РКИ (Web-таблица 10) не показали никакой разницы в эффективности между эндоваскулярной терапией и ОМТ, кроме незначительного снижения количества антигипертензивных препаратов после реваскуляризации (2,96 против 3,18 препаратов) [228–231]. Преимущества стентирования, основанные на степени стеноза, его гемодинамической значимости или более высоких показателей АД до лечения [230], поддержаны не были.

Что касается влияния на функцию почек, то результаты исследования CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions), посвященного сердечно-сосудистым явлениям при атеросклеротическом поражении почек, показали отсутствие в этом случае преимуществ эндоваскулярной терапии над ОМТ [227]. Прогрессирующая почечная недостаточность была зафиксирована в 16,8% случаев в группе эндоваскулярной терапии, в группе ОМТ этот процент составил 18,9% ( $p=0,34$ ), а необходимость в постоянной заместительной почечной терапии возникла в 3,5% случаев против 1,7%, соответственно ( $p=0,11$ ). В группе эндоваскулярной терапии процент осложнений в виде диссекции почечной артерии составил 2,4%. Два других РКИ показали сходные результаты даже в группах с наивысшим риском, включая тяжелую ХПН. В отношении заболеваемости и смертности от ССО, реваскуляризации также не показала никаких преимуществ [229, 231, 232].

### 9.6.2.2. Реваскуляризация по конкретным показаниям

Учитывая слабую очевидность преимущества реваскуляризации над ОМТ, ее проведение может быть рассмотрено только для пациентов с анатомически и функционально значимыми стенозами почечных артерий и следующими особенностями этиологии или клиническими сценариями.

#### 9.6.2.2.1. ЗПочА вследствие ФМД

Распространенность почечной ФМД составляет <1% в общей популяции [233] и чаще встречается у женщин, чем мужчин, в соотношении 9:1. Реноваскулярная гипертензия является наиболее частым клиническим проявлением ФМД. Проведение реваскуляризации рекомендуется только при наличии

симптомов ФМД с признаками органной ишемии [206]. Баллонная ангиопластика почечной артерии в этом случае является методом реваскуляризации первой линии, и стентирование следует рассматривать при наличии диссекции или после неудачно проведенной баллонной ангиопластики [234–236]. В мета-анализе (47 исследований результатов эндоваскулярной терапии, 1616 пациентов, 23 исследования результатов проведенного хирургического вмешательства, 1014 пациентов), число серьезных осложнений и показатели смертности были ниже в случае эндоваскулярной терапии (6,3% и 0,9% против 15,4% и 1,2%, соответственно) [236]. Таким образом, открытое хирургическое вмешательство должно быть рассмотрено только для лечения стеноза со сложными аневризмами либо другими сложными поражениями (бифуркация или ветви артерий) или после неудачно проведенной эндоваскулярной терапии [206].

#### 9.6.2.2.2. ЗПочА при внезапном отеке легких или застойной СН

Пациенты с быстро развившимся или острым отеком легких, застойной СН, с преимущественно сохраненной функцией левого желудочка (ЛЖ), могут быть кандидатами на эндоваскулярную терапию [208, 237–239], хотя субанализ исследования CORAL это не доказал [229].

#### 9.6.2.2.3. ЗПочА и острая олиго/анурия

Пациентам с острой олиго/анурией на фоне почечной недостаточности реваскуляризация рекомендована только в тех редких случаях, когда двусторонний стеноз артерий протекает без существенной атрофии почек.

### 9.6.2.3. Технические особенности проведения реваскуляризации

См. Web-приложение 9.6.2.3.

### Рекомендации относительно выбора стратегии лечения ЗПочА

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Медикаментозная терапия</b>		
иАПФ/БРА рекомендуются для лечения гипертензии, связанной с односторонним стенозом почечной артерии [219–222, 240].	I	B
Блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики рекомендуются для лечения гипертензии, связанной с ЗПочА.	I	C
иАПФ/БРА могут применяться в случае двустороннего выраженного СПА или С ПА в единственной функционирующей почке, при условии, если они хорошо переносятся, и пациент находится под пристальным наблюдением [219, 221].	IIb	B
<b>Реваскуляризация</b>		
Рутинная реваскуляризация не рекомендуется в случае СПА вследствие атеросклероза [229, 231, 232].	III	A

При наличии гипертензии и/или признаков почечной недостаточности, связанной с фиброзно-мышечной дисплазией почечной артерии, рекомендуется рассмотреть вопрос о проведении баллонной ангиопластики с последующим стентированием [234-236].	IIa	B
Баллонная ангиопластика со стентированием или без может рассматриваться у отдельных пациентов со СПА и рецидивирующей сердечной недостаточностью неясной этиологии или внезапным отеком легких [229, 237, 238].	IIb	C
При наличии показаний для реваскуляризации, для пациентов со сложной анатомией почечных артерий, после неудачной эндоваскулярной процедуры или во время открытой операции на аорте, рекомендуется проведение хирургической реваскуляризации [241-243].	IIa	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ЗПочА — заболевание почечной артерии, ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СПА — стеноз почечной артерии.

## 10. Заболевания артерий нижних конечностей

### Ключевые понятия

- У большинства пациентов ЗАНК является бессимптомным. Дистанция ходьбы должна (ДХ) оцениваться с целью выявления скрытого ЗАНК.

- Клинические признаки варьируются в широких пределах. Довольно часто проявляются атипичные симптомы.

- Даже пациенты с бессимптомным течением ЗАНК подвергаются высокому риску ССО, поэтому большинство превентивных стратегий, в том числе строгий контроль факторов риска является для них важной частью профилактики ССО.

- АТТ показана пациентам с симптомным ЗАНК. Подтвержденных результатов эффективности ее у бессимптомных пациентов на сегодняшний день не существует.

- ЛПИ является главным скрининг-тестом для диагностики ЗАНК. УЗДС — первый метод визуализации ЗАНК.

- Результаты анатомической визуализации должны тщательно анализироваться вместе с резуль-

татами симптомного тестирования и гемодинамических исследований до принятия клинического решения о лечении заболевания.

- У пациентов с ПХ, профилактика ССО и регулярная тренировка являются основополагающими принципами ведения пациентов. Если повседневная двигательная активность затруднена, реваскуляризация проводится наряду с лечебной физкультурой (ЛФК).

- ХИНК определяет клинические закономерности прогрессирования заболевания и чувствительность к определенным факторам, влияющим на жизнедееспособность конечностей. Риск-стратификация зависит от тяжести ишемии, раневых повреждений и наличия инфекции.

- Раннее распознавание ишемического некроза и/или инфекции и своевременное направление на консультацию к сосудистому хирургу является обязательным этапом многопрофильного подхода для сохранения конечностей. Реваскуляризация назначается при первой возможности.

- Острая ишемия конечностей с неврологическим дефицитом требует срочного проведения реваскуляризации.

### 10.1. Клиническая история заболевания

ЗАНК представлено в нескольких различных формах, в соответствии с классификациями Фонтэна (Fontaine) или Рутерфорда (Rutherford) (табл. 6). Даже при одинаковой степени выраженности и уровне прогрессирования заболевания симптомы и их интенсивность у разных пациентов могут варьировать.

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается либо в связи с низким ЛПИ (<0,90), либо в связи с отсутствием пульсации артерий ниже места расположения атеросклеротической бляшки, вызывающей стеноз. Среди них есть и случаи тяжелой степени поражения без проявления симптомов, что может быть связано с низкой двигательной активностью, не позволяющей выявлять симптомы (например, при СН) и/или при пониженной болевой чувствительности (например, диабе-

Таблица 6

Клинические стадии ЗАНК

Классификация Фонтэна (Fontaine)				Классификация Рутерфорда (Rutherford)		
Стадия		Симптомы		Степень	Категория	Симптомы
I		Бессимптомная стадия	⇔	0	0	Бессимптомная стадия
II	IIa	ПХ, не приводящая к инвалидизации	⇔	I	1	Незначительная ПХ
	IIb	ПХ, приводящая к инвалидизации		I	2	Умеренная ПХ
				I	3	Выраженная ПХ
III		Ишемические боли в покое	⇔	II	4	Ишемические боли в покое
IV		Наличие язв или гангрены	⇔	III	5	Малый ишемический некроз
				III	6	Значительный ишемический некроз

**Сокращение:** ПХ — перемежающаяся хромота.

тическая невропатия). Данные случаи относятся к скрытой форме ЗАНК. В исследовании 460 пациентов с ЗАНК одна треть бессимптомных пациентов не смогла пройти более шести кварталов, что соответствует данной концепции [244]. Среди них чаще были женщины, лица старшего возраста, с признаками нейропатии и множественными сопутствующими заболеваниями. Помимо того, что все бессимптомные пациенты имеют повышенный риск ССО, пациенты подгруппы со скрытым течением ЗАНК имеют еще и высокий риск осложнений со стороны нижних конечностей. Это объясняет, почему у некоторых пациентов с бессимптомным течением, заболевание быстро переходит в тяжелую форму. Типичный пример — у пожилого пациента с несколькими сопутствующими заболеваниями развивается некроз пальца стопы после тривиальной раны (например, после неаккуратного обрезания ногтей). Важно своевременное выявление таких пациентов и обучение их практическим навыкам сохранения здоровья стоп. В связи с этим, прежде чем выявлять наличие у пациента боли при ходьбе и проводить ее оценку, следует рекомендовать проведение клинической оценки способности пациента ходить и наличие у него невропатии. Отсутствие клинических признаков ЗАНК в одной ноге может сопровождаться наличием тяжелой формы заболевания в другой.

У пациентов с симптомным течением заболевания типичным проявлением является ПХ. Эдинбургский опросник по выявлению ПХ (Claudication Questionnaire) является стандартизированным методом скрининга и диагностики типичной формы ПХ [245].

ХИНК проявляется наличием ишемической боли в покое, без или с признаками ишемического некроза (язвами, гангреной) или наличием инфекции. Если есть артериальные язвы, то они обычно болезненны и часто осложняются местной инфекцией и воспалением. При отсутствии боли, следует предположить наличие периферической невропатии. Клинически установленный диагноз ХИНК часто сопровождается давлением на лодыжке <50 мм рт.ст. или пальце стопы <30 мм рт.ст. [246]. Исследование микроциркуляции тканей (т.е. парциальное давление кислорода ( $TcPO_2$ )) является полезным при наличии медиального кальциноза.

Регулярное проведение клинического обследования важно для пожилых пациентов, особенно для страдающих диабетом [247]. Раннее распознавание ишемического некроза и своевременное направление на консультацию к сосудистому хирургу, является обязательным условием сохранения здоровья ног. Уровень первичной ампутации конечностей у пациентов с противопоказаниями для реваскуляризации, является довольно высоким (20–25%) [248]. Наличие ХИНК является маркером обширного атеросклероза тяжелой степени с 3-х кратным увеличением риска

ИМ, инсульта и смерти от ССЗ, например, в сравнении с пациентами, имеющими диагноз ПХ [246, 248].

Клинический осмотр является основополагающим, но диагноз должен быть подтвержден объективными тестами. Пальпация пульса должна проводиться систематически. Аускультация брюшной и/или паховой области является малоинформативной. В тяжелых случаях осмотр может показывать бледность стопы в покое, с увеличенным временем восстановления (>2 с) после сдавливания пальца.

В недавно проведенном мета-анализе [249] у большинства пациентов с ПХ было выявлено увеличение числа ССО в течение 5 лет (13% против 5% в контрольной группе). Что касается риска осложнений со стороны нижней конечности, то в течение 5 лет у 21% пациентов ЗАНК прогрессирует до ХИНК, у которых в 4–27% приходится выполнять ампутацию [246].

## 10.2. Диагностические тесты

### 10.2.1. ЛПИ

ЛПИ является первым диагностическим шагом после клинического обследования (Глава 4). ЛПИ  $\leq 0,90$  имеет чувствительность — 75% и специфичность — 86% для диагностики ЗАНК [250]. Его чувствительность ниже у пациентов с диабетом или ХПН в конечной стадии из-за наличия кальцификации меди [251]. Пациенты с пограничным ЛПИ (0,90–1,00) нуждаются в дополнительном диагностическом обследовании (табл. 3, Глава 4). В случае клинического подозрения, нормальный ЛПИ ( $>0,90$ ), безусловно, не исключает диагноз ЗАНК; далее необходимо провести постнагрузочное измерение ЛПИ и/или сделать УЗДС. В случае высокого ЛПИ ( $>1,40$ ), связанного с кальцификацией меди, полезны альтернативные тесты, такие как давление пальца стопы, пальце-плечевой индекс или анализ формы доплеровской кривой артерий голеностопного сустава. Наряду с УЗДС, измерение ЛПИ может проводиться в период наблюдения за пациентом. Этот тест является также хорошим инструментом для стратификации риска ССО (Глава 4) [6].

### Рекомендации по измерению ЛПИ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Измерение ЛПИ рекомендуется в качестве первоочередного неинвазивного скрининг-теста для диагностики ЗАНК [250, 251].	I	C
В случае несжимаемых артерий стопы или ЛПИ $>1,40$ назначаются альтернативные обследования, такие как плече-плечевой индекс, анализ формы доплеровской кривой или регистрация наполнения пульса [252].	I	C

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей.

### 10.2.2. Тредмил-тест

Тредмил-тест (обычно с использованием протокола Strandness на скорости 3 км/ч и с 10% наклоном), является отличным инструментом для объективной функциональной оценки, выявления умеренного стеноза, а также для тренировки и наблюдения за пациентом в реабилитационный период. Его проведение рекомендуется в случае, когда ишемическая боль в конечности имеет неясную этиологию. Тест прекращается, если пациент не может продолжать из-за боли, определяя таким образом максимальную ДХ. Снижение систолического давления на лодыжке после тренировки на >30 мм рт.ст. или снижение ЛПИ после тренировки на >20% являются диагностическими для ЗАНК [251].

### 10.2.3. Методы визуализации

#### 10.2.3.1. УЗДС

УЗДС дает полную информацию относительно анатомии и гемодинамики артерий. Этот метод должен сочетаться с измерением ЛПИ. Он имеет чувствительность 85-90% и специфичность >95% для выявления стеноза >50% [253]. При подозрении на подвздошный стеноз, обычное УЗДС в состоянии покоя должно быть дополнено пост-нагрузочным тестом из-за более низкой чувствительности. Результаты УЗДС во многом зависят от качества профессиональной подготовки специалиста, проводящего обследование. Оно не дает полноты картины всей сосудистой системы. Поэтому при рассмотрении вопроса о реваскуляризации обычно требуются дополнительные методы визуализации. Помимо этого, УЗДС необходимо для определения качества вены-имплантата для шунтирования, и оно является методикой выбора для рутинного наблюдения за пациентами после реваскуляризации.

#### 10.2.3.2. КТА

По результатам проведенного мета-анализа, чувствительность и специфичность КТА для выявления аорто-подвздошных стенозов >50% составили 96% и 98%, соответственно, с аналогичной чувствительностью (97%) и специфичностью (94%) для бедренно-подколенной области [254]. Основными ее преимуществами являются: визуализация кальциноза, стенозов, стентов, шунтов и сопутствующих аневризм. Помимо общих ограничений проведения данного обследования (радиация, нефротоксичность и аллергический фон), существуют и местные ограничения, — это тяжелый кальциноз (препятствующие оценке стеноза, главным образом в дистальных артериях).

#### 10.2.3.3. МРА

Чувствительность и специфичность МРА составляют 95% для диагностики сегментарного стеноза и окклюзии. Тем не менее, МРА имеет тенденцию

преувеличения степени стеноза [255]. Данная методика имеет ограничения для оценки степени тяжести стеноза в случае выраженного кальциноза, что, в свою очередь, ограничивает возможность выбора места анастомоза для хирургического шунтирования. Кроме того, визуализация ГМС при проведении МРА является малоинформативной. В специализированных медицинских центрах МРА имеет более высокую диагностическую точность для большеберцовых артерий, чем УЗДС и КТА.

#### 10.2.3.4. ЦСА

ЦСА часто используется для контроля проведения чрескожных периферических вмешательств или для идентификации проходимости артерий в случае дистального шунтирования. В силу ограничения всех других методов визуализации, она незаменима (особенно у пациентов с ХИНК) при диагностическом обследовании подколенных артерий с целью определения лодыжечно-педальных сегментов, подходящих для дистального шунтирования.

#### 10.2.3.5. Кардиоваскулярный скрининг пациентов с ЗАНК

Пациенты с ЗАНК часто имеют другие сопутствующие артериальные поражения, включая другие ЗПА и АБА. См. Web-приложение 10.2.3.5 и Главу 11.

### 10.2.4. Другие скрининг-тесты

Измерение САД на большом пальце стопы, определение пальце-плечевого индекса и парциального давления кислорода являются незаменимыми диагностическими тестами для пациентов с медиальным кальцинозом и несжимаемыми артериями. Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 10.2.4.

### Рекомендации по диагностической визуализации ЗАНК

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
УЗДС является методом визуализации первой линии для подтверждения диагноза ЗАНК [253].	I	C
УЗДС и/или КТА и/или МРА показаны для визуализации анатомической характеристики поражения при ЗАНК, а также для выбора оптимальной стратегии проведения реваскуляризации [254-257].	I	C
Данные анатомической визуализации всегда должны анализироваться в сочетании с клиническими симптомами и гемодинамическими показателями до принятия решения о лечении [246].	I	C
Рекомендуется проведение УЗДС для исключения АБА [258, 259].	Ila	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АБА — аневризма брюшной аорты, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, КТА — компьютерная томографическая ангиография, МРА — магнитно-резонансная ангиография, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование.



### 10.3. Медикаментозное лечение

Предложенные ниже варианты медикаментозного лечения служат для улучшения клинической картины заболевания и предотвращают ампутацию конечности. Лечение, направленное на снижение числа осложнений и смертности от ССЗ, рассматривается в Главе 4.

Общие стратегии профилактики могут в целом улучшить состояние конечностей. Прекращение курения в сочетании с регулярными упражнениями, обеспечивает наиболее заметное увеличение ДХ, особенно когда поражение расположено ниже бедренных артерий. Ухудшение заболевания вплоть до риска ампутации у пациентов с ПХ наступает в случае продолжающегося употребления табака [25, 260].

Несколько проведенных исследований показали, что статины значительно улучшают прогноз у пациентов с ПХ или ХИНК [30, 34]. По результатам нескольких мета-анализов, прием статинов существенно увеличил безболевою и максимальную ДХ [30, 261]. Это дает основание полагать, что статины уменьшают риск развития неблагоприятных осложнений, связанных с ЗАНК [33].

У пациентов с гипертензией предпочтительными являются антагонисты кальция или иАПФ/БРА, по причине их потенциального влияния на дилатацию периферических артерий. Один из мета-анализов [262] показал, что при использовании иАПФ против плацебо, в группе принимавших иАПФ наблюдалось удлинение безболевою и максимальной ДХ; однако два из шести отчетов РКИ были признаны ненадежными, а результаты мета-анализа остальных исследований — неубедительными [263]. Преимущество верапамила в удлинении ДХ при ЗАНК было доказано в рандомизированном клиническом исследовании [264]. Из-за наличия сопутствующих заболеваний, таких как СН, некоторым пациентам с ЗАНК был показан прием бета-блокаторов. Исследования также показали, что прием бета-блокаторов, в частности, небиволола, является безопасным и не оказывает негативного влияния на ДХ, у пациентов с ПХ [49]. Метопролол и небиволол проходили сравнительную проверку в ходе двойного слепого РКИ в группе из 128 пациентов с ПХ и гипертензией, ранее не принимавших бета-блокаторы [265]. В течение 48-недельного периода лечения оба препарата хорошо переносились и одинаково снижали АД. В обеих группах значительно возросла максимальная ДХ. Небиволол показал лучшие результаты, значительно увеличив безболевою ДХ (+34% ( $p<0,003$ ) против +17% для метопролола ( $p<0,12$ )). В исследовании, проводившемся в одном центре, участвовали 1873 пациента с ХИНК после эндоваскулярной терапии и лечения бета-блокаторами. У пациентов, получавших бета-блокаторы, ухудшения клинических результатов отмечено не было [266]. В многоцентро-

вом регистре 1273 пациентов, госпитализированных с тяжелой степенью ЗАНК (из которых 65% имели ХИНК и 28% были на терапии бета-блокаторами), уровень смертности и частота ампутаций практически не различались [267].

### 10.4. Особенности реваскуляризации — общие аспекты

См. Web-приложение 10.4.

### 10.5. Ведение пациентов с ПХ

#### 10.5.1. ЛФК

ЛФК является весьма эффективным элементом стратегии профилактики у пациентов с ПХ, поскольку помимо того, что она улучшает симптоматику и увеличивает максимальную ДХ, она улучшает и КЖ. В ходе 30 РКИ, у 1816 пациентов с болью в ногах ЛФК увеличила максимальную ДХ на беговой дорожке почти на 5 минут по сравнению с обычной реабилитацией [268]. Безболевою и максимальная ДХ возросли в среднем на 82 м и 109 м, соответственно. Клиническое улучшение наблюдалось в течение 2-х лет. Более того, ЛФК улучшила КЖ пациентов. Между тем, ЛФК не улучшило показатели ЛПИ. Существует ли четкая взаимосвязь между ЛФК и снижением числа ССО или между ЛФК и улучшением показателей ожидаемой продолжительности жизни, — до сих пор неясно. Однако очевидно, что ЛФК, проводимая под наблюдением, более эффективна, чем неконтролируемые физические нагрузки [11, 269]. В 14 исследованиях, длившихся от 6 нед. до 12 мес., с 1002 участниками, разделенными на две группы (ЛФК под наблюдением и без), безболевою и максимальная ДХ увеличились почти на 180 м в группе, где ЛФК проводилась под наблюдением. Эти положительные результаты сохранялись в течение 1 года. В большинстве исследований используются программы продолжительностью не менее 3 мес., регулярностью минимум 3 ч в нед., и ходьбой на максимальную или субмаксимальную дистанции. Долгосрочные преимущества ЛФК менее ясны, так как во многом зависят от усердия самих пациентов. Проведение ЛФК под наблюдением специалиста является абсолютно безопасным и предварительное рутинное обследование сердца при этом не требуется [270]. Экономически это более выгодно, чем бесконтрольное проведение ЛФК [271], хотя расходы не возмещаются и доступность ограничена. Несмотря на меньшую (в сравнении с ЛФК под наблюдением), эффективность домашних прогулочных тренировок, это полезная альтернатива с положительным эффектом на КЖ и функциональные параметры двигательной активности [272, 273]. Альтернативные тренировочные режимы (например, велоспорт, силовая подготовка и эргометрия верхних конечностей) также показали

свою эффективность и могут быть полезны в случае, когда ходьба не является приемлемым вариантом для пациента [274]. Проведение ЛФК абсолютно невозможно у пациентов с ХИНК, но может быть рассмотрено после успешной реваскуляризации [275, 276].

#### 10.5.2. Фармакотерапия для коррекции двигательных нарушений

Некоторые антигипертензивные препараты (например, верапамил) [264], статины [277, 278], антиагреганты и простагоиды (простагландины I<sub>2</sub> и E<sub>1</sub>) [279] оказывают некоторое благоприятное воздействие на ДХ и функциональное состояние ног (см. выше). Другие фармакологические препараты только увеличивают ДХ у пациентов с ПХ без каких-либо других влияний на состояние сердечно-сосудистой системы. Наиболее изученными препаратами являются цилостазол, нафтидрофурил, пентоксифиллин, буфмомедил, карнитин и пропионил-L-карнитин [261, 280]. Однако объективных данных их эффективности недостаточно. Их положительное влияние на ДХ, если таковое имеется, варьирует от слабо выраженного до умеренного [261]. Кроме того, преимущество использования этих препаратов в дополнение к ЛФК и статинам пока неизвестно. Дополнительные сведения см. Web-приложении 10.5.2.

#### 10.5.3. Реваскуляризация при ПХ

Анатомическое расположение и степень поражения артерий оказывает влияние на параметры реваскуляризации.

##### 10.5.3.1. Аорто-подвздошные поражения

Изолированные аорто-подвздошные поражения являются общей причиной ПХ. В случае короткого стеноза/окклюзии (<5 см) подвздошных артерий, эндоваскулярная терапия дает хорошую длительную проходимость артерий (≥90% в течение 5 лет) с низким риском осложнений [281]. В случае подвздошно-бедренных поражений показана гибридная хирургия, обычно это эндартерэктомия или шунтирование на уровне бедренной артерии в сочетании с эндоваскулярной терапией подвздошных артерий, даже при наличии длительных окклюзий. Если окклюзия распространяется на инфараенальный сегмент аорты, можно рассмотреть закрытую эндоваскулярную реконструкцию бифуркации аорты. В небольшой серии исследований, 1- и 2-х летняя первичная проходимость составляла 87% и 82%, соответственно [282]. Если аорта окклюзирована вплоть до почечных и подвздошных артерий, то пациентам с тяжелой формой ПХ, существенно снижающей КЖ, показано аорто-бифеморальное шунтирование [283]. При таких обширных пораже-

ниях эндоваскулярная терапия может быть вариантом выбора, но она не гарантирует отсутствие периперационного риска и отдаленной окклюзии. При отсутствии какой-либо другой альтернативы можно рассмотреть экстраанатомическое шунтирование (например, подмышечно-бедренное).

##### 10.5.3.2. Бедренно-подколенные поражения

Бедренно-подколенные поражения часто встречаются среди пациентов с ПХ. Если кровообращение в глубокой бедренной артерии не страдает, есть вероятность, что на фоне ЛФК симптомы ПХ уменьшатся, и вмешательства не потребуется. Если показана реваскуляризация, то она должна, в первую очередь, проводиться при стенозе/окклюзии <25 см. Если окклюзия/стеноз >25 см, эндоваскулярная реканализация все еще возможна, но лучшие результаты и с более длительной проходимостью артерий, достигаются при хирургическом шунтировании, особенно с использованием в качестве аутовены большой подкожной вены (БПВ). Никаких современных исследований, сравнивающих эндоваскулярную терапию и хирургию, пока нет. В исследовании Zilver-PTX 5-летняя первичная проходимость в случаях с использованием ГМС и СЛП 43% и 66%, соответственно [76]. Пятилетняя проходимость после надколенного бедренно-подколенного шунтирования с использованием БПВ составляла более 80% и 67% в случае использования синтетических проводников [284]. Задачей эндоваскулярной терапии в данном случае является долговременная проходимость и долговечность стентов в бедренно-подколенной области, где артерия очень подвижна. Как показали исследования, некоторые новинки в области эндоваскулярного лечения, такие как атерэктомические катетеры, баллоны с покрытием и новые конструкции стентов, улучшают долговременную проходимость артерий.

#### 10.5.4. Стратегия ведения пациентов с ПХ

В нескольких исследованиях продемонстрирована эффективность эндоваскулярной терапии и открытой хирургии у пациентов с ПХ в плане облегчения симптомов, удлинения ДХ и улучшения КЖ. Однако эти вмешательства имеют ограниченный период эффективности и могут быть связаны со смертностью и заболеваемостью. Таким образом, их целесообразнее проводить пациентам, которые не реагируют положительно на ЛФК (например, после 3-месячного периода тренировок), или тем, у кого наличие тяжелой инвалидизирующей симптоматики существенно меняет качество повседневной жизни. Систематический обзор 12 исследований (1548 пациентов), сравнивающих эффективность медикаментозного лечения, ЛФК, эндоваскулярной терапии и открытой хирургии у пациентов с ПХ, показал, что в сравнении с предыдущей, каждая из трех других альтернатив

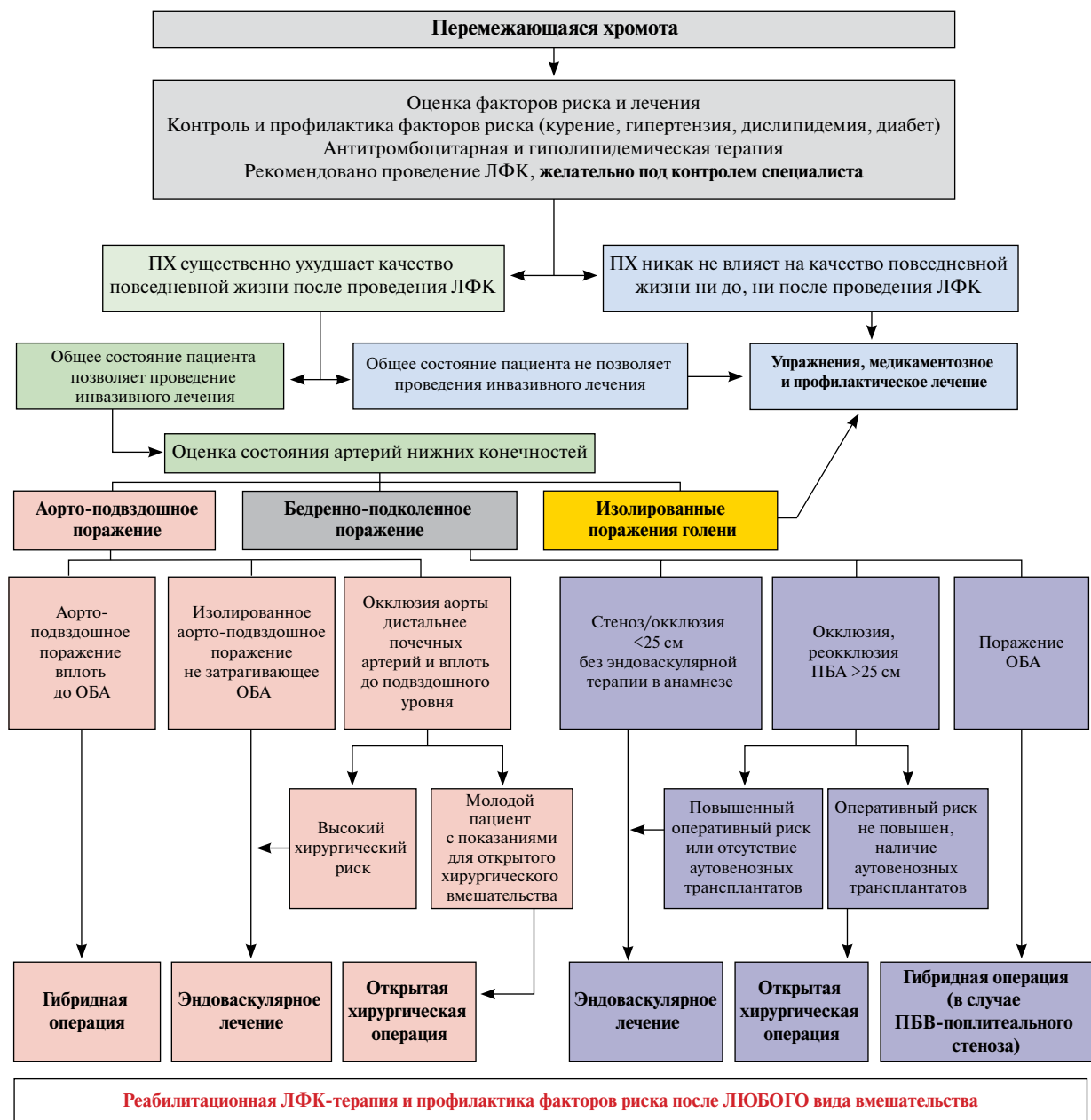


Рис. 5. Ведение пациентов с ПХ<sup>а</sup>.

Примечание: <sup>а</sup> — относящийся к атеросклеротическому ЗАНК.

Сокращения: ЛФК — лечебная физкультура, ОБА — общая бедренная артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия.

была связана с удлинением ДХ, уменьшением симптомов ПХ и улучшением КЖ [285]. Открытое хирургическое вмешательство, по сравнению с эндоваскулярной терапией, может быть связано с более длительным пребыванием в больнице и более высокими показателями осложнений, но приводит к более стойкой артериальной проходимости. Исследование CLEVER (The Claudication: Exercise Versus Endoluminal Revascularization), посвященное сравнительному изучению ЛФК и эндолюминальной реваскуляризации, рандомизировало 111 пациентов с ПХ и аорто-подвздошными поражениями. Эти пациенты либо

получали только медикаментозное лечение, либо в сочетании с ЛФК под наблюдением специалистов, либо в сочетании со стентированием [286]. Через 6 мес. удлинение максимальной ДХ было наибольшим в группе с ЛФК, тогда как в сочетании со стентированием медикаментозная терапия давала большее увеличение максимального времени ходьбы, чем без стентирования. Через 18 мес. разница во времени ходьбы не была статистически различимой в группах с ЛФК и группе после стентирования [286]. Особенности ведения пациентов с ПХ приведены на рисунке 5.

## Рекомендации по ведению пациентов с ПХ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
В дополнение к общей профилактике, прием статинов показан для удлинения ДХ [30, 278].	I	A
Пациентам с ПХ:		
• рекомендуется ЛФК под наблюдением специалиста [273, 287-289];	I	A
• рекомендуется ЛФК без наблюдения специалиста, в случае если контроль специалиста невозможен или недоступен.	I	C
Когда образ жизни пациента, несмотря на проводимые ЛФК, составляет опасность относительно соблюдения необходимых мер профилактики, следует рассматривать вопрос о проведении данному пациенту реваскуляризации.	IIa	C
Когда образ жизни пациента жестко противоречит с предписанными ему правилами соблюдения необходимых мер профилактики, следует рассматривать вопрос о проведении данному пациенту реваскуляризации с последующей реабилитационной ЛФК [288, 290].	IIa	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** ДХ — дистанция ходьбы, ПХ — перемежающаяся хромота, ЛФК — лечебная физкультура.

## Рекомендации по реваскуляризации в случае аорто-подвздошной окклюзии<sup>c</sup>

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Эндоваскулярная терапия рекомендуется в качестве стратегии первой линии в случае короткого (т.е. <5 см) поражения артерии [291].	I	C
Для пациентов без риска хирургического вмешательства, в качестве лечения аорто-подвздошной окклюзии должно быть рассмотрено аорто-бифеморальное шунтирование [281, 292, 293].	IIa	B
Пациентам с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в случае длинного и/или двустороннего поражения артерий в качестве стратегии первой линии рекомендуется эндоваскулярная терапия [288, 294, 295].	IIa	B
Эндоваскулярная терапия может быть рассмотрена в качестве стратегии первой линии при аорто-подвздошных окклюзионных поражениях, в случае если она проводится опытной командой специалистов, и если она не ставит под угрозу последующие хирургические вмешательства [76, 281-283, 286].	IIb	B
Следует учесть, что проведение первичной имплантации стента предпочтительнее временного стентирования [294-296].	IIa	B
Открытое хирургическое лечение рекомендуется пациентам, не имеющим операционного риска, у которых окклюзионное поражение аорты распространяется вплоть до почечных артерий.	IIa	C
В случае подвздошно-бедренных окклюзионных поражений рекомендуется комбинированное инвазивное лечение, сочетающее подвздошное стентирование и бедренную эндартерэктомию или шунтирование [297-300].	IIa	C

Экстра-анатомическое шунтирование может быть показано пациентам, не имеющим других альтернатив для реваскуляризации [301].	IIb	C
--	-----	---

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — эти рекомендации касаются пациентов с ПХ и выраженной ХИНК.

**Сокращения:** ПХ — перемежающаяся хромота, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

## Рекомендации по реваскуляризации в случае бедренно-подколенной окклюзии<sup>c</sup>

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Эндоваскулярная терапия рекомендуется в качестве стратегии первой линии в случае короткого (т.е. <25 см) поражения артерии [302, 303].	I	C
Первичную имплантацию стента следует рассматривать в случае короткого (т.е. <25 см) поражения артерии [304, 305].	IIa	A
Баллоны с лекарственным покрытием можно рассматривать в случае короткого (т.е. <25 см) поражения артерии [77, 306-310].	IIb	A
Стенты с лекарственным покрытием можно рассматривать в случае короткого (т.е. <25 см) поражения артерии [302, 303, 311].	IIb	B
Баллоны с лекарственным покрытием могут рассматриваться для лечения внутривенного рестеноза [312, 313].	IIb	B
Пациентам без высокого риска хирургического вмешательства, шунтирование показано в случае длинного (т.е. ≥25 см) поражения поверхностной бедренной артерии и когда имеется аутологичная вена, а ожидаемая продолжительность жизни при этом составляет >2 лет [314].	I	B
Аутологичная подкожная вена является проводником для бедренно-подколенного шунта [284, 315].	I	A
Когда показано надколенное шунтирование, использование искусственного проводника следует рассматривать в отсутствие аутологичной подкожной вены [284].	IIa	A
У пациентов, имеющих противопоказания для операции, эндоваскулярная терапия может быть рассмотрена в случае длинного (т.е. ≥25 см) бедренно-подколенного поражения [312].	IIb	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — эти рекомендации касаются пациентов с ПХ и выраженной ХИНК.

**Сокращения:** ПХ — перемежающаяся хромота, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

## 10.6. Хроническая ишемия конечностей

В данном разделе представлены клинические модели с риском потери конечностей, связанные с определенными факторами. Касаясь прежнего термина “критическая ишемия конечностей”, следует заметить, что выраженная ишемия не является единственной причиной, лежащей в ее основе. Три момента должны быть рассмотрены в связи с прежним термином “критическая ишемия конечностей”. Во-первых, термин “критический” подчеркивает неотложность в проведении лечения во избежание потери конечности, в то время как некоторые паци-



Таблица 7

## Оценка риска потери конечности согласно WIfI классификации [117]

Клинический компонент	Категория риска	Описание		
<b>W</b> (wound — раневое поражение)	<b>0</b>	Язвы нет (ишемические боли в покое)		
	<b>1</b>	Маленькая поверхностная язва (язвы) в дистальном отделе голени или стопы; без гангренозного поражения		
	<b>2</b>	Глубокая язва с вовлечением костей, суставов или сухожилий; ± гангренозные изменения дистальных фаланг пальцев		
	<b>3</b>	Обширная глубокая язва, распространяющаяся на передний и/или средний отдел стопы; глубокая язва пяточной области с ± вовлечением пяточной кости ± обширная гангрена		
<b>I</b> (ischaemia — ишемия)		ЛПИ	Давление на лодыжке (мм рт.ст.)	Давление на пальце стопы или TcPO <sub>2</sub>
	<b>0</b>	≥0,80	>100	≥60
	<b>1</b>	0,60-0,79	70-100	40-59
	<b>2</b>	0,40-0,59	50-70	30-39
	<b>3</b>	<0,40	<50	<30
<b>fi</b> (foot infection — инфекция стоп)	<b>0</b>	Нет симптомов и признаков инфекции		
	<b>1</b>	Местная инфекция, затрагивающая только кожу и подкожную клетчатку		
	<b>2</b>	Местная инфекция с вовлечением более глубоких, чем кожа и подкожная клетчатка, структур		
	<b>3</b>	Признаки системного воспаления		
<b>Пример:</b> 65-летний мужчина с гангреной большого пальца стопы на фоне диабета и круговым воспалением рыхлой клетчатки <2 см у основания пальца, без каких-либо клинических/биологических признаков системной инфекции или воспаления и имеющий давление на большом пальце стопы 30 мм рт.ст.; согласно данному классификатору его состояние оценивается как W=2, I=2, fi=1 (WIFI 2-2-1). Клиническая стадия, соответственно, 4 (высокий риск ампутации). Прогноз относительно реваскуляризации (если ее проведение возможно), — благоприятный, с учетом соответствующего контроля и профилактики инфицирования.				

**Сокращения:** ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, TcPO<sub>2</sub> — парциальное давление кислорода.

енты могут долго сохранять свои ноги даже в отсутствие реваскуляризации [316]. Во-вторых, роль диабета в данных клинических моделях становится все более выраженной, так как в 50-70% случаев у пациентов имеются нейро-ишемические диабетические язвы стоп. В-третьих, риск ампутации зависит не только от тяжести ишемии, но также от наличия раны и инфекции. Это объясняет, почему давление на лодыжке или пальце стопы, измеряемое с целью определения тяжести ЗАНК, не является элементом диагностики ХИНК.

#### 10.6.1. ХИНК: WIfI классификация по степени тяжести и риску

В качестве первоначальной оценки состояния пациентов с ишемическими болями в покое или раневыми поражениями была предложена новая система классификации (WIfI) [317]. Целевой категорией для данной системы являются пациенты, у которых имеются:

- ишемическая боль в покое, как правило, в передней части стопы с объективно подтвержденными результатами исследования гемодинамики (ЛПИ <0,40, давление на лодыжке <50 мм рт.ст., давление пальца стопы <30 мм рт.ст., TcPO<sub>2</sub> <30 мм рт.ст.),
- диабетическая язва стопы,
- не поддающаяся лечению язва нижних конечностей или язва стопы продолжительностью >2-х нед., или
- гангрена любого участка стопы или нижней конечности.

Три основных фактора, которые составляют и способствуют риску потери конечности это — раневое поражение (Р), ишемия (И) и инфекция стопы (ИС).

Каждый фактор разбивается на четыре категории (0 = нет, 1 = легкая, 2 = средней тяжести, 3 = тяжелая). В таблице 7 указаны категории и клинические стадии ХИНК в соответствии с классификацией WIfI. На Web-рисунке 2 приведена оценка риска ампутации в соответствии с классификацией WIfI. Ведение пациентов с ХИНК должно учитывать все три компонента этой системы классификации. Реваскуляризация проводится только после всесторонней оценки, поскольку ее необходимость возрастает по мере утяжеления состояния пациента (кроме 5-й стадии).

#### 10.6.2. Ведение пациентов с ХИНК

Особенности ведения пациентов с ХИНК обобщены на рисунке 6. Все пациенты с ХИНК должны получать ОМТ с коррекцией факторов риска (Раздел 9.3). Пациентам с диабетом особенно важен регулярный гликемический контроль, который является профилактикой соответствующих осложнений на конечности, фактором снижения риска ампутации и повышения проходимости после подколленной реваскуляризации [318, 319]. Адекватная терапия раневых поражений должна быть начата как можно ранее, также, как и использование адаптированной обуви и лечение сопутствующей инфекции, и контроль болевого синдрома.

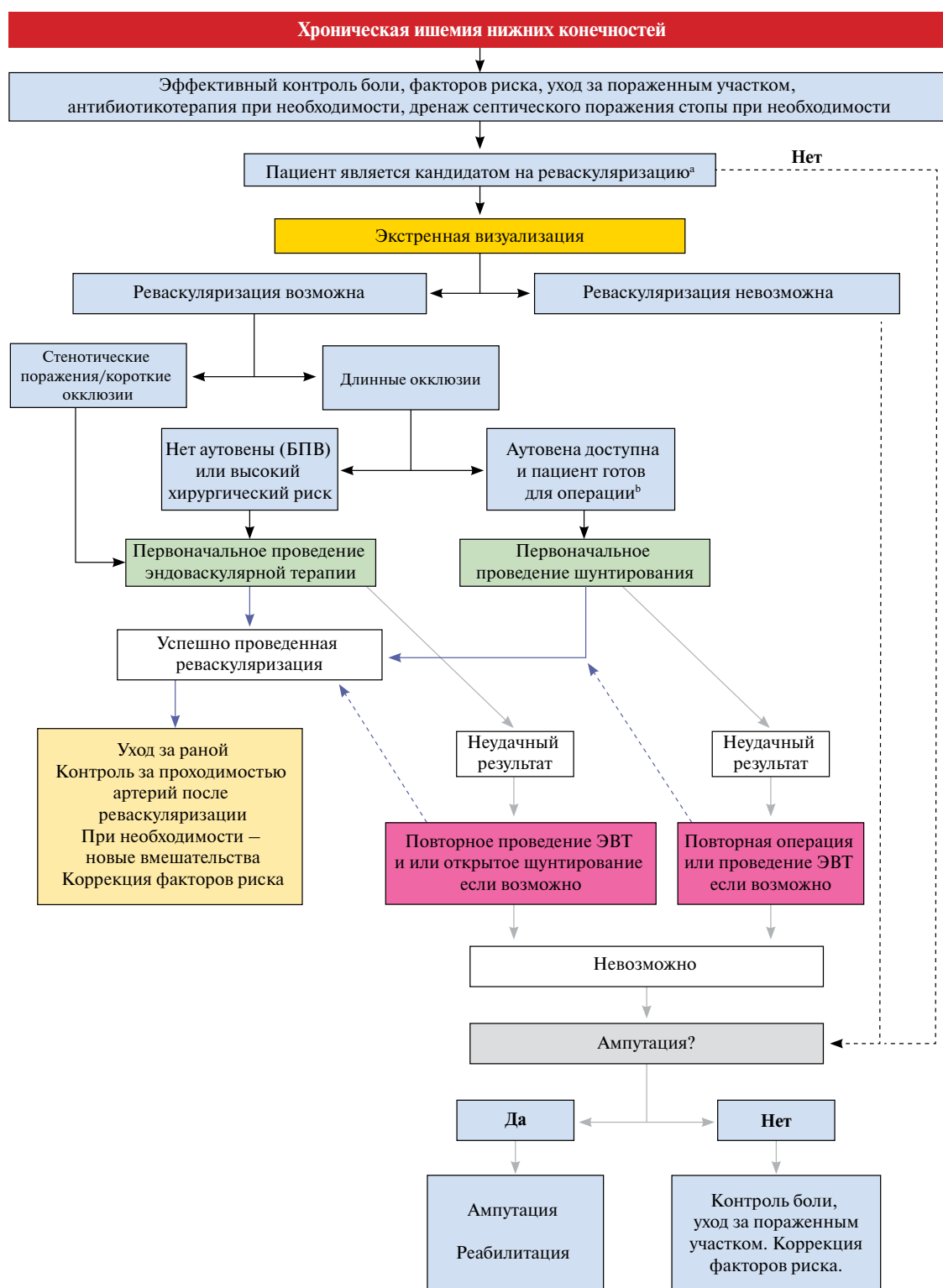


Рис. 6. Ведение пациентов с ХИНК.

**Примечание:** <sup>a</sup> — для лежачих больных, больных, страдающих психическими расстройствами и/или ослабленных, рекомендуется проведение первичной ампутации, <sup>b</sup> — отсутствие противопоказаний для хирургического вмешательства и наличие адекватных сосудов для формирования анастомоза.

**Сокращения:** ЭВТ — эндоваскулярная терапия, БПВ — большая подкожная вена, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

#### 10.6.2.1. Реваскуляризация

Реваскуляризация должна иметь максимально широкое применение [246, 320-322]. Пока только одно рандомизированное исследование BASIL (Bypass

versus Angioplasty in Severe Ischaemia of the Leg) напрямую сравнило эффективность эндоваскулярной терапии с открытой хирургией у пациентов с ХИНК [323]. В течение первых 2-х лет существенной разницы

между эффективностью проведенной эндоваскулярной терапии и оперативного вмешательства в плане сохранения конечности не наблюдалось. Спустя 2 года у выживших пациентов шунтирующая операция была связана с лучшими результатами в плане выживаемости (в среднем 7 мес.,  $p=0,02$ ) и выживаемости без ампутации (6 мес.,  $p=0,06$ ) [314]. Эти результаты оспорены более поздними технологиями в области эндоваскулярной терапии. Кроме того, использование баллонов с лекарственным покрытием при заболевании подколенной артерии не показало существенного превосходства над обычной баллонной ангиопластикой [324]. В настоящее время ожидаются результаты двух текущих рандомизированных клинических исследований, BASIL-2 и BESTCLI (Best Endovascular vs. Best Surgical Therapy in Patients with Critical Limb Ischaemia), посвященных изучению оптимальных хирургических методов лечения при критической ишемии конечностей [325, 326]. Несмотря на все вышесказанное, считается целесообразным индивидуальное обсуждение всех вариантов реваскуляризации для каждой анатомической области.

#### 10.6.2.1.1. Заболевание аорто-подвздошного сегмента

Причиной ХИНК очень часто является аорто-подвздошное поражение в сочетании с поражением других нисходящих ветвей. В целях более точной оценки состояния артериальной сети (вплоть до подошвенных дуг) и планирования последующего лечения, рекомендуется проведение УЗДС в качестве дополнения к КТА и/или МРА [327]. В случае необходимости, следует рекомендовать проведение одноэтапных гибридных операций (например, сочетание аорто-подвздошного стентирования и дистального шунтирования).

#### 10.6.2.1.2. Заболевание артерий бедренно-подколенной области

Изолированные поражения поверхностной бедренной артерии (ПБА) редко бывают причиной ХИНК; обычно бедренно-подколенное поражение комбинируется с поражением аорто-подвздошной или подколенной областей. Примерно в 40% случаев требуется формирование постоянного сосудистого доступа [324]. Стратегия реваскуляризации должна соответствовать сложности поражения. Если начинать с эндоваскулярной терапии, то, тем не менее, необходимо сохранить зоны для установки потенциальных шунтирующих трансплантатов. Проведение операции по шунтированию должно предполагать использования подкожной вены и как можно более короткую длину шунта.

#### 10.6.2.1.3. Заболевание артерий подколенной области

Обширное поражение подколенной артерии в основном наблюдается у пациентов с диабетом,

и часто сочетается с поражениями ПБА (заболевание, связанное с нарушением притока крови). Полное обследование ноги вплоть до подошвенных дуг с помощью ЦСА является обязательным для изучения всех вариантов реваскуляризации [327]. При стенотических поражениях и коротких окклюзиях эндоваскулярная терапия является методом лечения первой линии. Шунтирование с использованием аутологичной вены в случае длинных окклюзий артерий голени обеспечивает превосходную долговременную проходимость и сохранение конечности. Для пациентов с повышенным риском хирургического вмешательства или не имеющим аутологичной вены, рекомендуется рассмотреть возможность проведения эндоваскулярной терапии. Принятие решения о способе восстановления кровотока должно учитывать и концепцию ангиосомальной реваскуляризации, направленную на восстановление кровоснабжения в ишемических тканях. Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 10.6.2.1.3.1.

#### Рекомендации по реваскуляризации при подколенных окклюзиях

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
В случае ХИНК подколенная реваскуляризация назначается с целью сохранения конечности [320-326].	I	C
Для проведения реваскуляризации подколенных артерий:		
• в качестве шунта рекомендуется использование аутологичной вены (БПВ).	I	A
• должна быть рассмотрено проведение эндоваскулярной терапии [320-326].	Ila	B

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: БПВ — большая подкожная вена, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

#### 10.6.3. Спинно-мозговая стимуляция

См. Web-приложение 10.6.3.

#### 10.6.4. Лечение стволовыми клетками и генная терапия

Лечение стволовыми клетками и генная терапия до сих пор являются недостаточно изученными и малодоказательными методами лечения [328-330]. Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 10.6.4.

#### 10.6.5. Ампутация

##### 10.6.5.1. Малая ампутация

При наличии у пациента ХИНК часто требуется небольшая ампутация (вплоть до уровня передней части стопы) для удаления некротических тканей с незначительными последствиями для мобильности пациента. Реваскуляризацию необходимо провести до ампутации для улучшения заживления ран. Измерение парциального давления кислорода и давления

Таблица 8

Клиническая классификация острой ишемии конечности [332]

Степень	Стадия	Потеря чувствительности	Дефицит моторики	Прогноз
I	Жизнеспособная	Нет	Нет	Нет непосредственной угрозы
II A	Пограничная	Нет или минимальная (пальцы ног)	Нет	Возможность сохранить конечность, если начинать лечить безотлагательно
II B	Угрожающая	Выше пальцев	Незначительный/умеренный	Возможность сохранить конечность, если сразу провести реваскуляризацию
III	Необратимая	Глубокая, анестезия	Сильно выраженный, паралич	Выраженный некроз, постоянные и необратимые поражения нервных окончаний

на пальце стопы может быть информативно в плане определения зоны ампутации (Раздел 10.2.4).

### 10.6.5.2. Большая ампутация

Пациентам с обширным некрозом или инфекционной гангреной и стационарным больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, может быть рекомендована первичная ампутация. Это является последней возможностью избежать или приостановить системные осложнения вследствие необратимой ишемии конечностей, и, тем самым, позволяя в некоторых случаях восстанавливать пациентов с помощью реабилитации и протезирования. Для умирающего пациента могут быть предусмотрены адекватное обезболивание и другие вспомогательные мероприятия.

Вторичная ампутация должна проводиться в случае неудачной реваскуляризации, а повторное вмешательство более невозможно или, когда состояние конечности продолжает ухудшаться из-за инфекции или некроза, несмотря на проходимость шунта и правильное ведение пациента. В любом случае предпочтительной является подколенная ампутация, потому что коленный сустав обеспечивает лучшую подвижность протеза. Для прикованных к постели пациентов ИЛИ лежащих больных наилучшим вариантом будет бедренная ампутация.

### Рекомендации по ведению пациентов с ХИНК

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Раннее распознавание некроза и/или инфекции и своевременное направление к сосудистым специалистам являются обязательными для сохранения конечности [317].	I	C
Пациентам с ХИНК показана оценка риска ампутации конечности [317].	I	C
Пациентам с ХИНК и диабетом рекомендуется оптимальный гликемический контроль [318, 319].	I	C
Для восстановления и сохранения конечностей реваскуляризация показана во всех случаях, когда ее проведение возможно [314].	I	B
Пациентам с ХИНК на фоне подколенных поражений, перед реваскуляризацией рекомендуется проводить полное ангиографическое обследование (вплоть до сосудов свода стопы).	Ila	C

Пациентам с ХИНК лечение стволовыми клетками/генная терапия не показаны [328].

III B

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращение: ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

### 10.7. Острая ишемия конечностей

Острая ишемия конечностей вызвана резким уменьшением артериальной перфузии конечности. Потенциальными причинами являются прогрессирование заболевания артерий нижних конечностей, сердечная эмболия, диссекция или эмболия аорты, тромбоз трансплантата, тромбоз подколенной аневризмы или кисты, синдром ущемления подколенной артерии, травма, болезнь Грегара (синяя флегмазия), эрготизм, гиперкоагуляционный синдром и ятрогенные осложнения, связанные с сосудистыми процедурами. В этом случае жизнеспособность конечностей находится под угрозой, и требуется немедленное лечение с целью их восстановления.

После установления клинического диагноза следует назначать лечение нефракционированным гепарином наряду с соответствующей анальгезией [246, 331]. Степень неотложности ситуации и выбор терапевтической стратегии зависят от клинических проявлений, в основном от наличия неврологического дефицита. Клинические категории представлены в таблице 8.

В случае неврологического дефицита обязательно проводится срочная реваскуляризация; диагностическая визуализация при этом не должна отодвигать время ее проведения. Метод визуализации зависит от его немедленной доступности. В основном в таких ситуациях используются УЗДС и ЦСА.

Могут применяться различные методы реваскуляризации, в том числе чрескожный катетер-направленный тромболизис, чрескожная механическая экстракция тромба или аспирация (с тромболизисом или без) и хирургическая тромбэктомия, шунтирование и/или реконструкция артерии. Стратегия будет зависеть от наличия неврологического дефицита, продолжительности ишемии, ее локализации, сопутствующих заболеваний, типа проводника (артерия или протез) и связанных с терапией последствий и рисков. Эндоваскулярная терапия чаще всего относится к числу прио-



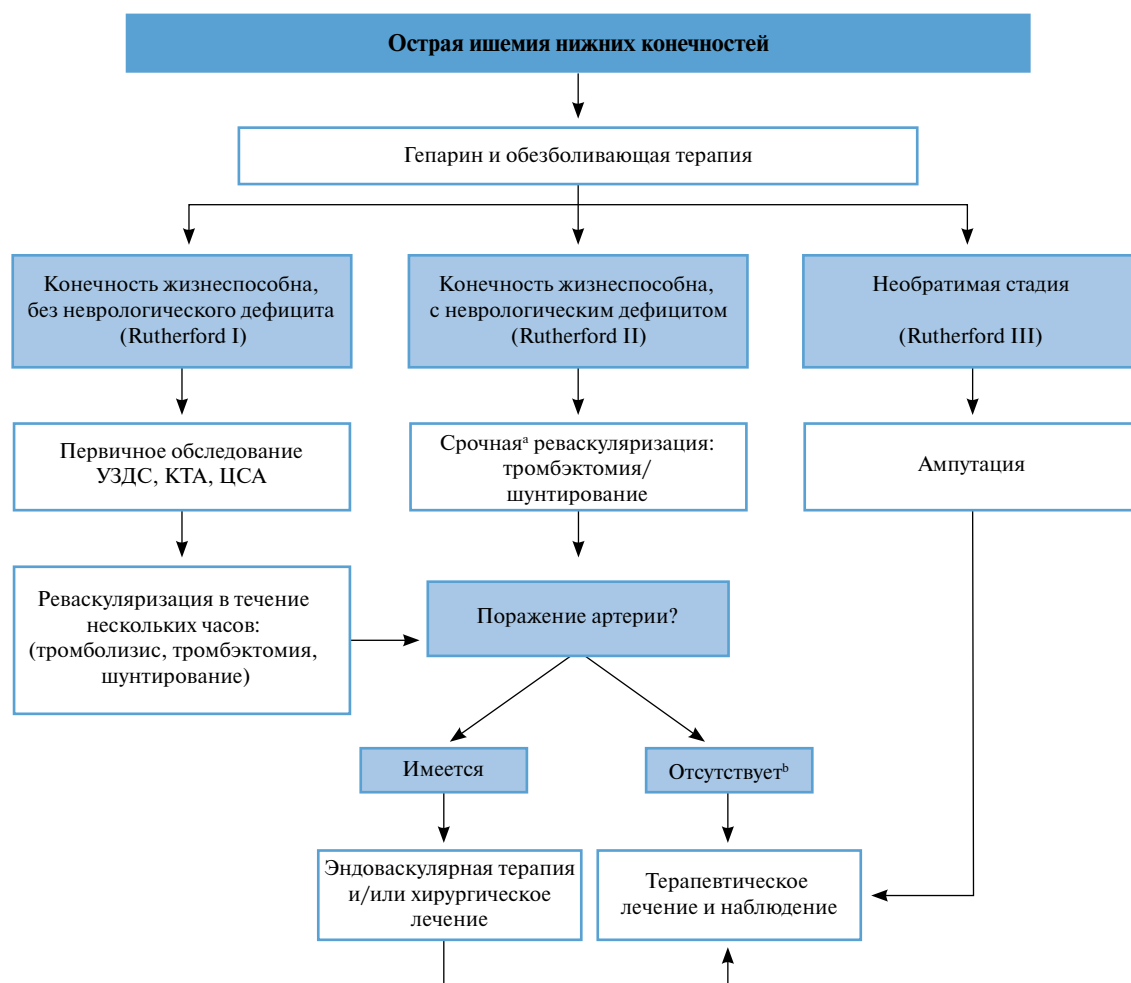


Рис. 7. Ведение пациентов с острой ишемией нижних конечностей.

**Примечание:** <sup>а</sup> — диагностическая визуализация не должна никак влиять на сроки проведения реваскуляризации, <sup>б</sup> — проведение специальных этиологических исследований при необходимости (сердце, аорта).

**Сокращения:** КТА — компьютерная томографическая ангиография, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ЦСА — цифровая субтракционная ангиография.

ритетных методов лечения по причине ее влияния на снижение заболеваемости и смертности, особенно у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В случае неврологического дефицита рекомендуется экстракция тромба, тромбаспирация и хирургическая тромбэктомия, а катетер-направленный тромболизис более уместен в менее тяжелых случаях без неврологического дефицита. Современная концепция комбинирования внутриартериального тромболизиса и тромбэктомии катетером базируется на показателях частоты ампутации <10% в течение 6 мес. [246].

Системный тромболиз не играет никакой роли в лечении пациентов с острой ишемией конечностей. Результаты проведенных РКИ, показали отсутствие четкого превосходства местного тромболизиса над открытым оперативным вмешательством в плане их влияния на показатели смертности или восстановления/сохранение конечности в течение 30 дней после лечения [333]. После удаления тромба ранее существ-

вавшее поражение артерий следует лечить с помощью эндоваскулярной терапии или открытой хирургической операции. Четырехфулярная фасциотомия нижней конечности должна выполняться у пациентов с длительной ишемией для предотвращения пост-реперфузионного компартмент-синдрома. Ведение пациентов с острой ишемией конечностей суммировано на рисунке 7.

#### Рекомендации по ведению пациентов с острой ишемией конечности

Рекомендации	Класс <sup>а</sup>	Уровень <sup>б</sup>
При наличии признаков неврологического дефицита показана неотложная реваскуляризация [246, 331] <sup>с</sup> .	I	C
В отсутствие неврологического дефицита, проведение реваскуляризации показано в течение нескольких часов после проведения первичной визуализации для принятия решения по каждому отдельному случаю [246, 331].	I	C

Максимально быстрое введение гепарина и обезболивающих препаратов [246, 331].	I	C
---	---	---

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — в этом случае диагностическая визуализация не должна задерживать проведение лечения.

## 10.8. Синдром “синего пальца”

Другим конкретным клиническим проявлением является синдром “синего пальца”. Это характеризуется внезапным цианотическим окрашиванием одного или нескольких пальцев. Обычно это происходит из-за эмболического атеросклеротического сброса из проксимальных артерий. Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 10.8.

## 11. Мультифокальное заболевание периферических артерий

### Ключевые понятия

- Мультифокальное заболевание периферических артерий (МЗПА) распространено у пациентов с атеросклеротическим поражением в одном сосудистом ложе, в 10 до 15% случаев у пациентов с КБС и в 60-70% случаев у пациентов с тяжелым стенозом сонных артерий или ЗАНК.

- МЗПА неизменно ассоциируется с худшими клиническими результатами; тем не менее, было доказано, что скрининг с целью выявления бессимптомного течения заболевания в дополнительных сосудистых участках, прогностически не меняет ничего.

- Пациентам, страдающим одной из форм ЗПА, необходима всесторонняя клиническая оценка симптомов и физических признаков поражений других

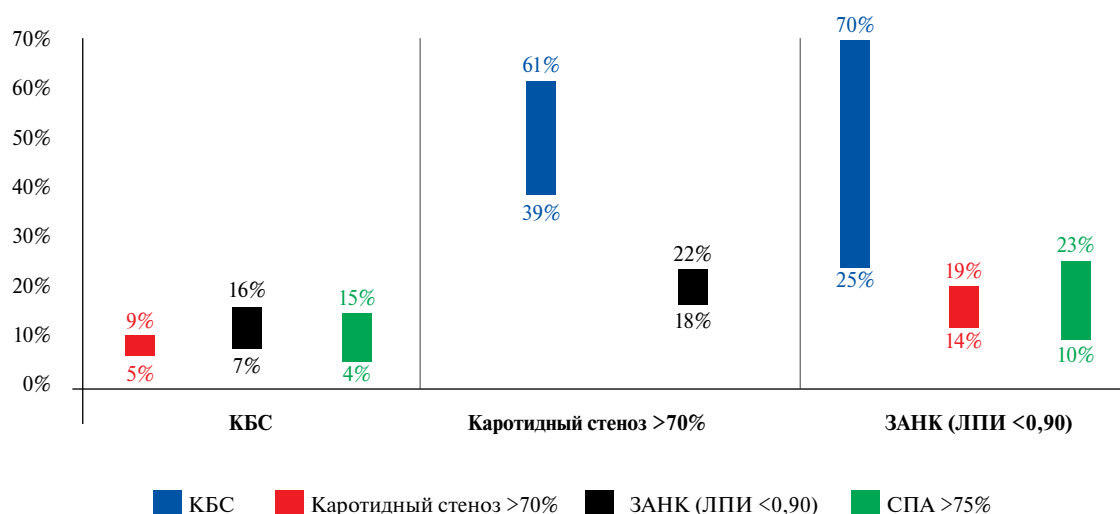
локализаций и/или КБС, а в случае клинического подозрения могут быть запланированы дальнейшие исследования.

- Проведение систематического скрининга с целью выявления бессимптомного МЗПА нецелесообразно при любой форме ЗПА, поскольку его результаты никоим образом не повлияют на дальнейшую стратегию ведения пациентов. В некоторых случаях может быть интересным проведение стратификации больных по степени риска (например, проведение антитромбоцитарной терапии сроком больше 1 года пациентам после коронарного стентирования в связи с острым коронарным стенозом).

- В некоторых ситуациях выявление бессимптомных поражений может оказать влияние на дальнейшую стратегию ведения пациентов. Это касается случаев проведения пациентам АКШ, когда может быть показано измерение ЛПИ, особенно при планировании изъятия подкожной вены в качестве трансплантата, а скрининг сонной артерии может проводиться в подгруппе пациентов с высоким риском развития КБС.

- При планировании АКШ пациентам с тяжелыми стенозами сонных артерий, проведение профилактической реваскуляризации сонной артерии должно рассматриваться в случае недавно выявленных симптомов заболевания, и может быть также рассмотрено для пациентов с бессимптомным течением при условии многопрофильного обсуждения каждого случая.

- Пациентам, планируемым на реваскуляризацию сонных артерий в связи бессимптомным стенотическим поражением, можно рекомендовать проведение предоперационной коронарной ангиографии для



**Рис. 8.** Зарегистрированный диапазон частоты возникновения атеросклероза других локализаций у пациентов с определенным артериальным заболеванием [51, 335-343].

**Примечание:** график отражает частоту сопутствующих артериальных заболеваний у пациентов с ЗПА одной определенной локализации (например, у пациентов с КБС, в 5-9% случаев выявляется сопутствующий стеноз сонной артерии >70%).

**Сокращения:** ЗАНК — заболевание артерий нижней конечности, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СПА — стеноз почечной артерии.

выявления КБС и реваскуляризации коронарных артерий.

МЗПА определяется одновременным присутствием клинически значимых атеросклеротических поражений, по меньшей мере, в двух крупных сосудистых территориях. Субклинические атеросклеротические поражения выходят за рамки настоящего документа. Несмотря на то, что пациенты с МЗПА регулярно встречаются в клинической практике, надежных данных, касающихся тактики ведения таких пациентов, — мало. При их лечении, помимо основной локализации поражений, следует обращать внимание и на клинический статус, и на сопутствующие заболевания. Как правило, стратегия лечения должна вырабатываться для каждого случая в отдельности многопрофильной группой специалистов и, в первую очередь, фокусироваться на симптомном сосудистом бассейне.

### 11.1. МЗПА: эпидемиология и прогноз

Среди 3,6 млн американских добровольцев для систематического ультразвукового скрининга с целью выявления ЗАНК, КБС и АБА, доля субъектов с двумя или более локализациями поражения артерий увеличивалась с возрастом: от 0,04% в возрасте 40-50 лет до 3,6% в возрасте 81-90 лет [334]. Рисунок 8 обобщает данные по распространенности МЗПА у пациентов с атеросклеротическим поражением одной сосудистой территории.

Несколько проведенных исследований продемонстрировали значительно худшие клинические результаты у пациентов с мультифокальным поражением нежели у пациентов с монофокальным сосудистым поражением. Однако, одиночное рандомизированное клиническое исследование, целью которого являлась оценка влияния систематического скрининга мультифокальных поражений артерий на прогноз для пациентов с высоким риском КБС (КБС с поражением трех сосудов и/или в сочетании с острым коронарным стенозом в возрасте >75 лет), не выявило какой-либо существенной пользы от его проведения [344]. Исследование AMERICA, посвященное активному выявлению и лечению атеротромбоза у пациентов с высоким коронарным риском, рандомизировало 521 пациента в группу проактивной стратегии (УЗДС всех артерий пациента и измерение ЛПИ в сочетании с интенсивной медикаментозной терапией), либо в группу традиционной стратегии (без проведения скрининга бессимптомного мультифокального поражения и стандартная медикаментозная терапия); в течение первых 2 лет, компоненты первичной комбинированной (композиционной) конечной точки, включающие смерть, любое ишемическое событие, приводящее к повторной госпитализации или какие-либо другие признаки органной

дисфункции, были выявлены у 47,4% и 46,9% пациентов, соответственно ( $p>0,2$ ) [344]. Следовательно, клиническая польза от систематического скрининга бессимптомного мультифокального поражения артерий у пациентов с подтвержденным атеросклеротическим заболеванием артерий, представляется сомнительной.

## 11.2. Скрининг и ведение пациентов с МЗПА

### 11.2.1. ЗПА у пациентов с КБС

#### 11.2.1.1. Заболевание сонной артерии у пациентов, планируемых на АКШ

В Web-таблице 11 подробно описывается эпидемиология КБС и частота инсульта среди пациентов с изолированным АКШ без одномоментной/позапной КЭ [341]. В другом исследовании односторонний каротидный стеноз 50-99% был обнаружен в 11% случаев, двусторонний стеноз 50-99% в 5,6% случаев, и односторонняя окклюзия в 1,3% случаев [345].

Ишемический инсульт после АКШ является многофакторным расстройством, включающим: аортальную эмболию во время манипуляции, канюляцию/деканюляцию и анастомоз трансплантата в восходящую аорту; агрегацию тромбоцитов во время кардио-пульмонального шунтирования (КПШ) и гиперкоагуляционные состояния; каротидную эмболию; послеоперационную ФП и гемодинамическую нестабильность, особенно у пациентов со сниженным или истощенным цереброваскулярным резервом [346].

Влияние бессимптомного стеноза сонных артерий на риск развития инсульта после АКШ незначительно, за исключением двусторонних стенозов или односторонней окклюзии. В систематическом обзоре 86% послеоперационных инсультов не были связаны с заболеванием сонных артерий. Каротидный стеноз является маркером тяжелого атеросклероза аорты и как фактор риска инсульта, но не прямая его причина. Однако наличие в анамнезе инсульта/ТИА является значительным фактором риска возникновения инсульта после проведения АКШ [341, 347-349]. На сегодняшний день нет достаточных доказательств преимущества профилактической (с целью сокращения числа случаев периперационного инсульта) реваскуляризации бессимптомных каротидных стенозов у всех пациентов, планируемых на АКШ. Решение о проведении КЭ/ССА у этих пациентов должно приниматься многопрофильной группой специалистов. Возможно, более разумно было бы ограничить профилактическую каротидную реваскуляризацию пациентами с самым высоким риском послеоперационного инсульта, то есть пациентам с тяжелыми двусторонними поражениями или имеющими в анамнезе инсульт/ТИА [341, 348-350].

Рекомендации относительно времени и метода проведения каротидной реваскуляризации (КЭ или ССА) являются противоречивыми и должны рассматриваться индивидуально для каждого пациента, учитывая клинические проявления, уровень неотложности состояния и степень тяжести заболевания сонных и коронарных артерий. В Web-таблице 12 подробно представлены результаты мета-анализа с последующей сравнительной оценкой различных стратегий ведения пациентов. Ни одна из них не является абсолютно безопасной. В недавнем РКИ не выявлено отличий риска послеоперационного инсульта для off-pump и on-pump хирургического вмешательства [351].

Двухэтапное проведения КЭ дает более высокий риск периоперационного ИМ в случае предварительного выполнения каротидной реваскуляризации и риск цереброваскулярных осложнений в случае предварительного выполнения АКШ. В недавнем РКИ у пациентов с односторонним бессимптомным каротидным стенозом последовательное выполнение АКШ и КЭ показало себя наихудшей стратегией (более высокий уровень инсульта и смертности в течение первых 90-дней), по сравнению с синхронным выполнением АКШ и КЭ или последовательным выполнением КЭ и АКШ (8,8% против 1,0%,  $p=0,02$ ) [352].

Высокая опасность эмболизации головного мозга из аортальных бляшек при проведении ССА относит ее к категории процедур, сопряженных с риском. Если ССА выполняется раньше elective АКШ, то необходимость проведения ДАТТ обычно задерживает операцию как минимум на 4 нед., подвергая пациента риску возникновения ИМ между поэтапным проведением ССА и АКШ (0-1,9%) [353, 354]. Некоторые авторы выполняли ССА непосредственно перед АКШ и сообщали о низких показателях смертности/инсульта [355]. Среди 132 пациентов, которым одновременно выполнялись кардиохирургическая операция и ССА, частота госпитального инсульта составляла 0,75%, а отсутствие неврологических осложнений в течение 5 и 10 лет у них составило 95% и 85%, соответственно [356]. В одноцентровом анализе, сопоставляющем риски возникновения осложнений, у 350 пациентов, перенесших каротидную реваскуляризацию за 90 дней до кардиохирургического вмешательства, поэтапное проведение ССА и кардиохирургической операции и комбинированное проведение КЭ с кардиохирургической операцией, давало одинаковые ранние результаты (смерть/инсульт/ИМ). При этом поэтапное проведение ССА и кардиохирургической операции дало наибольший риск, связанный с развитием ИМ между этапами лечения. Спустя 1 год среди пациентов, которым проводилось поэтапное либо комбинированное лечение (КЭ плюс кардиохирургическое вмешательство),

отмечалось 3х-кратное повышение риска возникновения тяжелых ССС по сравнению с пациентами, перенесшими поэтапное ССА и кардиохирургическую операцию [357]. Следует отметить, что поэтапное ССА и кардиохирургическое вмешательство влечет за собой повышенный риск кровотечения во время проведения АКШ, если оно проводится на фоне ДАТТ.

В двух исследованиях было показано, что ограниченное проведение УЗДС только пациентам с, по меньшей мере, одним фактором риска (возраст  $>70$  лет, цереброваскулярные заболевания в анамнезе, наличие каротидного шума, мультифокальное заболевание сонных артерий или ЗАНК) позволяет идентифицировать всех пациентов с каротидным стенозом  $>70\%$ , снижая общее количества сканов на 40% [338, 358]. Однако исследование, сравнивающее пациентов, которым проводилось предоперационное сканирование сонных артерий с пациентами без таковых, не выявило различий в уровне периоперационной смертности и инсульта [345]. При этом только у 12% из них, имевшим выраженные стенозы сонных артерий, были проведены синхронно АКШ и КЭ. Следовательно, рутинное каротидное УЗДС идентифицирует лишь меньшинство пациентов, у которых будет развиваться периоперационный инсульт, без четко выраженной пользы от профилактической реваскуляризации сонной артерии. Каротидное УЗДС показано пациентам с недавним ( $<6$  мес.) инсультом/ТИА в анамнезе. Никакая каротидная визуализация не показана при необходимости срочного проведения АКШ, за исключением случаев, когда в течение предыдущих 6 мес. были обнаружены неврологические симптомы.

#### Рекомендации по проведению скрининга заболевания сонных артерий у пациентов с АКШ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Пациентам, перенесшим АКШ, рекомендуется проводить УЗДС в случае наличия в анамнезе недавно перенесенных ( $<6$ мес.) инсульта или ТИА [345, 358].	I	B
Если в недавнем анамнезе ( $<6$ мес.) у пациентов отсутствуют инсульт или ТИА, то УЗДС можно рекомендовать в следующих случаях: возраст $\geq 70$ лет, мультифокальное заболевание коронарных артерий, сопутствующее ЗАНК или каротидный шум [345, 358].	IIb	B
Скрининг с целью выявления каротидного стеноза не показан пациентам, нуждающимся в срочном АКШ и не имеющим в анамнезе недавно перенесенного инсульта/ТИА.	III	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование.



### Рекомендации по лечению каротидного стеноза у пациентов с АКШ

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Для проведения реваскуляризации сонной артерии рекомендуется индивидуальное для каждого пациента обсуждение показаний (и, если таковые имеются, то метод и время) многопрофильной командой специалистов, включая невролога.	I	C
Пациентам, запланированным на АКШ и имеющим в анамнезе недавно (<6 мес.) перенесенные инсульт или ТИА:		
• рекомендуется каротидная реваскуляризация в случае стеноза сонной артерии 50-99% [359, 360].	IIa	B
• КЭ следует рассматривать как метод первого выбора в случае 50-99% стеноза сонных артерий [359, 360].		
• Каротидная реваскуляризация не рекомендуется в случае стеноза сонной артерии <50%.	III	C
Пациентам, запланированным на АКШ и не имеющим неврологической симптоматики:		
• Не рекомендуется проведение рутинной профилактической каротидной реваскуляризации в случае стеноза сонной артерии 70-99% [350].	III	B
• Проведение каротидной реваскуляризации может быть рассмотрено в случае двустороннего стеноза сонных артерий 70-99% или стеноза сонной артерии 70-99% в сочетании с контралатеральной окклюзией [350].	IIb	B
• Каротидная реваскуляризация может быть рассмотрена в случае стеноза сонной артерии 70-99% при наличии одного или нескольких факторов риска ипсилатерального инсульта <sup>c</sup> , чтобы снизить вероятность его возникновения в периоперационном периоде.	IIb	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — см. таблицу 4.

**Сокращения:** АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ТИА — транзиторная ишемическая атака, КЭ — каротидная эндартерэктомия.

#### 11.2.1.2. Стеноз сонных артерий у пациентов с КБС (без АКШ)

Имеющиеся данные о степени распространенности стеноза сонных артерий у пациентов с КБС и отсутствие доказательств его влияния на результаты лечения, приводят к выводу о том, что скрининг сонных артерий показан в основном кандидатам на АКШ. Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 11.2.1.2.

#### 11.2.1.3. ЗПочА у пациентов с КБС

Систематический скрининг на стеноз почечных артерий у пациентов с КБС не может быть рекомендован по причине низкой доказательной базы относительно пользы его проведения. Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 11.2.1.3. Показания для визуализации почечных артерий представлены в таблице 5.

#### 11.2.1.4. ЗАНК у пациентов с КБС

ЗАНК часто сопутствует КБС (рис. 8). Это часто протекает бессимптомно или маскируется стенокардией напряжения и/или одышкой. ЗАНК (ЛПИ <0,90) присутствует у 13-16% пациентов с диагнозом КБС, установленным на коронарной ангиографии [361, 362]. Стеноз левой основной коронарной артерии и мультифокальная КБС являются независимыми прогностическими параметрами. Пациенты с ЗАНК имеют более тяжелый, кальцинированный и прогрессирующий коронарный атеросклероз [363].

Наличие ЗАНК у пациентов с КБС неизменно ассоциируется с худшим прогнозом, хотя неясно, является ли ЗАНК маркером или причиной ССО [364, 365]. Исследование PEGASUS, осуществлявшее в течение 3 лет наблюдение за пациентами с сопутствующим ЗАНК, выявило двукратное увеличение уровня смертности от всех причин, от ССЗ, инсульта и тяжелых ССС [81]. В регистре больных с ОКС, уровень внутрибольничной смертности, острой СН и рецидивирующей ишемии был значительно выше (до 5 раз) у субъектов с ЗАНК [340, 343]. Объединенный анализ 19867 пациентов, включенных в РКИ по поводу ЧКВ, показал, что 8% из них имели ЗАНК, который был идентифицирован как независимый прогностический параметр смертности в течение 30 дней (ОР 1,67), 6 мес. (ОР 1,76) и 1 года (ОР 1,46) [366]. Сопутствующее ЗАНК (клиническая или субклиническая форма) также ухудшает прогноз при проведении АКШ [367, 368].

Пациентам с КБС и сопутствующим ЗАНК необходим строгий контроль факторов риска, хотя конкретных рекомендаций (как, например, в случае просто одной КБС), в данной ситуации нет. В ретроспективном анализе исследования CHARISMA применение ДАТТ в сочетании с аспирином и клопидогрелем давало существенное снижение риска нефатального ИМ по сравнению с монотерапией аспирином [65], хотя и сопровождалось незначительным увеличением кровотечений. Потенциальное преимущество ДАТТ у таких пациентов нуждается в дальнейшем подтверждении.

У пациентов с ЗАНК, нуждающихся в реваскуляризации коронарных артерий, лечение КБС обычно приоритетно, за исключением случаев ХИНК. Следует ли рекомендовать ЧКВ или АКШ для лечения КБС у пациентов с ЗАНК остается спорным вопросом [369, 370]. В случае ЧКВ следует использовать доступ через лучевую артерию. Если необходим бедренный подход, то следует провести предварительную визуализацию подвздошной и ОБА, чтобы свести к минимуму риск ишемии/эмболии и определить наилучшее место для артериальной пункции, поскольку у этих пациентов довольно часты осложнения на участках доступа, особенно когда используются специальные запирающие устройства [371]. При проведении АКШ у пациентов с прогрессирующей

формой ЗАНК, БПВ следует, по возможности, пощадить, поскольку более поздний успех периферической артериальной реваскуляризации сильно зависит от наличия достаточного количества аутологичных венозных сегментов [372]. Кроме того, выделение подкожной вены может быть связано с более медленным заживлением ран при тяжелой степени ЗАНК. Это объясняет необходимость проведения скрининга с целью выявления и оценки ЗАНК, по крайней мере, путем клинического обследования и/или измерением ЛПИ, до начала использования подкожной вены в качестве аутоотрансплантата. КПШ, проводимое во время АКШ, вызывает падение среднего артериального давления и снижение пульсации артериального кровотока, что влечет за собой риск обострения ХИНК, когда проведение АКШ без использования аппарата искусственного кровообращения не представляется возможным, поддержание адекватного среднего АД и мониторинг периферического насыщения кислородом у пациентов с ХИНК настоятельно рекомендуется во время проведения КПШ. В послеоперационном периоде активное клиническое наблюдение необходимо для своевременной диагностики компартмент-синдрома, потенциально вызванного ишемическим и реперфузионным повреждением во время КПШ. Сопутствующее ЗАНК, даже бессимптомное, может осложнить кардиореабилитацию [373].

Скрининговая диагностика ЗАНК методом измерения ЛПИ может представлять собой неинвазивный и недорогой метод прогностической стратификации пациентов. Исследование AMERICA (хотя оно было небольшим и с некоторыми ограничениями), не смогло доказать преимущества проактивной стратегии диагностического скрининга мультифокального атеросклероза [344]. Что, однако, не умаляет роли скрининговой диагностики бессимптомного ЗАНК у пациентов с КБС для последующей прогностической стратификации. Важно отметить, что у пациентов с тяжелой формой КБС, наличие симптомного или бессимптомного ЗАНК связано с высокой вероятностью (почти 20%) стеноза сонных артерий [374].

#### Рекомендации по проведению скрининга и общие принципы ведения пациентов с КБС и сопутствующим ЗАНК

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
У пациентов с ЗАНК доступ через лучевую артерию рекомендуется в качестве первого варианта при проведении коронарной ангиографии/ЧКВ [365].	I	C
При проведении АКШ у пациентов с ЗАНК, следует сохранить аутологичную БПВ для ее возможного последующего использования при проведении хирургической реваскуляризации периферических артерий.	Ila	C

У пациентов, перенесших АКШ в случае возникновения необходимости выделения БПВ, рекомендуется проведение скрининговой диагностики ЗАНК.	Ila	C
Скрининговая диагностика ЗАНК с регулярным измерением ЛПИ может использоваться для стратификации риска у пациентов с КБС [340, 343, 344, 366-368, 375-379].	Ilb	B

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

**Сокращения:** АКШ — аорто-коронарное шунтирование, БПВ — большая подкожная вена, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, КБС — коронарная болезнь сердца, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ЧКВ — чрескоронарное вмешательство.

### 11.2.2. КБС у пациентов с ЗПА

#### 11.2.2.1. КБС у пациентов со ССА

В исследовании, включавшем 276 пациентов с некардиоэмболическим ишемическим инсультом/ТИА, КТА выявила коронарный стеноз (>50%) в 18% случаев. При этом процент выявленного каротидного стеноза >50% был в 4 раза выше [380]. В ходе проспективного исследования 390 пациентов, проходящих плановое ССА, общая (системная) коронарная ангиография обнаружила стеноз коронарной артерии ≥70% в 61% случаев [381].

В случае выраженного стеноза сонной артерии, наличие сопутствующей КБС требует приоритизации реваскуляризации в соответствии с клиническим статусом пациента и тяжестью заболевания сонной и коронарной артерий. Реваскуляризация сонной артерии должна выполняться первой только в случае нестабильной неврологической симптоматики; бессимптомный стеноз сонной артерии следует лечить, по необходимости, после реваскуляризации коронарных артерий.

В рандомизированном клиническом исследовании 426 пациентов с нормальной электрокардиограммой (ЭКГ) и результатами ЭхоКГ, планируемых на КЭ и не имеющих в анамнезе КБС, были распределены либо в группу с проведением коронарной ангиографии (с последующей реваскуляризацией), либо в группу без проведения коронарной ангиографии [382]. Тяжелая КБС была выявлена (и пролечена) до проведения КЭ у 39% пациентов (без последующего ИМ), рандомизированных в группу с системной коронарной ангиографией, а в группе без предварительной ангиографии процент пролеченной КБС составил только 2,9% (p=0,01). Важно отметить, что ЧКВ задерживает проведение КЭ, в среднем, на 4 дня (разброс 1-8 дней), без неврологических осложнений и без кровотечений у пациентов на ДАТТ. Через 6 лет пациенты, которым проводилась системная коронарная ангиография, имели более низкий уровень ИМ (1,4% против 15,7%, p<0,01) и лучшую статистику выживаемости (95% против 90%, p<0,01) [383]. Следовательно, рутинная предоперационная коронарная ангиография может быть рекомендована пациентам, запланированным на проведение КЭ.

### Рекомендации по скрининговой диагностике КБС у пациентов с заболеванием сонных артерий

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
При проведении электрокардиографии, может быть рекомендована предоперационная скрининговая диагностика КБС, включая коронарную ангиографию [382, 383].	IIb	B

Примечание: <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности.

Сокращения: КБС — коронарная болезнь сердца, КЭ — каротидная эндоarterэктомия.

#### 11.2.2.2. КБС и сосудистая хирургия нижних конечностей у пациентов

У пациентов, перенесших операцию по поводу ЗАНК, вероятность сопутствующей КБС высокой степени тяжести при проведении коронарной ангиографии приблизительно равна 50-60% [384-386]. При лечении данных пациентов хирургическая операция на аорте и крупных артериях относится к категории высокого риска ССО с ожидаемым 30-дневным показателем основного ССС (смерть от ССЗ и ИМ) >5% [387]. Лечение КБС у пациентов, нуждающихся в сосудистой хирургии, должно основываться на Рекомендациях ЕОК/ЕОСХ 2014 по внесердечным хирургическим вмешательствам [387].

#### 11.2.2.3. КБС у пациентов с ЗАНК (без сосудистой хирургии нижних конечностей)

По меньшей мере, одна треть пациентов с ЗАНК имеют в анамнезе и/или на ЭКГ — признаки КБС, тогда как две трети имеют патологический стресс-тест и, по крайней мере, один пораженный сосуд при коронарной ангиографии (до 70% исследуемых) [69, 388]. Распространенность КБС у пациентов с ЗАНК в 2-4 раза выше, чем у таковых без поражения артерий нижних конечностей. В исследовании CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter registry), посвященном влиянию КТА на клинические исходы, среди 7590 пациентов с ЗАНК без симптомов и наличия в анамнезе ССЗ, распространенность обструктивной КБС при коронарной КТА составляла 25% [389]. Согласно данным регистра REACH, 57% участников с ЗАНК также имели КБС [390]. Тяжесть ЗАНК связана с наличием сопутствующей КБС; до 90% пациентов с ХИНК имеют КБС.

Нет никаких доказательств того, что наличие КБС непосредственно влияет на клинические исходы у пациентов с ЗАНК, хотя в регистре CONFIRM обструктивная КБС была связана со среднегодовым уровнем смертности 1,6% (против 0,7% при отсутствии у пациентов тяжелой КБС) [389].

Наличие КБС у пациентов с ЗАНК может повлечь необходимость реваскуляризации коронарных артерий, в зависимости от выраженности симптомов ЗАНК и неотложности состояния. Коррекция факто-

ров риска и лечение, рекомендуемое для КБС, также применимы и к ЗАНК [391]. Скрининговая диагностика КБС у пациентов с ЗАНК может быть полезна для стратификации риска, поскольку заболеваемость и смертность у них, в основном, регистрируется от ССО. Неинвазивный скрининг может проводиться с помощью стресс-тестирования или коронарной КТА, однако доказательств улучшения клинических результатов у пациентов с ЗАНК после проведенного систематического скрининга КБС нет.

#### 11.2.3. Поражения периферических артерий другой локализации при заболеваниях периферических артерий

##### 11.2.3.1. Стеноз сонной артерии у пациентов с ЗАНК

Каротидный стеноз часто встречается у пациентов с ЗАНК (рис. 8), но нет доказательств того, что ССА будет влиять на состояние нижней конечности. Наличие у таких пациентов КБС ухудшает сердечно-сосудистый прогноз [392]. Подробнее см. Web-приложение 11.2.3.1.

##### 11.2.3.2. ЗПочА у пациентов с ЗАНК

Несмотря на то, что СПА часто обнаруживается случайно во время диагностической визуализации при ЗАНК, его лечение требует конкретных инвазивных вмешательств. Мнения о том, является ли атеросклеротическое заболевание почечной артерии маркером худшего кардиоваскулярного прогноза у пациентов с ЗАНК, являются весьма противоречивыми [335, 393]. Имеется лишь единственный отчет о результатах лечения ЗАНК, который не выявил прогностических изменений в случае сопутствующего СПА [335]. Проведение систематического скрининга СПА у пациентов с ЗАНК не целесообразно, поскольку терапевтическая ценность стентирования почечной артерии является сомнительной (Глава 9), таблица 9.

Для получения дополнительной информации см. Web-приложение 11.2.3.2.

## 12. Кардиологические состояния при ЗПА

### Ключевые понятия

- Кардиологические состояния, отличные от КБС, часто встречаются у пациентов с ЗПА. Это особенно касается СН и ФП на фоне ЗАНК.

- У пациентов с симптомными ЗПА следует проводить скрининговую диагностику СН.

- При наличии СН рекомендуется скрининговая диагностика ЗАНК. Комплексная оценка состояния сосудистого русла показана пациентам, планируемым на пересадку сердца или имплантацию кардиостимулятора.

- В большинстве случаев для стабильных больных с ЗПА и сопутствующей ФП, антикоагулянтная терапия является приоритетным и достаточным методом лечения. В случае недавней эндоваскулярной

Таблица 9

**Рекомендации по скрининговой диагностике  
сопутствующих атеросклеротических поражений дополнительных сосудистых территорий**

Заболевание для скрининга	КБС	ЗАНК	Заболевание сонной артерии	Заболевание почечной артерии
Основное заболевание				
<b>КБС</b>				
Планируется АКШ		IIa <sup>a</sup>	I <sup>b</sup>	IIb <sup>c</sup>
КШ не планируется		IIb	Н/р	Н/д
<b>ЗАНК</b>				
Планируется АКШ	I <sup>d</sup>		Н/р	Н/д
АКШ не планируется	Н/р		Н/р	Н/д
<b>Каротидный стеноз</b>				
Планируется КЭ/ССА	IIb	Н/р		Н/д
КЭ/ССА не планируется	Н/р	Н/р		Н/д

**Примечание:** <sup>a</sup> — особенно в случае возможного выделения аутологичной вены для шунтирования, <sup>b</sup> — пациентов с симптоматическим цереброваскулярным заболеванием, <sup>c</sup> — у пациентов с бессимптомным заболеванием сонной артерии и следующими факторами риска: возраст >70 лет, мультифокальная КБС, сопутствующее ЗАНК или каротидный шум, <sup>d</sup> — ЭКГ-скрининг рекомендуется всем пациентам в сочетании со стресс-тестированием (нагрузочные кардиовизуальные пробы) для пациентов с плохой функциональной работоспособностью и имеющим более двух из следующих факторов риска: КБС в анамнезе, сердечная недостаточность, инсульт или ТИА, ХПН, инсулинозависимый сахарный диабет.

**Сокращения:** АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, КБС — коронарная болезнь сердца, КЭ — каротидная эндоартерэктомия, Н/д — нет уверенных аргументов “против” и “за” проведение систематического скрининга, Н/р — не рекомендуется по причине отсутствия четких доказательств в пользу систематического скрининга, ССА — стентирование сонной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография.

реваскуляризации следует рекомендовать курс комбинированной терапии (антикоагулянтная + АТТ) в связи с риском кровотечения и тромбоза. Курс комбинированной терапии должен быть как можно более кратким.

- Пациентам, перенесшим транскатетерную имплантацию аортального клапана или другие конструктивные вмешательства, показана скрининговая диагностика ЗАНК и ЗАВК.

## 12.1. Введение

ССЗ встречаются довольно часто у пациентов с ЗПА. Наличие у пациентов одновременно КБС и ЗПА рассматривается в Главе 11. Здесь мы рассмотрим наиболее важные проблемы, связанные с одновременным наличием у пациентов ЗПА и сопутствующей СН, ФП и порока клапанов сердца (ПКС). Такое сочетание может иметь важные прогностические и терапевтические последствия и часто требует многопрофильного подхода к лечению.

## 12.2. СН и ЗПА

Существует множество взаимосвязей между ЗАНК и СН (Web-рисунок 3). Наряду с диабетом, курением и другими факторами риска воспаление может быть одной из распространенных причин, ведущих к развитию СН у пациентов с ЗПА [394]. Сочетание СН с ЗАНК является наиболее известным и изученным, поскольку ЗАНК всегда связано с повышенным риском развития СН.

СН часто развивается на фоне выраженного атеросклеротического поражения коронарных артерий [53].

Кроме того, по мере увеличения жесткости аорты увеличивается нагрузка на ЛЖ, а высокое пульсовое давление ухудшает коронарный кровоток, приводя к гипертензии, гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункции и, в конечном счете, СН [395, 396]. Важно отметить, что структурные изменения и детренированность скелетных мышц при ЗАНК могут также ухудшить степень СН [397, 398]. С другой стороны, функциональные ограничения из-за СН, могут маскировать симптомы ЗАНК, что искажает статистические показатели, связанные с обеими состояниями.

### 12.2.1. Эпидемиология

В целом, дисфункция ЛЖ и СН чаще встречаются у пациентов с ЗПА. Чаще всего это показано на примере пациентов с ЗАНК. См. Web-приложение 12.2.1.

### 12.2.2. СН у пациентов с ЗПА

Несмотря на высокую распространенность и частоту возникновения СН у пациентов с ЗПА, клинические данные для этой группы пациентов весьма ограничены. Считается, что данная сочетанная патология связана с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Оценка функции ЛЖ при ЗПА может быть необходима для лучшей стратификации риска возникновения ССО и их комплексного лечения [399]. Это особенно важно в случае планового хирургического вмешательства у пациентов со средним или высоким уровнем риска [387]. Первичная оценка должна включать анамнез болезни, физическое обследование и ЭКГ в покое. При



выявлении каких-либо отклонений, указывающих на СН, рекомендуется провести трансторакальную эхокардиографию (ТТЭхоКГ) или определить уровень натрийуретического пептида [400]. Определение уровня натрийуретического пептида особенно полезно у пациентов с плохим эхо-окном и у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [401]. У пациентов с ЗАНК, СН может быть связана с уменьшением проходимости артерий после эндоваскулярной терапии [402]. ПХ, даже если реваскуляризация не планируется, также является показанием для проведения ТТЭхоКГ и определения уровня натрийуретического пептида.

### 12.2.3. ЗПА у пациентов с СН

Обсервационные исследования и мета-анализы последовательно подтверждают, что наличие ЗАНК у пациентов с СН является независимым предиктором госпитализаций в будущем и даже смертности [376-379, 403]. Контрольное исследование HF-ACTION, посвященное физической реабилитации СН, выявило ЗАНК у ~7% пациентов с СН и фракцией выброса ЛЖ <35%, что само по себе было связано с повышенным риском госпитализации и смертности от всех причин (ОР 1,31,  $p=0,011$ ) [376]. Другие исследования выявили повышенный риск прогрессирующей СН (ОР 1,35,  $p=0,03$ ), смертность от всех причин (ОР 1,36,  $p<0,001$ ) [404] и смертность от ССЗ (ОР 1,31,  $p=0,02$ ) [405]. Среди госпитализированных пациентов с СН соотношение субклинической (ЛПИ  $\leq 0,90$ ) и симптомной форм ЗАНК составило 19% и 7%, соответственно, что повысило риск общей смертности и смертности от ССЗ [378]. Следовательно, пациентам с СН можно смело рекомендовать скрининговую диагностику ЗПА.

Наконец, таким пациентам показано диагностическое тестирование с целью исключения тяжелого СПА, поскольку он может спровоцировать острый отек легких (Раздел 9.2). В любом случае, подобное исследование на наличие СПА у таких пациентов желательно.

## 12.3. ЗПА и ФП

### 12.3.1. Общие положения

Поскольку возраст является фактором риска развития ФП [406] и ЗПА, понятно почему у пациентов более старших возрастных групп часто выявляются оба заболевания вместе. В проведенном анализе исследований ССЗ, наличие у пациентов ЗАНК было связано с более высоким риском ФП (ОР 1,52,  $p<0,01$ ) [407].

Несмотря на значительную вариабельность АД из-за вариабельности ритма сердечного выброса, определение ЛПИ является надежным методом обнаружения ЗАНК у пациентов с ФП [408]. У пациентов с ФП, получающих антикоагулянтную терапию, аномальные показатели ЛПИ были независимыми пре-

дикторами смертности от всех причин и серьезных кровотечений [409].

Среди 41882 пациентов, госпитализированных по поводу ЗАНК, распространенность ФП составила 13% [406]. Это, как правило, более старшая возрастная группа, чаще гипертоники, женщины и больные диабетом, ХПН, КБС и/или СН. Согласно классификации Рутерфорда, у пациентов с ФП выявляется как правило более тяжелая форма течения ЗАНК. Внутригоспитальные осложнения, включая почечную недостаточность, ИМ, инсульт, инфекции и смерть, чаще встречались у пациентов с ФП. В других исследованиях ФП, сопутствующая ЗАНК, была независимым предиктором инсульта, ампутации и, в конечном итоге, смерти [410, 411]. В регистре REACH ФП присутствовала у 10% пациентов с ЗАНК [84]. Пациенты с ФП, по сравнению с пациентами, у которых ее не было, имели более высокие показатели ССО и смертности от всех причин в течение первых двух лет (7,7% и 5,6% против 2,5% и 1,6%, соответственно) ( $p<0,001$  для обоих). Кроме того, у пациентов с ФП также были выявлены более высокие показатели СН, нестабильной стенокардии и серьезных кровотечений.

### 12.3.2. АТТ у пациентов с ФП

За исключением случаев недавнего стентирования, пациенты с ЗПА и ФП должны, в основном, находиться только на оральной антикоагулянтной терапии (ОАТ). См. Раздел 5.3.

## 12.4. ЗПА и пороки сердечных клапанов

ЗПА часто встречаются у пациентов с ПКС, особенно у пожилых людей с симптомным аортальным стенозом. Наличие ЗАНК фиксируется в баллах, используемых для прогнозирования результатов после кардиохирургического вмешательства [412]. Среди пациентов с симптомным аортальным стенозом, не подлежащим хирургической реконструкции клапана, распространенность ЗАНК достигает 40% [413-415]. Оно часто сопутствует другим проявлениям системного атеросклероза, включая КБС и цереброваскулярные заболевания. Это оказывает влияние на лечение пациентов в отношении сроков реваскуляризации коронарных артерий, если это необходимо [366], и выбор места доступа к сосудам для транскатетерной имплантации аортального клапана (ТИАК) [416]. Систематическая КТ аорты и основных периферических артерий, становится стандартным методом ведения пациентов, планирующих на ТИАК.

## 12.5. ЗПА и сосудистый доступ при вмешательстве на сердце

Обследование пациента на наличие у него ЗАНК и ЗАВК имеет решающее значение для выбора точки

сосудистого доступа для проведения ТИАК. Кроме того, наличие данных заболеваний имеет большое влияние на клинические результаты после имплантации по причине возросшего числа пери- и постоперационных осложнений [417, 418]. Имеющиеся у пациента ЗАНК и ЗАВК являются независимыми

предикторами смертности после проведения ТИАК как чрескожным, так и хирургическим доступом, вне зависимости от наличия сосудистых осложнений [417, 419]. Использование узкопрофильных устройств для ТИАК и точек альтернативного доступа, таких как прямой трансаортальный, транскаротидный или

Таблица 10

Основные пробелы в доказательной базе при лечении пациентов с ЗПА

<b>Эпидемиология</b>
Данные по эпидемиологии данного заболевания в Европе скудны. Наибольшие проблемы возникают в связи с ЗПА у женщин. Обычно эта группа мало представлена в исследованиях. Поэтому следует признать некоторые трудности, связанные с диагностикой и клиническими результатами у данной категории пациентов.
<b>Заболевание сонной артерии</b>
Преимущества новых антитромбоцитарных препаратов в лечении бессимптомного заболевания сонных артерий должны получить свою оценку в ходе РКИ. Пациентам с бессимптомным стенозом сонных артерий требуется всесторонняя и стандартизированная оценка для стратификации риска инсульта и определения категории пациентов, которые получают максимальную пользу от реваскуляризации в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии. Эффективность фильтров противэмболической защиты при ССА не была изучена надлежащим образом, поэтому имеющиеся доказательства противоречат друг другу. Оптимальные сроки проведения АТТ после ССА до сих пор являются спорными. Сроки проведения каротидной реваскуляризации в острой стадии инсульта после интрацеребрального тромболизиса/тромбэктомии еще недостаточно изучены и требуются дальнейшие исследования.
<b>Заболевание позвоночной артерии</b>
Нет почти никаких результатов сравнительного анализа хирургической и эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с симптоматической формой заболевания.
<b>Заболевание артерий верхних конечностей</b>
Мало известно о натуральном течении данного заболевания. Нет почти никаких сведений о долгосрочной клинической эффективности реваскуляризации (и оптимальной методике ее проведения) у пациентов с симптомным стенозом/окклюзией подключичной артерии. Неизвестны оптимальные сроки проведения ДАТТ после стентирования подключичной артерии.
<b>Заболевание мезентериальной (брыжеечной) артерии</b>
Потенциальная польза от проведения профилактической реваскуляризации при асимптоматическом мультифокальном поражении мезентериальных артерий нуждается в дальнейшем исследовании. В случае симптоматического заболевания мезентериальной артерии, потенциальное преимущество от использования стентов с покрытием над стентами без покрытия является недостаточно изученным. Неизвестны оптимальные сроки проведения ДАТТ после стентирования мезентериальной артерии.
<b>Заболевание почечной артерии</b>
Роль стентирования почечной артерии у пациентов с острым отеком легких нуждается в дальнейшем исследовании. Нет четких параметров оптимального лечения внутривисцерального стеноза почечной артерии. Необходима стратификация риска для уточнения степени пользы от проведения реваскуляризации у пациентов со стентированием почечной артерии. Неизвестна и длительность проведения ДАТТ у пациентов после стентирования почечной артерии.
<b>Заболевание артерий нижних конечностей</b>
До конца не установлена роль стентов и баллонов с покрытием в случае инвазивных вмешательств на поверхностной бедренной и подколенной артериях. Параметры оптимального лечения при стенозе подколенной артерии нуждаются в дальнейшем рассмотрении. Клинические исследования самораскрывающихся стентов, баллонов и стентов с покрытием при вмешательстве на подколенном сегменте у пациентов с ХИНК должны включать такие критерии как выживаемость без ампутации, ранозаживление и качество жизни в дополнение к результатам стандартной проверки проходимости. Оптимальная длительность ДАТТ после стентирования, также, как и потенциальная польза от ее длительного проведения у пациентов с ХИНК, требует дальнейших исследований. Преимущества ангиосомной реваскуляризации? у пациентов с ХИНК требует доказательств. Есть необходимость в доработке Еврорегира пациентов с ЗАНК для определения клинических и практических результатов, максимально приближенных к реальности. Есть необходимость в утверждении доработанных классификаторов ХИНК, которые включают поражение тканей, ишемию и инфекцию стоп (как, например, Wifl классификатор).
<b>Мультифокальное заболевание артерий</b>
Требует доработки идея о необходимости скрининговой диагностики атеросклеротических поражений другой локализации (например, КБС) с целью прогностического улучшения у пациентов с ЗПА.
<b>Кардиологические состояния у пациентов с ЗПА</b>
Влияние скрининговой диагностики и лечения сердечной недостаточности на клинические результаты у пациентов с ЗПА требует дальнейших исследований. Подбор оптимальной стратегии АТТ у пациентов с ФП и ЗПА требует специальных исследований.

**Сокращения:** АТТ — антитромботическая терапия, ДАТТ — двойная антитромбоцитарная терапия, КБС — коронарная болезнь сердца, ССА — стентирование сонной артерии, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, ЗПА — заболевание периферических артерий, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФП — фибрилляция предсердий.

трансподключичный доступ, может также уменьшить сосудистые осложнения.

Острая ишемия конечностей может стать осложнением внутриаортальной баллонной контрпульсации при кардиогенном шоке или профилактике синдрома низкого сердечного выброса. ЗАНК является основным фактором риска этого осложнения, и предварительное стентирование подвздошной артерии с использованием устройства без специального покрытия поможет его избежать [420]. Эти осложнения также распространены при использовании левожелудочкового аппарата вспомогательного кровообращения, когда отверстие больше, что приводит к более высоким показателям смертности в первые 30 дней у пациентов с ЗАНК [421]. Другие осложнения, возникающие в связи с наличием ЗАНК как основного заболевания четко не определены в этой конкретной ситуации и заслуживают дополнительных исследований. Этим пациентам часто требуется реваскуляризация нижних конечностей и закрытие хирургических отверстий в артериях при извлечении левожелудочковых устройств.

#### Рекомендации по лечению сердечных заболеваний, связанных с ЗПА

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>ЗПА и СН</b>		
Полная оценка сосудистого русла показана всем пациентам, планируемым на трансплантацию сердца или имплантацию кардиоустройств.	I	C
Пациентам с симптомным ЗПА рекомендуется скрининговая диагностика СН посредством ТТЭхоКГ и/или определения уровня натрийуретического пептида.	IIa	C
Пациентам с СН показана скрининговая диагностика ЗАНК.	IIb	C
Диагностика заболевания почечной артерии показана пациентам с острым отеком легких.	IIb	C
<b>ЗПА и ФП<sup>c</sup></b>		
Пациентам с ЗАНК и ФП, оральная антикоагулянтная терапия [83]:		
• рекомендуется если показатель CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 баллам;	I	A
• может быть рассмотрена для всех остальных случаев.	IIa	B
<b>ЗПА и порок клапанов сердца</b>		
Скрининговая диагностика ЗАНК и ЗАВК показана пациентам, перенесшим ТАКИ или другие конструктивные хирургические вмешательства, требующие трансартериального доступа.	I	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — более подробно см. Главу 5.

**Сокращения:** ЗАВК — заболевание артерий верхних конечностей, ЗАНК — заболевание артерий нижних конечностей, ЗПА — заболевание периферических артерий, СН — сердечная недостаточность, ТАКИ — транскатетерная аорто-клапанная имплантация, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC — Застойная СН, Гипертензия, Возраст ≥75 (2 балла), Сахарный диабет, Инсульт или ТИА (2 балла), Сосудистое заболевание, Возраст 65-74 гг, Пол.

### 13. Пробелы в доказательной базе

Быстрая эволюция терапевтических методов лечения создает ситуацию, когда клиническая практика имеет тенденцию следовать техническим достижениям, не имея четкой доказательной базы, основанной на результатах РКИ. Кроме того, РКИ часто дают противоречивые результаты из-за технического прогресса. Мультифокальное ЗПА также создает большое количество клинических сценариев для исследования. Все это способствует широкому спектру пробелов в доказательной базе, наиболее важные из которых приведены в таблице 10.

### 14. Краткий обзор рекомендаций по разделам

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Общие рекомендации по лечению пациентов с ЗПА</b>		
В медицинских центрах рекомендуется создать многопрофильную группу специалистов в области сосудистой патологии для принятия решений по лечению пациентов с ЗПА.	I	C
Рекомендуется внедрять и поддерживать инициативы по повышению медицинской и общественной осведомленности относительно ЗПА, особенно цереброваскулярных артерий и артерий нижних конечностей.	I	C
<b>Рекомендации для лечения пациентов с ЗПА: ОМТ</b>		
Отказ от курения рекомендован для всех пациентов с ЗПА.	I	B
Правильное питание и физическая активность рекомендована всем пациентам с ЗПА.	I	C
Прием статинов рекомендован всем пациентам с ЗПА.	I	A
Пациентам с ЗПА рекомендовано снижение уровня ЛПНП до <1,8 ммоль/л (70 мг/дл) или уменьшение его на >50%, если их базовые значения составляют 1,8-3,5 ммоль/л (70-135 мг/дл).	I	C
Пациентам с сопутствующим диабетом предписан строгий контроль уровня сахара в крови.	I	C
АТТ рекомендована пациентам с симптомной формой ЗПА.	I	C <sup>c</sup>
Пациентам с ЗПА и артериальной гипертензией рекомендовано поддерживать уровень АД <140/90 мм рт.ст.	I	A
<b>Рекомендации по АТТ у пациентов с ЗПА</b>		
Пациентам с симптомным каротидным стенозом рекомендован длительный курс АТМТ.	I	A
Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрель) рекомендована как минимум в течение 1-го мес. после стентирования сонной артерии.	I	B
Длительный курс АТМТ рекомендуется пациентам с симптомной формой заболевания.	I	A
Длительный курс АТМТ рекомендуется всем пациентам, перенесшим реваскуляризацию.	I	C
АТМТ рекомендуется после проведения пахового шунтирования.	I	A
Отсутствие подтвержденных данных не позволяет рутинно назначать АТТ пациентам с изолированной бессимптомной формой ЗАНК.	III	A
Пациентам с ЗПА и сопутствующей ФП, проведение ОАТ, рекомендуется в случае CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2.	I	A

### Рекомендации по визуализации экстракраниальных сегментов сонных артерий

УЗДС (методика визуализации первого ряда), КТА и/или МРА рекомендуются для оценки протяженности поражения и степени тяжести экстракраниального каротидного стеноза.	I	B
В случае планирования ССА, после каждого УЗДС рекомендуется проведение либо МРА, либо КТА для визуализации как дуги аорты, так и экстра- и интракраниального кровообращения.	I	B
В случае планирования КЭ, рекомендуется, чтобы оценка стеноза проводилась методом УЗДС и подтверждалась либо с помощью МРА, либо КТА (либо повторным УЗДС, проведенным в экспертной сосудистой лаборатории).	I	B

### Рекомендации по реваскуляризации у пациентов с симптомным заболеванием сонной артерии<sup>o</sup>

КЭ рекомендуется пациентам с симптомным 70-99% каротидным стенозом при условии зарегистрированных показателей риска периперационного инсульта/смерти <6%.	I	A
При наличии показаний, рекомендуется провести реваскуляризацию симптомного 50-99% стеноза сонной артерии как можно скорее, предпочтительнее в течение 14 дней после появления симптомов.	I	A
Реваскуляризация не рекомендуется пациентам со стенозом сонной артерии <50%.	III	A

### Рекомендации по лечению стеноза позвоночной артерии

Вне зависимости от степени тяжести заболевания, при бессимптомном стенозе позвоночной артерии реваскуляризация не показана.	III	C
---	-----	---

### Рекомендации по лечению острой мезентериальной ишемии

Пациентам с подозрением на острую мезентериальную ишемию рекомендуется экстренное проведение КТА.	I	C
---	---	---

### Рекомендации по лечению ХМИ

Пациентам с подозрением на ХМИ в первую очередь рекомендуется проведение УЗДС.	I	C
Пациентам с симптомной мультифокальной ХМИ рекомендуется проведение реваскуляризации.	I	C
Пациентам с симптомной мультифокальной ХМИ реваскуляризацию рекомендуется проводить незамедлительно с целью улучшения нутритивного статуса пациента.	III	C

### Рекомендации по диагностике при ЗПочА

УЗДС (в первую очередь), КТА <sup>†</sup> и МРА <sup>o</sup> рекомендуются в качестве методов диагностической визуализации для установления диагноза ЗПочА.	I	B
Сцинтиграфия почек, измерение ренина плазмы до и после использования иАПФ и измерение венозного ренина не рекомендуются в качестве скрининговых методов диагностики атеросклеротического ЗПочА.	III	C

### Рекомендации по лечению ЗПочА

иАПФ/БРА рекомендуются для лечения гипертензии, связанной с односторонним СПА.	I	B
Блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы и диуретики рекомендуются для лечения гипертензии, связанной с ЗПочА.	I	C
Рутинная реваскуляризация не рекомендуется в случае СПА вследствие атеросклероза.	III	A

### Рекомендации по измерению ЛПИ

Измерение ЛПИ рекомендуется в качестве первоочередного неинвазивного скрининг-теста для диагностики ЗАНК	I	C
В случае несжимаемых артерий голеностопного сустава или ЛПИ >1,40 назначаются альтернативные обследования, такие как плече-плечевой индекс, анализ формы доплеровской кривой или регистрация наполнения пульса.	I	C

### Рекомендации по диагностической визуализации ЗАНК

УЗДС является методом визуализации первой линии для подтверждения диагноза ЗАНК.	I	C
УЗДС и/или КТА и/или МРА показаны для визуализации анатомической характеристики поражения при ЗАНК, а также для выбора оптимальной стратегии проведения реваскуляризации.	I	C
Данные анатомической визуализации всегда должны анализироваться в сочетании с клиническими симптомами и гемодинамическими показателями до принятия решения о лечении.	I	C

### Рекомендации по лечению пациентов с ПХ

В дополнение к общей профилактике, прием статинов показан для удлинения ДХ.	I	A
Пациентам с ПХ рекомендуется ЛФК под наблюдением специалиста.	I	A
Пациентам с ПХ рекомендуется ЛФК без наблюдения специалиста, в случае если контроль специалиста невозможен или недоступен.	I	C

### Рекомендации по реваскуляризации аорто-подвздошных окклюзионных поражений<sup>h</sup>

Эндоваскулярная терапия рекомендуется в качестве стратегии первой линии в случае короткого (т.е. <5 см) поражения артерии.	I	C
--	---	---

### Рекомендации по реваскуляризации в случае бедренно-подколенной окклюзии<sup>o</sup>

Эндоваскулярная терапия рекомендуется в качестве стратегии первой линии в случае короткого (т.е. <25 см) поражения артерии.	I	C
Пациентам без высокого риска хирургического вмешательства, шунтирование показано в случае длинного (т.е. ≥25 см) поражения поверхностной бедренной артерии и когда имеется аутологичная вена, а ожидаемая продолжительность жизни при этом составляет >2 лет.	I	B
Аутологичная подкожная вена является анастомозом для бедренно-подколенного шунта.	I	A

### Рекомендации по реваскуляризации при подколенных окклюзиях

В случае ХИНК подколенная реваскуляризация назначается с целью сохранения конечности.	I	C
Для проведения реваскуляризации подколенных артерий в качестве шунта рекомендуется использование аутологичной вены (БПВ).	I	A

### Рекомендации по лечению ХИНК

Раннее распознавание некроза и/или инфекции и своевременное направление к сосудистым специалистам являются обязательными для сохранения конечности.	I	C
Пациентам с ХИНК показана оценка риска ампутации конечности.	I	C
Пациентам с ХИНК и диабетом рекомендуется оптимальный гликемический контроль.	I	C



Для восстановления и сохранения конечностей реваскуляризация показана во всех случаях, когда ее проведение возможно.	I	B
Пациентам с ХИНК лечение стволовыми клетками/генная терапия не показаны.	III	B
<b>Рекомендации по лечению пациентов с острой ишемией конечности</b>		
При наличии признаков неврологического дефицита показана неотложная реваскуляризация <sup>1</sup>	I	C
В отсутствие неврологического дефицита, проведение реваскуляризации показано в течение нескольких часов после проведения первичной визуализации для принятия решения по каждому отдельному случаю.	I	C
Максимально быстрое введение гепарина и обезболивающих препаратов.	I	C
<b>Рекомендации по проведению скрининга заболевания сонных артерий у пациентов с АКШ</b>		
Пациентам, перенесшим АКШ, рекомендуется проводить УЗДС в случае наличия в анамнезе недавно перенесенных (<6 мес.) инсульта или ТИА.	I	B
Скрининг с целью выявления каротидного стеноза не показан пациентам, нуждающимся в срочном АКШ и не имеющим в анамнезе недавно перенесенного инсульта/ТИА.	III	C
<b>Рекомендации по лечению каротидного стеноза у пациентов с АКШ</b>		
Для проведения реваскуляризации сонной артерии рекомендуется индивидуальное для каждого пациента обсуждение показаний (и, если таковые имеются, то метод и время) в рамках многопрофильной команды специалистов, включая невролога.	I	C
Пациентам, запланированным на АКШ и имеющим в анамнезе недавно (<6 мес.) перенесенные инсульт или ТИА, каротидная реваскуляризация не рекомендуется в случае стеноза сонной артерии <50%.	III	C
Пациентам, запланированным на АКШ и не имеющим неврологической симптоматики, не рекомендуется проведение рутинной профилактической каротидной реваскуляризации в случае стеноза сонной артерии 70-99%.	III	B
<b>Рекомендации по проведению скрининга и общие принципы ведения пациентов с КБС и сопутствующим ЗАНК</b>		
У пациентов с ЗАНК доступ через лучевую артерию рекомендуется в качестве первого варианта при проведении коронарной ангиографии/ЧКВ.	I	C
<b>Рекомендации по лечению сердечных заболеваний, связанных с ЗПА</b>		
Полная оценка сосудистого русла показана всем пациентам, планируемым на трансплантацию сердца или имплантацию кардиостимулятора.	I	C
Пациентам с ЗАНК и ФП, оральная антикоагулянтная терапия рекомендуется если показатель CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥2 баллам.	I	A
Скрининговая диагностика ЗАНК и ЗАВК показана пациентам, перенесшим ТАКИ или другие конструктивные хирургические вмешательства, требующие трансартериального доступа.	I	C

**Примечание:** <sup>a</sup> — класс рекомендаций, <sup>b</sup> — уровень доказательности, <sup>c</sup> — доказательность не для всех сосудистых узлов. Когда имеются доказательства, рекомендации, касающиеся сосудистого узла, представлены в соответствующих разделах, <sup>d</sup> — без какого-либо другого клинического кардиологиче-

ского состояния, требующего АТТ (например, КБС или другие мультифокальные ЗПА), <sup>e</sup> — инсульт или ТИА в течение ближайших 6 мес., <sup>f</sup> — когда СКФ ≥60 мл/мин, <sup>g</sup> — когда СКФ ≥30 мл/мин, <sup>h</sup> — это касается пациентов с ПХ или выраженной ХИНК, <sup>i</sup> — в этом случае диагностическая визуализация не должна влиять на сроки проведения инвазивного лечения.

**Сокращения:** АКШ — аорто-коронарное шунтирование, АТМТ — антиромбоцитарная монотерапия, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину, ДХ — дистанция ходьбы, ЗАВК — заболевание артерий верхней конечности, ЗАНК — заболевание артерий нижней конечности, ЗПА — заболевание периферических артерий, ЗПочА — заболевание почечной артерии, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, КТА — компьютерная томографическая ангиография, КЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, МРА — магнитно-резонансная ангиография, ОАТ — оральная антикоагулянтная терапия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССА — стентирование сонной артерии, ТАКИ — транскатетерная аорто-клапанная имплантация, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, ФП — фибрилляция предсердий, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХМИ — хроническая мезентериальная ишемия, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc вычисляется следующим образом: Застойная сердечная недостаточность в анамнезе (1 балл), Гипертензия (1 балл), Возраст >75 (2 балла), Сахарный диабет (1 балл), Инсульт/Транзиторная ишемическая атака (ТИА) или артериальная тромбоэмболия в анамнезе (1 балл), Сосудистое заболевание (1 балл), Возраст 65-74 лет (1 балл), Пол (1 балл если женщина), ПХ — перемежающаяся хромота, ЛФК — лечебная физкультура, БПВ — большая подкожная вена, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, АТТ — антиромбоцитарная терапия, АД — артериальное давление, УЗДС — ультразвуковое дуплексное сканирование, СПА — стеноз почечной артерии, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

## 15. Веб — приложения и сопровождающие документы

Все Web-цифры и web-таблицы доступны в European Heart Journal онлайн, а также через web-сайт EOK по адресу: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of>

Сопутствующий документ вопросов и ответов для этих рекомендаций доступен по этой же ссылке.

## 16. Приложение

### Комитет по практическим рекомендациям ЕОК:

Stephan Windecker (Председатель) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), Emanuele Barbato (Италия), Héctor Bueno (Испания), Antonio Coca (Испания), Jean-Philippe Collet (Франция), Ioan Mircea Coman (Румыния), Veronica Dean (Франция), Victoria Delgado (Нидерланды), Donna Fitzsimons (Великобритания), Oliver Gaemperli (Швейцария), Gerhard Hindricks (Германия), Bernard Iung (Франция), Peter Juni (Канада), Hugo A. Katus (Германия), Juhani Knuuti (Финляндия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Christophe Leclercq (Франция), Theresa McDonagh (Великобритания), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), and Jose Luis Zamorano (Испания).

**Национальные кардиологические сообщества ЕОК**, которые были активно вовлечены в подготовку рекомендаций “Рекомендации ЕОК/ЕОСХ по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017”:

**Армения:** Armenian Cardiologists Association, Parounak H. Zelveian; **Австрия:** Austrian Society of Cardiology, Markus Haumer; **Беларусь:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Dzmitry Isachkin; **Бельгия:** Belgian Society of Cardiology, Tine De Backer; **Босния и Герцеговина:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Mirza Dilic; **Болгария:** Bulgarian Society of Cardiology, Ivo Petrov; **Хорватия:** Croatian Cardiac Society, Majda Vrkic Kirhmajer; **Республика Чехия:** Czech Society of Cardiology, Debora Karetova; **Дания:** Danish Society of Cardiology, Eva Prescott; **Египет:** Egyptian Society of Cardiology, Hamdy Soliman; **Эстония:** Estonian Society of Cardiology, Ants Paapstel; **Финляндия:** Finnish Cardiac Society, Kimmo Makinen; **Македония:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Slavco Tosev; **Франция:** French Society of Cardiology, Emmanuel Messas; **Грузия:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava; **Германия:** German Cardiac Society, Oliver J. Müller; **Греция:** Hellenic Society of Cardiology, Katerina K. Naka; **Венгрия:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Járai; **Исландия:** Icelandic

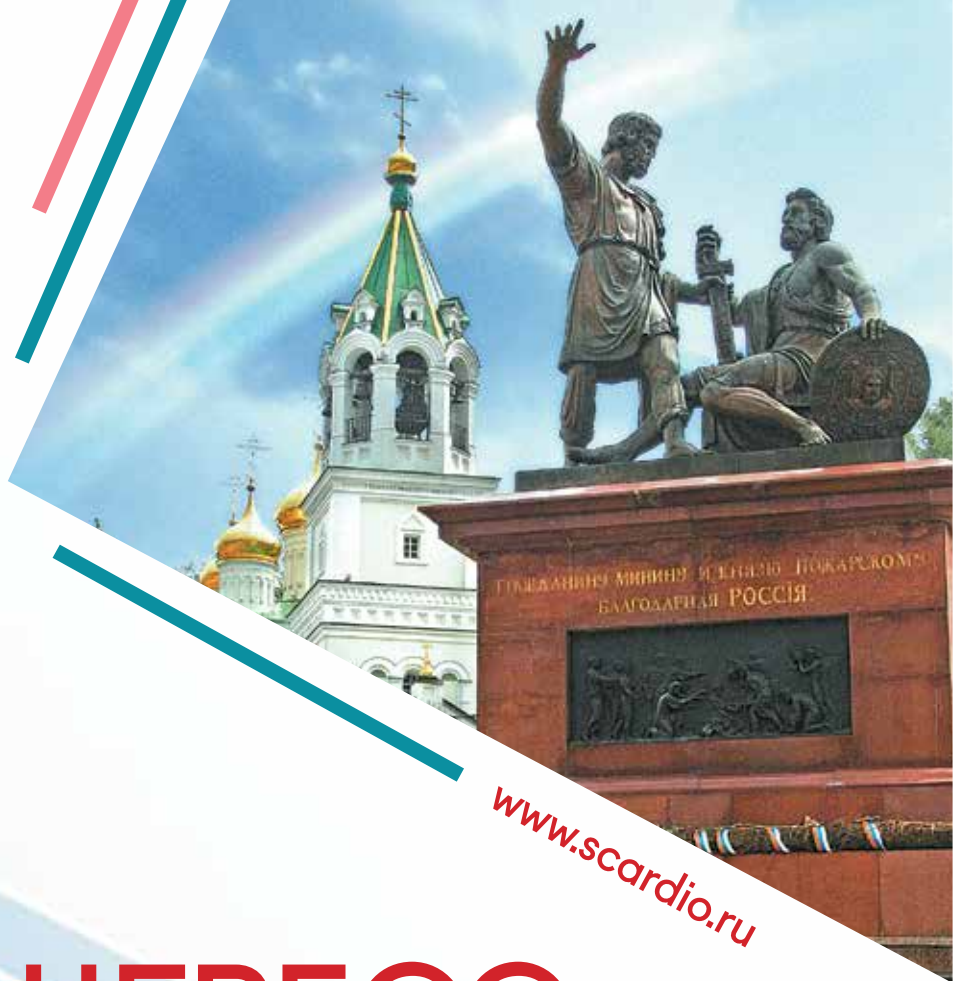
Society of Cardiology, Thorbjorn Gudjonsson; **Израиль:** Israel Heart Society, Michael Jonas; **Италия:** Italian Federation of Cardiology, Salvatore Novo; **Косово:** Kosovo Society of Cardiology, Pranvera Ibrahim; **Киргизстан:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Латвия:** Latvian Society of Cardiology, Vilnis Dzerve; **Литва:** Lithuanian Society of Cardiology, Nerijus Misonis; **Люксембург:** Luxembourg Society of Cardiology, Jean Beissel; **Мальта:** Maltese Cardiac Society, Elton Pllaha; **Марокко:** Moroccan Society of Cardiology, Mustapha Taberkant; **Норвегия:** Norwegian Society of Cardiology, Torbjørn Bakken; **Португалия:** Portuguese Society of Cardiology, Rui Teles; **Румыния:** Romanian Society of Cardiology, Daniel Lighezan; **Россия:** Russian Society of Cardiology, Alexandra Konradi; **Сан Марино:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Словакия:** Slovak Society of Cardiology, Juraj Madaric; **Словения:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Испания:** Spanish Society of Cardiology, Lorenzo Silva Melchor; **Швеция:** Swedish Society of Cardiology, Ulf Näslund; **Швейцария:** Swiss Society of Cardiology, Beatrice Amann-Vesti; **Великобритания:** British Cardiovascular Society, Agu Obiekezie.

## 17. Список литературы

Список литературы: <http://www.escardio.org/guidelines>



Российское  
кардиологическое  
общество

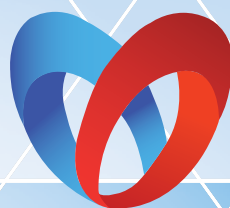


[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

# КОНГРЕСС РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Кардиология 2018 –  
профессиональное образование,  
наука и инновации

26–27 ОКТЯБРЯ 2018 | НИЖНИЙ НОВГОРОД



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ  
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

