

Регрессия коронарного атеросклероза после длительного курса Лп(а) афереза. Клинический разбор

Клинический разбор ведет академик Чазов Е.И.

Стенограмма клинического разбора, проведенного 10 ноября 2011 года в РКНПК Минздравсоцразвития РФ

Выступают Егорова Л.А. – аспирант отдела проблем атеросклероза, Ежов М.В. – д.м.н., с.н.с. отдела проблем атеросклероза, Митрошкин М.Г. – лаборант-исследователь лаборатории рентгеноваскулярных методов диагностики и лечения, Балахонова Т.В. – проф. отдела новых методов диагностики, Коновалов Г.А. – проф., руководитель Центра диагностики и инновационных медицинских технологий клинико-диагностического центра МЕДСИ.

Е.И. Чазов. Сегодня мы проводим клинический разбор, посвященный проблеме атеросклероза. Вспоминаю, как мой учитель – профессор А.Л.Мясников, еще в 50-х годах прошлого века говорил: «Атеросклероз уже под контролем, мы знаем, как бороться с отложением ХС». Прошли годы, но и сегодня атеросклероз остается основной проблемой кардиологии. Сейчас мы рассматриваем холестерин (ХС) только как один из факторов возникновения и развития атеросклероза. Роль одного из них – липопротеида(а) – мы будем обсуждать сегодня. Прошу лечащих врачей представить случай из клинической практики.

Л.А. Егорова. Вашему вниманию представляется пациент К., 37 лет, семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не отягощен, из факторов риска имеется курение на протяжении 20 лет, до 20 сигарет в сутки. 18 марта 2009 года у пациента впервые появились боли в грудной клетке с иррадиацией в правую руку. Через 5 часов от начала заболевания был госпитализирован в Федеральный медико-биологический центр им. А.И. Бурназяна, где был диагностирован обширный инфаркт миокарда (ИМ) передней локализации, проводился системный тромболизис тканевым активатором плазминогена альтеплазой. По данным ЭХОКГ отмечено снижение фракции выброса левого желудочка до 42%. При исследовании биохимических показателей выявлено повышение уровня общего ХС до 6 ммоль/л. Получал терапию небивололом, симвастатином, аспирином. В июне этого же года была выполнена стресс-ЭХОКГ с чреспищеводной электростимуляцией, при которой были выявлены признаки безболевой ишемии миокарда. Спустя полгода в институте хирургии им. А.В. Вишневского была выполнена коронарная ангиография (КАГ), при которой выявлена окклюзия инфаркт-связанной передней нисходящей артерии (ПНА). Исследование ослож-

нилось фибрилляцией желудочков, которая была купирована электроимпульсной терапией.

21 сентября 2009 года выполнено стентирование ПНА двумя стентами Xience V 3,0x12 мм и 2,5x18 мм. В октябре 2009 г. впервые выявлено повышение уровня липопротеида (а) [Лп(а)] до 80 мг/дл. 12 ноября 2009 г. пациент был госпитализирован в отдел проблем атеросклероза РКНПК и включен в Московскую программу по лечению рефрактерных дислипидемий. При пробе с физической нагрузкой выявлены признаки безболевой ишемии миокарда, в связи с чем выполнена КАГ.

М.Г. Митрошкин. По данным количественного ангиографического анализа у больного не обнаружено признаков рестеноза ранее установленных стентов в ПНА. В среднем сегменте ПНА выявлен стеноз 66%, в огибающей артерии стеноз среднего сегмента 33%, а в среднем сегменте правой коронарной артерии (ПКА) – на 58%. Больному выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование ПКА датчиком Eagle Eye Gold. После отхождения крупной ветви второго порядка была визуализирована протяженная атерома с участками кальциноза (Рис 1). Выполнен количественный анализ состава бляшки при помощи виртуальной гистологии. Бляшка была классифицирована как фиброатерома, общий объем составил 64,7 мм³, при этом объем некротической зоны – 11,3 мм³, кальциноз 3,6 мм³, фиброзный компонент – 41,3 мм³, фиброзно-липидный компонент – 8,5 мм³, индекс уязвимости, рассчитанный как отношение объема некротической зоны к объему кальциноза равнялся 3,1, что говорит о нестабильности данного поражения. Минимальный просвет артерии составил 2,4 мм², индекс ремоделирования артерии был отрицательным.

Л.А. Егорова. На момент поступления в 2009 году больной получал гиполипидемическую тера-

пию липримаром в дозе 20 мг. На этом фоне уровень общего ХС составлял 4,8 ммоль/л, ХС ЛНП 2,6 ммоль/л, Лп(а) 80 мг/дл. Наблюдалось умеренное снижение апоБелка А до 96 мг/дл, и повышенное содержание апо В до 133 мг/дл. Таким образом, по результатам проведенных обследований был поставлен диагноз: ИБС, безболевого ишемия миокарда, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, постинфарктный кардиосклероз (от 18 марта 2009), стентирование передней нисходящей артерии от 21 сентября 2009, атеросклероз сонных артерий, гиперлиппротеидемия(а). Больной был выписан на фоне терапии аспирином, клопидогрелом, бисопрололом, аторвастатином.

В связи с повышенным уровнем Лп(а) больному начали проводить курс экстракорпоральной терапии – Лп(а)-аферез. Процедуры проводили в клинко-диагностическом центре МЕДСИ, в отделе атеросклероза и экстракорпоральных методов лечения. С 26 ноября 2009 г. по 21 сентября 2011 г. больной получал процедуры с частотой 2 раза в месяц. Всего была проведена 51 процедура. Средняя продолжительность каждой процедуры составляла около 2 часов. Процедуры больной переносил хорошо, побочных эффектов не было. Каждая процедура Лп(а)-афереза сопровождалась снижением уровня Лп(а) в среднем на 62%, уровня ХС ЛНП – на 30%. В сентябре 2011 года, после завершения курса терапевтического афереза больной был повторно госпитализирован в б клиническое отделение РКНПК. Жалоб при поступлении не было, состояние удовлетворительное, объективный статус без особенностей, при холтеровском мониторировании ЭКГ и на тредмил-тесте признаки ишемии миокарда не зарегистрированы. В общем и биохимическом анализе крови каких-либо отклонений не выявлено. Отмечалось снижение уровня общего ХС, уровня ХС ЛНП, и Лп(а). Уровень маркеров атеросклероза и маркеров воспаления за период наблюдения был в пределах нормальных значений, за исключением умеренного повышения липопротеид-ассоциированной фосфолипазы А2. Данные ЭХОКГ на момент завершения исследования показали, что камеры сердца не расширены, фракция выброса 57%, имеются признаки рубцового поражения передней перегородочной локализации.

Т.В. Балахонова. Результаты дуплексного сканирования сонных артерий. У пациента наблюдается нормальная толщина комплекса интимамедиа общей сонной артерии (справа 0,64 мм, слева 0,53 мм). Обращает на себя внимание состояние внутренней сонной артерии справа, в проксимальной трети (Рис 2). Гетерогенная атеросклеротическая бляшка с преобладанием компонентов средней плотности. Диаметр в месте расположения этой бляшки практически не отличается от диаметра артерии, то есть это – не стеноз. В 2009 году в этом месте был описан стеноз до 25-30%. При сопостав-

лении этих двух заключений можно сделать вывод о том, что произошло положительное ремоделирование с увеличением диаметра артерии в сторону адвентиции и уменьшение размеров атеромы.

М.Г. Митрошкин. После повторной КАГ пациенту вновь был выполнен количественный анализ, по данным которого выявлено снижение степени стенозирования во всех трех коронарных артериях. Так, в передней нисходящей артерии стеноз уменьшился с 66% до 50%, в огибающей артерии с 33% до 10%, наибольшая динамика отмечалась в правой коронарной артерии, где степень стенозирования снизилась с 58% до 32% (Рис 3). По данным внутрисосудистого ультразвукового исследования ПКА было выявлено значимое уменьшение общего объема бляшки с 64 мм³ до 52 мм³, объем некротической зоны снизился на 1 мм³, при этом отмечалось увеличение содержания кальция с 3,6 мм³ до 7,5 мм³ (Рис 4). Произошло уменьшение объемов фиброзного и фиброзно-липидного компонентов, индекс уязвимости снизился с 3 до 1,3, что свидетельствует о стабилизации бляшки. Таким образом, по данным КАГ и внутрисосудистого ультразвукового исследования за два года у больного произошло значительное уменьшение степени выраженности коронарного атеросклероза с качественными и количественными изменениями состава бляшки.

Л.А. Егорова. Таким образом, наш пациент – молодой мужчина, с перенесенным ИМ, коронарным стентированием, высоким уровнем Лп(а) на протяжении 22 месяцев получал процедуры терапевтического афереза с удалением Лп(а). Современными инструментальными методами показана не только значимая регрессия коронарного атеросклероза, но и изменение качественного состава атеромы, уменьшение зоны некроза и снижение индекса уязвимости.

Е.И. Чазов. Конечно, случай очень интересный. Кроме повышенного уровня Лп(а), все показатели липидного обмена у этого пациента в норме. По всем параметрам, кроме Лп(а), – это здоровый человек. Поэтому очень интересно рассмотреть влияние Лп(а) на атеросклеротические процессы и уточнить причины регрессии. До сих пор мы мало внимания уделяли этому фактору риска. Как Вы считаете, коллеги, из-за чего произошла регрессия коронарного атеросклероза, только из-за удаления Лп(а)? Пожалуйста, Марат Владиславович.

М.В. Ежов. Каждый 5-й здоровый человек в общей популяции имеет повышенный уровень Лп(а). По нашим данным, а также по данным Национального Института сердца, легких и крови США, у больных, относящихся к категории высокого риска, в частности, у больных ИБС, повышенный уровень Лп(а) встречается в 37-40% случаев, тогда как среди лиц из категории низкого риска – только

в 14% случаев. Уровень Лп(а) варьирует в очень широких пределах – от 0,1 до 200 мг/дл и выше. У нас есть больные с концентрацией Лп(а) более 300 мг/дл. Причина такой широкой вариативности не ясна. Лп(а), благодаря своей уникальной структуре, участвует как в процессе атерогенеза, так и в тромбообразовании, поскольку апобелок(а) имеет высокую степень гомологии с молекулой плазминогена. Более того, оба гена – апобелка(а) и плазминогена – находятся на длинном плече 6-й хромосомы, т.е. уровень Лп(а) генетически детерминирован и доказана связь между высоким уровнем этого показателя и развитием атеросклероза у мужчин в молодом возрасте. Мета-анализ, выполненный группой ученых из Кембриджа, продемонстрировал, что чем выше уровень Лп(а), тем выше риск фатального ИМ и коронарной смерти. По данным 10-летнего наблюдения, выполненного в нашем учреждении, показано, что независимо от того, какой вариант лечения мы выбираем для больных ИБС – эндоваскулярное, хирургическое или консервативное, высокий уровень Лп(а) связан с более плохим прогнозом.

Все это подтолкнуло нас к более глубокому изучению этого фактора риска. Два года назад, при поддержке Правительства Москвы, было начато изучение влияния Лп(а)-афереза на развитие атеросклероза у больных с повышенным уровнем Лп(а). Основная гипотеза нашего исследования заключается в том, что удаление Лп(а) из кровотока может привести к регрессии атеросклероза. Цель этого исследования – доказать атерогенность или, возможно, атеротромбогенность Лп(а). Это проспективное, контролируемое исследование, продолжительностью 18 месяцев. В него включены две группы больных, одна из которых получает процедуры терапевтического афереза, позволяющие снизить концентрацию Лп(а) на фоне стандартной терапии аторвастатином, тогда как контрольная группа находится на терапии аторвастатином, который не оказывает влияния на концентрацию Лп(а).

Процедуры Лп(а)-афереза проводились в клинике МЕДСИ, в отделении профессора Г.А. Коновалова. Все пациенты проходят повторное обследование в отделе проблем атеросклероза РКНПК. Исходно и по окончании исследования мы оцениваем динамику толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий и изменения в коронарном русле по данным ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования с функцией виртуальной гистологии.

В рамках данного исследования проведено уже более 200 процедур Лп(а)-афереза и накоплено большое количество данных. В процедурах Лп(а)-афереза удаляется преимущественно Лп(а). Наблюдается также некоторое снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП. Известно, что частица Лп(а) на 30-45% состоит из ХС, входящего в состав ЛНП подобной частицы. Поэтому у больных с высоким

уровнем Лп(а) концентрация ХС ЛНП, который мы рассчитываем по формуле Фридвальда, включает в себя и ХС, входящий в состав частицы Лп(а). В итоге формула перестает работать корректно – чем выше уровень Лп(а), тем больше погрешность. Так, в одном из исследований было показано, что если концентрация Лп(а) более 60 мг/дл, погрешность формулы Фридвальда 20% и выше. Возможно, что «недостаточная» эффективность статинов для достижения целевого уровня ХС ЛНП, может отмечаться у лиц с повышенным содержанием Лп(а). Поэтому у пациентов, которым проводят процедуры Лп(а)-афереза, так называемый скорректированный уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП корр.), из которого вычтен ХС, входящий в состав Лп(а), остается без изменений.

После практического полного удаления Лп(а) из кровотока, начинается постепенное восстановление его концентрации и, примерно к 7 дню после проведения процедуры, он возвращается к исходным значениям. Хотя есть больные, у которых ресинтез идет быстрее или медленнее.

По нескольким больным уже получены результаты оценки толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Данная работа выполняется в Отделе новых методов исследования РКНПК. Сейчас уже видно, что толщина комплекса интима-медиа в группе больных, которые получали процедуры Лп(а)-афереза, уменьшалась уже через 6 месяцев после начала лечения. В группе больных, которые достигали целевых значений на фоне высоких доз аторвастатина, отмечалась лишь стабилизация этого показателя. При качественном анализе в группах терапевтического афереза выявлено достоверно большее количество сегментов с уменьшением толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий по сравнению с группой больных, которые получали монотерапию аторвастатином.

В 2011 году, европейское общество кардиологов ESC/EAS представило рекомендации по ведению больных с дислипидемиями. Для скрининга и характеристики дислипидемий, перед началом лечения, рекомендуется определять уровень Лп(а) у пациентов высокого риска, включая больных молодого возраста, у больных с повторными коронарными событиями и отягощенным анамнезом по ССЗ. Мы считаем, что целесообразно проводить определение концентрации Лп(а) всем больным ИБС. Поскольку Лп(а) может влиять на отдаленные результаты реваскуляризации, необходимо контролировать его уровень у больных, подвергающихся операциям реваскуляризации миокарда. При повышенном уровне Лп(а) необходимо рассмотреть целесообразность Лп(а)-афереза и комбинированной терапии, включающей никотиновую кислоту.

В этом году крупное исследование PROSPECT подтвердило, что большинство атеросклеротиче-

ских бляшек, которые приводят к развитию ИМ, стенозируют просвет артерии менее чем на 50%. У нашего больного, помимо поражения инфаркт-связанной артерии, изначально имели место пограничные стенозы во всех магистральных коронарных артериях. В каждом из них, в результате лечения методом терапевтического афереза с удалением Лп(а) была достигнута регрессия. Мы связываем это, в первую очередь, именно с эффективным удалением Лп(а) из кровотока, поскольку Лп(а) несет в себе и атерогенный, и тромбогенный потенциал. Длительный терапевтический аферез привел к субъективному улучшению самочувствия больного. В настоящее время у него нет стенокардии. Мы уверены, что нам удалось стабилизировать все бляшки в коронарном русле.

Е.И. Чазов. А какова роль Лп(а) в тромбообразовании?

М.В. Ежов. Влияние Лп(а) на тромбообразование активно изучается. Показано, что Лп(а) может непосредственно вмешиваться в процесс фибринолиза за счет высокой гомологии с плазминогеном. Лп(а) занимает те же рецепторы, что и плазминоген. Поэтому плазминоген, как ключевой фермент системы фибринолиза, уже не может эффективно оказывать фибринолитическое действие на тромб.

Е.И. Чазов. Кто хотел бы еще выступить? Пожалуйста, Геннадий Александрович. Вы давно занимаетесь терапевтическим аферезом. Вы – основатель этого метода в России.

Г.А. Коновалов. Мы занимаемся этими методами 26 лет. Сейчас наш опыт применения экстракорпоральных технологий для коррекции различных гиперлипидемий насчитывает более 14 тысяч пациентов. В клинко-диагностическом центре МЕДСИ Лп(а)-аферез получают 50 пациентов с гиперлипопротеидемией(а). Пациенты эти настолько уникальны, что о каждом можно рассказать историю. Например, у нас есть молодая женщина, бывшая балерина, у которой во время беременности были потери сознания, потом развилась кома. Беременность была прервана вследствие тромбоза мозговой артерии и сопутствующего тромбоза плаценты. У этой пациентки не выявили ни одного фактора риска, кроме повышенного уровня Лп(а). В течение 2-х последующих лет, в том числе и на протяжении всей следующей беременности мы проводили ей процедуры Лп(а) афереза. Роды прошли благополучно. Ребенок – в норме, но у него уже при рождении высокий уровень Лп(а).

Гиперлипопротеидемия(а) относится к рефрактерным дислипидемиям, при которых не помогают лекарственные препараты. В 2009 году были опубликованы результаты крупного международного исследования под названием «Длительное

когортное исследование эффективности лечения аферезом липидов с целью снижения высокого уровня Лп(а) и предотвращения неблагоприятных коронарных событий» (B. Jaeger et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2009;6:229-239). В нем участвовали университетские клиники США, Австрии, Германии. Это исследование длилось 6 лет. Проводили лечение ЛНП-аферезом пациентов с гиперлипопротеидемией(а) и ИБС. Я хочу обратить Ваше внимание на вывод, в котором сказано: «Аферез – единственный доступный на сегодня метод радикального снижения уровня липопротеида(а), который эффективно и безопасно снижает частоту инфаркта миокарда независимо от уровня ХС ЛНП до начала терапии».

В клинических рекомендациях для врачей США по семейной гиперхолестеринемии аферез рекомендован для лечения больных, у которых после 6 месяцев лечения медикаментами в максимально переносимых дозах не удалось достичь целевых значений ЛНП и Лп(а). Этот вид лечения оплачивается страховыми компаниями. Таких пациентов много, вот оценка наших немецких коллег. Из 2 миллионов человек с ИБС, перенесших ИМ, лекарственная терапия не достигает цели в 1-3% случаев. Это, в среднем 50 человек на каждые 100 тыс. пациентов. Наши коллеги во всем мире успешно используют экстракорпоральную терапию. В Германии работает 84 центра, в Америке – 54, в Японии – около 150. Я очень надеюсь, что применение этих методов будет расширяться и в нашей стране.

Е.И. Чазов. Разрешите подвести итоги. Сегодня был очень интересный и знаменательный разбор. Хотя мы уже не раз обсуждали проблему Лп(а), сегодня нам были представлены уникальные практические результаты. Было бы прекрасно, если бы мы могли в каждой поликлинике иметь возможность определять этот параметр – Лп(а). Его необходимо включать в диагностические стандарты и внедрять как можно шире. У нас в стране прошел профилактический осмотр 30 млн. человек, решалась задача оценки опасности возникновения ИМ, но там этот параметр не проверялся.

Сегодня был очень интересный разбор. Была представлена инновация, которая внедрена в клиническую практику, а также ее практический результат. Мы поздравляем лечащих врачей и всех, кто участвует в данной программе с клиническим успехом и считаем, что нам надо открыть дорогу в клинику этому методу, рекомендовать его для широкого применения.