

На правах рукописи

БУТХАШВИЛИ

Манана Иосифовна

Влияние высокодозной терапии статинами на морфологическое состояние венозных шунтов, уровень гомоцистеина и суммарное содержание оксидов азота при коронарном шунтировании

14.01.05 – кардиология

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: Панов Алексей Владимирович - доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Обрезан Андрей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет", кафедра госпитальной терапии, профессор

Хирманов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.Никифорова» МЧС России, отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится 30 сентября 2019 г. в ____ час на заседании диссертационного совета Д208.054.04 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России (197341, г.Санкт-Петербург, ул.Аккуратова,2)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Минздрава России (197341, г.Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; www.almazovcentre.ru)

Автореферат разослан _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

Д 208.054.04

доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Коронарное шунтирование (КШ) является основным методом инвазивного лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Хирургическая реваскуляризация миокарда позволяет в значительной степени уменьшить, либо вовсе устранить ангинозный болевой синдром и увеличить продолжительность жизни пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла. Между тем, у больных ИБС с выполненной операцией КШ сохраняется риск развития рецидива симптоматики ИБС вследствие прогрессирования атеросклеротического поражения нативных нешунтированных коронарных артерий и закрытия сформированных аорто-коронарных и маммарно-коронарных анастомозов (Бокерия Л.А. и соавт., 2014). Возобновление клиники ИБС после успешно проведенной операции в большинстве случаев ассоциируется с изменением венозных шунтов. Около 10% шунтов из большой подкожной вены подвергаются окклюзии в первый месяц после операции, 10% - в первый год, еще 25% - в последующие 6 лет. Через 10 лет после операции только 45% аутовенозных шунтов остаются проходимыми (2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization). Характерная динамика патологических процессов в венозных шунтах после операции послужили основой для формирования понятия «болезни венозного шунта». Это состояние включает в себя три взаимосвязанных процесса: тромбоз, гиперплазию интимы («артериализацию») и атеросклеротическое поражение шунта (Margaritis M. et al., 2012). Они имеют очерченные временные рамки и представляют собой последовательную эволюцию изменений в венозном шунте после выполнения операции.

Наиболее эффективными средствами, снижающими риск развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнения, безусловно, являются статины. Принятые в настоящее время международные и отечественные рекомендации по дислипидемии относят пациентов после реваскуляризации миокарда к группе очень высокого риска и им рекомендуется высокоинтенсивная терапия с применением, в основном, двух статинов – аторвастатина в дозе 80(40) мг в сутки и розувастатина в дозе 40(20) мг в сутки (2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; 2017 РКО/НОА/РосОКР Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза).

Общеизвестно влияние длительного применения статинов на закономерности атеросклеротического процесса в шунтирующем материале. Кроме основного гиполипидемического действия, исследования *in vitro* показали, что большинство статинов уменьшают пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) и их миграцию. Считается, что

этот механизм включает регулирование процессов пролиферации, дифференцировки, миграции и апоптоза клеток, экспрессии эндотелиальной NO-оксидазы (Margaritis M. et al. 2012). Таким образом, опосредованные через блокаду ГМГ-КоА-редуктазы печени пролиферативные процессы в сосудах определяют потенциальную эффективность статинов в отношении отдаленных исходов КШ за счет профилактики окклюзирующих процессов в венозных шунтах.

Литературные данные свидетельствуют о потенциальной способности статинов улучшать непосредственные исходы хирургической реваскуляризации миокарда. Так, по данным масштабного мета-анализа с включением более 30000 пациентов показано, что предоперационная терапия статинами определяет снижение 30-дневной послеоперационной смертности при изолированном КШ от всех причин на 28% (Wang J. et al., 2015). Очевидно, что кардиопротективные эффекты применения статинов в раннем послеоперационном периоде КШ выходят за пределы их гиполипидемического действия и, вероятно, определяются широко обсуждаемыми в литературе дополнительными плейотропными свойствами этой группы препаратов. Продемонстрирована способность статинов регулировать активность ряда ключевых факторов, участвующих в развитии острых форм ИБС, включая эндотелиальную окись азота (NO). Предполагается, что статины могут стимулировать синтез эндотелиальной NO, уменьшая тормозящее действие окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛНП) в отношении фермента NO-синтазы (Dubuis C. et al. 2013). С другой стороны, накапливается довольно большое количество экспериментальных и клинических данных, свидетельствующих о снижении плейотропных эффектов статинов при их длительном хроническом приеме (Schulz R., 2005). С этих позиций, чрезвычайно интересным представляются предпринимаемые в настоящее время попытки применения в клинической практике оригинального метода “реэскалации” дозы статинов (“acute statin recapture therapy”), т.е. увеличение дозы препарата незадолго до ситуаций, которые сопровождаются феноменом ишемии-реперфузии, в частности, как это происходит при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) и КШ. Клиническим доказательством эффективности подобного приема являются результаты исследования ARMYDA-RECAPTURE, а также недавнего мета-анализа рандомизированных исследований, где наращивание высокой дозы аторвастатина непосредственно перед ЧКВ на фоне хронического применения умеренных доз привело к снижению больших сердечно-сосудистых послеоперационных осложнений, включая перипроцедурный инфаркт миокарда (ИМ) (Di Sciascio G. et al., 2009; Ye Z. et al., 2019). Безопасность реэскалационной терапии статинами при КШ практически не изучена.

Цель исследования

Определить возможность улучшения исходов коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца при использовании высокодозной терапии статинами на основании оценки ее влияния на морфологические особенности венозных шунтов и метаболические маркеры эндотелиальной дисфункции.

Задачи исследования

1. Выявить клинико-лабораторные особенности применения реэскалационной терапии аторвастатином у пациентов ишемической болезнью сердца непосредственно перед плановым коронарным шунтированием.
2. Определить влияние реэскалационной терапии аторвастатином на уровень гомоцистеина и суммарное содержание оксидов азота в плазме крови при коронарном шунтировании.
3. Изучить влияние высокодозной терапии розувастатином на морфологическое состояние большой подкожной вены и активность пролиферативных процессов.
4. Оценить гиполипидемический эффект розувастатина в высокой дозе и его переносимость при длительном применении у пациентов ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования.
5. Проанализировать отдаленные результаты хирургической реваскуляризации миокарда, зависимость от исходных морфологических характеристик венозных трансплантатов и применения высокодозной терапии розувастатином.

Научная новизна

В большой подкожной вене больных ишемической болезнью сердца, получающих низкодозовую терапию статинами, в большинстве случаев выявлены гиперплазия интимы и дистрофия гладкомышечных клеток, лимфоцитарная инфильтрация медиа и адвентиции, фибросклероз, выраженный апоптоз эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток.

Показано, что реэскалационная терапия аторвастатином (применение в дозах 80 мг за 12 часов и 80 мг за 2 часа до планового коронарного шунтирования у больных, ранее принимавших препарат 20 мг/сутки не менее 30 дней) не приводит к дополнительным нежелательным периоперационным эффектам, включая повышение уровня печеночных ферментов и креатинфосфокиназы в крови, а также уменьшает уровни суммарного содержания оксидов азота и гомоцистеина.

Выявлено, что назначение высокодозной терапии розувастатином у больных с ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, принимающих ранее

симвастатин 20 мг/сутки, хорошо переносится и сопровождается снижением степени гиперплазии интимы и меди венозных трансплантатов. Установлено, что рецидив клиники стенокардии через 12 месяцев после коронарного шунтирования ассоциирован с исходным морфологическим состоянием венозного шунта.

Практическая значимость работы

Установление взаимосвязи между морфологическими изменениями большой подкожной вены и результатами коронарного шунтирования определяет возможность выделения пациентов высокого риска рецидива симптоматики ишемической болезни сердца после оперативного лечения с целью интенсификации мероприятий по вторичной профилактике.

Сдвиг в содержании суммарного содержания окислов азота и уровня гомоцистеина в плазме крови свидетельствует о положительном влиянии острого применения высокой дозы аторвастатина на метаболизм в тканях на фоне их хронического приема в умеренных дозах и позволяет предполагать благоприятный эффект подобного приема в отношении ближайших исходов хирургической реваскуляризации миокарда.

Выявленное уменьшение степени пролиферации интимы и меди венозных трансплантатов на фоне высокодозной терапии розувастатином при ее хорошей переносимости, определяет целесообразность применения данного подхода для улучшения отдаленных исходов оперативного лечения.

Методология и методы исследования

Спектр использованных методов исследования соответствует современному методическому уровню обследования больных кардиологического профиля. Были применены современные методы статистической обработки данных, отвечающие поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

У больных ИБС выявляются признаки васкулопатии большой подкожной вены, проявляющейся гиперплазией интимы, дистрофией гладкомышечных клеток, лимфоцитарной инфильтрацией меди и адвентиции, флебосклерозом и выраженным апоптозом эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток.

Реэскалационная терапия аторвастатином у больных, ранее принимавших статины, приводит к значимым сдвигам метаболических маркеров, участвующих в патогенетических механизмах прогрессирования эндотелиальной дисфункции, и не сопровождается нежелательными клинико-лабораторными проявлениями.

Высокодозная терапия розувастатином уменьшает десквамацию эндотелия интимы, снижает число слоев гладкомышечных клеток меди, оказывает антипролиферативное действие в эндотелиальных и гладкомышечных клетках в участках большой подкожной вены, используемых для аорто-коронарного анастомоза. Длительная терапия высокими дозами розувастатина хорошо переносится и ассоциирована с улучшением исходов коронарного шунтирования.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты диссертационной работы представлены на 6, 7 и 8-й Санкт-Петербургских школах (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза (Санкт-Петербург, 2016, 2017, 2018), научно-практической конференции с международным участием «Профилактическая кардиология» (Москва, 2016), V Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2016), международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2017), XI и XII международных конгрессах «Рациональная фармакотерапия» (Санкт-Петербург, 2016, 2017).

Результаты исследования внедрены в учебную и лечебную деятельность ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г.Соколова» Федерального Медико-Биологического агентства.

Результаты диссертационной работы включены в отчет о научно-исследовательской работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме государственного задания на 2015-2017 гг. «Разработка методов этапной реабилитации и критериев эффективности снижения риска повторных коронарных событий у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда».

Личный вклад автора в выполненное исследование

Автором создан дизайн исследования, сформулированы научные гипотезы, проведены сбор, систематизация материалов, определены выводы и практические рекомендации. Автор принимал участие в обследовании и подготовке пациентов к операции, а также курации пациентов после операции, осмотрах больных в отдаленные сроки после оперативного вмешательства, освоении методики морфологического исследования сосудистого материала и биохимических методов определения суммарного содержания оксидов азота и гомоцистеина.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 научных работ, из них: 3 полнотекстовые статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ, 4 тезиса.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 124 машинописных листах, иллюстрированных 11 рисунками, 18 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, дискуссии, выводов и практических рекомендаций. Список литературы состоит из 179 источников, в том числе 21 отечественного и 158 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование включено 106 пациентов, страдающих стабильными формами ИБС (стабильная стенокардия напряжения II-IV ФК). Средний возраст пациентов на момент исследования составил $51,4 \pm 7,9$ года, всего включено в исследование 80 (75%) мужчин и 26 (25%) женщины. Всем больным выполнялась прямая реваскуляризация миокарда в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Минздрава России в период с 2014 по 2016 год.

Стенокардия напряжения диагностирована при обследовании у всех пациентов. Стенокардия напряжения II ФК выявлена у 17 больных (16%), III ФК - у 78 (74%), и 11 (10%) больных имели клинику стенокардии, соответствующую IV ФК. Перед проведением коронароангиографии и реваскуляризации миокарда у больных выполнялась стресс-эхокардиографическая проба с целью верификации диагноза ИБС и определения коронарного риска.

В 88% случаев была выполнена полная реваскуляризация, в 12% - неполная. Полной считали случаи, когда шунтировали все артерии с диаметром более 1 мм и стенозом более 60%. Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию, включающую прием дезагрегантов (при отсутствии особой необходимости отменялись за 5 дней до операции), бета-адреноблокаторов. Больные с сопутствующей гипертонической болезнью, сахарным диабетом, имеющие проявления сердечной недостаточности, перенесшие ИМ получали терапию иАПФ. Антагонисты кальция назначались при непереносимости β -блокаторов. Не включались в исследование больные с текущим ИМ, острым нарушением мозгового кровообращения, сахарным диабетом 1-го типа, системными заболеваниями, требующими гормональной

терапии, острыми инфекционными заболеваниями, значимыми нарушениями функции печени, застойной сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации NYHA, симптоматическими артериальными гипертензиями.

Дизайн исследования

Изучение клинико-лабораторной безопасности реэскалационной терапии аторвастатином у пациентов ИБС непосредственно перед КШ и оценка ее влияния на уровень гомоцистеина и суммарное содержание NO в плазме крови проводилось у 42 больных. Все больные, которые были госпитализированы для хирургической реваскуляризации миокарда, после компьютерной рандомизации были разделены на две группы: группа контроля с приемом аторвастатина в дозе 20 мг/сутки; основная группа, которым дополнительно за 12 часов (накануне дня операции) и за 2 часа (в день операции) до хирургического вмешательства был назначен аторвастатин в дозе 80 мг. Прием аторвастатина в основной и контрольной группе возобновлялся в первые сутки послеоперационного периода и продолжался в течение всего госпитального периода с рекомендациями его дальнейшего приема на амбулаторном этапе. Доза аторвастатина в послеоперационном периоде подбиралась индивидуально для достижения целевых значений холестерина ЛНП. Продолжительность наблюдения за результатами применения реэскалационной терапии аторвастатином составила 3 недели госпитального периода. Во время первого визита рандомизации проведено физикальное обследование, общеклиническое и биохимическое исследование крови с определением липидограммы, уровень печеночных ферментов, креатинфосфокиназы (КФК), определение суммарного содержания NO и гомоцистеина. Повторное определение суммарного содержания NO и гомоцистеина осуществлялось после реэскалации дозы аторвастатина непосредственно перед оперативным вмешательством. Через 24 часа после КШ проводилось плановое общеклиническое и биохимическое исследование крови, контроль печеночных ферментов и КФК. Заключительный 3 визит проводился перед выпиской больного из стационара с контрольным полным лабораторным исследованием.

В течение всего периода наблюдения регистрировали основные нежелательные явления – случаи смерти от любой причины, нефатальный ИМ (согласно консенсусу ESC/ACC/ANA/WHF 2018), нефатальные цереброваскулярные события, развитие послеоперационной фибрилляции предсердий (зарегистрированные эпизоды ≥ 5 мин), необходимость повторной реваскуляризации миокарда. В целях определения референтных интервалов содержания суммы NO у лиц без патологических отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы изучены образцы плазмы крови 58 здоровых добровольцев: 31 человек (6 мужчин и 25 женщин) в возрасте от 18 до 25 лет; 27 регулярных доноров крови (14 мужчин и

13 женщин) в возрасте от 48 до 63 лет. Критериями включения в исследование были отсутствие хронических заболеваний и острых воспалительных процессов по результатам анкетирования.

Для изучения морфологических особенностей большой подкожной вены у больных ИБС, анализа гиполипидемического эффекта розувастатина в высокой дозе, его переносимости и его влияния на активность пролиферативных процессов в большой подкожной вене включено 64 пациента, направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда, являвшихся жителями Санкт - Петербурга и Ленинградской области. Все больные, которым планировалось ориентировочно через 4 недели КШ, после компьютерной рандомизации были разделены на две равные группы: группа контроля с приемом симвастатина в дозе 20 мг/сутки; основная группа, которым вместо симвастатина был назначен розувастатин в максимально разрешенной дозе 40 мг/сутки.

Продолжительность наблюдения за результатами лечения высокодозной терапией розувастатином составила 4 недели, в течение которого были определены 3 визита. Во время первого визита рандомизации проведено физикальное обследование, общеклиническое и биохимическое исследование крови с определением общего холестерина (ХС), ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Через 2 недели был осуществлен контроль уровня печеночных ферментов и КФК. Заключительный 3 визит был проведен непосредственно накануне КШ с контрольным полным лабораторным исследованием, повторным определением уровня липидов крови. Последний прием розувастатина осуществляется утром в день операции, возобновление в первые сутки послеоперационного периода в той же дозе и продолжение приема в течение всего госпитального периода с рекомендациями его дальнейшего приема на амбулаторном этапе. Морфологические особенности большой подкожной вены были изучены в образцах, полученных во время операции.

После завершения исследования всем пациентам контрольной и основной групп было рекомендовано применение высокодозной терапии розувастатином. В отдаленном периоде доступным осмотру были 61 пациент. Через 12 месяцев после КШ анализировалась приверженность пациентов к рекомендованной терапии статинами, показатели липидного обмена, биохимические параметры и клинический эффект выполненной реваскуляризации миокарда. Приверженность больных медикаментозному лечению оценивалась в ходе устного опроса, анализа соответствия принимаемой терапии врачебным назначениям и расчета комплаентности: как полное (точное) соблюдение рекомендаций расценивались случаи регулярного и непрерывного приема пациентом назначенной нами дозы соответствующего препарата в течение 85% времени отчетного периода.

Лабораторные методы исследования

В работе использован современный энзиматический способ определения NO с использованием нитратредуктазы. Концентрацию NO в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса после восстановления нитратов под действием НАДН-зависимой рекомбинантной нитратредуктазы из *Arabidopsis thaliana*. Избыток НАДН, мешающий реакции Грисса, удаляли окислением за счет ферментативной реакции в присутствии лактатдегидрогеназы и избытка пирувата натрия. Анализ и его калибровку проводили методом добавок раствора нитрата натрия к образцам плазмы крови без депротеинизации.

Определение общего гомоцистеина осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии - ВЭЖХ-анализа. Дитиотреитол в качестве водорастворимого агента использовался в качестве восстановителя, как для белковых, так и для небелковых дисульфидов. Дитиотреитол реагирует со смешанными дисульфидами до 60°C в течение 10 мин. Восстановленные аминотиолы и гомоцистеин легко получали с помощью 2-нитробензойной кислоты и полученное поглощение ультрафиолетом в пределах 330 нм определяли методом ВЭЖХ.

Концентрацию общего ХС сыворотки крови, а также селективное определение концентрации ХС в различных липидных фракциях сыворотки выполнялось прямым гомогенным ферментативным колориметрическим методом на универсальном биохимическом анализаторе "Hitachi-902" с использованием реактивов фирмы Roche Diagnostics (Германия). Концентрацию ТГ сыворотки крови также определяли прямым ферментативным колориметрическим методом, используя тоже лабораторное оборудование и наборы реактивов.

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Образцы большой подкожной вены получали непосредственно во время операции шунтирования коронарных артерий. Полученный интраоперационный материал фиксировали в 10% формалине, обезвоживали в спиртах восходящей плотности и заливали в парафин. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по Ванн Гизону. Морфометрический анализ осуществлялся с помощью анализатора Leica Scope.

Схема приготовления иммуногистохимических препаратов сводилась к следующим этапам: после депарафинизации парафиновых срезов проводилось блокирование активности эндогенной пероксидазы в 3% растворе перекиси водорода с последующим промыванием в дистиллированной воде. Восстановление активности антигенов путем кипячения в ЭДТА-буфере (рН 9,0) в водяной бане в течение 30 минут с последующим промыванием в Трис-буфере с Tween 20. Далее следовала инкубация с первичными антителами (18 часов, при 6°C).

Затем инкубация с вторичными антителами Real Rabbit/Mouse (Dako), реакция с DAB, промывание в дистиллированной воде. Затем следовало докрасивание ядер гематоксилином, обезвоживание и заключение в среду Bio Mount.

Пролиферацию эндотелиоцитов и ГМК оценивали по значению экспрессии Ki-67. Использовались реактивы фирмы ДАКО для антител к Ki-67. Во всех препаратах подсчитывался процент клеток с экспрессией антигенов при исследовании не менее 1000 клеток, за исключением эндотелия, число клеток которого не всегда достигало заданного. Положительная иммуногистохимическая реакция проявлялась в виде коричневого окрашивания клеток.

Характеристика методов статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни, дисперсионного анализа по Фишеру. Связи случайных величин оценивали с помощью коэффициентов корреляции Пирсона, Спирмена для непрерывных и порядковых переменных, а для дихотомических переменных — с помощью точного теста Фишера и критерия Хи-квадрат. Средние значения в работе представлены как среднее-стандартная ошибка среднего. Перед выполнением статистических тестов выполнялась оценка распределения полученных данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистический анализ выполнен при помощи пакетов специализированных компьютерных программы Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности реэскалации дозы atorvastatina перед коронарным шунтированием и ее влияние на суммарное содержание оксидов азота и уровень гомоцистеина

В исследование включено 42 пациента со стабильной стенокардией напряжения II-IV функциональных классов, направленных на хирургическую реваскуляризацию миокарда. Специальным критерием отбора являлся прием atorvastatina исходно при направлении на КШ в дозе 20 мг/сутки не менее 30 дней. Средний возраст отобранных пациентов на момент исследования составил $56,8 \pm 10,4$ года, всего включено 34 мужчин и 8 женщин.

Достоверных различий в клиничко-anamнестических показателях, объеме оперативного вмешательства пациентов в контрольной и основной группе не выявлено. Всем больным провели прямую реваскуляризацию миокарда, 2 пациентам (4,8%) на «работающем сердце». Длительность искусственного кровообращения в среднем составляла $93,25 (\pm 14,56)$ мин, период пережатия аорты – $62,34 (\pm 13,28)$ мин, количество шунтов 3,1. Всего осложнений в

послеоперационном периоде на госпитальном этапе было выявлено у 16 (38%) пациентов: постперикардиотомный синдром у 8 (19,0%) пациентов; пневмоторакс у 1 (2,17%) больного; застойная пневмония в 1 (2,17%) случае; 7 (16,71%) случаев пароксизмов фибрилляции предсердий; острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии у 1 (2,17%) пациента, развитие периоперационного ИМ (V тип) также у 1 (2,17%) пациента. У 26 (62%) пациентов послеоперационный период протекал без каких-либо осложнений. Летальных исходов не зарегистрировано. Очевидно, что число серьезных осложнений у пациентов было минимальным и не имело смысла рассматривать их отдельно в контрольной и основной группе.

Исходных различий (при поступлении в стационар) по группам больным между значениями основных анализируемых показателей – АСТ, АЛТ, общая КФК – выявлено не было. Вместе с тем, в предоперационном периоде у 1 пациента в контрольной группе было зарегистрировано повышение уровня трансаминаз в 1,5 раза по отношению к верхней границе нормы. Непосредственно в послеоперационном периоде у 2 из всех 42 наблюдаемых пациентов произошло повышение трансаминаз более чем в три раза от верхней границы нормы с последующей нормализацией с интервалом 4-10 дней (одинаково – за счет АСТ и АЛТ) - 1 пациент был в основной группе и 1 в контрольной. Повышение уровня общей КФК более чем в 10 раз от верхней границы нормы в двух последующих анализах ни в одной из анализируемых подгрупп пациентов не регистрировалось. Таким образом, использование перед КШ реэскалационного курса терапии аторвастатином по традиционным биохимическим лабораторным показателям оказалось безопасным.

Значения концентрации NO предварительно анализировали в двух группах здоровых лиц и данные референтного интервала представляли в виде медианы и 5-95 перцентилей. Диапазон значений NO у здоровых лиц от 18 до 25 лет (n=31) составил 10,6 (4,6-19,9) мкмоль/л и 16,4 (9,3-36,8) мкмоль/л для возраста 48-67 лет (n=27). Уровень NO в основной группе пациентов составил 14,4 (6,4 – 18,7) мкмоль/л, что выше, чем у доноров младшей возрастной группы ($p < 0,05$) и не имеет значимого отличия от содержания суммы NO у доноров второй группы, соответствовавшей по возрасту этим пациентам. Следует обратить внимание также на колебание показателя в более узком диапазоне у пациентов, которые получали постоянную терапию статинами. В основной группе пациентов, у которых проводилась реэскалационная терапия аторвастатином, наблюдалось снижение NO на 1,6 (0,18 – 10,8) мкмоль/л к исходному уровню ($p < 0,05$) (Рисунок 1). У этих пациентов отмечено также снижение уровня общего гомоцистеина ($p < 0,05$) в плазме крови на 0,9 (0,17 - 2,69) мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем 8,7 (4,90 – 11,3) мкмоль/л. (Рисунок 2).

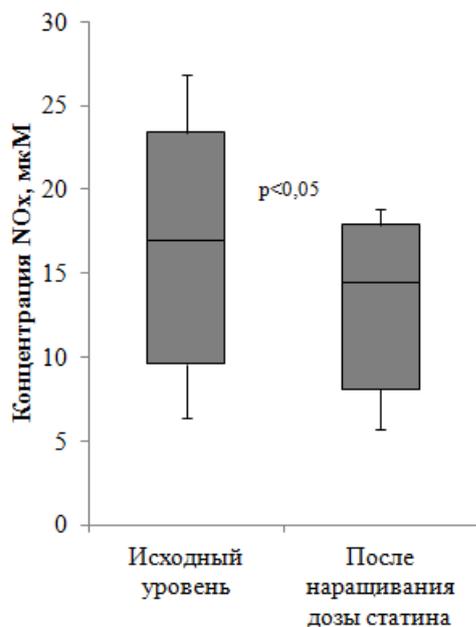


Рисунок 1. Уровень продуктов NO-синтазной активности у пациентов основной группы в ходе наращивания дозы статина

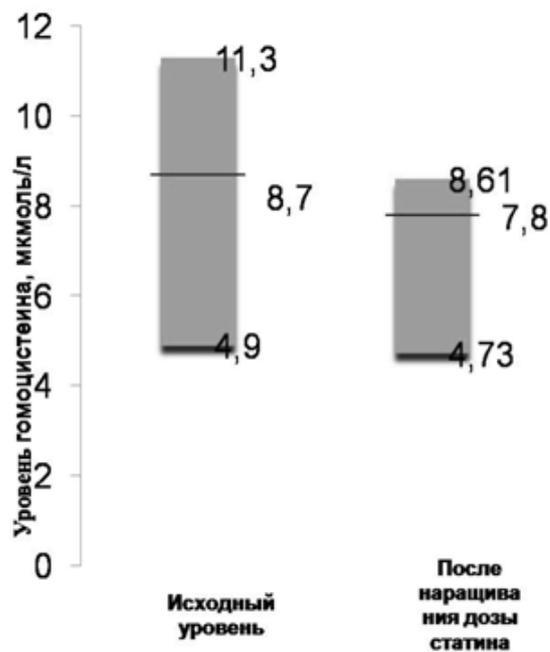


Рисунок 2. Уровень гомоцистеина у пациентов основной группы в ходе наращивания дозы статина

Отсутствие гипергомоцистеинемии у пациентов на фоне проводимой терапии и некоторое его снижение при реэскалационной терапии может приводить к уменьшению торможения ответа NO-синтазы за счет снижения уровня внутриклеточного S-аденозилгомоцистеина. Как известно, этот метаболит гомоцистеина обладает рядом ингибирующих эффектов, в том числе, на NO-синтазную активность в эндотелиоцитах. Улучшение функции клеток сосудистой стенки также связано с положительными изменениями в транспорте жирных кислот и ХС кровью, при благоприятном эффекте уменьшения гомоцистеинилирования апобелков липопротеидов.

Причины повышения базового уровня NO, по-видимому, зависит от постепенной активации индуцибельной изоформы NO-синтазы, которая обусловлена активацией моноцитов - макрофагов на различные виды воспаления. Фоновый уровень NO, зависящий от суммарной активности NO-синтаз, определяет необходимость большей выработки NO при реализации регуляторной функции эндотелиальной NO-синтазы. Более низкий уровень фоновой продукции NO у лиц молодого возраста свидетельствует о лучших условиях для проявления регуляторной функции при выбросе NO эндотелием. По-видимому, влияние статинов на генерацию NO и гомоцистеина можно расценивать, как благоприятный

метаболический сдвиг, наблюдаемый в условиях форсированного применения данной группы препаратов.

После КШ суммарно 42 больным основной и контрольной групп аторвастатин назначался в дозе 40 мг/сутки. У 2-х пациентов дозу уменьшили до исходной в связи с тенденцией к повышению трансаминаз. Повышение уровня КФК, мышечных симптомов, возможно связанных с применением статинов не зафиксировано. Динамика показателей липидного профиля к заключительному 3-му визиту исследования перед выпиской у 40 больных на аторвастатине в удвоенной дозе представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Влияние аторвастатина 40 мг/сутки на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования, ранее получавших аторвастатин 20 мг/сутки

Показатели (ммоль/л)	Аторвастатин (n=40)	
	Исходно до КШ (20 мг/сутки)	Через 3 недели после КШ (40 мг/сутки)
ОХ	5,2±0,5	4,5±0,4*
ТГ	1,64±0,2	1,54±0,14
ХС ЛВП	1,02±0,7	1,08±0,5
ХС ЛНП	2,96±0,4	2,39±0,8*
*- p< 0,05		

Суммарно через 3 недели применения удвоенной дозы аторвастатина после КШ величина ХС ЛНП дополнительно снизилась на 15% и достигла уровня менее 2,6 ммоль/л у 24 больных (60%). У 8-и больных (20%) терапия привела к снижению ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, то есть достижению целевого уровня (2016 ESC/EAS).

Гиполипидемическое действие высокоинтенсивной терапии розувастатином и ее влияние на морфологическое состояние венозных шунтов при коронарном шунтировании

Согласно дизайну исследования проведен анализ эффектов розувастатина в высокой дозе у 64 пациентов перед КШ, рандомизированных в основную и контрольную группы.

Переход с симвастатина 20 мг/сут на розувастатин 40 мг/сут в основной группе больных через 4 недели наблюдения сопровождался дополнительным снижением уровня общего ХС 20% (5,5±0,6 и 4,4±0,3 ммоль/л соответственно), ХС ЛНП на 29% (3,81 и 2,71 ммоль/л соответственно) (Таблица 2). У 8 (26%) больных терапия привела к снижению уровня ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л, т.е. был достигнут целевой уровень согласно международным

рекомендациям, у 16 (51%) концентрация ХС ЛНП снизилась менее 2,5 ммоль/л. У 1 пациента гиполипидемическая терапия с учетом планируемой операции КШ была отменена на 2-м визите в связи с двукратным повышением уровня печеночных ферментов. В дальнейшем у данного пациента отмечалась быстрая положительная динамика лабораторных показателей, и ему было выполнено оперативное вмешательство в запланированные сроки. Не зафиксировано ни одного случая миопатии. Как и ожидалось, в контрольной группе пациентов, продолжающих прием симвастатина 20 мг/сут, динамика липидных показателей отсутствовала.

Таблица 2 - Влияние розувастатина на показатели липидного обмена у больных после коронарного шунтирования, получавших ранее симвастатин 20 мг/сут

Показатель ммоль/л	Симвастатин 20 мг (n=32)		Розувастатин 40 мг (n=31)	
	исходно	Через 4 нед	исходно	Через 4 нед
ОХ	5,6±0,8	6,1±0,6	5,5±0,6	4,4±0,3*
ТГ	1,78±0,2	1,88±0,2	1,81±0,3	1,71±0,2
ХС ЛВП	1,2±0,7	1,2±0,5	1,17±0,7	1,26±0,9
ХС ЛНП	3,68±0,4	3,72±0,3	3,81±0,4	2,71±0,2*
*- p< 0,05				

Результаты морфологического исследования образцов вен пациентов основной и контрольной группы представлены в Таблице 3.

Таблица 3 - Морфологические характеристики венозных анастомозов в контрольной и основной группах

Показатель	Основная группа розувастатин 40мг/сут; n=31		Контрольная группа симвастатин 20 мг/сут; n=32		P
	абс.	%	абс.	%	
Гиперплазия интимы	29	93,5	28	87,5	>0,05
Степень гиперплазии интимы					
до 25% меди	13	41,9	11	34,3	>0,05
от 26 до 50% меди	6	19,3	7	21,9	>0,05
от 51 до 75% меди	5	16,1	4	12,5	>0,05
от 76 до 100% меди	2	6,5	2	6,3	>0,05
более 100% меди	3	9,7	4	12,5	>0,05
Наличие продольных ГМК в интимае	17	54,8	19	59,4	>0,05

Дистрофия интимы	29	93,5	28	87,5	>0,05
Десквамация эндотелия	5	16,1	15	46,9	<0,05
Число слоев ГМК в меди					
до 9	24	77,4	13	40,6	<0,05
10—19	6	19,4	16	50,0	<0,05
более 20	1	3,2	3	9,4	>0,05
Продольные пучки ГМК в адвентиции	20	64,5	21	65,6	>0,05

Морфометрические показатели венозных анастомозов в группе пациентов, получающих розувастатин 40 мг/сут, не отличались от показателей больных, получающих симвастатин в контрольной группе. Вместе с тем установлены различия между группами по показателю десквамации эндотелия (46.9% случаев в контрольной группе и 16,1% в основной; $p < 0,05$). Также значимые отличия выявлены по слоистости ГМК меди у пациентов, получающих высокодозную терапию розувастатином. У большинства больных контрольной группы количество слоев ГМК венозного кондуита составило 10-19 (в среднем $12,23 \pm 2,76$), в то время как в основной группе — до 9 (в среднем $7,15 \pm 2,04$).

При иммуногистохимическом анализе по показателю Ki-67 нами обнаружена относительно более низкая пролиферативная активность как клеток эндотелия ($4,8 \pm 0,04$ и $3,4 \pm 0,03$ соответственно), так и ГМК ($7,48 \pm 0,06$ и $3,98 \pm 0,02$, соответственно) в основной группе пациентов, получавших розувастатин.

Всем пациентам основной и контрольной групп после перенесенного КШ, учитывая очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений был рекомендован прием розувастатина в высокой дозе, 40 мг. Положительный эффект от проведенного оперативного лечения в отношении клинической симптоматики за госпитальный период был получен у всех пациентов. В отдаленном периоде доступным осмотру были 61 пациент. Через 12 месяцев не было отмечено случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Клинический рецидив ишемии миокарда, подтвержденный нагрузочным тестом, развился у 12 (19,7%) больных и проявился в виде стабильной стенокардии напряжения I функционального класса — у 7 (11,6%) пациента, стабильной стенокардии напряжения II функционального класса - 3 (4,9%), стабильной стенокардии напряжения III функционального класса — у 1 (1,6%) пациента, стенокардия с эпизодами острой коронарной недостаточности — у 1 (1,6%) больного.

Для определения показателей, оказывающих влияние на возобновление ишемии миокарда после КШ, все пациенты были разделены на две группы: с положительным и отрицательным ишемическим тестом. Анализ факторов, связанных с риском рецидива ишемии миокарда, показал, что пациенты с положительным ишемическим тестом на момент операции

были моложе. Обнаружена достоверная корреляционная связь между более тяжелым течением ИБС и положительным ишемическим тестом после операции ($r=0,50$; $p<0,001$). В группе пациентов с положительным ишемическим тестом после операции чаще всего встречались больные со стенокардией напряжения и покоя в анамнезе, тогда как среди больных с сохранным эффектом оперативного лечения таких лиц было меньше. У больных, которые никогда не курили или отказались от курения в послеоперационном периоде, положительный ишемический тест после операции выявлялся реже (12,2%), по сравнению с пациентами, продолжавшими курить после КШ (33,3%).

При анализе результатов КШ в зависимости от исходного состояния большой подкожной вены было установлено, что в группе пациентов с положительным ишемическим тестом степень гиперплазии интимы была достоверно выше по сравнению с пациентами с отрицательным ишемическим тестом (Таблица 4).

В группе пациентов с отрицательным ишемическим тестом среднее количество слоев ГМК венозного кондукта составило 9, в группе пациентов с положительным ишемическим тестом количество слоев ГМК составило 10-19. В 78% мышечный каркас вен у пациентов с рецидивом стенокардии был усилен наличием продольных слоев ГМК в интимае.

Таблица 4 - Отдаленные результаты шунтирования коронарных артерий в зависимости от исходных характеристик венозных трансплантатов, клинических показателей и применения высокодозной терапии розувастатином

Признаки	Отрицательный ишемический тест (n=49)	Положительный ишемический тест (n=12)
Наиболее выраженная степень гиперплазии интимы		
До 25% меди	23 (46,9%)	3 (25%)
До 50% меди	9 (18,4%)	2 (16,7%)
До 75% меди	8 (16,3%)	1(8,3%)
До 100% меди	5 (10,2%)	3(25%) *
Более 100% меди	4 (8,2%)	3(25%) *
Число слоев ГМК в меди	7,98±2,65	11,13±3,66
До 9	35 (72%)	4 (33,3%)
10-19	11(24,6%)	7 (58,3%)
Более 20	3 (3,4%)	1 (8,4%) *
Включение в контрольную группу терапии розувастатином 40 мг за 28 дней до КШ	29 (59%)	2 (17%) *
Курение до КШ	20 (40,8%)	6 (50%)
Курение после КШ	6 (12,2%)	4 (33,3%) *

Характер течения ИБС до КШ: стенокардия напряжения II ФК	9 (18,4%)	1 (8,3%)
стенокардия напряжения III ФК	38 (77,6%)	7 (58,3%) *
стенокардия напряжения IV ФК и покоя	2 (4%)	4 (33,3%) *
*- p<0.05		

Анализируя прием препарата через 12 месяцев, получено, что у 1 (1,6%) пациента на фоне приема, высокоинтенсивная терапия была отменена в связи с трехкратным повышением АЛТ. Данные изменения были обратимыми и не возникали в дальнейшем на фоне приема минимальных доз розувастатина (5мг). 10 (16,4%) человек по результатам липидограммы были переведены на более низкие дозы розувастатина (20-30 мг) в связи с достижением целевых значений уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л. 7 (11,5%) человек были амбулаторно переведены на терапию статинами в меньшей дозе, или на терапию аторва- или симвастатином без достижения целевых значений уровня ХС ЛНП, по субъективным и личным причинам, не имеющих медицинской доказательной базы. 5 человек (8%) самостоятельно отменили всякую терапию статинами. Таким образом, суммарная приверженность к высокодозной терапии розувастатином в течение 12 месяцев на основании опроса больных составила 80,5%.

У оставшихся 38 (62,2%) пациентов терапия розувастатином в максимально допустимой дозе 40 мг через 12 месяцев КШ сопровождалась снижением ЛНП (в среднем на 53%) и достижением уровня менее 1,8 ммоль/л у 29 больных (76%), менее 2,6 ммоль/л у 36 пациентов (95%) (Таблица 5).

Таблица 5 - Показатели липидного спектра у пациентов, продолживших прием розувастатина 40 мг/сутки на протяжении 12 месяцев после коронарного шунтирования (n-38)

Показатель (ммоль/л)	Исходно	Через 12 месяцев после КШ
ОХ	5,4±0,5	4,0±0,3*
ТГ	1,78±0,2	1,76 ±0,3
ХС ЛВП	1,22±0,6	1,24 ±0,5
ХС ЛНП	3,76±0,3	2,03 ±0,3*
*- p< 0,05		

Проводимая терапия субъективно хорошо переносилась, не вызывала значимого повышение печеночных показателей. Также не отмечалось значимого повышения уровня КФК (более, чем в 4 раза) и не зарегистрировано ни одного случая рабдомиолиза. Мышечно-

скелетные жалобы отмечались в 4,9% случаев, т.е. значительно реже, чем в среднем на фоне терапии статинами. Такие симптомы сопровождалась нормальной или слегка повышенной концентрацией КФК в крови, не требующей отмены приема лекарственного препарата (Таблица 8). Такая в целом хорошая переносимость высокой дозы розувастатина, скорее всего, обусловлена тем, что больные уже до включения в исследование на амбулаторном этапе получали достаточно длительно и без побочных эффектов статины (симвастатин 20 мг).

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца, направляемых на плановое коронарное шунтирование, выявляются признаки васкулопатии большой подкожной вены, проявляющейся выраженной дистрофией и апоптозом эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток, гиперплазией интимы, лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией медиа и адвентиции, фибросклерозом.

2. Аторвастатин в дозах 80 мг за 12 часов и 80 мг за 2 часа до планового коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца, ранее принимавших препарат 20 мг/сутки не менее 30 дней, не приводит к дополнительным нежелательным периоперационным эффектам и приводит к уменьшению суммарного содержания окислов азота и гомоцистеина.

3. Розувастатин 40 мг/сутки в течение 30 дней у больных ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием, принимающих ранее симвастатин 20 мг/сутки, хорошо переносится и приводит к дополнительному снижению общего холестерина на 20% и холестерина липопротеидов низкой плотности на 29%, уменьшению степени гиперплазии интимы, снижению индекса пролиферации по значению экспрессии Ki-67 в эндотелиальных и гладкомышечных клетках большой подкожной вены.

4. Через 12 месяцев после оперативного лечения клинический рецидив ишемической болезни сердца ассоциирован с возрастом пациентов, тяжестью течения ишемической болезни сердца, курением, исходным состоянием венозных трансплантатов - циркулярной гиперплазией интимы и слоистостью гладкомышечных клеток.

5. Длительное 12-месячное применение розувастатина в дозе 40 мг у больных, ранее принимавших симвастатин 20 мг/сутки, сопровождается дополнительным снижением холестерина липопротеидов низкой плотности на 53%, редкими мышечно-скелетными жалобами, единичными случаями значимого повышения уровня АЛТ, на основании опроса пациентов характеризуется хорошей приверженностью и при переносимости позволяет достичь целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности у 76% пациентов.

Практические рекомендации

Для выделения пациентов высокого риска рецидива ишемии миокарда после коронарного шунтирования рекомендуется интраоперационный забор образцов большой подкожной вены с оценкой их морфологических и иммуногистохимических характеристик.

С целью снижения пролиферативной активности гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов большой подкожной вены, ассоциированной с клиническим рецидивом ишемической болезни сердца после коронарного шунтирования, рекомендуется высокоинтенсивная терапии розувастатином 40 мг в течение 21 дня перед оперативным вмешательством с последующим послеоперационным приемом до достижения целевых показателей холестерина липопротеидов низкой плотности.

Для уменьшения суммарного содержания окислов азота и уровня гомоцистеина в плазме крови, потенциально предполагающее благоприятный эффект в отношении ближайших исходов хирургической реваскуляризации миокарда, рекомендуется применение аторвастатина в дозах 80 мг за 12 часов и 80 мг за 2 часа до планового коронарного шунтирования у больных, ранее принимавших низкие и умеренные дозы статинов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1. Бутхашвили, М.И. Эволюция представлений о про- и антиатерогенных свойствах липопротеинов / В.С.Гуревич, С.А.Уразгильдеева, М.И.Бутхашвили, Л.В.Васина // Атеросклероз и Дислипидемии. - 2012. - №4. - С. 54 – 63**
- 2. Бутхашвили, М.И. Розувастатин при коронарном шунтировании: только ли вторичная профилактика? / А.В.Панов, М.Л.Гордеев, Л.Б.Митрофанова, Э.В.Кулешова, М.И. Бутхашвили, И.Т.Абесадзе, М.З.Алугишвили, Н.Л.Лоховинина, К.В.Корженевская // Кардиология. - 2016.-№5.-С.18-23**
- 3. Бутхашвили, М.И. Резкалационная терапия аторвастатином при коронарном шунтировании / А.В.Панов, М.Л.Гордеев, А.А.Жлоба, Т.Ф.Субботина, И.В.Сухова, М.И. Бутхашвили, И.Т.Абесадзе, М.З.Алугишвили, Н.Л.Лоховинина, К.В.Корженевская, М.В.Соловьева, Л.В.Михайлова, Е.С.Алексеевская // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.- 2017. - №13(3). - С. 301-308**
- 4. Бутхашвили, М.И. Влияние фармакотерапии на прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных сосудов / В.С.Гуревич, М.И.Бутхашвили, А.К.Ратникова // Клиническая больница. - 2012. - №2(3). - С. - 116-122**

5. Бутхашвили, М.И. Соотношение количественных характеристик и функциональных свойств липопротеидов в атерогенезе. Обзор литературы. / В.С.Гуревич, С.А.Уразгильдеева, М.И.Бутхашвили, Л.В.Васина // Вестник Санкт-Петербургского Университета. Медицина. - 2014. - №1. - С. - 67-75
6. Бутхашвили, М.И. Возможности гиполипидемической терапии при реваскуляризации миокарда / А.В.Панов, М.И.Бутхашвили // 7-я Санкт-Петербургская школа (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза. Сборник статей и тезисов. - СПб. - 2017. - С. - 143
7. Бутхашвили, М.И. Влияние розувастатина на морфологические показатели венозных кондуитов при коронарном шунтировании / А.В.Панов, М.И.Бутхашвили // Профилактическая кардиология. Сборник статей и тезисов. - Москва. - 2016. - С. - 52
8. Бутхашвили, М.И. Влияние медикаментозной терапии на отдаленные результаты КШ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST / А.В.Панов, К.В.Корженевская, М.И.Бутхашвили // Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы. Сборник статей и тезисов. - Самара. - 2016. - С.76
9. Бутхашвили, М.И. Антипролиферативная эффективность аторвастатина у больных ИБС при реваскуляризации миокарда / И.Т.Абесадзе, М.З.Алугишвили, М.И.Бутхашвили, М.Л.Гордеев, Л.В.Митрофанова, А.В.Панов // Российские дни сердца. Сборник статей и тезисов. – Москва. - 2017. - С. - 25

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаратаминотрансфераза
БПВ - большая подкожная вена
ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография
ГМК – гладкомышечные клетки
ИБС – ишемическая болезнь сердца
иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИМ – инфаркт миокарда
КАГ — коронароангиография
КФК - креатинфосфокиназа
КШ - коронарное шунтирование

ЛНП - липопротеиды низкой плотности

ЛВП - липопротеиды высокой плотности

НАДН - Никотинамидадениндинуклеотид

НОА - Национального общества по изучению атеросклероза

ОХ - общий холестерин сыворотки

РКО - российское кардиологическое общество

РосОКР - Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики

Стресс - ЭхоКГ – стрессэхокардиографический тест

ТГ - триглицериды

ФК - функциональный класс

ХС - холестерин

ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство

АНА - Американская кардиологическая ассоциация

АСС - Американская коллегия кардиологов

ESC - Европейское общество кардиологов