

На правах рукописи

Цой Екатерина Игоревна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ ПРИ ОСТРОМ
КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук Вышков Евгений Викторович

Официальные оппоненты:

Ложкина Наталья Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской терапии, профессор

Белялов Фарид Исмаильевич, доктор медицинских наук, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра геронтологии, гериатрии и клинической фармакологии, профессор

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", г. Кемерово

Защита состоится «___» _____ 2021 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Гракова
Елена Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность

Как известно, в настоящее время в комплексной терапии больных с острым коронарным синдромом одним из основных компонентов является гиполипидемическая терапия. Согласно национальным и европейским рекомендациям, для достижения целевых уровней холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) требуется назначение статинов в высоких дозировках (О.М. Драпкина, 2010). Однако, учитывая гепатотоксичность указанных препаратов, высокие дозы аторвастатина и розувастатина до 2% случаев вызывают бессимптомное повышение уровня трансаминаз более чем в 3 раза, что является показанием к снижению дозировки или полной отмене препарата (Л.Б. Лазебник, 2009; О.М. Драпкина, 2011). В последние годы активно изучается принципиально новый класс липидснижающих, гепатопротекторных и противовоспалительных препаратов растительного происхождения, включающих полиизопреноидные длинноцепочечные спирты – полипренолы, в частности, лекарственный препарат Ропрен (М.D. Hartley, 2013; Н.С. Бакунина, 2013). Полипренолы, попадающие в организм человека из вне, с помощью специфического фермента *SRB5A3* редуктазы преобразуются в долихолы, тем самым способствуя восполнению дефицита последних в органах и тканях (V. Cantagrel, 2010; П.А. Лукьянов, 2004). Долихол хранится в каждой клетке, в том числе и в гепатоцитах, в фосфорилизованном виде и дефосфорилизованной свободной форме. Роль долихолфосфата очень подробно изучается, так как он участвует в N-связанном гликозилировании белков и имеет большое значение для функционирования клетки (Q.W. Jin, 2002; M. Chouda, 2005; N. Ohya, 1998). Долихолы играют важную роль в поддержании правильного липидного состава мембран: располагаются внутри фосфолипидного бислоя мембран, определяют и модифицируют их текучесть, стабильность и проницаемость. Результаты исследований показали важную роль долихолов при нарушении холестеринового обмена, когда наблюдается высокая аккумуляция холестерина в различных органах, что взаимосвязано с повышением концентрации долихолфосфата в результате ингибирования его транспорта из эндоплазматического ретикулума в лизосомы. Таким образом, растительный полипренол может быть использован для заместительной профилактики и терапии нарушений в долихолфосфатном цикле.

Препарат отечественного производства Ропрен содержит полипренолы, выделенные по оригинальной методике из хвои европейской ели (В.И. Рощин, 2005). Согласно инструкции, он зарегистрирован для лечения заболеваний печени: жировая дистрофия печени различной этиологии, гепатит, цирроз (в комплексной терапии) и токсические поражения печени (алкогольные, наркотические, лекарственные). Этот препарат нормализует процессы окислительного фосфорилирования на уровне клеточного метаболизма, способствует восстановлению мембран гепатоцитов путем конкурентного ингибирования перекисных

процессов, в печени метаболизируется в долихол, участвующий в гликозилировании мембранных белков и образовании гликопротеинов. Кроме гепатопротекторного эффекта у Ропрена доказана нейропротективная эффективность, в частности получены хорошие результаты при использовании этого препарата при алкогольном психозе (И.А. Монахова, 2012), энцефалопатии на фоне алкогольного цирроза печени (О.Н. Минушкин, 2011), церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты при ишемических повреждениях головного мозга (В.С. Султанов, 2010; D. Shabanov, 2011), в том числе у больных с деменцией Альцгеймеровского типа с улучшением когнитивных функций (И.А. Монахова, 2010). Экспериментальные данные, полученные на модели инфаркта миокарда, которая вызывалась у животных перевязкой левой коронарной артерии, указывают на то, что Ропрен обладает выраженным противоишемическим действием в профилактическом и постинфарктном режиме. Он достоверно снижает частоту возникновения экспериментального инфаркта миокарда (ЭИМ) у животных по сравнению с контролем (препарат Милдронат), способствует уменьшению площади очага некроза миокарда, улучшает коронарный кровоток в 3 раза в постинфарктный период, по сравнению с контролем. Он также способствует повышению сократительной активности миокарда в постинфарктный период, нормализации внутрижелудочковой проводимости и не влияет на нарушения со стороны атриовентрикулярной проводимости сердечно-сосудистой системы. Профилактическое введение препарата Ропрен оказывало кардиопротективное действие и препятствовало развитию оксидативного стресса, уменьшало примерно в 2 раза степень цитолитических изменений кардиомиоцитов. Наблюдалось достоверное снижение активации свободно-радикальных реакций и повышение уровня антиоксидантной защиты миокарда. (Отчет ФГУН НИИ Токсикологии, СПб. 2007). Получены положительные данные в ходе острого опыта на открытом мозге наркотизированных животных, при кратковременном пережатии артериальных сосудов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й генераций (кратковременная окклюзия или пережатие сосуда), чтобы оценить действие на мозговое кровообращение в сравнении с контролем (препараты Глиатилин, Мексидол, Энцефабол) (Отчет ФГУН НИИ Токсикологии, СПб. 2008).

Поэтому есть все основания предполагать, что Ропрен может улучшить течение острого инфаркта миокарда в клинике в результате уменьшения ишемического повреждения миокарда, улучшения функции печени и головного мозга.

Цель исследования:

Изучить влияние полипренолов в виде препарата Ропрен на клинические и биохимические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние Ропрена на показатели функции печени у больных с острым

коронарным синдромом;

2. Изучить влияние Ропрена на развитие тревоги и депрессии и оценить действие на когнитивные функции у больных острым коронарным синдромом;

3. Изучить влияние Ропрена на липидный спектр у больных с острым коронарным синдромом на фоне традиционной терапии статинами;

4. Изучить влияние Ропрена на частоту и выраженность повреждения миокарда при стентировании коронарной артерии у пациентов с острым коронарным синдромом;

5. Оценить влияние Ропрена на показатели воспалительной реакции у больных с острым коронарным синдромом;

6. Оценить влияние Ропрена на показатели гемостаза у больных с острым коронарным синдромом.

Научная новизна.

Впервые обнаружен гепатопротекторный эффект полипренол-содержащего препарата Ропрена у пациентов с острым коронарным синдромом, получающих статины, в виде профилактики повышения АСТ/АЛТ, что позволяет проводить более полноценную терапию статинами.

Впервые показаны анксиолитический, тимолептический и ноотропный эффекты полипренол-содержащего препарата Ропрена у пациентов с острым коронарным синдромом.

Впервые обнаружена противовоспалительная активность полипренол-содержащего препарата Ропрен у пациентов с острым коронарным синдромом в виде снижения уровня интерлейкина-6 через 2 месяца терапии.

Впервые обнаружена антиагрегантная активность Ропрена по адреналин – индуцированной агрегации тромбоцитов.

Теоретическая и практическая значимость.

Разработан подход к профилактике гепатотоксичности при применении статинов при остром коронарном синдроме благодаря обнаруженному гепатопротекторному эффекту Ропрена.

Показана высокая частота выявления тревожно-депрессивного состояния пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, и, благодаря выявленным анксиолитическому, тимолептическому и ноотропному эффектам Ропрена, его назначение в комбинации со стандартной терапией позволит улучшить клиническое течение заболевания, в частности, психологическое состояние пациентов.

Согласно официальной инструкции Ропрен позиционируется как гиполипидемический препарат, но его гиполипидемическая активность, не подтвержденная в настоящем исследовании, а также обнаруженные в настоящем исследовании антиагрегантная и противовоспалительная активности требуют дополнительного подтверждения

Методология и методы исследования

С целью достижения поставленных в данной работе целей проводилось исследование, включающее госпитальный и амбулаторный этапы наблюдений. Также была изучена отечественная и зарубежная литература по соответствующей проблеме.

За время исследования было выбрано и обследовано 68 пациентов. На госпитальном этапе у всех больных с острым коронарным синдромом оценивались биохимические показатели крови, проводился опрос по шкалам тревоги, депрессии, оценки когнитивных функций, выявленные отклонения анализировались на предмет вклада в прогноз основного заболевания. Основной задачей амбулаторного этапа являлась оценка гепатопротекторного, анксиолитического, тимолептического и ноотропного действий исследуемого препарата на фоне его двухмесячного приема. Также проводилась статистическая обработка результатов выполненного исследования.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с острым коронарным синдромом на фоне терапии аторвастатином 40 мг в день препарат Ропрен при 2-х месячной терапии обеспечивает гепатопротекторный эффект в виде уменьшения частоты 3-х кратного повышения выше верхней границы нормы АСТ/АЛТ, что позволяет реже отменять статин или уменьшать его дозу;

2. Полипренолсодержащий препарат Ропрен у пациентов с острым коронарным синдромом обладает противовоспалительным эффектом, который проявляется снижением уровня интерлейкина-6 через 2 месяца терапии;

3. Полипренолсодержащий препарат Ропрен при 2-х месячном курсе терапии улучшает психический статус у пациентов с острым коронарным синдромом в виде уменьшения уровня тревоги и депрессии, а также улучшения когнитивных функций;

4. Полипренолсодержащий препарат Ропрен при 2-х месячном курсе терапии обеспечивает снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов с учетом нормальных показателей агрегации в контрольной группе на фоне приема аспирина.

Степень достоверности результатов.

Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена широким спектром проведенных клинических и лабораторных исследований и стандартных опросников, соответствием дизайна исследования поставленным целям и задачам. Выводы, положения и рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на фактических данных, полученных в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании. Анализ проводился с использованием современных методов статистической обработки.

Апробация материалов диссертации.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на российских и международных

конференциях: на VII Съезде кардиологов СФО «Будущее - за пациенториентированной кардиологией» совместно с VII Всероссийской научно-практической конференцией «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани» (Омск, 2017); VII Международном конгрессе «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень, 2017); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» (Кемерово, 2017); Конгрессе «Frontiers in CardioVascular Biology» (Австрия, Вена, 2018); VII Евразийском конгрессе кардиологов (Узбекистан, Ташкент, 2019)

Внедрение результатов исследования в практику.

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в практику в виде полученных 4-х патентов на изобретения.

Публикации.

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 статьи в рецензируемых журналах перечня ВАК Минобрнауки России, 2 тезиса в сборниках тезисов Всероссийских конференций, 2 тезиса в сборниках Зарубежной конференции, получено 4 патента на изобретения. Протокол исследования и его результаты зарегистрированы на сайте Clinicaltrials.gov под названием «POLYNCOR» (№ NCT03122340).

Личный вклад.

Автор настоящего исследования принимала непосредственное участие в разработке дизайна исследования и регистрации его на сайте Clinicaltrials.gov. Автор самостоятельно рандомизировала, курировала и обследовала всех 68 включенных в исследование пациентов. Затем автор лично проводила follow-up визиты, анкетирование пациентов, заполняла регистрационные карты пациентов, сформировала и заполнила базу данных, провела статистическую обработку и анализ полученных материалов, и приняла участие в формулировке выводов.

Структура и объем диссертации.

Работа изложена на 93 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована рисунками, содержит таблицы. Список литературы включает 118 источников (36 отечественных и 82 иностранных).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объект исследования.

Включение пациентов в исследование, обследование и лечение проводилось в период с 2016 по 2017 годы на базе отделения неотложной кардиологии (руководитель отделения – доктор мед. наук, Рябов В.В.) НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный

исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (директор – доктор мед. наук, академик Российской академии наук Попов С.В.).

Данное исследование одноцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, зарегистрировано на сайте Clinicaltrials.gov.ru под названием «POLYNCOR» (№ NCT03122340).

В 2016–2017 гг. в исследование были включены 68 пациентов с острым коронарным синдромом.

Диагноз острого коронарного синдрома устанавливался согласно Третьему универсальному определению инфаркта миокарда, Европейским рекомендациям по инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST и Европейским рекомендациям по острому коронарному синдрому без подъема сегмента ST.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия/ инфаркт миокарда с подъемом/ без подъема сегмента ST);
- срок поступления в блок интенсивной терапии в первые 48 часов от начала заболевания;

Критерии исключения пациентов из исследования:

- необходимость экстренного аорто-коронарного шунтирования;

Протокол исследования и информированное согласие для пациентов были одобрены Комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» 16.12.2015, протокол заседания № 140; версия №2 протокола одобрена 17.05.2016, протокол заседания № 145.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение исследования согласно протоколу. После подписания пациентом информированного согласия на участие в исследовании проводилась рандомизация методом конвертов.

В первую (исследуемую) группу было включено 34 больных. Все пациенты получали стандартную терапию острого коронарного синдрома согласно рекомендациям, в том числе аторвастатин 40 мг в день. В дополнение к стандартной терапии назначался препарат Ропрен по 8 капель 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 3 капли 3 раза в день в течение 5 недель.

Во вторую (контрольную) группу включено 34 больных. Все пациенты также получали стандартную терапию острого коронарного синдрома согласно рекомендациям, в том числе аторвастатин 40 мг в день. В дополнение к стандартной терапии назначалось плацебо по 8 капель 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 3 капли 3 раза в день в течение 5 недель (рисунок 1)

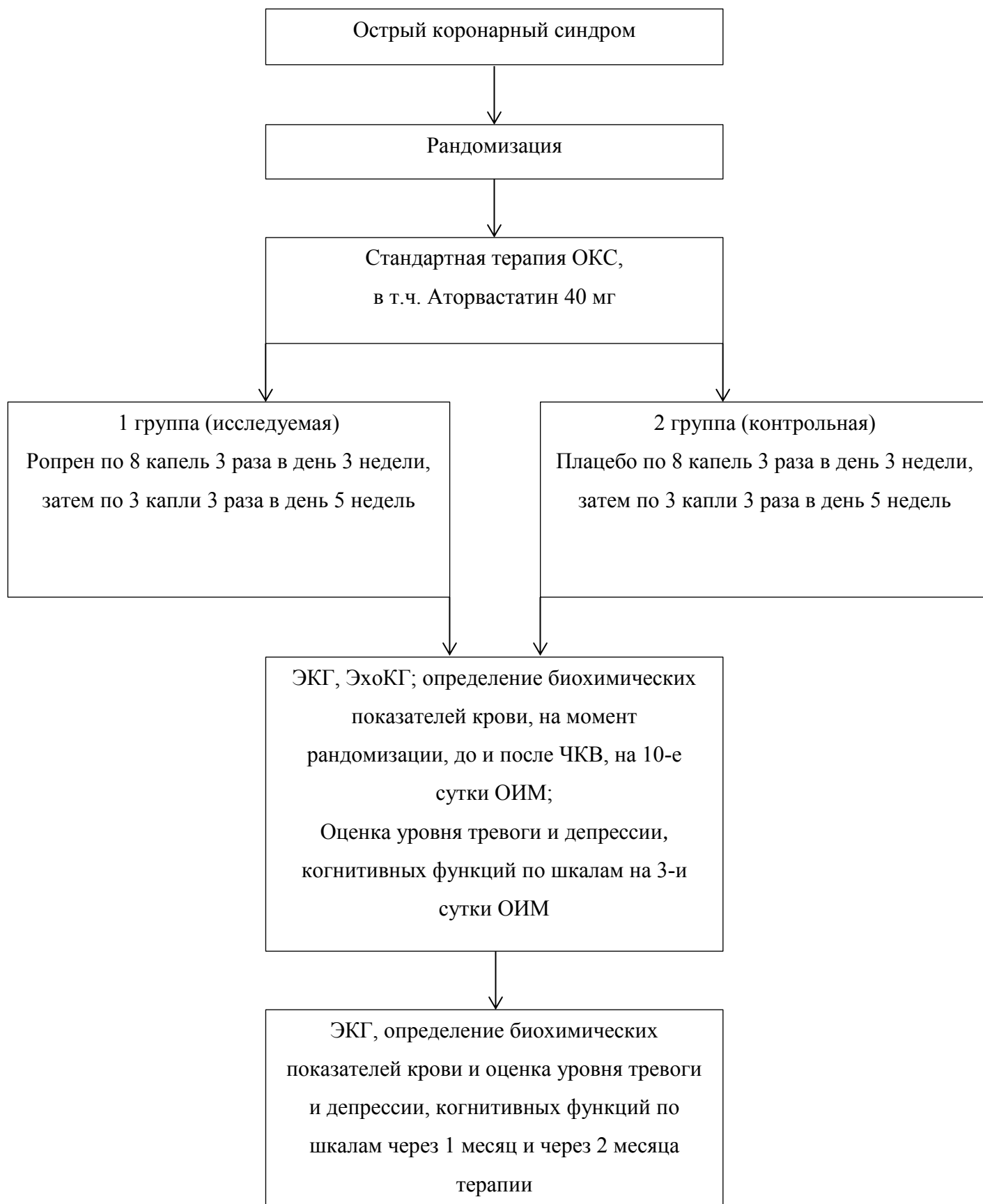


Рисунок 1. Дизайн исследования

Клинико-anamнестическая характеристика больных на момент рандомизации представлена в таблице 1. По всем основным демографическим, анамнестическим, клиническим показателям (возрасту, полу, факторам риска ИБС, предшествующим ССЗ, локализации ИМ, осложнениям ИМ, сопутствующей патологии) статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 1. Клинико-anamнестическая характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
Возраст (г)	60 (54; 68)	63 (54; 68)	>0,05
Муж/жен (%)	62/38	76/24	>0,05
Основной диагноз:			
Инфаркт миокарда (%):	31 (91)	31 (91)	>0,05
-STEMI (%)	12 (39)	14 (45)	>0,05
-nonSTEMI (%)	19 (61)	17 (55)	>0,05
Нестабильная стенокардия (%)	3 (9)	3 (9)	>0,05
Постинфарктный кардиосклероз (%)	1 (3)	3 (9)	>0,05
Гипертоническая болезнь (%)	27 (79)	29 (85)	>0,05
Сахарный диабет (%)	3 (9)	6 (18)	>0,05
Курение (%)	19 (56)	17 (49)	>0,05
Дислипидемия (%)	18 (53)	20 (59)	>0,05
Гепатит/ заболевания печени	2 (6)	0	>0,05
Острая сердечная недостаточность (%):			
Killip 1	79	81	>0,05
Killip 2	15	11	>0,05
Killip 3	0	8	>0,05
Killip 4	6	0	>0,05
Ацетилсалициловая кислота (%)	34 (100%)	34 (100%)	>0,05
Ингибитор P2Y12 рецепторов (Клопидогрел/ Тикагрелор) (%)	34 (100%)	34 (100%)	>0,05
Ингибитор АПФ/ БРА (%)	34 (100%)	33 (97%)	>0,05
Селективный β-адреноблокатор (Бисопролол/ Метопролола сукцинат) (%)	33 (97%)	32 (94%)	>0,05
Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы (Аторвастатин) (%)	34 (100%)	34 (100%)	>0,05

Все пациенты получали лечение ОИМ согласно национальным рекомендациям. Чрескожное вмешательство со стентированием ИСКА проводилось у 82% пациентов (не проводилась по причинам: наличие эрозивного гастрита, многососудистое поражение с рекомендованной операцией коронарного шунтирования через 3 месяца, отсутствие обструктивного атеросклероза) без достоверных различий между группами. Назначалась стандартная медикаментозная терапия (антиагреганты, β -адреноблокаторы, иАПФ, аторвастатин в дозировке 40 мг).

Методы исследования

Конечными точками были определены такие события, как смерть, рецидив/ повторный инфаркт миокарда (ПИМ), нестабильная стенокардия (НС), прогрессирование ХСН, отказ от терапии статином или снижение дозировки статина. Также оценено количество плановых и экстренных госпитализаций по поводу ССЗ.

Анализируемые показатели:

1. Кардиомаркеры: пиковые показатели КФК-МВ и Тропонина I;
2. Показатели функции печени: АСТ, АЛТ, общий холестерин, холестерин липотропных низкой плотности, холестерин липотропных высокой плотности, триглицериды, общий и прямой билирубин, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ);
3. Показатель функции поджелудочной железы: альфа-амилаза;
4. Показатели воспалительной реакции: С-реактивный белок, интерлейкин 1 β , интерлейкин 6;
5. Уровень продуктов перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид);
6. Показатели гемостаза: общий фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) по орто-фенатролиновому тесту (ОФТ), агрегация тромбоцитов;
7. Показатели уровня депрессии по шкале CES-D, тревоги – по клиническим шкалам самооценки Шихана и Тейлора, когнитивных нарушений – по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (МОСА).

Все лабораторные анализы (во время госпитализации и на амбулаторных визитах) выполнялись в клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра и оценивались при поступлении, после выполнения инвазивной коронарной ангиографии, на 10-й (выписки), 30-й и 60-й дни терапии (таблица 2).

Острая сердечная недостаточность оценивалась по шкале Killip: стадия I – нет признаков СН; стадия II – сердечная недостаточность (влажные хрипы в нижней половине легких, III тон, признаки венозной гипертензии в легких); стадия III – тяжелая сердечная недостаточность (явный отек легких; влажные хрипы распространяются более, чем на нижнюю половину легких); стадия IV – кардиогенный шок (систолическое АД ≤ 90 мм рт. ст. с признаками периферической вазоконстрикции: олигурия, цианоз, потливость).

Таблица 2. Методы определения биохимических и коагулологических показателей и их нормы

Показатель	Метод определения	Норма
КФК-МВ	Фотометрия	до 25 ед/л
Тропонин I	Иммунохимический	до 0,04 нг/мл
АСТ	Фотометрический	0-31
АЛТ	Фотометрический	0-32
Общий холестерин	Фотометрический	3,5-5,2 ммоль/л
Холестерин ЛПНП	Фотометрический	< 3,5 ммоль/л
Холестерин ЛПВП	Фотометрический	0,9-1,9 ммоль/л
Триглицериды	Фотометрический	< 2,3 ммоль/л
С-реактивный белок	Иммунотурбидиметрический	< 10 мг/л
Интерлейкин 1	ИФА	< 5 пг/мл
Интерлейкин 6	ИФА	< 7 пг/мл
МДА	По Yagi	7-12 ммоль/л
Общий билирубин	Фотометрический	1-21 мкмоль/л
Прямой билирубин	Фотометрический	0-9 мкмоль/л
Гамма-глутамилтрансфераза	Фотометрический	Муж<60, Жен<40 моль/л/сек
Щелочная фосфатаза	Фотометрический	35-123 Е/л
Амилаза	Фотометрический	28-100 Ед/л
Общий фибриноген	Клоттинговый (по Клаусу)	2-4 г/л
АЧТВ	Клоттинговый	25-35 сек
МНО	Клоттинговый	0,8-1,2 отн ед
РФМК	Ортофенатролиновый тест	До 4,5 мг%
Агрегация тромбоцитов	По светопропусканию (по Born) с инфуторами: Адреналин 1 мМоль АДФ 20 мкМоль	70-90% 68-90%

Статистическая обработка материала

Для анализа набранного материала использовалась статистическая программа STATISTICA for Windows version 10.0 (Stat Soft, Inc., USA) с применением непараметрических методов анализа.

Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля).

С помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Вилка и методом визуализации гистограмм оценивался характер распределения признаков. С целью проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовалось сравнение двух независимых групп с помощью критерия Манна-Уитни, для парного сравнения двух зависимых групп – критерий Вилкоксона.

Уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа данных принимался равным $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было рандомизировано 68 пациентов, которые распределились в 1-ю (основную) и 2-ю (контрольную) группы по 34 человека. Исключений из исследования из-за заранее запланированной АКШ не было. Одной пациентке решение о проведении АКШ было принято через несколько дней после рандомизации и начала приема исследуемого препарата ввиду ухудшения состояния по основному заболеванию, появление жизнеугрожающей аритмии.

Согласно протоколу после двухмесячного курса лечения препаратом Ропрен оценивались конечные точки, результаты представлены в таблице 3 (рисунок 2,3).

Таблица 3. Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии.

Показатель	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
Летальность n, (%)	2 (6)	0	$>0,05$
Рецидив/повторный ИМ (n)	0	0	$>0,05$
Отмена Ропрена/плацебо (n)	1	5	$>0,05$
Уменьшение дозы/временная отмена статина причине повышения АСТ/АЛТ (n)	3	9	$<0,05$



Рисунок 2. Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии в исследуемой группе



Рисунок 3. Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии в контрольной группе

Причинами госпитальной летальности пациентов в 1-й группе явились: 1 – полиорганная недостаточность в раннем послеоперационном периоде после прямой реваскуляризации миокарда (аорто-коронарное шунтирование), 2 – острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу на фоне двойной антиагрегантной терапии. Связь между развитием этих осложнений с исследуемым препаратом отсутствует.

В исследуемой группе 1 пациент отказался от продолжения участия в исследовании по причине тяжести в правом подреберье, тошноты. В контрольной группе от продолжения участия в исследовании отказались 5 пациентов: один по причине горечи во рту и тошноты, второй – из-за многократного жидкого стула (которые купировались после отмены плацебо), еще трое отказались от продолжения участия без указания причин.

Согласно клиническим рекомендациям при бессимптомном повышении АСТ/ АЛТ выше 3-хкратного верхнего уровня нормы в исследуемой группе 3 пациентам потребовалось снизить дозировку (при этом у 2 пациентов в анамнезе выявлен гепатит, у 1 – дважды дегельминтизация в анамнезе). В контрольной группе 5 пациентам потребовалось снизить дозировку статина, еще 4 – отменить этот препарат по этой же причине. Таким образом, общее количество пациентов, которым потребовалось уменьшить дозу или отменить статин по причине повышения трансаминаз в основной группе оказалось статистически значимо меньше, чем в контрольной: 3 против 9 ($p<0,05$). Большинство случаев снижения дозировки произошло на амбулаторном этапе, вскоре после выписки больных из стационара (в среднем на 21-й день заболевания) участковыми врачами или кардиологами поликлиник. Этим пациентам после снижения дозы/ отмены статина с последующей нормализацией уровня трансаминаз проводилась титрация дозы статина. Уменьшение количества пациентов, которым потребовалось снижение дозы или полная отмена статина из-за повышения печеночных ферментов (АСТ и АЛТ) в группе Ропрена является подтверждением гепатопротекторного эффекта этого препарата.

В обеих группах выявлено достоверно значимое снижение общего холестерина к моменту выписки из стационара и дальнейшее снижение этого показателя через 2 месяца терапии. Значимого различия между группами по этому показателю не обнаружено (таблица 4). Такая же динамика отмечена и у холестерина липопротеинов низкой плотности, который является атерогенным агентом (таблица 5). В обеих группах обнаружено повышение холестерина липопротеинов высокой плотности, который напротив является антиатерогенным агентом, но, если в контрольной группе эта динамика через 2 месяца терапии была недостоверной, то в основной это повышение достигло статистической значимости (таблица 6).

Таблица 4. Динамика общего холестерина (ммоль/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	5,6 (4,6; 6,5)	4,3 (3,4; 4,6)	2,23 (1,7; 2,8)	<0,05	<0,05
2 группа	5,9 (4,6; 6,4)	4,3 (3,8; 4,7)	2,07 (1,7; 2,7)	<0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 5. Динамика холестерина ЛПНП (ммоль/л)

	Выписка/ 10 дней	2 месяца	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	2,49 (1,84; 2,88)	1,74 (1,33; 2,15)	>0,05
2 группа	2,42 (2,11; 2,75)	1,79 (1,4; 2,11)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 6. Динамика холестерина ЛПВП (ммоль/л)

	10 дней	2 месяца	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	1,02 (0,89; 1,12)	1,14 (0,97; 1,37)	<0,05
2 группа	1,0 (0,84; 1,18)	1,1 (0,95; 1,3)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Триглицериды являются жирами и в живых организмах выполняют, прежде всего, структурную и энергетическую функции: они являются основным компонентом клеточной мембраны, а в жировых клетках сохраняется энергетический запас организма. Прямого действия статинов на них нет, вероятно, именно поэтому динамики их уровня не обнаружено (таблица 7, рисунок 4).

Различий между группами по маркерам гепатотоксичности (АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидаза) не обнаружено, но при этом необходимо учитывать, что в контрольной группе доза статинов была уменьшена у значительно большего количества пациентов именно из-за повышения трансаминаз. Но это произошло между контрольными точками, что явилось причиной отсутствия достоверного различия по этим показателям в запланированные контрольные точки (таблицы 8, 9, рисунок 5).

Таблица 7. Динамика триглицеридов (ммоль/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 мес
1 группа	1,93 (1,01; 2,5)	1,41 (1,1; 1,67)	1,14 (0,92; 2,16)	>0,05	>0,05
2 группа	1,98 (1,37; 2,86)	1,58 (0,99; 1,98)	1,28 (1; 2,19)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

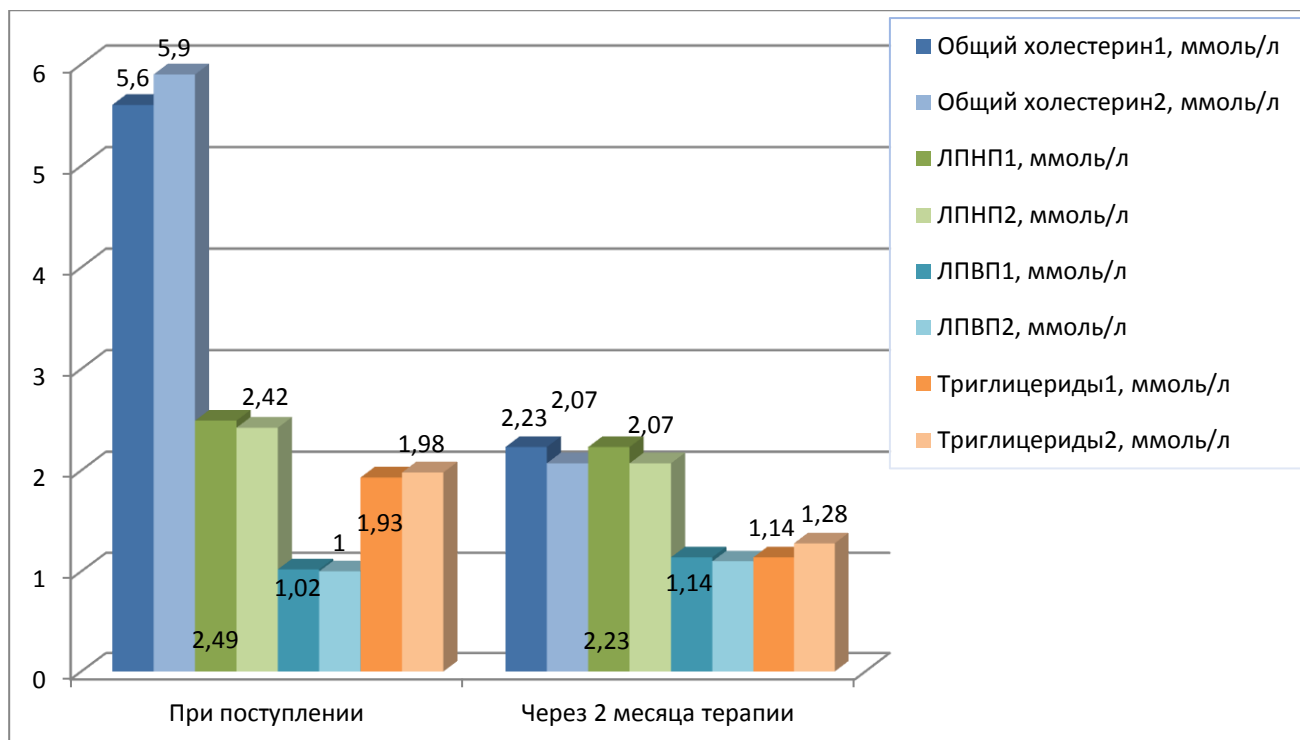


Рисунок 4. Динамика липидов в обеих группах

Таблица 8. Динамика АСТ (ед/л)

	Рандомизация	10 дней	1 месяц	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	75,5 (31; 141)	26 (20; 39)	22 (17; 36)	19 (16; 26)	<0,05	>0,05
2 группа	32 (21; 112)	24 (18; 44)	17,5 (13; 20)	19,5 (17; 23)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05		

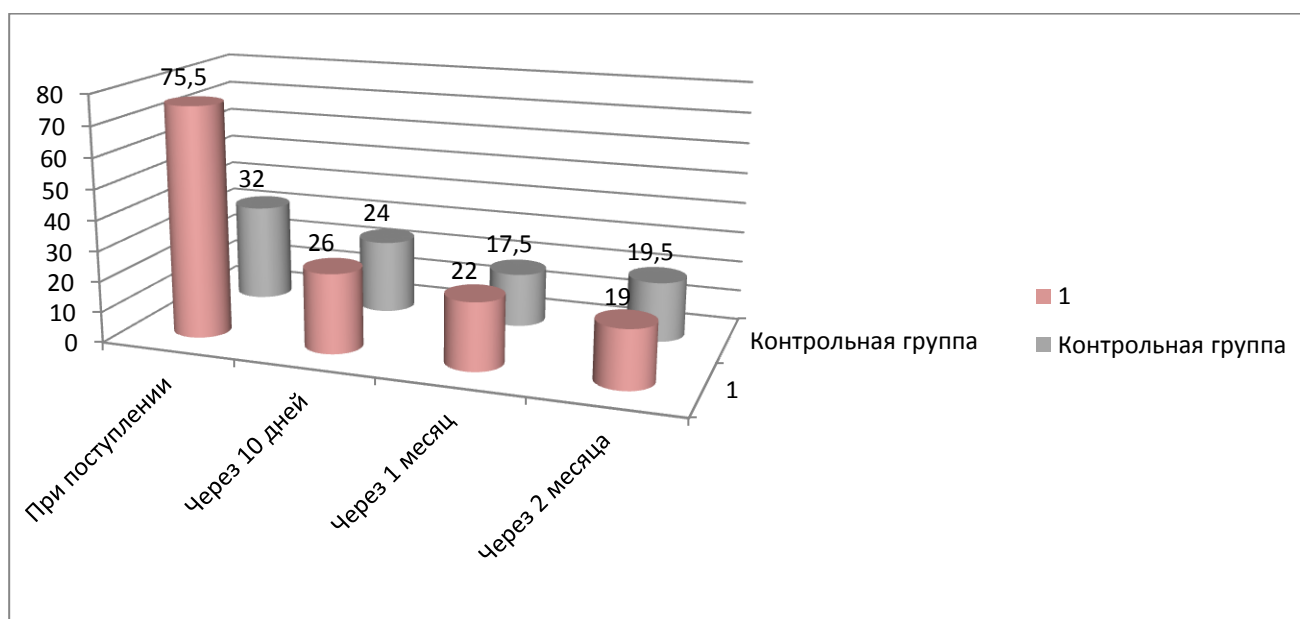


Рисунок 5. Динамика аминотрансфераз в обеих группах

Таблица 9. Динамика АЛТ (ед/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	33,5 (21; 47)	39 (23; 71)	18 (14; 30)	>0,05	<0,05
2 группа	23 (16; 33)	39 (24; 54)	23 (18; 28)	<0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Уровни гамма-глутаминтранспептидазы (таблица 10), щелочной фосфатазы (таблица 11), а также общего (таблица 12) и прямого билирубина (таблица 13) в обеих группах в течение наблюдения и терапии находились в границах нормальных значений. Достоверных различий по этому показателю между группами не обнаружено.

Таблица 10. Динамика ГГТ (ед/л)

Время	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	36 (28; 47)	47 (33,5; 67,5)	32 (26; 48)	>0,05	<0,05
2 группа	39 (26,5; 56,5)	41,5 (32; 66)	36,5 (27; 46)	>0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 11. Динамика щелочной фосфатазы (ед/л)

	Рандомизация	Выписка/ 10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	90,5 (72,5; 165)	112,5 (77; 175)	95,5 (83; 125)	>0,05	>0,05
2 группа	92 (80; 133)	116 (83,5; 146,5)	113 (85; 139)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 12. Динамика общего билирубина (мкмоль/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	Р исход vs 10 день	Р 10 день vs 2 месяц
1 группа	12 (9,9; 17,5)	11,7 (9,2; 13,6)	12,5 (9; 14,1)	<0,05	>0,05

2 группа	13,1 (9,5; 15,4)	10,1 (7,7; 12)	11,1 (9,5; 14)	<0,05	>0,05
P	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 13. Динамика прямого билирубина (мкмоль/л)

	10 дней	2 месяца	P 10 день vs 2 месяц
1 группа	4 (3; 5,3)	4,5 (3,2; 5,7)	>0,05
2 группа	3,7 (2,1; 4,2)	4 (2,9; 4,6)	>0,05
P	>0,05	>0,05	

Небольшое, но статистически значимое повышение уровня амилазы в течение 2-х месяцев после острого инфаркта миокарда в обеих группах, вероятно, надо рассматривать как восстановление функции поджелудочной железы после тяжелого состояния. Основанием для этого служит то, что динамика происходит в пределах нормальных значений. Различий между группами по этому показателю не обнаружено (таблица 14).

Таблица 14. Динамика амилазы (ед/л)

	Рандомизация	10 дней	2 месяца	P исход vs 10 день	P 10 день vs 2 месяц
1 группа	53,5 (40; 66)	60 (48; 83)	68 (59; 79)	>0,05	<0,05
2 группа	61,5 (48; 78)	63 (50; 76)	68 (52; 91)	<0,05	>0,05
P	>0,05	>0,05	>0,05		

Внутригрупповой разброс кардиоспецифических маркеров (КФК-МВ и тропонин I) очень большой, что отражает разный объем поражения миокарда. Эти показатели закономерно снижались в процессе лечения. Статистически значимых различий между группами по этим показателям не обнаружено (таблицы 15, 16, рисунок 6, 7).

Таблица 15. Динамика КФК-МВ (ед/л)

	Рандомизация	После ЧКВ	10 дней	P исход vs после ЧКВ	P исход vs 10 день
1 группа	80,5 (34; 211)	81,6 (32; 121)	13,5 (11; 18)	>0,05	<0,05
2 группа	40 (21; 132)	59 (19; 98)	15 (11; 17)	>0,05	<0,05
P	>0,05	>0,05	>0,05		

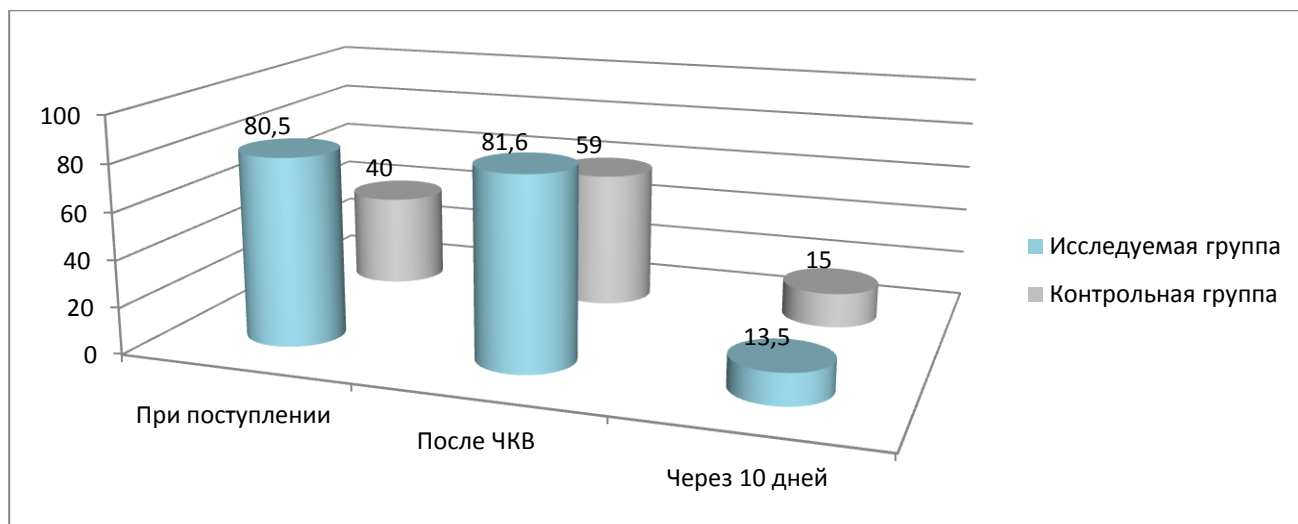


Рисунок 6. Динамика кардиоспецифических маркеров в обеих группах

Таблица 16. Динамика Тропонина I (нг/мл)

	Рандомизация	После ЧКВ	10 дней	Р исход vs после ЧКВ	Р исход vs 10 день
1 группа	8,98 (0,64;20,75)	6,1 (0,1; 13,6)	0,44 (0,12; 1,05)	>0,05	<0,05
2 группа	1,38 (0,37; 12,47)	1 (0,15; 5,3)	0,09 (0,02; 1,46)	>0,05	<0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

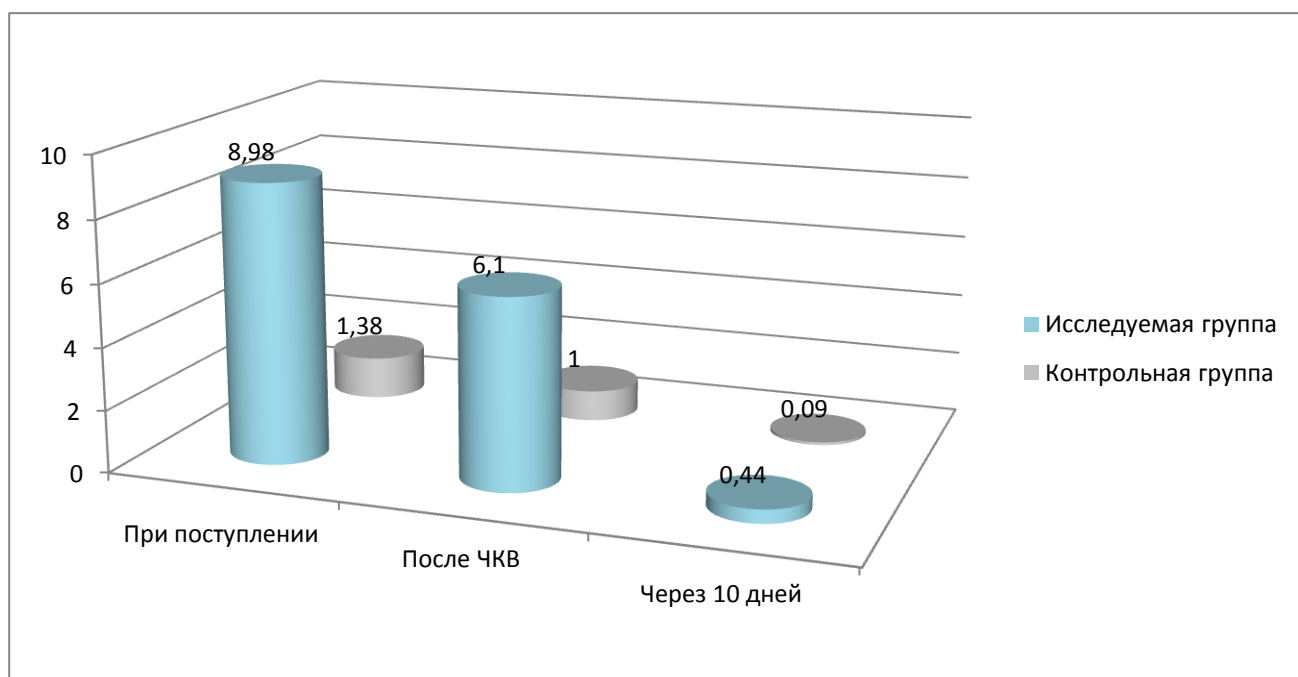


Рисунок 7. Динамика Тропонина I в обеих группах

Существенной динамики уровней малонового диальдегида (МДА) и С-реактивного белка внутри групп, а также различий этого уровня между группами не обнаружено (таблицы 17, 18).

Таблица 17. Динамика малонового диальдегида (нмоль/мл)

	Рандомизация	При выписке	Р
1 группа	43,5 (24,5; 97,2)	59,1 (39,8; 89,9)	> 0,05
2 группа	37,4 (16,1; 88,9)	39,6 (22,5; 60,1)	> 0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 18. Динамика СРБ (мг/л)

	Рандомизация	10 дней	Р
1 группа	6 (6; 15)	6 (5; 8)	> 0,05
2 группа	6 (4; 23)	6 (5; 18)	> 0,05

Существенной динамики уровня интерлейкина-1, одного из медиаторов воспаления, в обеих группах, а также различий этого уровня между группами не обнаружено (таблица 19).

Обнаружено статистически значимое снижение интерлейкина-6 в основной группе по сравнению с контрольной через 2 месяца терапии (таблица 20, рисунок 8).

Таблица 19. Динамика интерлейкина-1 (пг/мл)

	Рандомизация	1 месяц	2 месяца	Р Исход vs 1 месяц	Р 1мес vs 2 месяца
1 группа	2,8 (2,1; 3,6)	3 (2,7; 4,5)	2,7 (2,2; 3,4)	>0,05	>0,05
2 группа	2,9 (2,8; 4,3)	2,6 (2,4; 3,5)	2,9 (2,5; 2,9)	>0,05	>0,05
Р	>0,05	>0,05	>0,05		

Таблица 20. Динамика интерлейкина-6 (пг/мл)

	Рандомизация	1 месяц	2 месяца	Р Исход vs 1 месяц	Р 1мес vs 2 месяца
1 группа	10,6 (7,1; 16,4)	5,17 (2,93; 8,77)	4,36 (2,61; 8,95)	<0,05	>0,05
2 группа	6,2 (3,1; 9,1)	4,9 (2,84; 6,4)	5,5 (3,3; 8,4)	>0,05	>0,05
Р	<0,05	>0,05	<0,05		

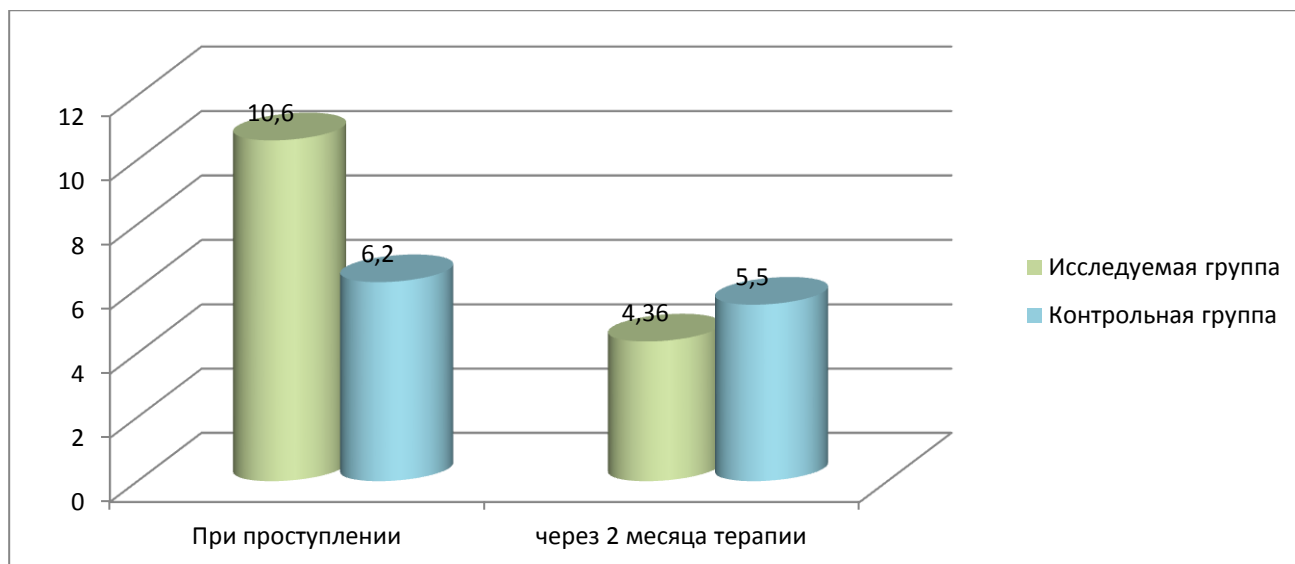


Рисунок 8. Динамика Интерлейкина-6 в обеих группах

Все больные принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в день и клопидогрел 75 мг/ тикагрелор 180 мг в день. Эффективность ацетилсалициловой кислоты оценивалась по агрегации тромбоцитов с индукцией адреналином, а клопидогрела/ тикагрелора – с АДФ. Через 2 месяца терапии обнаружено статистически значимое снижение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов в основной группе по сравнению с контролем. Таким образом, можно предполагать, что Ропрен усиливает антиагрегационный эффект ацетилсалициловой кислоты, но механизм этого неясен (таблица 2, Рисунок 9). Влияния Ропрена на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов не обнаружено (таблица 22).

Таблица 21. Динамика агрегации тромбоцитов при индукции адреналином (%)

	10 день	2 месяца	P
1 группа	78,3 (64,1; 91,6)	61,5 (47,4; 73,6)	<0.05
2 группа	80,7 (66,4; 91,3)	83,9 (62,6; 91,1)	>0,05
P	>0,05	<0,05	

Таблица 21. Динамика агрегации тромбоцитов при индукции АДФ (%)

	10 день	2 мес	P
1 группа	46,9 (34,6; 58,9)	59,4 (39,8; 74,3)	>0,05
2 группа	45 (29,8; 61,5)	69,5 (46,1; 87,1)	>0,05
P	>0,05	>0,05	

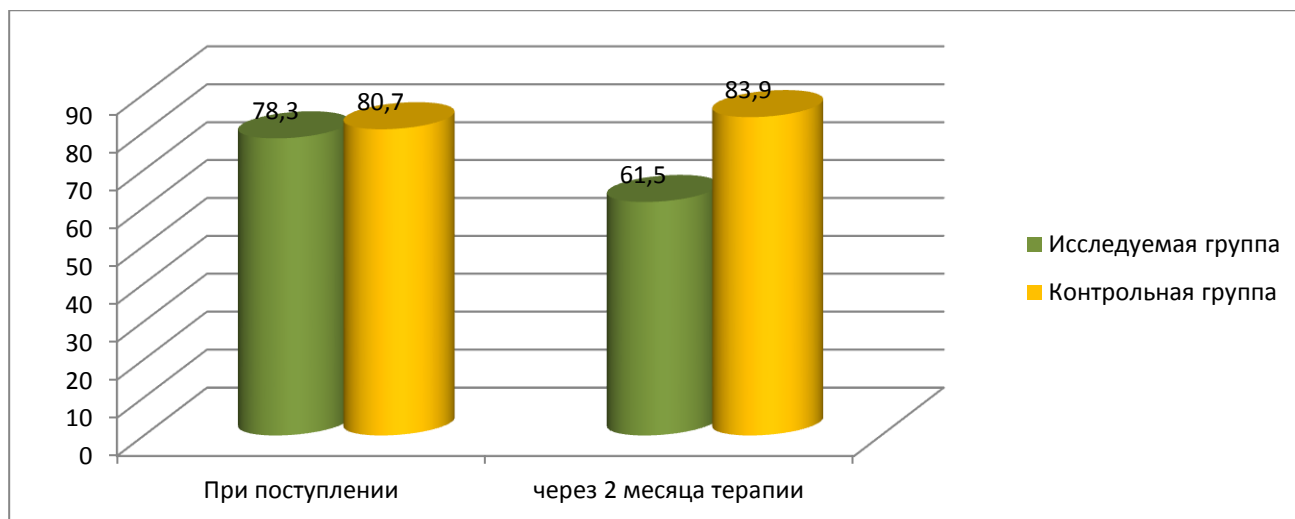


Рисунок 9. Динамика агрегации тромбоцитов при индукции адреналином в обеих группах

Показатели коагуляционного гемостаза: общий фибриноген (таблица 23), МНО (таблица 24), АЧТВ (таблица 25), РФМК (таблица 26), между группами достоверно не различались. При этом внутригрупповая динамика отмечена только у АЧТВ, которое закономерно уменьшалось при прекращении гепаринотерапии (таблица 25).

Таблица 23. Динамика общего фибриногена (г/л)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	3,3 (2,7; 4,1)	4,1 (3,4; 4,7)	>0,05
2 группа	3,5 (2,9; 4,2)	4 (3,4; 4,8)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 24. Динамика МНО (отн.ед.)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	1,04 (0,99; 1,09)	1,05 (1,01; 1,11)	>0,05
2 группа	1,06 (0,98; 1,17)	1,04 (0,99; 1,09)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 25. Динамика АЧТВ (сек)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	48,8 (31,1; 80,2)	30,4 (27,9; 32)	<0,05
2 группа	42,3 (33,1; 55,8)	28,9 (26,7; 34)	<0,05
Р	>0,05	>0,05	

Таблица 26. Динамика РФМК (ммоль/л)

	Рандомизация	10 дней	Р исход vs 10 день
1 группа	7,5 (5; 10)	8 (5,5; 14)	>0,05
2 группа	6,2 (3; 9)	6,5 (4,5; 10)	>0,05
Р	>0,05	>0,05	

Известно, что кардиологические заболевания часто сопровождаются явлениями тревоги и депрессии, а при развитии инфаркта миокарда эти явления развиваются у большинства больных, что ухудшает прогноз заболевания. В начальной точке наблюдения (в среднем 3-й день заболевания) на фоне острого коронарного синдрома уровень депрессии по шкале самооценки CES-D был повышен в обеих группах (уровень легкой депрессии). В основной группе через 2 месяца терапии Ропреном этот уровень статистически значимо снизился, в то время как в контрольной группе этого не наблюдалось (таблица 27, рисунок 10).

Таблица 27. Динамика уровня депрессии по шкале CES-D (баллы)

	Начальная точка	Через 2 месяца	Р
1 группа	18 (15,5; 20,5)	8 (6,5; 9,5)	<0.05
2 группа	16 (12; 20)	14,5 (10; 20)	>0.05
Р	>0.05	<0.05	

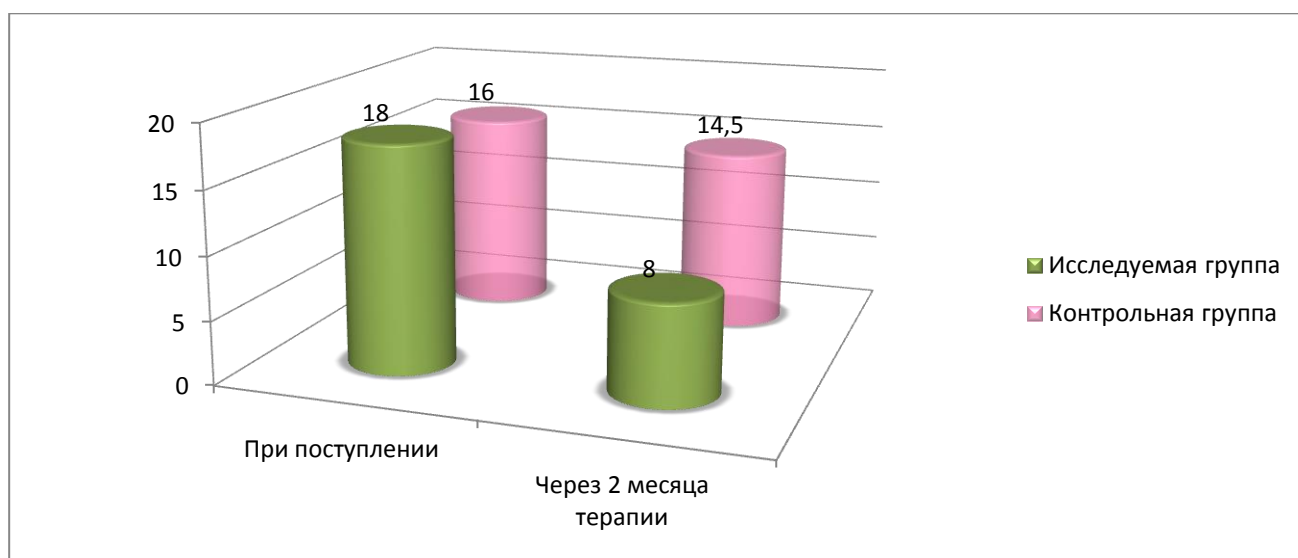


Рисунок 10. Динамика уровня депрессии по шкале CES-D в обеих группах

У пациентов в обеих группах уровень тревоги по клинической шкале Шихана при поступлении в среднем оценивался как клинически значимый. Через 2 месяца терапии в обеих

группах уровень тревоги снизился до нормальных значений, но в основной группе это снижение было более выражено и достигло статистической значимости и по сравнению с начальной точкой и по сравнению с контрольной группой (таблица 28, Рисунок 11).

Таблица 28. Динамика уровня тревоги по шкале самооценки Шихана (баллы)

	Начальная точка	Через 2 месяца	Р
1 группа	30 (17,5; 39)	5,5 (5; 14)	<0.05
2 группа	25,5 (16; 36)	12 (7; 24)	>0.05
Р	>0.05	<0.05	



Рисунок 11. Динамика тревоги по клинической шкале самооценки Шихана в обеих группах

По шкале Тейлора у пациентов в основной группе уровень тревоги оценивался как средний с тенденцией к высокому, а в исследуемой - средний с тенденцией к низкому. Достоверных различий по этому показателю выявлено не было. Так как по данной шкале оценка проводится один раз в ранние сроки после инфаркта миокарда, повторно уровень тревоги по шкале Тейлора не определялся (Таблица 29).

Таблица 29. Динамика уровня личностной тревоги по шкале Тейлора (баллы)

	Начальная точка
1 группа	15,5 (9,5; 20,5)
2 группа	14 (9; 19)
Р	>0.05

У многих больных хронической ИБС когнитивные функции снижены. При развитии инфаркта миокарда в результате нарушений центральной гемодинамики ухудшается и церебральный кровоток, что резко ухудшает когнитивные функции. В обеих группах через 2 месяца от начала заболевания уровень когнитивных функций по шкале МОСА повысился, но в 1 группе на фоне терапии Ропреном это повышение было более выражено и этот уровень стал статистически значимо более высоким, чем в контрольной группе (таблица 30, рисунок 12).

В одном случае в контрольной группе были зафиксированы суицидальные мысли.

Таблица 30. Динамика уровня когнитивных функций по шкале МОСА (баллы)

	Исходно	Через 2 месяца	Р
1 группа	23 (21; 25)	26,5 (25; 28)	<0.05
2 группа	24 (23; 25)	25 (22; 26).	<0.05
Р	>0.05	<0.05	

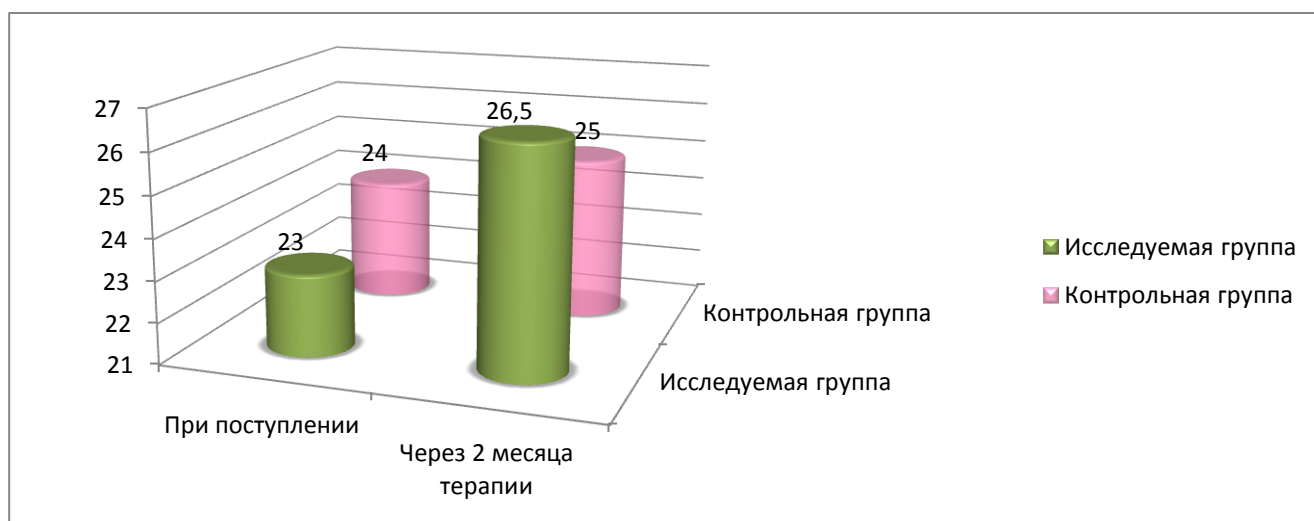


Рисунок 12. Динамика уровня когнитивных функций по шкале МОСА в обеих группах

ВЫВОДЫ

1. Гепатопротекторный эффект Ропрена у больных с острым коронарным синдромом на фоне приема аторвастатина 40 мг в день проявляется в виде уменьшения частоты 3-х кратного повышения выше верхней границы нормы АСТ/АЛТ;
2. При 2-месячной терапии Ропреном больных с острым коронарным синдромом уменьшаются уровни депрессии и тревоги и улучшаются когнитивные функции пациентов;
3. Влияния Ропрена на липидный спектр у пациентов с острым коронарным синдромом не обнаружено;
4. Влияния Ропрена на размер образующегося некроза миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом по данным пиковых значений КФК-МВ и Тропонин I не обнаружено;
5. У пациентов с острым коронарным синдромом обнаружен противовоспалительный эффект Ропрена в виде уменьшения уровня интерлейкина-6 по сравнению с контрольной группой через 2 месяца терапии;
6. При назначении Ропрена больным с острым коронарным синдромом происходит уменьшение адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов через 2 месяца терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

У всех пациентов с острым коронарным синдромом в дополнение к стандартной терапии рекомендовано назначение препарата «Ропрен» по 8 капель 3 раза в день в течение 3 недель, затем по 3 капли 3 раза в день в течение 5 недель с целью профилактики гепатотоксичного эффекта статинов и улучшения психического состояния больных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цой Е.И. Гиполипидемическое и гепатопротективное действие полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом / Вышлов Е.В., Султанов В.С., Трусов В.Б., Рябов В.В. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018, Том 165. - № 3. – С. 289-292
2. Цой Е.И. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом / Вышлов Е.В., Трусов В.Б. // Сибирский медицинский журнал. – 2018. – Том 33. - №2. – С. 21-25
3. Патент на изобретение № RU 2662062 С1. Способ гиполипидемической терапии больных острым коронарным синдромом / Вышлов Е.В., Цой Е.И., Трусов В.Б., Султанов В.С., Рябов В.В.. Заявитель патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Оpub. 23.07.2018.
4. Патент на изобретение № RU 2702127 С1. Лекарственное средство, фармацевтическая композиция, активный ингредиент фармацевтической композиции и способ лечения когнитивных нарушений больных острым инфарктом миокарда. / Султанов В.С., Вышлов Е.В., Цой Е.И., Трусов В.Б., Лебедева Е.В.. Патентообладатель Султанов Вагиф Султанович. Оpub. 4.10.2019.
5. Патент на изобретение № RU 2702128 С1. Лекарственное средство, фармацевтическая композиция, активный ингредиент фармацевтической композиции и способ лечения тревоги и депрессии у больных острым инфарктом миокарда / Султанов В.С., Вышлов Е.В., Цой Е.И., Трусов В.Б., Лебедева Е.В.. Патентообладатель Султанов Вагиф Султанович. Оpub. 4.10.2019.
6. Патент на изобретение № RU 2708233 С1, Активный ингредиент фармацевтической композиции, применяемой для лечения тревоги и депрессии у больных острым инфарктом миокарда / Султанов В.С., Вышлов Е.В., Цой Е.И., Трусов В.Б., Лебедева Е.В.. Патентообладатель Султанов Вагиф Султанович. Оpub. 5.12.2019

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИЙ

1. Первый опыт применения полипренолов в кардиологической практике / Цой Е.И., Вышлов Е.В., Трусов В.Б. // Сборник тезисов VII Международного конгресса "Кардиология на перекрестке наук" – Тюмень, 2017. – С. 314-315.
2. Применение полипренолов в составе гиполипидемической терапии при остром коронарном синдроме / Цой Е.И. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы дислипидемий и атеросклероза» с конкурсом молодых ученых – Кемерово, 2017. – С. 45
3. The effects of polyprenols in patient with acute coronary syndrome / Tsoi E.I., Vyshlov E.V. // Frontiers in CardioVascular Biology – Vienna, 2018. – С. 133

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

АДФ – аденозиндифосфат

АКШ – аорто-коронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрасфераза

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АСТ – аспартатаминотрасфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИСКА – инфаркт-связанная артерия

ИФА – иммуно-ферментный анализ

КАГ – коронарная ангиография

КФК – креатинфосфокиназа

КФК-МВ – фракция МВ креатинфосфокиназы

ЛПВП – липотротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

МДА – малоновый диальдегид

МНО – международное нормализованное отношение

НС – нестабильная стенокардия

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

STEMI – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

nonSTEMI – инфаркт миокарда без подъема сегмента ST

Цой Екатерина Игоревна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИПРЕНОЛОВ ПРИ ОСТРОМ
КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать . Формат 60×90/16.

Усл. печ. л. 1,37. Уч.-изд. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № 33.

Название типографии

Контакты типографии:

Адрес

Телефон

Ел почта

Сайт (при наличии)