DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n520

Афанасьева О. И., Тмоян Н. А., Клесарева Е. А.,
Разова О. А., Ежов М. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Взаимосвязь концентрации липопротеида(а) и показателей воспаления с мультифокальным атеросклерозом у женщин

Ключевые слова: атеросклероз, липопротеид(а), аутоантитела, иммуноглобулины М, стеноз сонных артерий, периферический атеросклероз, циркулирующие иммунные комплексы, системное воспаление, гуморальный иммунитет.

Ссылка для цитирования: Афанасьева О. И., Тмоян Н. А., Клесарева Е. А., Разова О. А., Ежов М. В., Афанасьева М. И., Покровский С. Н. Взаимосвязь концентрации липопротеида(а) и показателей воспаления с мультифокальным атеросклерозом у женщин. Кардиология. 2019;59(10):39–48.

Резюме

Цель исследования. Изучение связи концентрации липопротеида(а) [Лп(а)], показателей системного воспаления и гуморального иммунитета с тяжестью атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов у женщин. *Материалы и методы.* В исследование были включены 148 женщин в возрасте 69±11 лет с результатами инструментального обследования коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. Больные с гемодинамически значимыми, более 50%, атеросклеротическими поражениями, по данным коронарографии и ультразвукового исследования, в любом из трех указанных сосудистых бассейнов составили группу со стенозирующим атеросклерозом, женщины без гемодинамически значимых стенозов в коронарном и периферических бассейнах – контрольную группу. В зависимости от обширности атеросклеротических поражений больные были разделены на подгруппы. В 1-я подгруппу были включены больные со стенозирующим атеросклерозом в одном сосудистом бассейне (n=44). Больные со стенозирующим мультифокальным атеросклерозом (поражение 2 сосудистых бассейнов и более) составили 2-я подгруппу (n=64). Контрольную группу составили 40 пациентов без стенозирующего атеросклероза в любом из сосудистых бассейнов. Все пациентки в исследуемых группах и 78% из контрольной группы принимали статины. У всех пациенток определены липидный состав крови, концентрация Лп(а), С-реактивный белок (СРБ). Препараты окисленных липопротеидов [окЛп(а)] получали Cu^{2+}-индуцированным свободно-радикальным окислением при температуре 37 °С в течение 3 ч. Титр аутоантител к Лп(а), липопротеиды низкой плотности (ЛНП) и их окисленным модификациям был определен методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Концентрацию холестерина (ХС) ЛНП корригированного (ХС ЛНПкорр.) с поправкой на ХС, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле Фридвальда в модификации Dahlen: ХС ЛНПкорр. = ХС ЛНП – 0,3·Лп(а), мг/дл. *Результаты.* У 60 (80%) из 74 женщин с концентрацией Лп(а) выше 33 мг/дл (выше медианы распределения) диагностирован стенозирующий атеросклероз, при этом у 38 из них – мультифокальный. Увеличение концентрации Лп(а) в сыворотке крови ассоциировалось с наличием как изолированного стенозирующего, так и мультифокального атеросклероза, согласно данным одно-, многофакторного и логистического анализов, вне зависимости от других факторов риска и показателей воспаления. По результатам логистического регрессионного анализа, увеличение концентрации Лп(а) на 1 мг/дл повышало вероятность возникновения и развития мультифокального атеросклероза у женщин на 1%. При этом низкий уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) был связан с выявлением стенозирующего атеросклероза в любом из трех сосудистых бассейнов с отношением шансов 7,6 (при 95% доверительном интервале от 1,9 до 29,4; p=0,004 при сравнении пациенток с уровнем аутоантител класса IgM против Лп(а) из 1-го и 4-го квартилей) и обладал диагностической значимостью. Показатели системного воспаления, такие как СРБ и циркулирующие иммунные комплексы, были выше и обладали диагностической значимостью при выявлении мультифокального атеросклероза у обследованных женщин. Однако ни один из этих показателей не являлся предиктором возникновения стенозирующего атеросклероза по данным логистического регрессионного анализа. *Заключение.* Повышенная концентрация Лп(а) является независимым предиктором риска развития стенозирующего атеросклероза различных сосудистых бассейнов и возникновения мультифокального атеросклероза вне зависимости от других факторов риска, показателей системного воспаления и факторов гуморального иммунитета у женщин. Маркеры воспаления, а также аутоантитела класса IgM против Лп(а) обладают диагностической ценностью для выявления больных со стенозирующим поражением одного или нескольких сосудистых бассейнов.

Afanasieva O. I., Tmoyan N. A, Klesareva E. A.,
Razova O. A., Ezhov M. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N.
National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

The Relationship of the Concentration of Lipoprotein(a) and Markers of Inflammation with Multifocal Atherosclerosis in Women

Keywords: atherosclerosis; lipoprotein (a); autoantibodies; immunoglobulins M; carotid artery stenosis; peripheral atherosclerosis; circulating immune complexes; systemic inflammation; humoral immunity.

For citation: Afanasieva O. I., Tmoyan N. A, Klesareva E. A., Razova O. A., Ezhov M. V., Afanasieva M. I., Pokrovsky S. N. The Relationship of the Concentration of Lipoprotein(a) and Markers of Inflammation with Multifocal Atherosclerosis in Women. Kardiologiia. 2019;59(10):39–48.

Summary

Purpose: to study relationship of lipoprotein(a) [Lp(a)], indicators of systemic inflammation and humoral immunity with severity of atherosclerotic involvement of various vascular beds in women. *Materials and methods*. We included in this study 148 women aged 69±11 years with results of instrumental investigation of coronary, carotid arteries, and arteries of lower extremities. According to results of coronary angiography and ultrasound study patients were distributed into two groups: with stenosing atherosclerosis (those with hemodynamically significant [>50%] atherosclerotic lesions in any of these vascular beds, n=108), and control (those without hemodynamically significant stenoses, n=40). In dependence of extent of atherosclerotic involvement patients with stenosing atherosclerosis were divided into subgroups: with lesions in one vascular bed (subgroup 1, n=44) and with lesions in two and more vascular beds (subgroup 2, n=64). All patients with stenosing atherosclerosis and 78% of control patients took statins. In all patients we measured lipid spectrum, Lp(a) concentration, C-reactive protein (CRP). Preparations of oxidized lipoproteins [oxLp(a)] were obtained by Cu^{2+}-induced free radical oxidation at 37 °C for 3 hours. Titer of autoantibodies to Lp(a), LDL and their oxidized modifications was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Concentration of low-density lipoprotein cholesterol corrected on cholesterol in Lp(a) (LDLCh corr) was calculated by Dahlen modification of Friedewald formula. *Results*. Stenosing atherosclerosis was diagnosed in 60 of 74 women (80%) with Lp(a) concentration above median – 33 mg/dl (in 38 multifical). Increase of blood serum Lp(a) concentration was associated with presence of isolated as well as multifocal atherosclerosis according to unifactorial, multifactorial, and logistic analysis, irrespective of other factors of risk and indicators of inflammation. According to results of logistic regression analysis increase of Lp(a) concentration by 1 mg/dl was associated with 1% elevation of probability of appearance and development of multifocal atherosclerosis in women. Low level of class IgM autoantibodies to Lp(a) was linked with detection of stenosing atherosclerosis in any of 3 vascular beds (1^{st} vs. 4^{th} quartile of IgM autoantibodies concentration – OR 7.6., 95%CI 1.9–29.4; p=0.004) and had diagnostic significance. Indicators of systemic inflammation such as CRP and circulating immune complexes were high and had diagnostic significance for detection of multifocal atherosclerosis in studied women. However none of indicators was predictor of appearance of stenosing atherosclerosis according to data of logistic regression analysis. *Conclusion*. Elevated concentration of Lp(a) is an independent predictor of risk of development stenosing atherosclerosis in various vascular beds and appearance of multifocal irrespective of other risk factors, indicators of systemic inflammation, and factors of humoral immunity in women. Markers of inflammation, as well as IgM autoantibodies against Lp(a) have diagnostic value for detection of patients stenosing lesions ib one or several vascular beds.

Information about the corresponding author: Afanasieva Olga I. – leading researcher. E-mail: afanasieva.cardio@yandex.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклерозом, остаются ведущей причиной смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах. Мультифокальный атеросклероз – это патологический процесс, затрагивающий сосудистую систему всех основных сосудистых бассейнов. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом представляют наиболее тяжелую группу, подверженную наибольшему числу осложнений и летальных исходов. Последние совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества сосудистых хирургов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий от 2017 г. подчеркивают необходимость профилактики и ранней диагностики заболеваний периферических артерий [1]. Нарушения липидного обмена являются основной причиной развития атеросклероза [2], при этом роль хронического воспаления, как и участие в атерогенезе факторов гуморального иммунитета, привлекает внимание все большего числа исследователей [3].

В настоящее время многие международные научные сообщества, такие как Канадское сердечно-сосудистое общество, Национальная Академия клинической биохимии и лабораторной медицины и Американское общество сердца (AHA), предположили, что С-реактивный белок (СРБ) может играть ключевую роль во многих проявлениях ССЗ [4]. Лимфоциты играют важную роль в регуляции иммунной системы и модуляции воспалительной реакции при атеросклеротическом процессе [5] и могут быть использованы в качестве прогностического фактора при оценке риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [6].

Липопротеид (а) [Лп(а)] является сложным надмолекулярным комплексом, состоящим из подобной липопротеиду низкой плотности (ЛНП), содержащей апо-В100 частицы, в которой молекула апобелка В-100 ковалентно связана с молекулой уникального для всего семейства липопротеидов апобелка – гликопротеина(а) [апо(а)], имеющего высокую степень гомологии первичной структуры с молекулой плазминогена. Концентрация Лп(а) в плазме крови варьирует от 0 до 400 мг/дл и генетически детерминирована. Повышенная (>30 мг/дл) концентрация Лп(а) является независимым фактором риска возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [7] даже при оптимальной статинотерапии

[8]. Можно предположить, что благодаря своим уникальным структурным особенностям частица Лп(а) способна выполнять роль фактора, связывающего процессы накопления липидов и воспаления при атеросклерозе [9]. Наши предыдущие работы показали важную роль Лп(а) в развитии атеросклероза коронарных артерий как у женщин [10], так и у мужчин [11].

Цель данной работы – выявить связь между концентрацией Лп(а), показателями системного воспаления и гуморального иммунитета с тяжестью атеросклеротического поражения различных сосудистых бассейнов у женщин.

Материалы и методы

В одномоментное ретроспективное исследование были включены 148 женщин в возрасте от 30 до 80 лет, имеющие результаты инструментального обследования коронарных, сонных и артерий нижних конечностей. У 84 пациенток имелась хроническая форма ИБС. Больные с гемодинамически значимыми (более 50%) атеросклеротическими поражениями, по данным коронарографии и ультразвукового исследования, в любом из двух сосудистых бассейнов составили группу со стенозирующим атеросклерозом, 40 пациенток без гемодинамически значимых поражений в коронарном и периферическом бассейнах – контрольную группу.

У всех участниц исследования брали кровь натощак и определяли ее липидный состав, концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛВП) измеряли ферментативным колориметрическим методом с использованием наборов «Biocon». Концентрацию ХС ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда:

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

Уровень корригированного ХС ЛНП, учитывающего ХС, входящий в состав Лп(а), рассчитывали по формуле:

$$ХС\ ЛНПкорр. = ХС\ ЛНП - 0{,}3 \times Лп(а)/38{,}7,$$

где Лп(а) – концентрация Лп(а) в мг/дл [12]. Концентрацию Лп(а) измеряли при помощи разработанного нами ранее иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием поликлональных антител к Лп(а), валидированного относительно коммерческих наборов [13]. Уровень аутоантител к содержащим апоВ-100 липопротеидам и их окисленным Cu^{2+} модификациям измеряли разработанным нами методом ИФА с использованием планшетов, содержащих в качестве первого слоя очищенные препараты липопротеидов или их окисленных модификаций. Препараты окисленных липопротеидов [окЛп(а)] получали Cu^{2+}-индуцированным свободно-радикальным окислением при температуре 37°С в течение 3 ч.

Уровень высокочувствительного СРБ (вчСРБ) в сыворотке крови определяли с использованием набора для ИФА.

Нейтрофильно-лимфоцитарный, тромбоцитарно-лимфоцитарный и лимфоцитарно-моноцитарный индексы (ЛМИ) рассчитывали как отношение абсолютного количества соответствующих клеточных показателей [14].

Ввиду небольшого числа пациенток в подгруппах при всех статистических расчетах применяли методы непараметрической статистики. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Для сравнения частотных показателей между группами использовали точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0{,}05$. Пороговые уровни исследуемых биохимических параметров рассчитывали методом анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализ). Для оценки связи различных факторов с наличием стенозирующего атеросклероза использовали методы логистической регрессии. При проведении статистических анализов использовали 5 математических моделей – исследуемая группа vs группа сравнения: модель № 1 – изолированный атеросклероз vs без атеросклероза, модель № 2 – стенозирующий атеросклероз в одном и более бассейнах vs без атеросклероза, модель № 3 – мультифокальный атеросклероз vs без атеросклероза, модель № 4 – мультифокальный атеросклероз vs без атеросклероза и с изолированным атеросклерозом, модель № 5 – мультифокальный vs изолированный атеросклероз.

Результаты

В зависимости от обширности атеросклеротических поражений больные со стенозирующим атеросклерозом были разделены на 2 подгруппы. Первую подгруппу составили больные с поражением одного из трех сосудистых бассейнов (n=44): из них 18 с поражением сонных артерий, 25 с поражением коронарных артерий и 1 с поражением периферических артерий. Больные с мультифокальным атеросклерозом (стенозирующее поражение 2 сосудистых бассейнов и более) составили 2-ю подгруппу (n=64), из них у 17 имелись поражения трех сосудистых бассейнов. В контрольную группу были включены 40 пациенток без стенозирующего атеросклероза в любом из трех сосудистых бассейнов. Все пациентки в исследуемых группах и 78% из контрольной группы принимали статины. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Концентрация Лп(а) в сыворотке крови не была связана с такими биохимическими показателями, как показатели липидного состава крови, СРБ, глюкозы и другими, как и с возрастом, наличием артериальной гипертонии, сахарного диабета или болезнью почек. Достоверная корреляция была обнаружена только с количеством пораженных сосудистых бассейнов ($r=0{,}25$; $p=0{,}002$).

Поквартильный анализ продемонстрировал последовательное увеличение доли больных со стенозирующим атеросклерозом хотя бы в одном бассейне, а также мультифокального атеросклероза по мере увеличения концентрации Лп(а). Шансы выявления стенозирующего

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Параметр	Без стенозирующего атеросклероза (контрольная группа; n=40)	Со стенозирующим атеросклерозом	
		изолированным (1-я подгруппа; n=44)	мультифокальным (2-я подгруппа; n=64)
Возраст, годы	62±13	68±9*	72±9*
Курение	4 (10%)	10 (23%)	11 (17%)
Инфаркт миокарда	0	10 (23%)	24 (38%)*
Сахарный диабет	5 (13%)	14 (32%)*	30 (47%)*
Хроническая болезнь почек	13 (33%)	18 (41%)	38 (59%)
ИБС	0	25 (57%)	59 (92%)
Артериальная гипертония	34 (85%)	42 (95%)	62 (97%)
Лп(а), мг/дл	23,4 [12,5; 32,0]	40,3 [19,8; 56,9]	40,6 [17,1; 85,0]**
ОХС, ммоль/л	5,74±1,75	5,02±1,67	5,30±2,12
ХС ЛВП, ммоль/л	1,28±0,32	1,32±0,25	1,20±0,29
ХС ЛНП, ммоль/л	3,75±1,56	3,08±1,59	3,25±2,09
ХС ЛНПкорр., ммоль/л	3,49±1,60	2,73±1,58	2,80±2,13
ТГ, ммоль/л	1,57±0,83	1,36±0,54	1,85±1,05
СРБ, мг/л	3,9 [2,0; 6,5]	3,8 [1,30; 8,6]	6,6 [3,4; 12,4]*
Глюкоза, моль/л	5,74±2,38	6,23±2,47	6,79±2,66
ЦИК, усл. ед.	80,4 [66,4; 93,7]	77,1 [60,4; 84,9]	98,2 [71,0; 121,7]
Аутоантитела, лаб.ед. против			
Лп(а) (IgG)	24±11	27±12	26±15
окЛп(а) (IgG)	47±23	44±23	45±26
Лп(а) (IgM)	11±4	9±3*	9±3*
окЛп(а) (IgM)	12±5	11±5	40±5

Данные представлены как среднее±стандартное отклонение или как медиана [25-й перцентиль; 75-й перцентиль]. * – p<0,05, ** – p<0,01. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОХС – общий холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; ТГ – триглицериды; СРБ – С-реактивный белок; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; Лп(а) – липопротеид(а).

атеросклероза в любом сосудистом бассейне были в 3 раза выше у больных с концентрацией Лп(а) более 70 мг/дл (4-й квартиль) относительно пациенток с уровнем менее 14 мг/дл, что соответствовало 1-му квартилю (отношение шансов – ОШ 2,9 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,02 до 8,37; p=0,04).

Согласно данным ROC-анализа, концентрация Лп(а) более 29 мг/дл с чувствительностью 60% и специфичностью 65%, а более 44 мг/дл с чувствительностью 47% и специфичностью 80% определяла наличие стенозирующего атеросклероза хотя бы в одном сосудистом бассейне (AUC=0,63).

Уровень специфических аутоантител класса IgM против Лп(а) был обратно связан с наличием у пациенток стенозирующего атеросклероза по данным корреляционного анализа (r= –0,188; p=0,02). Уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) был достоверно ниже у больных с мультифокальным атеросклерозом, а также у женщин с изолированным атеросклерозом по сравнению с обследованными пациентками контрольной группы (рис. 1, А, Б).

Низкий уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) был связан с выявлением стенозирующего атеросклероза в любом из трех обследованных сосудистых бассейнов (ОШ 7,6 при 95% ДИ от 1,9 до 29,4; p=0,004 при сравнении пациенток с уровнем аутоантител класса IgM против Лп(а) из 4-го и 1-го квартилей).

Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у больных с мультифокальным атеросклерозом был несколько выше, чем у пациенток контрольной группы (рис. 1, В, Г).

С наличием стенозирующего атеросклероза у женщин также был связан уровень СРБ (r=0,247; p=0,01). Несмотря на то, что диапазон концентрации СРБ у обследованных пациенток варьировал в очень широком диапазоне, различий между контрольной группой и больными со стенозирующим атеросклерозом мы не нашли (рис. 2, А). Однако у женщин с мультифокальным атеросклерозом и пациенток контрольной группы различия были статистически значимыми (рис. 2, Б).

Анализ таких показателей, как нейтрофильно-лимфоцитарный, тромбоцитарно-лимфоцитарный и лимфоцитарно-моноцитарный индексы как возможные показатели системного воспаления и предикторы тяжести поражения сосудистого русла, не выявил статистически значимых различий у женщин с изолированным или мультифокальным атеросклерозом и у пациенток контрольной группы за исключением лимфоцитарно-моноцитарного индекса (рис. 2, В, Г и табл. 2).

Однако, по данным анализа кривых операционных характеристик (ROC-анализа), такие показатели воспаления, как уровень СРБ и ЦИК, обладали определенной прогностической ценностью преимущественно у пациенток со стенозирующим атеросклерозом нескольких сосудистых

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(10).

Рисунок 1. Концентрация аутоантител (аутоАТ) класса IgM против Лп(а) (А, Б) и ЦИК (В, Г) у пациенток в зависимости от наличия (А, В) и тяжести (Б, Г) атеросклероза

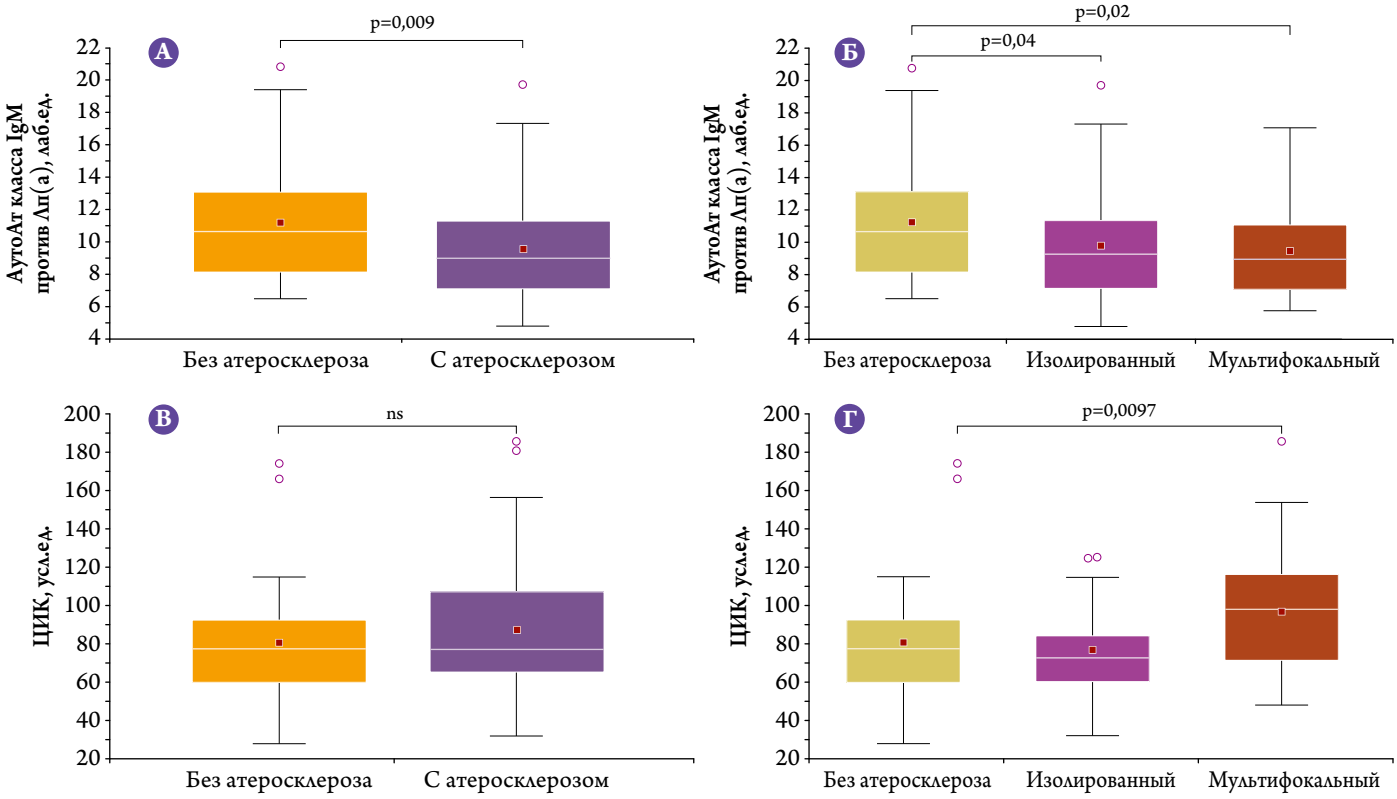


Рисунок 2. Концентрация СРБ и лимфоцитарно-моноцитарного индекса у пациенток в зависимости от наличия (А, Б) и тяжести (Б, Г) атеросклероза

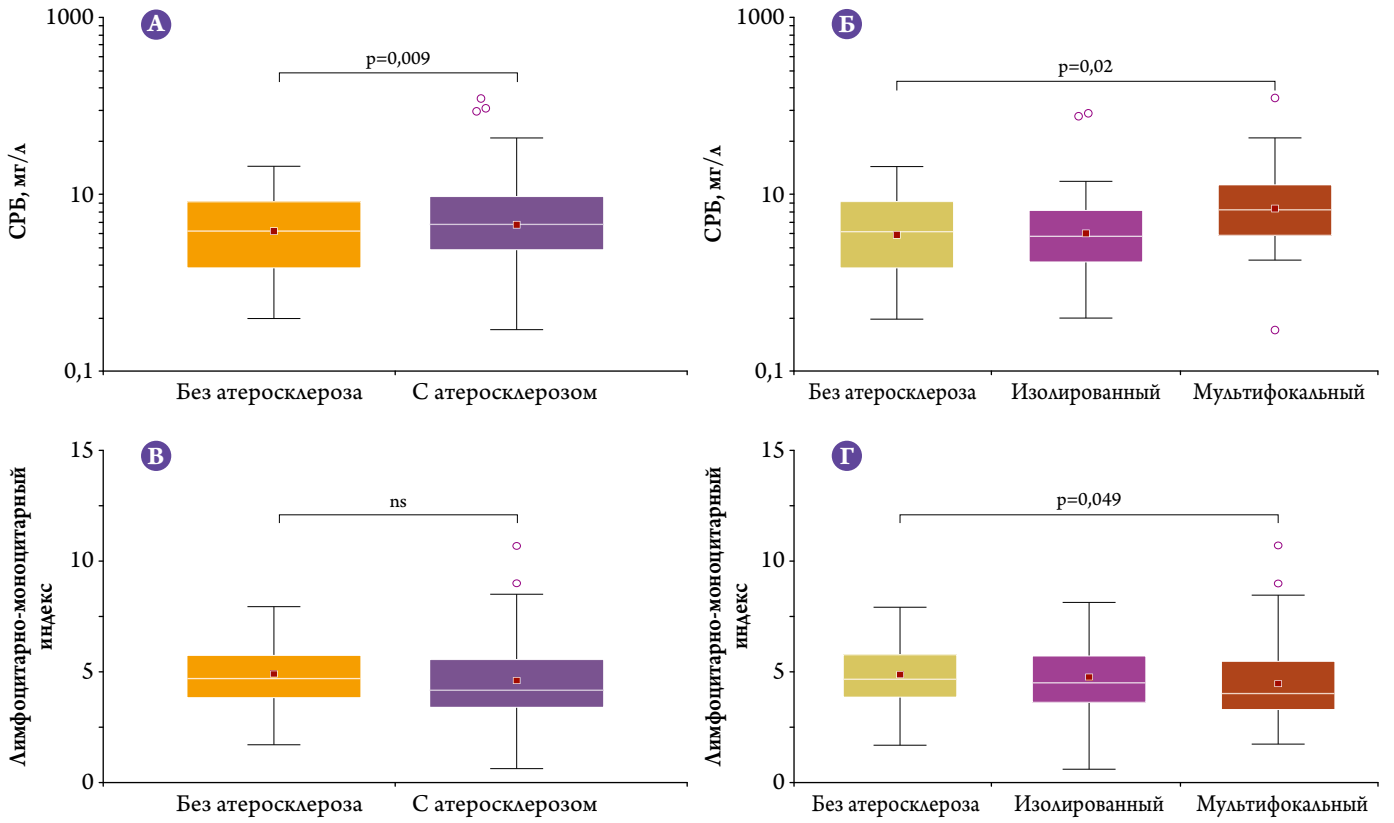


Таблица 2. Показатели клеточного состава крови и гемоглобина у пациенток в зависимости от наличия и распространенности атеросклероза

Параметр	Контрольная группа (n=40)	Изолированный атеросклероз (1-я подгруппа; n=44)	Мультифокальный атеросклероз (2-я подгруппа; n=64)
Лейкоциты, 10^9/л	6,43±1,64	7,10±1,92	7,08±1,71
Тромбоциты, 10^9/л	229,95±52,73	229,25±58,61	243,46±55,07
Гемоглобин, г/дл	13,55±1,31	13,05±1,23	13,08±1,36
Эритроциты, 10^{12}/л	4,63±0,47	4,48±0,38	4,62±0,47
Гематокрит, %	41,0±3,93	39,37±3,10	40,99±4,27
Базофилы, тыс./мкл	0,07±0,03	0,08±0,04*	0,07±0,02
Базофилы, %	1,07±0,42	1,05±0,49	1,01±0,42
Эозинофилы, тыс./мкл	0,16±0,11	0,17±0,12	0,17±0,12
Эозинофилы, %	2,49±1,58	2,42±1,78	2,47±1,64
Нейтрофилы, тыс./мкл	3,48±1,29	4,04±1,42	3,95±1,31
Нейтрофилы, %	52,39±9,94	55,99±8,59	54,74±9,10
Лимфоциты, тыс./мкл	2,30±0,64	2,32±0,79	2,34±0,66
Лимфоциты, %	36,2±8,45	33,03±8,33	33,69±7,87
Моноциты, тыс./мкл	0,49±0,14	0,52±0,17	0,57±0,22**
Моноциты, %	7,85±2,51	7,53±2,28	8,09±2,37
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	1,63±0,84	1,94±1,04	1,81±0,76
Тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс	103,39±22,6	113,43±70,28	111,58±40,55
Лимфоцитарно-моноцитарный индекс	4,91±1,47	4,81±1,94	4,65±1,69*

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. * – p<0,05, ** – p<0,005.

Таблица 3. Результаты анализа кривых операционных характеристик различных моделей, учитывающих распространенность атеросклеротического поражения

Параметр	Площадь под кривой (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	Пороговое значение	p
Изолированный атеросклероз vs контрольная группа (модель № 1)					
СРБ	0,52 (от 0,39 до 0,65)	69,7	43,3	≤4,9	0,792
ЦИК	0,59 (от 0,46 до 0,71)	69,2	50,0	≤77,4	0,320
Аутоантитела IgM к Лп(а)	0,64 (от 0,51 до 0,76)	36,4	92,5	≤7,7	0,034
ЛМИ	0,54 (от 0,41 до 0,67)	69,8	44,7	≤5,1	0,611
Атеросклероз в одном и более бассейнах vs контрольная группа (модель № 2)					
СРБ	0,57 (от 0,46 до 0,67)	89,0	26,7	>1,5	0,218
ЦИК	0,55 (от 0,451 до 0,65)	34,9	83,3	>98,1	0,299
Аутоантитела IgM к Лп(а)	0,62 (от 0,52 до 0,72)	36,4	92,5	≤7,7	0,005
ЛМИ	0,55 (от 0,45 до 0,65)	37,1	84,2	≤3,8	0,112
Мультифокальный атеросклероз vs контрольная группа (модель № 3)					
СРБ	0,57 (от 0,46 до 0,67)	70,0	56,7	>4,1	0,017
ЦИК	0,55 (от 0,45 до 0,65)	59,1	75,0	>91,1	0,006
Аутоантитела IgM к Лп(а)	0,62 (от 0,52 до 0,72)	39,7	90,0	≤7,8	0,007
ЛМИ	0,55 (от 0,45 до 0,65)	41,9	84,2	≤3,8	0,040
Мультифокальный атеросклероз vs контрольная группа и изолированный атеросклероз (модель № 4)					
СРБ	0,66 (от 0,56 до 0,75)	72,5	55,3	>3,9	0,001
ЦИК	0,69 (от 0,59 до 0,78)	61,4	77,3	>90,4	<0,001
Аутоантитела IgM к Лп(а)	0,53 (от 0,43 до 0,64)	41,3	75,0	≤7,9	0,113
ЛМИ	0,53 (от 0,43 до 0,63)	59,7	60,5	≤4,3	0,055
Мультифокальный атеросклероз vs изолированный атеросклероз (модель № 5)					
СРБ	0,68 (от 0,56 до 0,79)	62,5	69,7	>4,9	0,004
ЦИК	0,70 (от 0,59 до 0,80)	61,4	82,1	>88,5	<0,001
Аутоантитела IgM к Лп(а)	0,51 (от 0,41 до 0,61)	11,3	97,7	≤6,3	0,820
ЛМИ	0,57 (от 0,47 до 0,67)	59,7	60,5	≤4,3	0,210

СРБ – С-реактивный белок; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; ЛМИ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(10).

Таблица 4. Связь Лп(а), показателей воспаления и факторов риска с наличием стенозирующего и мультифокального атеросклероза по результатам логистического регрессионного анализа

Параметр	Атеросклероз в одном и более бассейнов vs контрольная группа (модель № 2)		Мультифокальный атеросклероз vs контрольная группа и изолированный атеросклероз (модель № 4)		Мультифокальный vs изолированный атеросклероз (модель № 5)	
Возраст	1,04 (от 0,99 до 1,10)	1,04 (от 0,99 до 1,09)	1,07 (от 1,02 до 1,14)**	1,07 (от 1,01 до 1,13)*	1,07 (от 1,00 до 1,13)*	1,06 (от 1,00 до 1,13)*
Артериальная гипертония	4,20 (от 0,39 до 44,99)	3,41 (от 0,32 до 36,56)	1,05 (от 0,09 до 11,84)	0,95 (от 0,08 до 11,14)	0,00	0,00
Сахарный диабет	2,62 (от 1,25 до 5,51)*	2,77 (от 1,30 до 5,91)*	2,02 (от 1,19 до 3,43)**	2,07 (от 1,23 до 3,51)*	1,76 (от 0,96 до 3,21)	1,75 (от 0,96 до 3,18)
Курение	2,23 (от 0,79 до 6,26)	2,25 (от 0,82 до 6,19)	1,70 (от 0,80 до 3,58)	1,78 (от 0,85 до 3,72)	1,60 (от 0,70 до 3,66)	1,64 (от 0,72 до 3,74)
ОХС	1,05 (от 0,81 до 1,35)	1,03 (от 0,80 до 1,33)	1,24 (от 0,95 до 1,62)	1,23 (от 0,96 до 1,59)	1,31 (от 0,99 до 1,73)	1,29 (от 0,98 до 1,69)
СРБ	1,03 (от 0,96 до 1,10)	1,02 (от 0,96 до 1,09)	1,01 (от 0,98 до 1,03)	1,01 (от 0,98 до 1,03)	1,00 (от 0,98 до 1,03)	1,00 (от 0,98 до 1,03)
ЛМИ	0,83 (от 0,59 до 1,15)	0,79 (от 0,57 до 1,10)	0,77 (от 0,57 до 1,05)	0,78 (от 0,58 до 1,05)	0,75 (от 0,54 до 1,06)	0,77 (от 0,55 до 1,08)
Аутоантитела класса IgM против Лп(а)	0,89 (от 0,73 до 1,08)	0,89 (от 0,73 до 1,08)	1,04 (от 0,88 до 1,24)	1,01 (от 0,86 до 1,19)	1,12 (от 0,91 до 1,37)	1,09 (от 0,90 до 1,33)
Лп (а)	1,02 (от 1,00 до 1,03)*	–	1,01 (от 1,00 до 1,02)*	–	1,01 (от 1,00 до 1,02)*	–
Лп (а) ≥30 мг/дл	–	3,16 (от 1,10 до 9,11)*	–	2,06 (от 0,80 до 5,33)	–	1,35 (от 0,47 до 3,93)

Данные представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). ОХС – общий холестерин; СРБ – С реактивный белок; ЛМИ – лимфоцитарно-моноцитарный индекс; Лп(а) – липопротеид(а). * – p<0,05; ** – p<0,005.
« – » – в анализ показатели концентрации Лп(а) и повышенного уровня Лп(а) ≥30 мг/дл включали попеременно.

бассейнов. Факторы же гуморального ответа, такие как уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) и лимфоцитарно-моноцитарный индекс, демонстрировали прогностическую ценность только у пациенток с изолированным поражением одного сосудистого бассейна (табл. 3).

Как видно из приведенных результатов анализа кривых операционных характеристик, уровень аутоантител класса IgM против Лп(а) менее 7,7 лаб. ед. со специфичностью 90–92% и чувствительностью 36–39% прогнозировал наличие у обследованных пациенток стенозирующего атеросклероза любой локализации (модель № 2), как изолированного (модель № 1), так и мультифокального (модель № 3) атеросклероза, по сравнению с женщинами контрольной группы. Напротив, такие показатели, как СРБ и ЦИК, становились предикторами наличия мультифокального стенозирующего атеросклероза с чувствительностью 63–73% и 59–61%, специфичностью 55–69% и 75–82% относительно женщин без стенозирующего поражения сосудов (модель № 3), с изолированным поражением одного сосудистого бассейна (модель № 5) или же и теми, и другими вместе (модель № 4).

Таким образом, можно предположить, что аутоантитела класса IgM против Лп(а) как фактор гуморального иммунитета могут выполнять защитную роль на начальных этапах возникновения и развития атеросклеротических поражений, тогда как при распространенном мультифокальном атеросклерозе их влияние нивелируется.

Напротив, такие показатели, как ЦИК и СРБ, были связаны с наличием у пациенток мультифокального атеросклероза при сравнении не только с женщинами без стенозирующего атеросклероза, но имеющими стенозирующее поражение только одного сосудистого бассейна.

По данным логистического регрессионного анализа, концентрация Лп(а) более 30 мг/дл (ОШ 3,16 при 95% ДИ от 1,10 до 9,11) и наличие в анамнезе сахарного диабета (ОШ 2,66 при 95% ДИ от 1,13 до 6,23) были предикторами стенозирующего атеросклероза у женщин вне зависимости от возраста, уровня ОХС, а также таких показателей воспаления, как СРБ, лимфоцитарно-моноцитарный индекс и уровень аутоантител класса IgM против Лп(а).

Как видно из анализа результатов логистической регрессии, увеличение концентрации Лп(а) на 1 мг/дл приводило к увеличению вероятности развития мультифокального атеросклероза на 1% по сравнению с таковым у женщин как без стенозирующего атеросклероза (модель № 4), так и с изолированным поражением одного сосудистого бассейна (модель № 5) (ОШ 1,01 при 95% ДИ от 1,00 до 1,02; p<0,05 для обоих; табл. 4).

При проведении анализа в группе пациенток со стенозирующим атеросклерозом только возраст оказывался независимым предиктором наличия мультифокального атеросклероза (ОШ 1,07 при 95% ДИ от 1,00 до 1,13; p<0,05).

Обсуждение

Роль нарушений липидного обмена, хронического воспаления, а также факторов врожденного и приобретенного иммунитета в развитии атеросклероза активно изучается на протяжении нескольких десятилетий [3]. Ранее в наших работах было показано, что уровень Лп(а) связан с наличием и тяжестью атеросклероза коронарных артерий у женщин вне зависимости от таких факторов риска, как возраст, уровень ОХС, ТГ, ХС ЛНП [10]. В то же время наличие низкомолекулярного фенотипа апобелка (а) является независимым предиктором поражения всех трех сосудистых бассейнов, особенно у лиц молодого возраста [15]. Результаты настоящей работы продемонстрировали, что увеличение концентрации Лп(а) последовательно увеличивает риск развития стенозирующего атеросклероза как в одном сосудистом бассейне, так и мультифокального атеросклероза, что согласуется с исследованиями о роли Лп(а) в развитии атеросклероза артерий нижних конечностей [16].

Концентрация Лп(а) генетически детерминирована и устойчива к действию современных гиполипидемических препаратов, за исключением отдельных, снижающих ее на 20–30% [17]. Генетическая взаимосвязь между наследуемостью уровня окислительно-специфических эпитопов, концентрацией Лп(а) и низкомолекулярным фенотипом апобелка(а) позволяет предположить, что Лп(а) может быть важным фактором, участвующим в процессах воспаления при атеросклерозе [18].

В результате нашей работы проиллюстрирована связь между Лп(а) и защитными механизмами гуморального иммунитета, выраженная в более низком уровне аутоантител класса IgM против Лп(а) у пациенток с поражением как одного, так и нескольких сосудистых бассейнов, по сравнению с таковым у женщин контрольной группы, при этом атеропротективный эффект аутоантител нивелировался при наличии стенозирующего поражения уже в одном сосудистом бассейне. Сходные результаты были опубликованы S. Tsimikas и соавт. [19], показавшими, что циркулирующие аутоантитела класса IgM против окисленных ЛНП, или так называемый пул природных антител, обратно связаны с частотой развития ССЗ. Одним из возможных механизмов реализации кардиопротекторной функции таких IgM аутоантител могут быть связывание, обезвреживание и выведение модифицированных липопротеидов из кровотока [20].

Увеличенное количество ЦИК, как и повышенная концентрация СРБ, у больных с мультифокальным атеросклерозом по сравнению с аналогичными показателями у пациенток контрольной группы свидетельствует о распространенном воспалительном процессе в данной группе больных. Мы показали, что как уровень ЦИК, так и концентрация СРБ с достаточно высокой прогностической способностью были связаны с наличием мультифокального атеросклероза как при сравнении с таковым у женщин с изолированным атеросклерозом, так и контрольной группы. В последние годы накоплено большое количество данных о наличии взаимосвязи между повышенной концентрацией СРБ в плазме как биомаркера иммунной реакции и повышенным риском развития ССО [21–23].

Результаты крупного исследования, включавшего 32 408 участников, из них 16 913 женщин, продемонстрировали связь повышенной концентрации СРБ с риском развития инсульта именно у женщин (ОШ 1,42 при 95% ДИ от 1,04 до 1,94; p=0,02) [24]. В другом исследовании более высокий уровень СРБ в однофакторной модели логистической регрессии ассоциировался с различными проявлениями ССЗ, включая ИБС, сердечную недостаточность, ИМ, инсульт, тогда как в многофакторной модели – только с ишемическим инсультом [23].

Результаты нашего исследования не продемонстрировали прогностической значимой ценности лимфоцитарных индексов в обследованной группе женщин, несмотря на выявленную связь между ЛМИ и распространенностью атеросклеротического процесса. Недавно опубликованы результаты проспективного клинического наблюдения, показавшего, что ЛМИ с чувствительностью 57,1% и специфичностью 69,7% при пороговом уровне 5,06 (площадь под кривой 0,63; p=0,005) прогнозирует тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий и ССО [25]. В отличие от нашего исследования, наблюдение S. Gong и соавт. [25] было проспективным, в нем было 62% мужчин (123 из 199); кроме того, из исследования исключались пациенты с цереброваскулярными заболеваниями и поражением артерий нижних конечностей, что может объяснять наблюдаемые различия по прогностической значимости ЛМИ.

При сравнении групп женщин со стенозирующим атеросклерозом в 2 сосудистых бассейнах и более с женщинами с изолированным поражением одного сосудистого бассейна только возраст являлся максимально выраженным предиктором мультифокального атеросклероза.

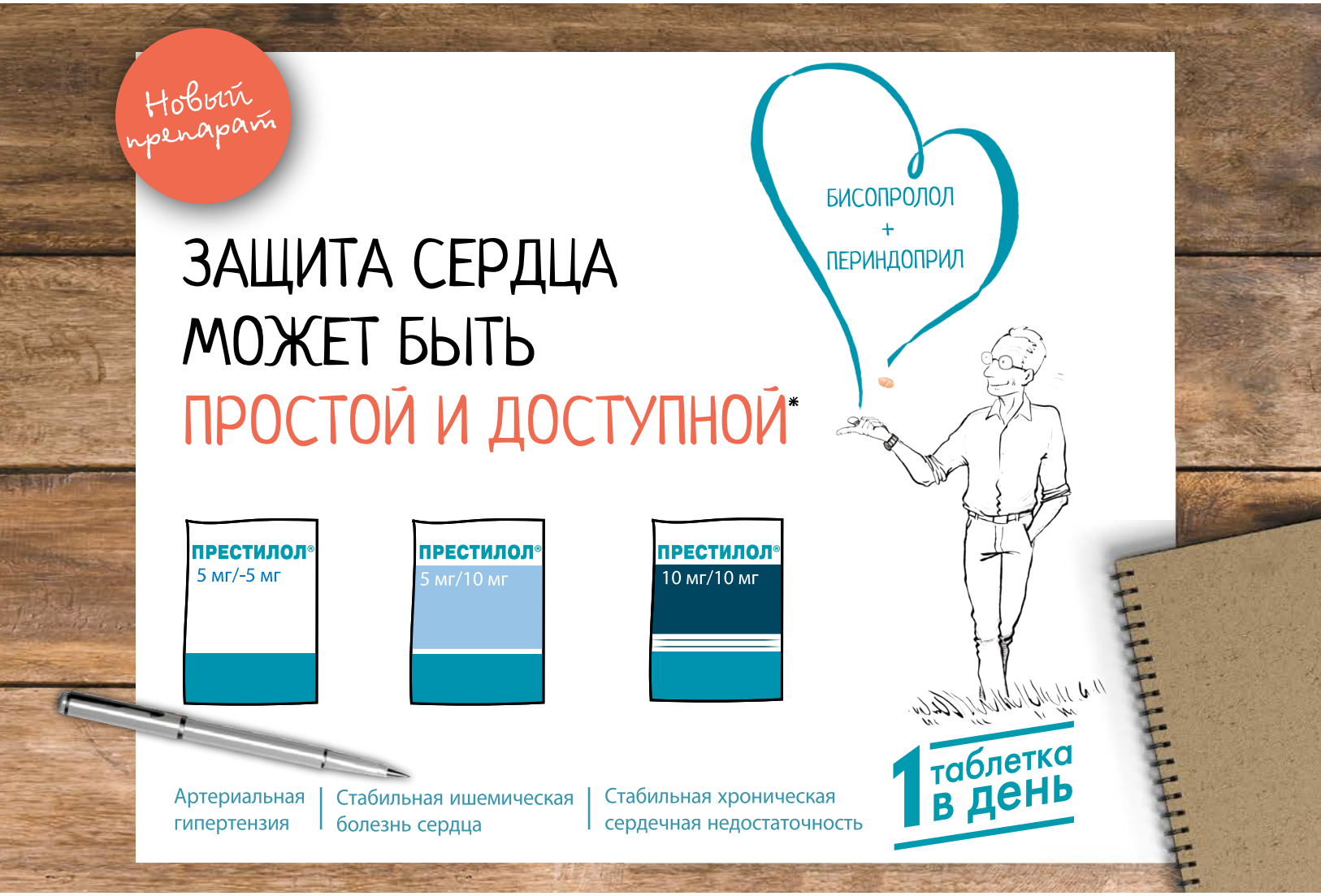
Заключение

Повышенная концентрация липопротеида(а) является независимым от других факторов риска показателей системного воспаления и факторов гуморального иммунитета предиктором возникновения и развития стенозирующего атеросклероза в различных сосудистых бассейнах и мультифокального атеросклероза. Маркеры воспаления, а также аутоантитела класса IgM против липопротеида(а) могут обладать определенной диагностической ценностью для выявления больных со стенозирующим атеросклеротическим поражением одного или нескольких сосудистых бассейнов.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2019;59(10).

ПРЕСТИЛОЛ®

Бисопролол / Периндоприл



*Одна таблетка вместо двух

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ПРЕСТИЛОЛ®

СОСТАВ*. Престилол в таблетках, покрытых пленочной оболочкой, 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащих соответственно бисопролола фумарат (бис) 5 мг / периндоприла аргинин (пер) 5 мг, бис 5 мг / пер 10 мг, бис 10 мг / пер 5 мг, бис 10 мг / пер 10 мг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Лечение артериальной гипертензии, и/или стабильной ишемической болезни сердца, и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол 5 мг + 5 мг один раз в день. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 5 мг периндоприла, следует принимать ½ таблетки препарата Престилол 5 мг + 10 мг один раз в день. Пациенты с нарушениями функции почек: препарат назначается с учетом значений клиренса креатинина. 5 мг + 5 мг: Cl_{cr} ≥60 (мл/мин): 1 таблетка; 30-Cl_{cr} <60: ½ таблетки; Cl_{cr} <30: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 5 мг + 10 мг: Cl_{cr} ≥60 (мл/мин): ½ таблетки; Cl_{cr} <60: не следует принимать. 10 мг + 5 мг: Cl_{cr} ≥60 (мл/мин): 1 таблетка; Cl_{cr} <60: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 10 мг + 10 мг: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты с нарушениями функции печени: коррекция дозы не требуется. Пожилые пациенты: препарат следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с нарушением функции почек. Дети и подростки: эффективность и безопасность не установлены. Применение не рекомендовано. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*. Гиперчувствительность к бисопрололу, периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; острая сердечная недостаточность или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, когда требуется внутривенное введение инотропных препаратов; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (без электрокардиостимулятора); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС <60 уд/мин); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт.ст.); коллапс; кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности); тяжелая бронхиальная астма или тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно; нелеченая феохромоцитома; метаболический ацидоз; ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. разделы «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); возраст до 18 лет; одновременный прием с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); одновременное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Особые указания»); одновременное применение с комбинацией сакубитрил + валсартан (см. также разделы «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Особые указания»). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Артериальная гипотензия: пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в период начала терапии и коррекции дозы должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Риск чрезмерного снижения АД повышен у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина, с симптоматической сердечной недостаточностью как с наличием, так и без почечной недостаточности, с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии, прием препарата может быть продолжен после восполнения объема циркулирующей крови и повышения артериального давления. Гиперчувствительность/ангионевротический отек/ангионевротический отек кишечника: немедленно прекратить лечение. Пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Терапия бета-адреноблокаторами должна быть продолжена. Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус), повышается риск развития ангионевротического отека. Комбинация сакубитрил + валсартан: в связи с повышенным риском развития ангионевротического отека противопоказано одновременное применение периндоприла с комбинацией сакубитрил + валсартан. Применение комбинации сакубитрил + валсартан возможно не ранньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не раньше чем через 36 часов после приема комбинации сакубитрил + валсартан. При одновременном применении ингибиторов АПФ с другими ингибиторами эндопептидазы (например, рацекадотрилом) может быть повышен риск развития ангионевротического отека. Печеночная недостаточность: в редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ наблюдается синдром развития холестатической желтухи с переходом в фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, у которых развилась желтуха или значимое повышение активности ферментов печени, должны прекратить прием ингибитора АПФ и получить соответствующее медицинское наблюдение. Этнические различия: у пациентов негроидной расы периндоприл может быть менее эффективным в снижении артериального давления и чаще вызывать ангионевротический отек, чем у представителей других рас. Упорный сухой кашель. Гиперкалиемия: регулярный контроль содержания калия в сыворотке крови у пациентов с почечной недостаточностью, ухудшением функции печени, возрастом старше 70 лет, сахарным диабетом, некоторыми сопутствующими состояниями (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз) и сопутствующим использованием калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли/пищевых добавок, других препаратов, способствующих повышению уровня калия в сыворотке крови. Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и пищевыми добавками, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, антиаритмическими средствами I класса и гипотензивными средствами центрального действия: не рекомендуется. Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС не рекомендована. Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией. Отмена препарата: следует избегать резкого прекращения лечения бета-адреноблокаторами. Дозу следует снижать постепенно, используя отдельные компоненты, предпочтительно в течение 2 недель. Брадикардия: если во время лечения частота сердечных сокращений в состоянии покоя снижается до 50-55 уд/мин и менее и у пациента появляются симптомы, связанные с брадикардией, доза препарата Престилол® должна быть снижена за счет использования отдельных компонентов с приемлемой дозой бисопролола. Атриовентрикулярная блокада первой степени/митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая кардиомиопатия/строгая диета/сахарный диабет: применять с осторожностью. Стенокардия Принцметала: бета-адреноблокаторы могут увеличивать частоту и продолжительность эпизодов стенокардии. Почечная недостаточность: ежедневная доза препарата подбирается в зависимости от клиренса креатинина. Контроль концентрации калия и креатинина в крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, которые получали терапию ингибиторами АПФ, наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обусловливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Реноваскулярная гипертензия у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Трансплантация почки: опыт лечения периндоприла аргинином отсутствует. Сердечная недостаточность у пациентов с: инсулинзависимым сахарным диабетом (1 типа), тяжелыми нарушениями функции почек, тяжелыми нарушениями функции печени, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца, гемодинамически значимыми органическими поражениями клапанов сердца, инфарктом миокарда, перенесенным в последние 3 месяца: опыт применения бисопролола отсутствует. Анафилактоидные реакции: наблюдались у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием высокопроточных мембран; при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата редко наблюдалось развитие угрожающих жизни анафилактоидных реакций, которые удавалось предотвратить путем временной отмены терапии ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза; у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых), наблюдались анафилактоидные реакции, их удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ, но при случайном возобновлении лечения они могли развиться вновь. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия: с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль содержания лейкоцитов в крови. Бронхоспазм (бронхиальная астма, обструктивное заболевание дыхательных путей): следует проводить сопутствующее лечение бронхорасширяющими. Анестезия: если перед операцией необходимо отменить терапию бета-адреноблокатором, это следует делать постепенно и завершить отмену примерно за 48 часов до анестезии. Лечение периндоприлом следует прекратить за сутки до операции. Псориаз: можно назначать только после тщательной оценки соотношения пользы и риска. Феохромоцитома: бисопролол всегда следует назначать только в комбинации с блокатором альфа-адренорецепторов. Гипертиреоидизм: симптомы могут маскироваться на фоне лечения бисопрололом. Окклюзионные заболевания периферических артерий: может отмечаться ухудшение симптомов, особенно на начальных этапах лечения. Депрессия: рекомендуется прекратить терапию препаратом Престилол при развитии депрессии. Первичный гиперальдостеронизм: пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, невосприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного препарата у таких пациентов не рекомендуется. Беременность: лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную гипотензивную терапию. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. Одновременный прием противопоказан: с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек; экстракорпоральные методы лечения; с комбинацией сакубитрил + валсартан. Одновременный прием не рекомендован: гипотензивные средства центрального действия, такие как клонидин и другие (например, метилдопа, моксонидин, рилменидин); антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон); блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (верапамил и в меньшей степени дилтиазем); алискирен; одновременное лечение ингибиторами АПФ и АРА II; эстрамустин; ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол); калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид); соли калия; препараты лития. Одновременный прием требует особой осторожности: гипогликемические средства (инсулины, пероральные гипогликемические средства); нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП) (включая ацетилсалициловую кислоту в дозах ≥3 г/сутки); гипотензивные и сосудорасширяющие средства; трициклические антидепрессанты/антипсихотические средства/средства для общей анестезии; симпатомиметики; БМКК дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин; антиаритмические средства III класса (например, амиодарон); парасимпатомиметики; бета-адреноблокаторы местного действия (например, глазные капли, назначаемые для лечения глаукомы); препараты наперстянки; баклофен; калийнесберегающие диуретики; калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон); рацекадотрил; mTOR-ингибиторы (например, сиролимус, эверолимус, темсиролимус). Сочетания лекарственных средств, требующие внимания: мефлохин; ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов МАО типа В); глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин); препараты золота. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ***. Противопоказан. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ*. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ВЫПОЛНЯТЬ РАБОТЫ, ТРЕБУЮЩИЕ ПОВЫШЕННОЙ СКОРОСТИ ФИЗИЧЕСКИХ И ПСИХИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ***. У некоторых пациентов могут развиться индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением. В результате этого способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами может быть нарушена. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Очень часто: брадикардия. Часто: головная боль, головокружение, вертиго, дисгевзия, парестезия, нарушения зрения, шум в ушах, ухудшение течения сердечной недостаточности, артериальная гипотензия (и симптомы, с ней связанные), ощущение похолодания или онемения конечностей, кашель, одышка, боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, зуд, кожная сыпь, мышечные спазмы, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: эозинофилия, гипогликемия, гиперкалиемия, гиперкалциемия, гипонатриемия, нарушения настроения, нарушение сна, депрессия, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, нарушение AV-проводимости, ортостатическая гипотензия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции фоточувствительности, пемфигоид, гипергидроз, мышечная слабость, артралгия, миалгия, нарушение функции почек, эректильная дисфункция, боль в груди, недомогание, периферические отеки, гипертермия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падения. Редко: ринит, ночные кошмары, галлюцинации, снижение слезоотделение, нарушения слуха, цитолитический или холестатический гепатит, реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь), ухудшение течения псориаза, нарушение потенции, повышение концентрации билирубина, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации триглицеридов. Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, спутанность сознания, конъюнктивит, аритмия, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт (возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска), эозинофильная пневмония, панкреатит, мультиформная эритема, алопеция, бета-адреноблокаторы могут вызывать или усугублять течение псориаза или могут вызывать появление псориазоподобной сыпи, острая почечная недостаточность, снижение гемоглобина и гематокрита. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 29/30 х 1 (флакон + дозатор)/(пачка картонная). Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг, 5 мг + 10 мг, 10 мг + 5 мг, 10 мг + 10 мг. 30 х 1 (флакон + дозатор)/3 х 30 (пачка картонная) (для стационаров).

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
Имеются противопоказания. Перед применением просьба ознакомиться с инструкцией.

АО «Сервье». 125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701, www.servier.ru

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SERVIER

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al. Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2018;55(3):305–68. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018
2. Ezhov M.V., Sergienko I.V., Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N. M., Bazhan S.S. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5–22. [Russian: Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22]
3. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis. Journal of the American College of Cardiology. 2018;72(17):2071–81. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043
4. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. Journal of Cellular Physiology. 2018;233(11):8508–25. DOI: 10.1002/jcp.26791
5. Weber C, Zernecke A, Libby P. The multifaceted contributions of leukocyte subsets to atherosclerosis: lessons from mouse models. Nature Reviews Immunology. 2008;8(10):802–15. DOI: 10.1038/nri2415
6. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S et al. Usefulness of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Short- and Long-Term Mortality After Non–ST-Elevation Myocardial Infarction. The American Journal of Cardiology. 2010;106(4):470–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062
7. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein (a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. Journal of Lipid Research. 2016;57(11):1953–75. DOI: 10.1194/jlr.R071233
8. Burgess S, Ference BA, Staley JR, Freitag DF, Mason AM, Nielsen SF et al. Association of LPA Variants With Risk of Coronary Disease and the Implications for Lipoprotein(a)-Lowering Therapies: A Mendelian Randomization Analysis. JAMA Cardiology. 2018;3(7):619–27. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.1470
9. Orsó E, Schmitz G. Lipoprotein(a) and its role in inflammation, atherosclerosis and malignancies. Clinical Research in Cardiology Supplements. 2017;12(S1):31–7. DOI: 10.1007/s11789-017-0084-1
10. Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Safarova M.S., Afanas'eva M.I., Adamova I.Yu., Pokrovsky S.N. Lipoprotein(a) polymorphism as a risk factor of coronary and carotid atherosclerosis and its complications in women. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2010;9(6):10–6. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Сафарова М.С., Афанасьева М.И., Адамова И.Ю., Покровский С.Н. Полиморфизм липопротеида(а) как фактор риска коронарного и каротидного атеросклероза и его осложнений у женщин. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010;9(6):10-6]
11. Ezhov M.V., Afanas'eva O.I., Benevolenskaia G.F., Savchenko A.P., Balakhonova T.V., Liakishev A.A. et al. Association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with coronary and carotid atherosclerosis in CHD men. Therapeutic Archive. 2000;72(1):28–32. [Russian: Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф., Савченко А.П., Балахонова Т.В., Лякишев А.А., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипа апобелка(а) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2000;72(1):28-32]
12. Dahlén GH. Incidence of Lp(a) lipoprotein among populations. In: In: Scanu AM (ed). Lipoprotein(a).-San Diego: Academic Press;
13. Afanas'eva O.I., Adamova I.Yu., Benevolenskaya G.F., Pokrovskiy S.N. Enzyme immunoassay of lipoprotein(a). Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1995;120(4):1030–3. [Russian: Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида(а). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995;120(4):1030-3]. DOI: 10.1007/BF02444976
14. Cho KI, Cho SH, Her A-Y, Singh GB, Shin E-S. Prognostic Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio on Adverse Clinical Outcomes in Patients with Severe Calcific Aortic Stenosis. PLOS ONE. 2016;11(8):e0161530. DOI: 10.1371/journal.pone.0161530
15. Afanas'eva O.I., Ezhov M.V., Afanas'eva M.I., Safarova M.S., Berestetskaya Yu.V., Pokrovsky S.N. Correlations of low molecular weight phenotype of apoprotein(a) and serum level of lipoprotein(a) with multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2010;6(4):474–80. [Russian: Афанасьева О.И., Ежов М.В., Афанасьева М.И., Сафарова М.С., Берестецкая Ю.В., Покровский С.Н. Связь низкомолекулярного фенотипа апобелка(а) и концентрации липопротеида(а) с мультифокальным атеросклерозом у больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010;6(4):474-80]. DOI: 10.20996/1819-6446-2010-6-4-474-480
16. Tmoyan NA, Ezhov MV, Afanasieva OI, Klesareva EA, Razova OA, Kukharchuk VV et al. The association of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes with peripheral artery disease. Therapeutic Archive. 2018;90(9):31–6. [Russian: Тмоян Н.А., Ежов М.В., Афанасьева О.И., Клесарева Е.А., Разова О.А., Кухарчук В.В., Покровский С.Н. Связь липопротеида(а) и фенотипов апобелка(а) со стенозирующим атеросклерозом периферических артерий. Терапевтический архив. 2018;90(9):31-6]. DOI: 10.26442/terarkh201890931-36
17. van Capelleveen JC, van der Valk FM, Stroes ESG. Current therapies for lowering lipoprotein (a). Journal of Lipid Research. 2016;57(9):1612–8. DOI: 10.1194/jlr.R053066
18. Rao F, Schork AJ, Maihofer AX, Nievergelt CM, Marcovina SM, Miller ER et al. Heritability of Biomarkers of Oxidized Lipoproteins: Twin Pair Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2015;35(7):1704–11. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305306
19. Tsimikas S, Willeit P, Willeit J, Santer P, Mayr M, Xu Q et al. Oxidation-Specific Biomarkers, Prospective 15-Year Cardiovascular and Stroke Outcomes, and Net Reclassification of Cardiovascular Events. Journal of the American College of Cardiology. 2012;60(21):2218–29. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.979
20. Miller YI, Choi S-H, Wiesner P, Fang L, Harkewicz R, Hartvigsen K et al. Oxidation-Specific Epitopes Are Danger-Associated Molecular Patterns Recognized by Pattern Recognition Receptors of Innate Immunity. Circulation Research. 2011;108(2):235–48. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223875
21. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A Meta-Analysis of the Utility of C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, Fecal Calprotectin, and Fecal Lactoferrin to Exclude Inflammatory Bowel Disease in Adults With IBS: American Journal of Gastroenterology. 2015;110(3):444–54. DOI: 10.1038/ajg.2015.6
22. Ridker PM. A Test in Context: high-sensitivity C-reactive protein. Journal of the American College of Cardiology. 2016;67(6):712–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.037
23. Coffman E, Richmond-Bryant J. Multiple biomarker models for improved risk estimation of specific cardiovascular diseases related to metabolic syndrome: a cross-sectional study. Population Health Metrics. 2015;13(1):7. DOI: 10.1186/s12963-015-0041-5
24. Peng Y, Dong B, Wang Z. Overall and Gender-specific Associations between C-reactive Protein and Stroke Occurrence: A Cross-sectional Study in US. Journal of Stroke. 2016;18(3):355–7. DOI: 10.5853/jos.2016.00451
25. Gong S, Gao X, Xu F, Shang Z, Li S, Chen W et al. Association of lymphocyte to monocyte ratio with severity of coronary artery disease: Medicine. 2018;97(43):e12813. DOI: 10.1097/MD.0000000000012813

Поступила 22.03.19 (Received 22.03.19)