

Вторичная профилактика при стабильной стенокардии

А.А. Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Аннотация

Стратификация риска коронарных эксцессов в ближайшие 5 лет, обычно на основе доступных неинвазивных стресс-тестов, помогает выбрать тактику ведения пациентов. Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только пациентам высокого риска. У больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) частота сердечных сокращений более 70 уд/мин является независимым предиктором развития инфаркта миокарда, поэтому высокая частота сердечных сокращений – одна из терапевтических мишеней вторичной профилактики. Важен и контроль артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией и ИБС, так как 25% популяционного риска развития инфаркта миокарда обусловлено артериальной гипертензией. Польза низких (75–150 мг) и средних (160–325 мг) доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) в профилактике атеротромботических осложнений у больных со стабильной ИБС убедительно доказана. Кишечнорастворимое покрытие замедляет высвобождение и абсорбцию АСК. В отличие от обычной АСК, только при повторном ежедневном приеме кишечнорастворимой формы ацетилирование тромбоцитарной циклооксигеназы кумулирует и приводит к достаточному угнетению ее активности к 6-му дню, что сопровождается значительным ингибированием функции тромбоцитов. Коррекция дислипидемии и поддержание показателей липидного профиля на целевом уровне в течение всей жизни значительно снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний при вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин. Если целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности на фоне терапии статинами не достигнут, их можно комбинировать с эзетимибом, ингибирующим абсорбцию холестерина в кишечнике. У пациентов с сохраняющимися высокими уровнями липопротеинов низкой плотности, несмотря на соблюдение диеты и назначение максимально возможных доз статинов, показано назначение препаратов из класса ингибиторов PCSK9. Применение моноклональных антител к интерлейкину-1β (канакинумаб) у пациентов со стабильной ИБС с уровнем С-реактивного белка более 2 мг/л доказало важное участие воспаления в генезе атеросклероза и его осложнений. Подавление способности организма к развитию воспаления хотя высокоэффективно в профилактике сердечно-сосудистых катастроф при наличии системного воспаления, вряд ли станет рутинным назначением у всех категорий пациентов, так как лечение канакинумабом сопровождалось увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений. Больным с ИБС рекомендуется ежегодная сезонная вакцинация против гриппа, а обратившимся за медицинской помощью в течение 2 сут после появления симптомов гриппозной инфекции целесообразно назначение противовирусных препаратов. Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами, что требует оздоровления других органов и систем, коррекции поведения, образа жизни.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, вторичная профилактика, ацетилсалициловая кислота, атеротромбоз, статины, воспаление, С-реактивный белок.

Для цитирования: Кириченко А.А. Вторичная профилактика при стабильной стенокардии. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 27–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190515

Review

Secondary prevention in stable angina

Andrei A. Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

Risk stratification of coronary events in 5 years performed at the basis of available non invasive stress tests helps in the choice of management tactics. Revascularization has a significant prognostic impact not only for high risk patients. As in patients with ischemic heart disease (IHD) heartbeat rate more than 70 per minute is an independent predictor of myocardial infarction development, high heartbeat rate is one of the therapeutic targets in secondary prevention. Blood pressure control in patients with arterial hypertension and IHD is also important as 25% of population risk of myocardial infarction development is determined by arterial hypertension. The advantage of low (75–150 mg) and medium (160–325 mg) doses of acetylsalicylic acid (ASA) in atherothrombotic complications prevention in patients with stable IHD has been proven. Enteric coating prolongs ASA release and absorption. Unlike simple ASA, only after repeated daily use of gastro-resistant tablets platelet cyclooxygenase acetylation is cumulated and results in sufficient decrease of its activity at the 6th day that results in significant inhibition of platelet function. Dyslipidemia correction and lipid profile parameters maintenance at target levels throughout lifetime significantly decrease cardiovascular mortality as a result of secondary prevention in all age groups both in males and females. If the target level of low density lipoproteins is not reached on statins use they can be combined with ezetimibe that inhibits cholesterol absorption in intestine. In patients with persisting high levels of low density lipoproteins despite adherence to a diet and use of as high as possible statins doses, use of medications from the group of PCSK9 inhibitors is indicated. The use of monoclonal antibodies to interleukin-1β (canakinumab) in patients with stable IHD with C-reactive protein level more than 2 mg/l showed the importance of inflammation in development of atherosclerosis and its complications. Although suppression of body ability to develop inflammatory processes is highly effective in cardiovascular events prevention if systemic inflammation is present, their use is unlikely to become routine in all patients groups as treatment with canakinumab was associated with increase of fatal infectious complications. It is recommended to patients with IHD to perform seasonal flu vaccination. For those who seek medical advice in first 2 days after flu symptoms development it is reasonable to use antiviral medications. Chronic inflammation as a key element of atherosclerosis pathogenesis can be associated not only with infectious and immune but also with metabolic factors that requires improvement of other organs and systems health, change of behavior and lifestyle.

Key words: ischemic heart disease, secondary prevention, acetylsalicylic acid, atherothrombosis, statins, inflammation, C-reactive protein.

For citation: Kirichenko A.A. Secondary prevention in stable angina. Consilium Medicum. 2019; 21 (10): 27–33. DOI: 10.26442/20751753.2019.10.190515

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается высокой. В Российской Федерации 10 млн трудоспособного населения страдают ишемической болезнью сердца (ИБС), более 1/3 из них имеют стабильную стенокардию напряжения. Смертность больных со стабильной стенокардией составляет ~2% в год, у 2–3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда (ИМ). Данные Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины свидетельствуют, что мужчины, страдающие стенокарди-

ей, в среднем живут на 8 лет меньше по сравнению с теми, у кого эта болезнь отсутствует [1]. Поэтому актуальность вторичной профилактики прогрессирования болезни и последующих осложнений чрезвычайно актуальна.

Цели вторичной профилактики при стабильной стенокардии:

- снижение скорости прогрессирования атеросклероза или достижение его частичного регресса;
- уменьшение количества случаев обострения и сокращение сроков госпитализации;

- предупреждение клинически значимых осложнений и преждевременной смерти.

Хроническая ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Однако индивидуальный прогноз конкретного больного со стабильной стенокардией может значительно варьировать в зависимости от его основных клинических, функциональных и анатомических характеристик. Это иллюстрируется данными регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [2]: у пациентов высокого риска ежегодная смертность составила 3,8%, тогда как у пациентов низкого риска – 0,63%.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии 2013 г. [3], как только диагноз стабильной ИБС поставлен и оптимальная медикаментозная терапия назначена, выполняется стратификация риска коронарных эксцессов в ближайшие 5 лет, обычно на основе доступных неинвазивных стресс-тестов, например, таких как тредмил-индекс университета Дюка (Duke treadmill score) [4, 5], дающего балльную оценку величины работы, которая может быть выполнена до появления признаков ишемии миокарда, выраженности и распространенности ишемии. Ориентировочная оценка риска развития ИМ и летального исхода по тредмил-индексу Дюка помогает выбрать дальнейшую тактику ведения пациентов:

- пациентам с низким риском последующее проведение стресс-визуализирующих методик и коронарографии считается нецелесообразным, им рекомендуется медикаментозное лечение;
- пациентам с высоким риском показана реваскуляризация;

Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только пациентам высокого риска, а у тех, у кого он и так благоприятный, улучшение прогноза практически отсутствует.

При атеросклеротическом поражении коронарных сосудов, проявившемся клинически, становится необходимым медикаментозный компонент вторичной профилактики, направленный на ограничение работы, выполняемой левым желудочком, и стабилизацию сосудистой стенки: предотвращение прогрессирования атеросклероза и формирования нестабильных бляшек, ответственных за развитие нестабильной стенокардии и острые коронарные эксцессы, обусловленные внезапным разрывом атероматозной бляшки и часто не связанные с серьезностью ранее существовавшего стеноза.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) – одна из главных детерминант потребления кислорода миокардом (уменьшение ЧСС позволяет снизить потребность миокарда в кислороде) и тесно связана с продолжительностью диастолы (уменьшение выраженности тахикардии позволяет улучшить перфузию миокарда за счет удлинения диастолы) [6].

В российских и международных рекомендациях больным со стенокардией при отсутствии противопоказаний предлагается назначать в первую очередь β -адреноблокаторы [1]. В многочисленных исследованиях было показано, что β -адреноблокаторы существенно уменьшают вероятность внезапной сердечной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. По результатам объединенных данных по всем препаратам данной группы (исследование The β -blockers pooling project) у больных, получавших β -адреноблокаторы, было установлено достоверное снижение смертности за счет профилактики внезапной сердечной смерти и ИМ, даже среди пациентов без ИМ в анамнезе [7]. Имеется связь между высокой ЧСС и внезапной сердечно-сосудистой смертью, причем независимо от других факторов риска (ФР). Уровень ЧСС достоверно коррелирует с размерами ИМ, летальностью и частотой повторных ИМ. У боль-

ных с ИБС ЧСС > 70 уд/мин является независимым предиктором развития ИМ. Урежение на каждые 10 уд/мин исходной ЧСС > 70 уд/мин уменьшает летальность на 20%. ЧСС обладает большей прогностической значимостью в отношении смерти мужчин, нежели женщин [8]. Поэтому при ИБС высокая ЧСС должна стать одной из терапевтических мишеней вторичной профилактики.

На эффект этих препаратов при стабильной стенокардии можно рассчитывать лишь в том случае, если при их назначении достигают отчетливой блокады β -адренорецепторов. Для этого следует поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд/мин (урежение ЧСС в покое обычно сопровождается и уменьшением прироста ЧСС при физической нагрузке) [9].

Контроль артериального давления (АД) у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и ИБС важен, поскольку риск развития повторных коронарных событий в значительной мере зависит от уровня АД [10, 11]. В исследовании INTERHEART было продемонстрировано, что ~25% популяционного риска развития ИМ обусловлено АГ [12]. Фрамингемским исследованием продемонстрировано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является важным независимым ФР внезапной смерти как у мужчин (6-кратное увеличение риска), так и у женщин (трехкратное увеличение риска) [13]. Данные метаанализа, оценивавшего прогноз 48 500 пациентов, продемонстрировали рост общей и сердечно-сосудистой летальности у больных АГ с ГЛЖ в 2,3–2,5 раза независимо от наличия других ФР [14]. Риск сердечно-сосудистых событий возрастает параллельно нарастанию массы левого желудочка. Желудочковые нарушения ритма – основная причина высокого риска внезапной смерти у пациентов с ГЛЖ [15].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивавших антигипертензивную терапию, показал, что снижение систолического АД (САД) на каждые 10 мм рт. ст. способствует уменьшению риска обострений ИБС на 17% [16].

При определении оптимальных целевых уровней АД у пациентов с АГ и значимой ИБС следует учитывать существование феномена J-кривой между уровнем АД и конечными точками у больных ИБС [17, 18]. Наблюдение за 22 672 больными со стабильной ИБС и АГ показало, что через 5 лет уровни САД ≥ 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) ≥ 80 мм рт. ст. сочетались с повышенным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [19]. При этом САД < 120 мм рт. ст. и ДАД < 70 мм рт. ст. также сочетались с увеличением риска. Аналогичные результаты были получены и в другом РКИ, оценивавшем взаимосвязь между достигнутым уровнем АД и конечными точками [20].

Таким образом, пациентам с ИБС и АГ рекомендуется [21]:

- снижать САД до целевого уровня 130 мм рт. ст. и менее при хорошей переносимости, но не менее 120 мм рт. ст.;
- у больных старше 65 лет следует снижать САД до целевых значений 130–140 мм рт. ст.;
- снижать ДАД до целевых значений менее 80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст.

Доброкачественное течение ИБС ассоциируется со стабильным состоянием атеросклеротических бляшек. Стабильные бляшки характеризуются наличием хорошо выраженной плотной фиброзной покрышки без ее истончения на всем протяжении бляшки, небольшим атероматозным ядром и малым количеством клеточных элементов – моноцитов/макрофагов, Т-лимфоцитов [22, 23].

Стабильность клинического состояния больного не означает стабильности лежащего в основе патологического процесса: острые события (развитие нестабильной стенокардии, ИМ, внезапной смерти) в большинстве случаев обусловлены внезапным разрывом атероматозной бляш-

ки, образованием трещины или эрозии на ее поверхности и образованием тромба разных размеров (от пристеночно-го до полностью окклюзирующего просвет артерии). Атеротромбоз развивается, как правило, при наличии нестабильных бляшек. Под уязвимой нестабильной атеросклеротической бляшкой (*vulnerable unstable plaque*) принято понимать бляшку, в которой с большой вероятностью может образоваться тромбогенный участок. Нестабильная бляшка или бляшка со склонностью к изъязвлению и разрыву имеет покрышку менее 65 мкм с инфильтрацией ее клетками воспаления (макрофагами и Т-лимфоцитами), крупное липидное ядро относительно ко всей площади бляшки более 40%. Вокруг ядра наблюдаются повышенная неоваскуляризация и большое количество пенистых клеток. Выделяют несколько гистологических типов уязвимых нестабильных бляшек: фиброатерому с тонкой фиброзной покрышкой (липидный тип), бляшки с повышенным содержанием протеогликана или воспалением, приводящим к эрозии и тромбозу (воспалительно-эрозивный тип) и бляшки с некрозом/кальцинозом (дистрофически-некротический тип) [22].

Предсказать развитие нестабильной стенокардии, ИМ, внезапной смерти трудно. Поскольку при эрозии поверхности атеросклеротических бляшек или их разрыве в артериях структурной основой тромбов являются агрегаты тромбоцитов [5], основная роль в профилактике атеротромбоза отводится применению препаратов, подавляющих агрегационную способность тромбоцитов [24].

Основу современной антитромбоцитарной терапии составляют ингибиторы циклооксигеназы – ацетилсалициловая кислота (АСК). АСК используется в медицинской практике более 100 лет. Убедительно продемонстрировано, что применение АСК с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смерть на 15% и несмертельные сосудистые осложнения – на 30% [25].

В исследовании SAPAT (Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial), включившем 2035 больных со стабильной стенокардией в течение 15 мес, получавших АСК 75 мг или плацебо в дополнение к антиангинальной терапии, суммарная частота ИМ и внезапной смерти в группе АСК снизилась на 34% ($p=0,003$), а частота других сосудистых событий и смертности – на 22–32% [26].

Анализ результатов 287 РКИ, охвативших 135 тыс. пациентов, показал, что при приеме АСК снижение риска ССО составило 33% после перенесенного ИМ и 39% – после перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки. Оптимальная доза АСК для длительной профилактики ССО находится в пределах 75–150 мг/сут. Применение высоких доз АСК (500–1500 мг) не имеет преимуществ в терапевтической эффективности по сравнению со средними (150–325 мг) и низкими (75–100 мг) дозами и часто сопровождается побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта [27].

Важным направлением вторичной профилактики стабильной ИБС является коррекция нарушений липидного обмена. Лечение нарушений жирового обмена улучшает отдаленный прогноз жизни больного с ИБС, что может быть связано не только с предотвращением прогрессирования атеросклероза, но и со стабилизацией атеросклеротических бляшек, уменьшением их склонности к разрыву, улучшением эндотелиальной функции, уменьшением склонности коронарных артерий к спастическим реакциям. Поэтому коррекция дислипидемии и дальнейшее поддержание показателей липидного профиля на целевом уровне в течение всей жизни является одним из основных направлений в профилактике ССЗ атеросклеротического генеза.

Несмотря на то, что хорошо известна польза первичной профилактики ССЗ, чаще всего лечение начинают только при появлении клинических симптомов. В частности, кор-

рекция основных ФР начинается лишь при манифестации стенокардии или остром коронарном синдроме. У лиц с подтвержденным ССЗ считается ненужным проводить оценку риска по шкале SCORE. Такие больные автоматически относятся к группе очень высокого риска ССО и требуют интенсивной коррекции дислипидемии [28].

Статины являются одними из наиболее изученных классов препаратов в профилактике ССЗ. Скандинавское исследование 4S [29] длительного (5 лет) применения симвастатина в суточной дозе 20–40 мг у 4444 больных с ИБС, в ходе которого холестерин (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снизился на 36%, продемонстрировало уменьшение смертности от ССО на 42%, от всех других причин – на 30%. Кембриджское исследование симвастатина (HPS) у 20 536 больных с ИБС или с высоким риском ее развития показало, что применение симвастатина в дозе 40 мг снижает частоту всех проявлений ИБС на 24% вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП, возраста, пола, наличия или отсутствия АГ или сахарного диабета. Одновременно уменьшилось число мозговых инсультов и вмешательств с целью реваскуляризации на коронарных артериях. Смертность от всех других причин снизилась на 13% [30]. Результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о том, что статины значительно снижают заболеваемость и смертность от ССЗ при вторичной профилактике во всех возрастных группах, как у мужчин, так и у женщин [28]. В клинических исследованиях статины замедляли прогрессирование и даже вызывали регрессию атеросклероза коронарных артерий.

У пациентов очень высокого риска целевым уровнем ХС ЛПНП являются значения менее 1,5 ммоль/л или его снижение по меньшей мере на 50%, если уровень ХС ЛПНП 1,5–3,5 ммоль/л.

Снижение ХС ЛПНП на 50–55% возможно при применении высоких доз аторвастатина и розувастатина. В Российских рекомендациях по коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза VI пересмотра [28] для достижения целевого уровня ХС ЛПНП предлагается назначать один из статинов в максимально возможной или переносимой дозе. Если целевой уровень ХС ЛПНП на фоне терапии статинами не достигнут, необходимо добавить к статинам эзетимиб, селективный ингибирующий абсорбцию ХС в кишечнике.

В 2003 г. был открыт ген, мутации которого могли приводить к семейной гиперхолестеринемии с ранним возникновением ССЗ. Его влияние реализуется через изменение активности пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексининового типа 9 (PCSK9), печеночного фермента, играющего важную роль в обмене ХС. В подавлении активности этого фермента наиболее эффективным оказалось применение моноклональных антител. В 2015 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) одобрило два новых лекарственных средства для снижения уровня ЛПНП у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией или пациентов с ССЗ, демонстрирующих высокие уровни ЛПНП, несмотря на соблюдение диеты и назначение максимально возможных доз статинов: эволокумаб (Репата) и алирокумаб (Пралуэнт) из класса ингибиторов PCSK9. Под воздействием ингибиторов PCSK9 уровни ЛПНП могут быть снижены на 50–60% больше, чем при терапии статинами. Ингибиторы PCSK9 в клинических исследованиях показали возможность выраженного снижения уровня ХС ЛПНП и снижения сердечно-сосудистого риска у больных с заболеваниями сердца атеросклеротического генеза. Препарат вводится подкожно 1–2 раза в месяц. В РФ одобрены к применению оба представителя этого класса: эволокумаб в дозировке 140 мг и алирокумаб в дозировках 75 и 150 мг в одном шприце-ручке. Оба препарата приводят к снижению уровня ХС ЛПНП на 60% и липопротеина (а) – на 30% [28].

Два десятилетия назад многие эксперты прогнозировали, что модификация ФР, в частности отказ от курения, лечение высокого АД и нарушения липидного обмена, ликвидирует атеросклеротические ССЗ как главного убийцу человечества за 10–20 лет. Хотя проведение профилактических мероприятий значительно сократило заболеваемость и смертность, ССЗ остаются ведущей причиной смерти [31].

Одним объяснением недостижения ожидаемого снижения заболеваемости и смертности является недостаточное снижение влияния традиционных ФР. В качестве другой версии рассматривается наличие неучтенного патогенетического звена, так как 70% ишемических осложнений не могут быть предотвращены с помощью общепринятых лекарственных средств, включая статины [32]. Таким звеном может быть воспаление.

Отмечено существенное увеличение частоты развития острого ИМ у лиц, незадолго перед этим перенесших респираторные инфекции [33]. Роль инфекций может быть обусловлена как системными проявлениями воспалительного процесса, так и развитием воспаления в сосудистой стенке, нестабильности атеросклеротических бляшек и атеротромбозом [34, 35]. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы появляются в разгаре болезни, усугубляются на 2–3-й неделях заболевания. Значение гриппа как фактора коронарного риска подтверждается и тем, что при вакцинации риск сердечно-сосудистых катастроф снижается примерно наполовину [36–38]. Ежегодная сезонная вакцинация против гриппа рекомендуется всем больным с ИБС (при отсутствии абсолютных противопоказаний) и в Российских клинических рекомендациях по лечению хронической ИБС [1]. Показано, что противовирусные препараты, такие как ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) и ингибиторы М₂ (амантадин и римантадин), могут снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с сезонной гриппозной инфекцией [39]. Основываясь на этом, при сезонном гриппе рекомендуются противовирусные препараты людям, подверженным высокому риску ССО, обратившимся за медицинской помощью в течение 2 сут после появления симптомов гриппозной инфекции.

Как причина прогрессирования атеросклероза и развития атеротромбозов в последние десятилетия все большее внимание привлекает вялотекущий хронический воспалительный процесс [40].

Результаты исследования CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), в которое были включены 10 061 пациент со стабильной ИБС с увеличением концентрации С-реактивного белка (СРБ) >2 мг/л, доказали важное участие воспаления в генезе атеросклероза и его осложнений [41]. Канакинумаб – моноклональный антитела иммуноглобулин G₁/капса изотипа к интерлейкину-1β (ИЛ-1β), которые с высоким аффинитетом связываются с человеческим ИЛ-1β, нейтрализуя его биологическое действие. Через 3,7 года частота ИМ и коронарной реваскуляризации у пациентов, получавших канакинумаб в дозах 150 и 300 мг, была достоверно ниже, чем в группе плацебо. Терапия канакинумабом приводила к снижению риска ССО независимо от пола, курения, уровня липидов.

В то же время обращает на себя внимание, что лечение канакинумабом ассоциировалось с увеличением частоты фатальных инфекционных осложнений. Таким образом, подавление способности организма к развитию воспаления может оказаться не менее опасным, чем прогрессирование ССЗ, и хотя оно высокоэффективно в профилактике сердечно-сосудистых катастроф при наличии системного воспаления, маловероятно, что станет рутинным назначением у всех категорий пациентов.

Иммуновоспалительные ревматические заболевания характеризуются высоким риском развития ССО: после де-

бюта ревматоидного артрита (РА) отмечено увеличение риска развития ИМ на 60%. По данным патоморфологического исследования у больных РА отмечены высокая частота «ранимых» бляшек и выраженные признаки воспаления сосудистой стенки [42]. Частота фатальных ССО у пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания (52,9%) в 7,5 раз выше, чем у больных с низкой активностью РА (6,9%). Проведение у пациентов с высокой активностью РА эффективной противовоспалительной терапии метотрексатом, подавляя образование таких медиаторов воспаления и атерогенеза, как ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α, позволяет не только модифицировать течение болезни, но и снизить риск сердечно-сосудистых катастроф [43].

Другая лечебная тактика требуется у пациентов с воспалительными заболеваниями инфекционного генеза. Заболевание пародонта (гингивит и пародонтит) сопровождается повышением уровня СРБ. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities), изучавшем риск развития атеросклероза сосудов в разных слоях населения, 7,3% пациентов с пародонтитом имели те или иные формы сердечно-сосудистой патологии в сравнении с 4% людей, у которых ССЗ не сочетались с признаками пародонтита. Улучшение клинического и микробиологического статуса пародонта в результате лечения (скайлинг, выравнивание корней, использование поддесневой аппликации миноциклина или же удаление безнадежно потерянного зуба) снижает уровень СРБ, улучшает эндотелиальную функцию сосудов, приводит к уменьшению прогрессирующей толщины комплекса интима-медиа артерий и сопровождается уменьшением риска развития тяжелых форм ССЗ [44, 45].

Накоплено большое количество данных об ассоциации различных инфекций и атеросклероза. Выявление ИБС отмечено значительно чаще у хронических носителей хламидийной инфекции (в 24,6%), чем у неинфицированных (12,4%), и эта связь была независима от традиционных ФР заболевания [46].

Синергичное действие нескольких патогенов в развитии атеросклероза отражено в концепции «бремени инфекций» (infectious burden) [47–51]. В исследовании серопозитивности к 8 бактериальным и вирусным инфекциям среди пациентов с разной степенью атеросклероза была показана статистически значимая ассоциация между количеством выявленных инфекций, степенью атеросклероза и риском летального исхода. Было также показано, что иммунный ответ (иммуноглобулин G) на одновременно несколько патогенов является независимым ФР для дисфункции эндотелия, а также наличия и степени серьезности коронарной болезни [47]. Повышенные титры антител к *Chlamydomphila pneumoniae* и цитомегаловирусной инфекции являлись независимым ФР развития раннего ИМ, причем пациенты, серопозитивные к обоим инфекционным агентам, имели 5-кратный риск раннего ИМ по сравнению с пациентами, серопозитивными только к одной из инфекций, и 12-кратный риск по сравнению с пациентами, у которых инфекций обнаружено не было [50]. В состав инфекционной коалиции могут входить стрептококки, стафилококки, легочные и урогенитальные хламидии, *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, вирусы гепатита, гриппа А и В, вирус простого герпеса 1 и 2-го типа, цитомегаловирус, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус и др. Для каждого из этих инфекционных агентов известны факты ассоциации с атеросклерозом [49, 52].

Повышенный уровень СРБ может быть не только маркером воспалительного процесса. Есть данные, что СРБ также может быть биологически активным белком, который может играть роль в атеротромботических событиях: способствует выработке молекул адгезии, ИЛ-6 и ингибитора активатора плазминогена-1 [53, 54]. Предполагается, что СРБ участвует в активации каскада комплемента.

Профилактика, адекватное лечение острых и хронических инфекционных заболеваний имеет немаловажное значение и во вторичной профилактике ИБС. Отчасти это может быть решено путем вакцинации [55]. Повышение устойчивости к инфекциям происходит и при подготовке организма к различного рода агрессивным воздействиям: закаливанию, занятии физкультурой, правильном питании, т.е. здоровом образе жизни.

Хроническое воспаление как ключевой элемент патогенеза атеросклероза может быть обусловлено не только инфекционными и иммунными, но и метаболическими факторами. Ландшафт корригируемых ФР изменился за последние 50 лет. Наблюдалось снижение АД, курения и уровня ХС, но отмечался рост числа случаев малоподвижного образа жизни и чрезмерного потребления калорий, что привело к эпидемии ожирения и диабета 2-го типа. Ожирение, широко распространенное состояние в западных обществах и растущая проблема в развивающихся странах, неоднородно относительно своих метаболических характеристик. В середине XX века французский врач Jean Vague выдвинул концепцию, что распределение жира в организме (андроидное ожирение, ожирение верхней части тела), а не избыточная масса тела как таковая, связано с риском развития метаболических дисфункций, таких как диабет, ССЗ и подагра [56]. Многочисленные исследования, проведенные за последние три десятилетия, дали твердые доказательства того, что региональное распределение жировой ткани – избыточная висцеральная жировая ткань/эктопический жир, является ключевым недостающим звеном между воспалением и ССЗ и диабетом 2-го типа: для любого значения индекса массы тела (ИМТ) наибольшие показатели воспаления (уровни ИЛ-6, фактора некроза опухоли α , и СРБ) наблюдались у лиц с высоким уровнем висцеральной жировой ткани [57]. Кроме того, было показано, что циркулирующие концентрации СРБ четко связаны с признаками метаболического синдрома: чем тяжелее метаболический синдром, тем выше уровень СРБ [58]. Цитокины, производимые этим жировым депо, учитывая дренаж в портальную систему, имеют прямой доступ к печени, где они способствуют производству белков острой фазы, включая СРБ [56].

Открытые в 1990-х годах рецепторы Toll, играющие центральную роль во врожденном иммунном ответе, участвуют не только в распознавании патогенов, но и измененных эндогенных молекул, таких как модифицированные ЛПНП, кристаллы ХС, мочевой кислоты и др., которые могут восприниматься как «сигналы опасности», что ведет к активации продукции цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α , ИЛ-1, ИЛ-6. Индуцированная кристаллами ХС и модифицированными ЛПНП активация макрофагов является важным связующим звеном между метаболизмом ХС и воспалением в атеросклеротических бляшках.

Что касается соотношения дислипидемии, воспаления и ССЗ, большой интерес представляют результаты исследования JUPITER, включившего более 16 тыс. пациентов, рандомизированных для получения либо статина (розувастатина), либо плацебо [59]. Исследование показало, что люди, у которых снижался уровень ХС ЛПНП и СРБ, больше всего выиграли от терапии розувастатином. В то же время извлечь выгоду от терапии статинами может большой сегмент людей с низким уровнем ХС ЛПНП, если у них были повышенные концентрации СРБ.

Таким образом, вторичная профилактика при стабильной стенокардии – сложный многогранный процесс. Реваскуляризация, назначение антитромбоцитарных средств и статинов – важная, но только небольшая часть мероприятий, которые должны быть выполнены, чтобы снизить вероятность коронарных катастроф в ближайшем будущем. Учитывая взаимозависимость процессов, протекающих в организме, необходимо, по возможности, оздо-

ровить (устранить или скомпенсировать имеющиеся нарушения) работу других органов и систем, и что очень трудно, но необходимо, исправить поведение, образ жизни.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. М., 2013. [Diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Clinical recommendations. Moscow, 2013 (in Russian).]
2. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino RS et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297: 1197–206.
3. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC, 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 7 (111): 7–79. [Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC, 2013. *Ros. kardiol. zhurn.* 2014; 7 (111): 7–79 (in Russian).]
4. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 793–800.
5. Лупанов В.П. Стратификация риска сердечно-сосудистых событий у больных стабильной коронарной болезнью сердца (обзор). *ПМЖ.* 2014; 23: 1664. [Lupanov V.P. Stratifikatsiia riska serdечно-sosudistykh sobytiy u bol'nykh stabil'noi koronarnoi bolezni'u serdtsa (obzor). *RMZh.* 2014; 23: 1664 (in Russian).]
6. Di Francesco D, Camm A. Heart rate lowering by specific and selective if current inhibition with ivabradin. *Drugs* 2004; 64 (16):1757–65.
7. The b-Blocker Pooling Project Research Group. The beta-blocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trial in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8–16.
8. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. Ростов-на-Дону, 2014. [Secondary prevention of coronary heart disease. Clinical recommendations. Rostov-on-Don, 2014 (in Russian).]
9. Steg PG, Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl. H): h7–h15.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015; 33: 1321–41.
11. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435–43.
12. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al., INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
13. Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl. 2): 3–9.
14. Tin LL, Beevers DG, Lip GY. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and sudden death. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 449–57.
15. Palmiero P, Maiello M. Ventricular arrhythmias and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Minerva Cardioangiol* 2000; 48 (12): 427–34.
16. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
17. Bangalore S, Messerli FH, Wun C et al. Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-Curve revisited: an analysis of the Treating to New Targets (TNT) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: A217.
18. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884–93.
19. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet* 2016; 388: 2142–52.
20. Bohm M, Schumacher H, Teo KK et al. Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials. *Lancet* 2017; 389: 2226–37.
21. 2018 ЕОК/ЕОАГ Рекомендации по лечению больных с артериальной гипертензией. *Рос. кардиол. журн.* 2018; 23 (12); 211. [2018 EOK/EOAG Rekomendatsii po lecheniiu bol'nykh s arterial'noi gipertenziei. *Ros. kardiol. zhurn.* 2018; 23 (12); 211 (in Russian).]
22. Рагино Ю.И., Волков А.М., Чернявский А.М. Стадии развития атеросклеротического очага и типы нестабильных бляшек – патофизиологическая и гистологическая характеристика. *Рос. кардиол. журн.* 2013; 5 (103): 88–95. [Ragino Iu.I., Volkov A.M., Cherniavskii A.M. Stadii razvitiia ateroskleroticheskogo ochaga i tipy nestabil'nykh blyashek – patofiziologicheskaiia i gistologicheskaiia kharakteristika. *Ros. kardiol. zhurn.* 2013; 5 (103): 88–95 (in Russian).]
23. Панченко Е.П. Концепция атеротромбоза – основа патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Основные направления антиромботической терапии. *ПМЖ.* 2005; 7: 433–9. [Panchenko E.P. Kontseptsiiia aterotromboza – osnova patogeneza serdечно-sosudistykh zabolevaniy. Osnovnyie napravleniia antitromboticheskoi terapii. *RMZh.* 2005; 7: 433–9 (in Russian).]

24. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. Рекомендации по антиромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Атеротромбоз. 2009; 1 (2): 38–54. [Panchenko E.P., Kropacheva E.S. Rekomendatsii po antitromboticheskoj terapii u bol'nykh so stabil'nymi proiavleniami aterotromboza. Aterotromboz. 2009; 1 (2): 38–54 (in Russian).]
25. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized of antiplatelet therapy: I Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged anti-platelet in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
26. Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B et al. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with chronic angina pectoris. *Lancet* 1992; 340: 1412–25.
27. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71–86.
28. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 3 (28): 5–22. [Diagnostika i korrektsiia narushenii lipidnogo obmena s tsel'iu profilaktiki i lecheniia ateroskleroza. Rossiiskie rekomendatsii. VI peresmotr. Ateroskleroz i dislipidemii. 2017; 3 (28): 5–22 (in Russian).]
29. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Scandinavian Simvastatin Survival study Group. *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
30. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC–BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
31. Catarano AL, Graham I, De Backer G и др. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Рос. кардиол. журн. 2017; 5: 7–77. [Catarano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Ros. kardiol. zhurn.* 2017; 5: 7–77. (in Russian).]
32. Baigent C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–78.
33. Pettinen J, Valonen P. The risk of myocardial infarction among Finnish farmers seeking medical care for an infection. *Am J Pub Health* 1996; 86: 1440–2.
34. Богомолов Б.П., Малькова Т.Н., Девяткин А.В. Острые респираторные заболевания и сердце. М., 2003. [Bogomolov B.P., Malkova T.N., Devyatkin A.V. Acute respiratory infections and heart. Moscow, 2003. (in Russian).]
35. Bokarev I.N. Inflammation and blood clotting. *Trombozy, krovotochivost i bolezni sosudov.* 2016; 14: 7–11.
36. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 674–7.
37. Gurfinkel EP, Leon de la Fuente R, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 25–31.
38. Gwini SM, Coupland CA, Sriwardena AN. The effect of influenza vaccination on risk of acute myocardial infarction: self-controlled case-series study. *Vaccine* 2011; 29: 1145–9.
39. Casscells SW, Granger E, Kress AM et al. Use of oseltamivir after influenza infection is associated with reduced incidence of recurrent adverse cardiovascular outcomes among military health system beneficiaries with prior cardiovascular diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2: 108–15.
40. Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и воспаление. Клиническая медицина. 2018; 96 (8): 688–95. [Kirichenko A.A. Ishemicheskaja bolezni serdtsa i vospalenie. *Klinicheskaja meditsina.* 2018; 96 (8): 688–95 (in Russian).]
41. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2017; 55 (5): 465–73. [Nasonov E.L., Popkova T.V. Protivovospalitel'naja terapiia ateroskleroza – vklad i uroki revmatologii. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2017; 55 (5): 465–73 (in Russian).]
42. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allamore Y. High risk of clinical cardiovascular events in RA: levels of associations of myocardial infarction and stroke through a systematic review and meta-analysis. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103: 253–61.
43. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 122–8. [Popkova T.V., Novikova D.S., Nasonov E.L. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: new data. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija.* 2016; 54 (2): 122–8 (in Russian).]
44. Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (11): 1816–22.
45. Grudyanov AI. Therapy of inflammatory diseases. *Attending Doctor* 2012; 7: 106–8.
46. Nikitin YuP, Reshetnikov OV, Kurilovich SA et al. Coronary heart disease, chlamydia and Helicobacter pylori infection: a cohort study. *Cardiology* 2000; 40 (8): 4–7.
47. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Wang F. Prospective study of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and the risk of future myocardial infarction and stroke. *Circulation* 1998; 98: 2796–9.
48. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85 (2): 140–6.
49. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Blankenberg S et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105 (1): 15–21.
50. Prasad A, Zhu J, Halcox JP et al. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106 (2): 184–90.
51. Zebrack JS, Anderson JL. The role of inflammation and infection in the pathogenesis and evolution of coronary artery disease. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4 (4): 278–88.
52. Vorobyev AA, Abakumova YuV. The role of viral CNS infections in the development of atherosclerosis: clinical, virological, immunological evidence. *Vestn Ros akad med nauk* 2003; (4): 3–10.
53. Du Clos TW, Mold C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. *Immunol Res* 2004; 30: 261–77.
54. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* 2003; 107: 398–404.
55. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н, г. Москва «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Российская газета. 2014; 109 (6381). [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii ot 21 marta 2014 g. №125n, g. Moskva "Ob utverzhenii natsional'nogo kalendaria profilakticheskikh privivok i kalendaria profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniim". Rossiiskaja gazeta. 2014; 109 (6381) (in Russian).]
56. Mathieu P, Lemieux I, Després J-P. Obesity, Inflammation, and Cardiovascular Risk. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87 (4): 407–16.
57. Arsenault BJ, Pibarot P, Despres JP. The quest for the optimal assessment of global cardiovascular risk: are traditional risk factors and metabolic syndrome partners in crime? *Cardiology* 2009; 113: 35–49.
58. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk: rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92: 17K–22K.
59. Ridker PM et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373: 1175–82.
60. Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelon JM et al. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *Lancet* 1996; 348: 1413–6.
61. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2218–24.
62. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52 (5): 563–71.
63. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (18): 1502–7.
64. Iwamoto J, Saito Y, Honda A, Matsuzaki Y. Clinical features of gastroduodenal injury associated with long-term low-dose aspirin therapy. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (11): 1673–82.
65. Lavie CJ, Howden CW, Scheiman J, Tursi J. Upper Gastrointestinal Toxicity Associated With Long-Term Aspirin Therapy: Consequences and Prevention. *Curr Probl Cardiol* 2017; 42 (5): 146–64.
66. Hastrup PF, Gronlykke T, Jarbøl DE. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet effect of low-dose acetylsalicylic acid. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 116 (3): 212–5.
67. Patrignani P, Tacconelli S, Piazzuelo E et al. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (8): 1320–30.
68. Grosser T, Fries S, Lawson JA et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* 2013; 127 (3): 377–85.
69. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2 (8607): 349–60.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии №2 ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Andrei A. Kirichenko – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8364-7472>

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.08.2019