

Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Ганюков В. И., Барбараш О. Л.

ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

ПРЕДИКТОРЫ УЯЗВИМОСТИ КОРОНАРНЫХ БЛЯШЕК У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Цель	Выявить новые предикторы уязвимости атеросклеротических бляшек в коронарных артериях у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (с-ИБС).
Материал и методы	В проспективное одноцентровое исследование включены 58 пациентов со с-ИБС. С целью выявления нестабильных бляшек всем больным было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов одной коронарной артерии, в которой отсутствовали значимые поражения по данным коронарографии. В качестве потенциальных предикторов уязвимости коронарных бляшек рассматривались показатели воспаления, дислипидемии и углеводного обмена.
Результаты	В 56 коронарных артериях выявлено 58 бляшек, из которых 12 (20,7%) были нестабильными. По морфологии уязвимые бляшки отличались от стабильных поражений большими размерами некротического ядра ($35,1 \pm 8,5\%$ против $24,0 \pm 13,2\%$; $p=0,008$), включениями кальция ($2,0 [1,0; 5,0]\%$ против $1,0 [0; 2,0]\%$; $p=0,006$) и меньшим содержанием фиброзного компонента ($54,9 \pm 10,2\%$ против $66,4 \pm 15,8\%$; $p=0,02$). Кроме того, уязвимые бляшки чаще сужали просвет артерии $>70\%$ по площади ($33,3\%$ против $2,2\%$; $p=0,0006$). По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная связь между уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и объемом кальция ($r=-0,4104$; $p=0,023$); положительная связь между уровнем глюкозы в крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста и липидным компонентом ($r=0,48198$; $p=0,033$); отрицательная связь между уровнем аполипопротеинов А и объемом кальция ($r=-0,4297$; $p=0,008$).
Заключение	Полученные данные демонстрируют высокую распространенность уязвимых бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со с-ИБС. При этом показатели дислипидемии (ЛВП, аполипопротеины А) коррелируют с объемом кальция, а уровень глюкозы в крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста – с липидным компонентом коронарной бляшки.
Ключевые слова	Нестабильная бляшка; виртуальная гистология внутрисосудистого ультразвукового исследования; тонкокапсульная фиброатерома; острый коронарный синдром
Для цитирования	Kochergin N.A., Kochergina A.M., Ganyukov V.I., Barbarash O.L. Predictors of Coronary Plaque Vulnerability in Patients with Stable Coronary Artery Disease. Kardiologiya. 2020;60(10):20–26. [Russian: Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Ганюков В. И., Барбараш О. Л. Предикторы уязвимости коронарных бляшек у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2020;60(10):20–26]
Автор для переписки	Кочергин Никита Александрович. E-mail: nikotwin@mail.ru

Основной причиной острого коронарного синдрома (ОКС) в большинстве случаев является разрыв нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ) в коронарной артерии (КА) [1]. Нестабильной (уязвимой) является бляшка, склонная к расслоению фиброзной покрышки с обнажением некротического ядра и активацией воспаления и тромбогенеза [2]. Структура АСБ и соответственно ее стабильность могут меняться в зависимости от различных факторов [3, 4]. В настоящее время особый интерес вызывает влияние углеводного обмена на морфологию АСБ в КА.

Выявление нестабильных атеросклеротических поражений в КА с помощью стандартной коронарографии не представляется возможным. В последнее время широкое развитие получили внутрисосудистые методы визуализации, которые позволяют провести морфологический

анализ АСБ, соответствующий гистологическим данным [2]. Использование виртуальной гистологии внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) способствовало выявлению и лучшему пониманию предикторов острых коронарных событий. Наибольшую прогностическую мощност в отношении риска неблагоприятных событий имеют нестабильные бляшки со стенозом по площади $>70\%$ и минимальным просветом $<4 \text{ мм}^2$ [5].

В настоящее время оптимальная медикаментозная терапия остается ключевым методом первичной и вторичной профилактики острых коронарных событий. Реваскуляризация миокарда уменьшает симптомы ишемии и улучшает качество жизни, но не всегда предотвращает развитие ОКС [6, 7]. Но, несмотря на проводимую терапию, сохраняется риск неблагоприятного исхода. Одной из ключевых задач практической кардиологии являются

оценка риска неблагоприятных исходов, выявление предикторов ОКС, а также разработка мер профилактики и обоснование оптимального лечения.

Цель исследования

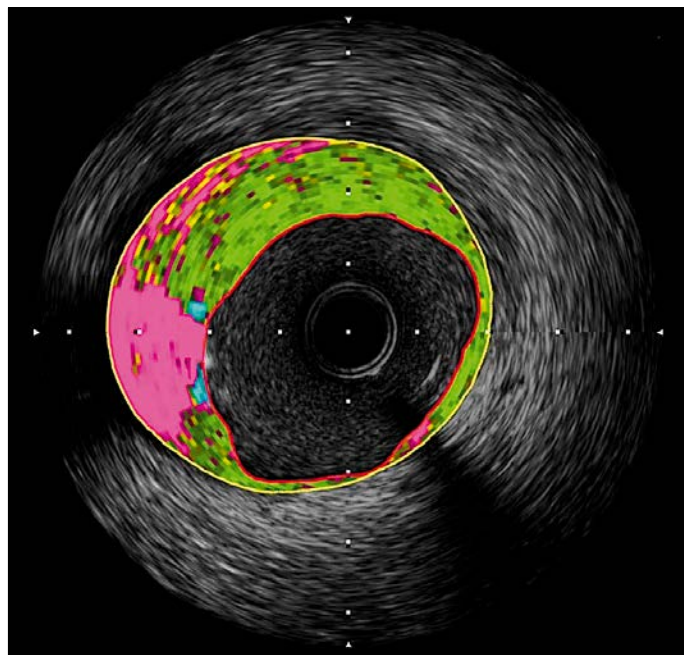
Цель исследования: выявить новые предикторы уязвимости АСБ в КА у больных со стабильной ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование включали пациентов со с-ИБС, которым было показано стентирование одного коронарного сосуда. Из исследования исключали пациентов с ОКС. Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие. Всем больным накануне индексного вмешательства проводили комплексное клиническое и лабораторное обследование, включающее антропометрические данные (индекс массы тела, окружности талии и бедер), факторы воспаления (С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов); анализ липидного состава крови (общий холестерин, липопротеиды низкой – ЛНП и высокой плотности – ЛВП, триглицериды, аполипопротеины А и В); особое внимание уделяли показателям углеводного обмена независимо от наличия сахарного диабета – СД (уровень глюкозы в крови натощак, пероральный глюкозотолерантный тест – ПГТТ, гликированный гемоглобин и фруктозамин). Все представленные показатели рассматривали как потенциальные факторы, ассоциированные с уязвимостью атеросклеротических поражений коронарного русла.

С целью выявления уязвимых бляшек после стентирования гемодинамически значимого поражения целевого сосуда всем больным было выполнено ВСУЗИ с виртуальной гистологией проксимального и среднего сегментов (6–8 см) одной нецелевой КА, в которой отсутствовали гемодинамически значимые поражения по данным коронарографии. В случае, если в артерии по ВСУЗИ не было выявлено стенозических изменений, внутрисосудистое исследование выполняли в другом нецелевом коронарном сосуде. Анализ данных ВСУЗИ проводили в поражениях со стенозированием просвета сосуда по площади на 40% и более в трех последовательных кадрах. Оценивали минимальную площадь просвета, площадь АСБ относительно просвета сосуда. Морфологию бляшки оценивали с помощью виртуальной гистологии ВСУЗИ. В структуре АСБ определяли 4 компонента: фиброзный (обозначается зеленым цветом), липидный (обозначается желтым цветом), некротическое ядро (обозначается розовым цветом) и включения кальция (обозначается голубым цветом). Вычисляли процентное соотношение всех

Рисунок 1. Тонкокапсульная фиброатерома



компонентов АСБ. Как нестабильную расценивали АСБ с крупным некротическим ядром (>10%), прилегающим к просвету КА (тонкокапсульная фиброатерома; рис. 1). Все внутрисосудистые ультразвуковые исследования выполняли на аппарате iLab с использованием виртуальной гистологии iMap. Автоматическая протяжка выполнялась со скоростью 0,5 мм/с.

Статистический анализ. Данные представлены в виде относительных величин, средних значений и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении или медианы с интерквартильным размахом ($Me [Lq; Uq]$) при распределении, отличном от нормального. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Качественные показатели сравнивали с использованием критерия Фишера, количественные – с помощью t-критерия Стьюдента. Простые линейные корреляции были рассчитаны путем определения коэффициента корреляции Пирсона. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.0. Вероятность ошибки первого рода составляла 0,05.

Результаты

Исходная характеристика пациентов

В исследование включены 58 пациентов, средний возраст которых составил 60,4 года. Преобладали мужчины (65,5%); 60,3% пациентов были госпитализированы с диагнозом стабильной стенокардии II функционального класса. Все больные имели артериальную гипертензию; у 53 (91,4%) имелась избыточная масса тела или ожирение; 16 (27,6%) пациентов страдали СД 2-го типа; 11 (18,9%) больных активно курили на момент включе-

Таблица 1. Характеристика исследуемой выборки пациентов

Характеристика	Общая выборка пациентов (n=58)	Пациенты с нестабильными бляшками (n=12)	Пациенты со стабильными бляшками (n=46)	p
Возраст, годы, M±SD	60,4±6,6	59,6±6,5	60,9±6,7	0,55
Мужской пол, % (n)	65,5 (38)	66,6 (8)	65,2 (30)	0,93
Индекс массы тела, кг/м², M±SD	31,3±5,3	31,9±5,8	31,2±5,2	0,69
Курение, % (n)	18,9 (11)	16,6 (2)	19,5 (9)	0,82
Гипертоническая болезнь, % (n)	100 (58)	100 (12)	100 (46)	1,0
Инсульт в анамнезе, % (n)	5,2 (3)	16,6 (2)	2,2 (1)	0,045
Фракция выброса левого желудочка, %, M±SD	61,4±11,5	63,8±7,4	60,8±12,4	0,43
Поражения коронарного русла, % (n):				
• одностенное	25,8 (15)	25,0 (3)	26,1 (12)	0,94
• двустенное	74,1 (43)	75,0 (9)	73,9 (34)	0,94
C-реактивный белок, мг/мл, Me [Lq; Uq]	3,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,5]	3,1 [3,0; 4,0]	0,26
Гиперхолестеринемия, % (n)	58,6 (34)	58,3 (7)	58,7 (27)	0,98
Липидограмма, M±SD:				
• общий холестерин, ммоль/л	4,6±1,4	4,8±1,2	4,6±1,4	0,65
• ЛНП, ммоль/л	2,8±1,2	2,8±1,1	2,9±1,3	0,80
• ЛВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,25±0,4	1,1±0,3	0,16
• триглицериды, ммоль/л	1,8±1,3	1,9±1,2	1,8±1,1	0,78
• аполипопротеин А, ммоль/л	1,8±0,3	1,8±0,3	1,8±0,3	1,0
• аполипопротеин В, ммоль/л	1,0±0,4	1,0±0,4	1,1±0,5	0,52
• индекс атерогенности	3,3±1,6	3,2±1,8	3,3±1,6	0,85
Сахарный диабет 2-го типа, % (n)	27,6 (16)	25,0 (3)	28,3 (13)	0,28
Показатели углеводного обмена, Me [Lq; Uq]:				
• уровень глюкозы в крови натощак, ммоль/л	6,1 [5,4; 7,0]	5,9 [5,3; 6,4]	6,3 [5,4; 7,1]	0,89
• уровень глюкозы в крови после ПГТТ, ммоль/л	5,6 [4,9; 7,4]	5,6 [4,9; 6,2]	6,1 [5,0; 7,8]	0,31
• гликированный гемоглобин, %	5,7 [5,0; 6,3]	5,2 [4,9; 5,7]	5,8 [5,1; 6,5]	0,21
• фруктозамин, мкмоль/л	297,0 [274,0; 345,0]	290,0 [277,5; 307,5]	305,0 [270,0; 360,0]	0,45
Результаты ВСУЗИ с виртуальной гистологией				
минимальная площадь просвета, мм², M±SD	6,6±2,6	5,7±2,6	6,8±2,6	0,19
площадь бляшки, %, M±SD	56,5±10,7	60,7±11,9	55,2±10,2	0,11
фиброзный компонент, %, M±SD	64,3±15,5	54,9±10,2	66,4±15,8	0,02
липидный компонент, %, M±SD	7,5±3,5	6,4±1,9	7,8±3,8	0,22
некротическое ядро, %, M±SD	26,0±13,1	35,1±8,5	24,0±13,2	0,008
кальциноз, %, Me [Lq; Uq]	1,0 [0; 3,0]	2,0 [1,0; 5,0]	1,0 [0; 2,0]	0,006
тонкокапсульная фиброатерома, % (n)	20,7 (12)	100 (12)	0	–
стеноз по площади >70%, % (n)	8,6 (5)	33,3 (4)	2,2 (1)	0,0006
минимальная площадь просвета <4 мм², % (n)	17,2 (10)	33,3 (4)	13,0 (6)	0,09

ВСУЗИ – внутрисосудистое ультразвуковое исследование; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

ния в исследование, у 34 (58,6%) выявлена гиперхолестеринемия, несмотря на прием статинов (табл. 1). Характеристика индексных вмешательств на целевых сосудах описана ранее [8].

Результаты ВСУЗИ с виртуальной гистологией

ВСУЗИ выполнено в 64 КА у 58 больных. Было выявлено 58 АСБ в 56 КА. У 2 пациентов по ВСУЗИ не выявлено поражений в нецелевых КА. У 2 больных в одной нецелевой КА выявлены 2 АСБ.

По результатам ВСУЗИ с виртуальной гистологией, 12 (20,7%) поражений имели крупное некротическое ядро с тонкой покрывкой, 5 (8,6%) поражений сужали просвет артерии более чем на 70% по площади

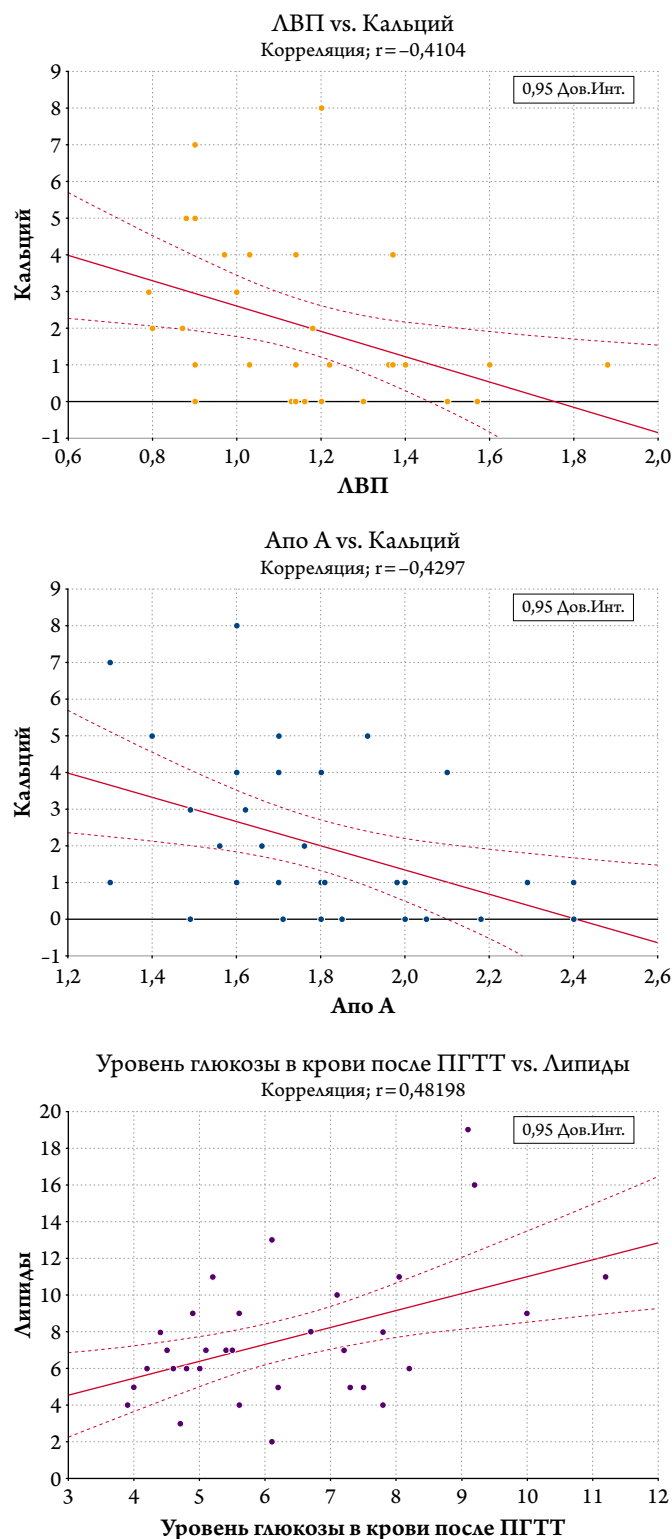
(в том числе из них в 4 случаях стеноз по площади >70% сочетался с площадью просвета <4 мм²), 10 (17,2%) поражений имели минимальную площадь просвета менее 4 мм² (см. табл. 1). Из 12 тонкокапсульных фиброатером 2 (3,4%) сужали просвет артерии более 70% по площади, 2 (3,4%) поражения сочетались с минимальной площадью просвета менее 4 мм² и 2 (3,4%) бляшки имели все 3 критерия (тонкокапсульная фиброатерома, стеноз по площади >70%, минимальный просвет <4 мм²).

Предикторы нестабильности коронарных бляшек

Больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия нестабильных коронарных бляшек, выявленных при ВСУЗИ с виртуальной гистологией. У пациентов

с нестабильными бляшками чаще, чем у больных без уязвимых поражений, в анамнезе отмечался инсульт (16,6% против 2,2% соответственно; $p=0,045$). По морфологии тонкокапсульные фиброатеромы отличались от стабильных бляшек большими размерами некротического ядра ($35,1 \pm 8,5\%$ против $24,0 \pm 13,2\%$ соответственно; $p=0,008$),

Рисунок 2. Выявленные корреляции



Апо А – аполипопротеины А; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест.

объемом кальция ($2,0 [1,0; 5,0]\%$ против $1,0 [0; 2,0]\%$ соответственно; $p=0,006$) и меньшим содержанием фиброзного компонента ($54,9 \pm 10,2\%$ против $66,4 \pm 15,8\%$ соответственно; $p=0,02$). Кроме того, уязвимые бляшки чаще стенозировали просвет артерии $>70\%$ по площади ($33,3\%$ против $2,2\%$ соответственно; $p=0,0006$). По остальным показателям статистически значимых различий между группами не выявлено (табл. 1).

По результатам корреляционного анализа выявлена отрицательная связь между уровнем ЛВП и объемом кальция ($r = -0,4104$; $p=0,023$); положительная связь между уровнем глюкозы в крови по результатам ПГТТ и липидным компонентом ($r=0,48198$; $p=0,033$); отрицательная связь между уровнем аполипопротеинов А и объемом кальция ($r = -0,4297$; $p=0,008$) (рис. 2). Другие потенциальные факторы не продемонстрировали статистически значимых корреляций с морфологией АСБ в КА.

Обсуждение

Исследование посвящено выявлению предикторов нестабильности коронарных бляшек у пациентов со стабильной ИБС. В настоящее время большие усилия направлены на разработку способов стратификации риска неблагоприятного течения ИБС. Видятся перспективными выявление коронарных бляшек с признаками нестабильности и последующее наблюдение за этими пациентами, регистрация сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и определение независимого вклада различных клинических и лабораторных факторов в их реализацию. В исследуемой когорте у 20,7% пациентов в нецелевой КА выявлены нестабильные АСБ. При этом в 50% из них имелись дополнительные критерии риска (стеноз по площади $>70\%$ и/или минимальный просвет $<4 \text{ мм}^2$) коронарного осложнения.

Доказано, что воспаление играет важную роль в прогрессировании атеросклероза, а факторы воспаления повышают тромбогенность бляшек [9]. В ряде клинических исследований показана связь повышения уровня С-реактивного белка в крови с прогрессированием коронарного атеросклероза и риском развития ССО [10, 11]. Однако в нашем исследовании факторы воспаления не продемонстрировали корреляций с морфологией коронарных бляшек по данным ВСУЗИ.

Из клинических факторов наиболее изученной является дислипидемия, которая имеет доказанное отрицательное прогностическое значение. Ряд исследований подтвердили, что коррекция дислипидемии способствует стабилизации АСБ и приводит к снижению риска развития ССО [12, 13]. ЛВП, в отличие от ЛНП, обладают антиатерогенным свойством, поскольку их содержание обратно пропорционально частоте возникновения ИБС [14]. В проведенном исследовании уровни ЛВП и аполипопротеина А имеют обратную корреляцию с объемом кальция в АСБ. Известно, что коронарные бляшки с включениями кальция более склонны

к разрыву, поскольку чаще выявлялись в симптом-связанных поражениях у пациентов с инфарктом миокарда [15].

В последнее время все больший интерес вызывает связь нарушений углеводного обмена и прогрессирования коронарного атеросклероза. Несколько исследований продемонстрировали, что у пациентов с СД в структуре бляшки имеется большая доля некротического ядра, что повышает риск развития ОКС [16]. Ранее также продемонстрировано, что выраженная гипергликемия по результатам ПГТТ ассоциируется с повышенным риском смерти, который не зависел от уровня глюкозы в крови натощак [17]. Кроме того, выраженные суточные колебания уровня глюкозы в крови влияют на уязвимость коронарных бляшек у пациентов с ИБС [18]. Впервые в проведенном исследовании продемонстрирована корреляция между уровнем глюкозы в крови по результатам ПГТТ и морфологией коронарной бляшки (липидный компонент) независимо от наличия СД, что дополнительно может повышать риск неблагоприятного исхода. Это обуславливает необходимость повышенного внимания к пациентам не только с СД, но и предиабетом.

Ранее было подтверждено, что распространенность метаболического синдрома значительно выше у пациентов с ОКС. Среди компонентов метаболического синдрома, кроме дислипидемии, абдоминальное ожирение является важным предиктором ОКС [19]. Однако в представленном исследовании индекс массы тела и ожирение не продемонстрировали корреляций со структурой АСБ в КА.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить ряд факторов, которые ассоциируются с морфологией коронарных АСБ. Подтвержденные предикторы уязвимости бляшек могут стать факторами-мишенями для проведения модифицирующих мероприятий с целью профилактики коронарного осложнения.

Ограничения исследования

Представленное исследование одноцентровое с относительно небольшим числом пациентов, что является основным ограничением. Кроме того, из исследования исключены пациенты с ОКС, так как данное состояние может приводить к дестабилизации симптом-несвязанных поражений [5]. Кроме того, ОКС сопровождается стрессовыми нарушениями углеводного и липидного обмена, что может исказить результаты исследования.

ВСУЗИ с виртуальной гистологией выполнялось преимущественно в одном нецелевом сосуде. Однако исследование ATHEROREMO-IVUS продемонстрировало, что анализ результатов виртуальной гистологии только одной симптом-несвязанной КА позволяет прогнозировать риск коронарных осложнений в течение 12 мес [20].

Заключение

Таким образом, полученные данные демонстрируют высокую распространенность уязвимых бляшек в нецелевых коронарных артериях у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. При этом показатели дислипидемии (липопротеиды высокой плотности, аполипопротеины А) имеют связь с объемом кальция, а уровень глюкозы в крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста – с липидным компонентом коронарной бляшки.

Финансирование

Статья подготовлена при поддержке гранта Президента Российской Федерации МК-1673.2020.7 (номер соглашения 075-15-2020-065).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 14.05.20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SE, Abyu G et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(1):1–25. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.052
2. Yonetsu T, Jang I-K. Advances in Intravascular Imaging: New Insights into the Vulnerable Plaque from Imaging Studies. *Korean Circulation Journal*. 2018;48(1):1–15. DOI: 10.4070/kcj.2017.0182
3. Costopoulos C, Huang Y, Brown AJ, Calvert PA, Hoole SP, West NEJ et al. Plaque Rupture in Coronary Atherosclerosis Is Associated With Increased Plaque Structural Stress. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2017;10(12):1472–83. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.04.017
4. Tagieva N.R., Shakhnovich R.M., Mironov V.M., Ezhov M.V., Matchin Yu.G., Mitroshkin M.G. et al. Comparison of Atherosclerotic Lesions in Patients With Acute Myocardial Infarction and Stable Angina Pectoris Using Intravascular Ultrasound. *Kardiologia*. 2015;55(7):5–13. [Russian: Тагиева Н.Р., Шахнович Р.М., Мironov В.М., Ежов М.В., Матчин Ю.Г., Митрошкин М.Г. и др. Сравнение атеросклеротических поражений коронарных артерий у больных острым инфарктом миокарда и стабильной стенокардией по данным внутрисосудистого ультразвукового исследования. *Кардиология*. 2015;55(7):5–13]
5. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):226–35. DOI: 10.1056/NEJMoa1002358
6. Laimoud M, Faris F, Elghawaby H. Coronary Atherosclerotic Plaque Vulnerability Rather than Stenosis Predisposes to Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes. *Cardiology Research and Practice*. 2019;2019:1–7. DOI: 10.1155/2019/2642740
7. Theodorou K, Boon RA. Endothelial Cell Metabolism in Atherosclerosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2018;6:82. DOI: 10.3389/fcell.2018.00082
8. Kochergin N.A., Kochergina A.M., Ganjukov V.I., Barbarash O.L. Vulnerable atherosclerotic plaques of coronary arteries in patients with stable coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(3):65–71. [Russian: Кочергин Н.А., Кочергина А.М., Ганюков В.И., Барбараш О.Л. Нестабильные атеросклеротические бляшки коронарных артерий у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца]



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Небивол 5 мг №14, №28

Небилет®

Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



Один раз в сутки¹

Два механизма действия¹

Два показания:

артериальная гипертензия, стабильная
хроническая сердечная недостаточность
легкой и средней степени тяжести
(в составе комбинированной терапии)
у пациентов старше 70 лет

АГ-артериальная гипертензия, ХСН-хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небиволу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоаурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флоксапином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (пережимающаяся хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 05.02.2020.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® П N011417/01-050220
2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44
3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б
Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>
Материал предназначен для специалистов здравоохранения.
Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 05.02.2020
RU_Neb_03_2020_v1_print одобрен 04.2020

- нюю сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(3):65-71]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-65-71
9. Stefanadis C, Antoniou C, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *Journal of the American Heart Association*. 2017;6(3):e005543. DOI: 10.1161/JAHA.117.005543
10. Tong DC, Whitbourn R, MacIsaac A, Wilson A, Burns A, Palmer S et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2018;4:81. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00081
11. Liu H-H, Cao Y-X, Sun D, Jin J-L, Zhang H-W, Guo Y-L et al. High-sensitivity C-reactive protein and hypertension: combined effects on coronary severity and cardiovascular outcomes. *Hypertension Research*. 2019;42(11):1783-93. DOI: 10.1038/s41440-019-0293-8
12. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamana K et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(5):495-507. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.05.065
13. Cheng JM, Oemrawsingh RM, Garcia-Garcia HM, Boersma E, van Geuns R-J, Serruys PW et al. PCSK9 in relation to coronary plaque inflammation: Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis*. 2016;248:117-22. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.010
14. Androulakis E, Zacharia E, Papageorgiou N, Lioudaki E, Bertsias D, Charakida M et al. High-density Lipoprotein and Low-density Lipoprotein Therapeutic Approaches in Acute Coronary Syndromes. *Current Cardiology Reviews*. 2017;13(3):168-82. DOI: 10.2174/1573403X13666170209145622
15. Zimetti F, Freitas WM, Campos AM, Daher M, Adorni MP, Bernini F et al. Cholesterol efflux capacity does not associate with coronary calcium, plaque vulnerability, and telomere length in healthy octogenarians. *Journal of Lipid Research*. 2018;59(4):714-21. DOI: 10.1194/jlr.P079525
16. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1389-94. DOI: 10.2337/dc09-2082
17. Su G, Mi S, Tao H, Li Z, Yang H, Zheng H et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*. 2011;10(1):19. DOI: 10.1186/1475-2840-10-19
18. Kuroda M, Shinke T, Sakaguchi K, Otake H, Takaya T, Hirota Y et al. Effect of Daily Glucose Fluctuation on Coronary Plaque Vulnerability in Patients Pre-Treated With Lipid-Lowering Therapy. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015;8(6):800-11. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.11.025
19. Kato M, Dote K, Naganuma T, Sasaki S, Ueda K, Okita M et al. Clinical Predictors of Culprit Plaque Rupture Assessed on Intravascular Ultrasound in Acute Coronary Syndrome. *Circulation Journal*. 2010;74(9):1936-42. DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0086
20. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SPM, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *European Heart Journal*. 2014;35(10):639-47. DOI: 10.1093/eurheartj/eh484