

Клинический разбор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России
19.10.2022г

Гиполипидемическая и гипотензивная терапия у мужчины 62 лет, реципиента печени и почки

Тюрина Александра Вячеславовна
м.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена

Ежов Марат Владиславович
гл.н.с., д.м.н. лаборатории нарушений липидного обмена

Anamnesis vitae

Пациент М., 62 года

- Родился в Пушкинском районе Московской области. Детство провёл на Крайнем Севере
- После получения среднего образования вернулся в Москву, окончил Московский лесотехнический институт по специальности инженер-механик
- Военную службу не проходил
- Работал инженером-конструктором во Всероссийском научно-исследовательском институте лесоводства и механизации лесного хозяйства. С 2002 по 2014 г.- глава городского поселения Черкизово Пушкинского муниципального района Московской области
- Инвалид I группы с 2014 года. Женат, сыну 41 год
- Курил с 30 лет, бросил в 2020 г., индекс курения 30 пачка-лет

Anamnesis morbi пациента М.



Status praesens 15.02.2022 г.

- **Жалобы:** на выраженную слабость и головокружение на фоне ежедневных подъёмов АД максимально до 250/110 мм рт.ст.
- Рост 181 см, вес 100 кг, ИМТ 31 кг/м², окружность талии 112 см
При осмотре: **телеангиэктазии на лице и туловище**, умеренно выраженная гинекомастия, **увеличенный правый фланк живота, несколько расширенные вены правой половины живота**
- Отеки стоп и голеней до средней трети
- Перкуторный звук над легочными полями ясный, дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет
- ЧСС 72/минуту, ритм правильный, АД на левой руке: 150/90 мм рт.ст., измерение АД на правой руке невозможно в связи с наличием артериовенозной фистулы, наложенной для проведения гемодиализа
- **Печень при пальпации плотная, выступает на 8-10 см ниже края рёберной дуги** (нормальная позиция для трансплантата). Селезенка не пальпируется
- Дизурии нет. Пальпируется трансплантированная почка в левой подвздошной области

Динамика лабораторных показателей

	Ноябрь 2013	Февраль 2014	Март 2016	Май 2017	2018	Февраль 2020	Ноябрь 2020	Декабрь 2021	Февраль 2022	Август 2022
АЛТ	146	100	268	20	14-18	11,2	12	16,4	17	18,3
АСТ	143	212	112	20	12-16	12,6	11	18,1	15	16,7
Общ. билирубин	54	62	89	18,4	12,2	10,9			11,7	12,2
Креатинин	95	162	132	174	260-450	637	256	200	217	227
СКФ (СКД-ЕРІ)	78	41	52	36	22-11	7	22	30	27	25
СКФ (К-Г)	79	47	58	44	30-17	7	29	29	34	31
Мочевина	7,4	9,2	9,2	12,5	15-18	17,9	19,4	11,1	13	10,7

Трансплантация
печени

Противовирусная
терапия
НСV

ТИК-индуцированная
нефропатия

Гемодиализ

Трансплантация
почки

Терапия:

Такролимус 3 мг/сутки → 4 мг/сутки

Инсулинотерапия

Амлодипин 10 мг/сутки

Бисопролол 5 - 7,5 мг/сутки

Эверолимус 2 мг/сутки

Метилпреднизолон 4 мг/сутки

Лабораторные исследования 15.02.2022

Клинический анализ крови

Гемоглобин - 13,5 г/дл

Эритроциты - $4,6 \times 10^{12}/л$

Лейкоциты - $6,0 \times 10^9/л$

Нейтрофилы - 3,2 тыс/мкл

Лимфоциты - 2,3 тыс/мкл

Моноциты - 0,5 тыс/мкл

СОЭ - 18 мм/час

Биохимический анализ крови

Гликированный гемоглобин - **7,4%**

D-димер - 2,59 мкг/мл

Общий белок - 80 г/л

Калий-4,2 ммоль/л

Коагулограмма

Протромбиновое время - 12,7 сек

МНО - 1,16

Протромбиновый индекс 80%

АЧТВ 29,2 сек

Липидный профиль

Холестерин - **8,4** ммоль/л

ХС ЛВП - 1,1 ммоль/л

ХС неЛВП - **7,3** ммоль/л

ХС ЛНП - **4,4** ммоль/л

Триглицериды - **5,0** ммоль/л

Липопротеид(а) - 12 мг/дл

Общий анализ мочи

Удельный вес - 1014 г/л

Белок, кетоновые тела не обнаружены

Лейкоциты - 1/мкл

Эритроциты - 4/мкл

ЭКГ покая 15.02.2022



QRS	92 мс
P	108 мс
PQ	152 мс
QT	374 мс
QTсВ	407 мс
P ось	68 °
QRS ось	30 °
T ось	30 °

Синусовый ритм с ЧСС 71/минуту.
Нормальное положение электрической оси сердца. Позиция сердца промежуточная. Ротация против часовой стрелки, рубцово-очаговые изменения отсутствуют.



Эхокардиография 16.02.2022

Левое предсердие: **увеличено** 4,3 см, объем ЛП = 74 мл Правое предсердие: **расширено**

СПП = 23 см²

Правый и левый желудочки: не расширены

Сократительная функция миокарда левого желудочка: удовлетворительная, ФВ= 60%

Нарушения локальной сократимости нет.

Межжелудочковая перегородка: **утолщена** в базальном сегменте = **1,3 см**

Нижняя полая вена: не расширена, коллабирует >50%

Диастолическая функция миокарда ЛЖ: нарушена по 1 типу

Клапанный аппарат: без патологии

УЗИ трансплантата печени 17.02.2022

Видимые контуры трансплантата чёткие, ровные.

Паренхима однородна, эхогенность нормальная.

Внутрипечёночная билиарная и сосудистая сеть не расширена видимых участках. В режиме ЦДК сосудистый рисунок прослеживается на доступных локации участках. Воротная вена заполняется равномерно, кровоток фазный

Заключение: функционирующий трансплантат печени, свободной жидкости в брюшной полости не выявлено

УЗИ почек 17.02.2022

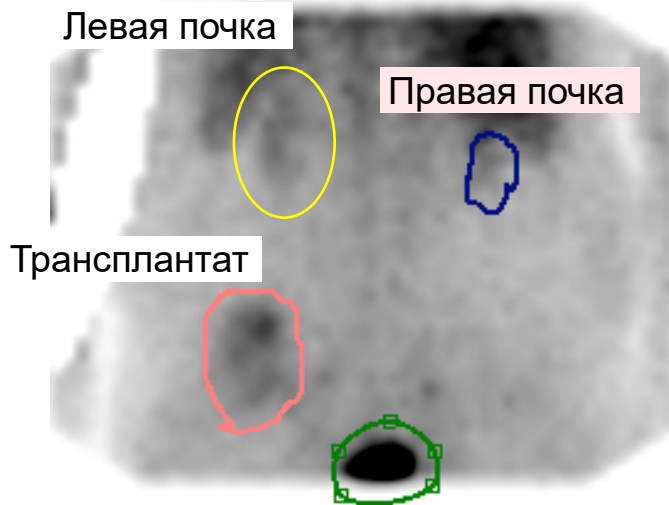
Правая и левая нативные почки: уменьшены в размерах, с фрагментарно истонченной паренхимой и обедненным паренхиматозным кровотоком - признаки нефросклероза

Почечные артерии, левая подвздошная артерия: симметричный кровоток без признаков гемодинамически значимого стенозирования

Трансплантированная почка: в левой подвздошной области, размер 10,6 x 5,1 см, толщина паренхимы 1,3 см, диффузно неоднородной структуры, фиброз стенок ЧЛС поствоспалительного характера

Сцинтиграфия почек 22.02.2022

Параметр	Левая почка	Правая почка	Трансплантат	Норма
Индекс перфузии	65%	40%	35%	
Реноиндекс	58%	43%	42%	
T _{max} ренограммы	4 минуты	4 минуты	8 минут	До 6 минут
T (полувыведение)	57 минут	43 минуты	57 минут	До 12 минут
СКФ (59 мл/мин общ)	18	14	27	От 90 мл/мин



Заключение: Правая почка визуально уменьшена в размерах. Двусторонние изменения экскреторной функции почек. Суммарная СКФ 59 мл/минуту с учётом фильтрационной функции обеих почек и трансплантата. Параметры почечного кровотока почек асимметричны, ниже справа

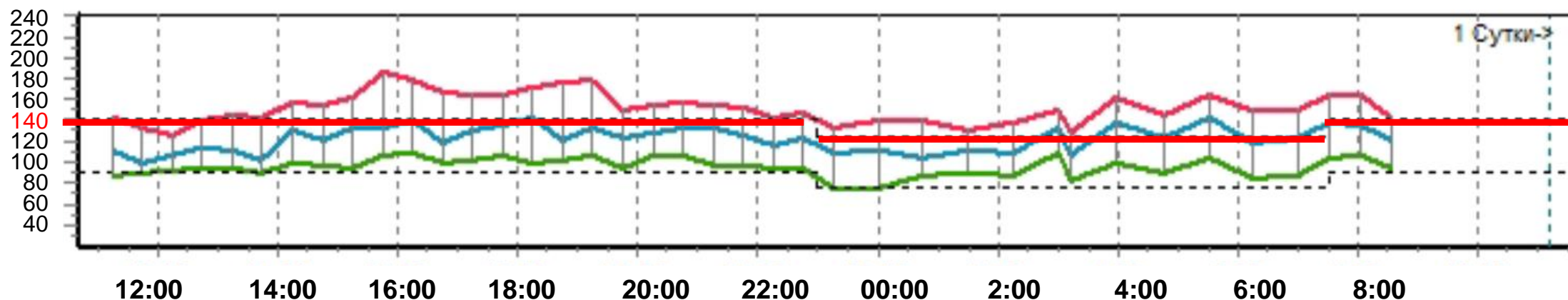
Суточное мониторирование АД 21.02.2022

СМАД на терапии: бисопролол 7,5 мг/сутки, амлодипин 10 мг/сутки, моксонидин 0,4 мг/сутки

Среднесуточное АД **153/96** мм рт.ст., maxАД **185/110** рт.ст.

Индекс времени САД > 140/125 мм рт.ст. **92%**

Индекс времени ДАД > 90/75 мм рт.ст. **90%**



Консультация офтальмолога 17.02.2022

Диск зрительного нерва: бледно-розовый границы четкие

Артерии: **сужены, Salus II**

Вены: **полнокровны, расширены, извиты**

Сетчатка: не изменена

Заключение: гипертоническая ангиопатия сетчатки

Холтеровское мониторирование ЭКГ, 12-каналов 22.02.2022

Основной ритм синусовый, ЧСС 68/100/53/минуту. Нарушений ритма и проводимости, ишемической динамики не обнаружено

Кардиореспираторное мониторирование

Индекс апноэ-гиппноэ: **17** событий в час

Самое продолжительное апноэ: **28** сек

Индекс десатурации: **16,5** событий в час

Минимальная сатурация: **90%**

Заключение: синдром апноэ-гиппноэ сна средней степени тяжести

Инструментальное обследование

- **Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий (17.02.2022):** максимальный стеноз до 40% в левой внутренней сонной артерии
- **Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (17.02.2022):** до 25% в обеих поверхностных бедренных артериях
- **Коронарография** (*09.09.2020 в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского перед трансплантацией почки*): в среднем сегменте ПНА и дистальном сегменте ПКА стенозы до 50%

Диагноз

Клинический диагноз:

Гипертоническая болезнь сердца III стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий.

Фоновые заболевания:

- 1) Цирроз печени в исходе хронического гепатита С, ортотрансплантат трупной печени 14.01.2014 г., удовлетворительная функция трансплантата.
- 2) Хроническая почечная недостаточность, аллотрансплантация трупной почки 06.12.2020 г. Дисфункция трансплантата почки, обусловленная токсичностью такролимуса, хроническая болезнь пересаженной почки 4 стадии смешанного генеза.

Сопутствующие заболевания:

- 1) Атеросклероз аорты, коронарных артерий до 50%, сонных артерий до 40%, бедренных артерий до 25%
- 2) Вторичная смешанная дислипидемия
- 3) Сахарный диабет 2 типа, на инсулине, субкомпенсация
- 4) Ожирение 1 степени
- 5) Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна средней степени тяжести
- 6) Спондилит L3-L4 туберкулёзной этиологии

Оценка сердечно-сосудистого риска

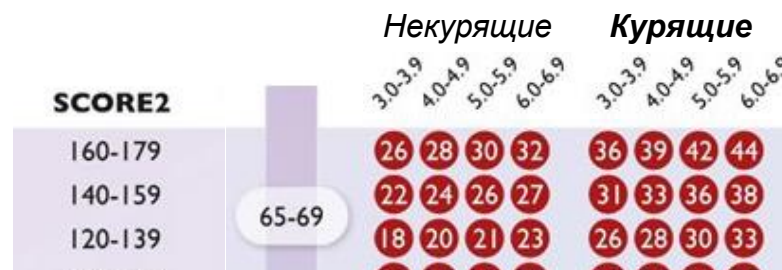
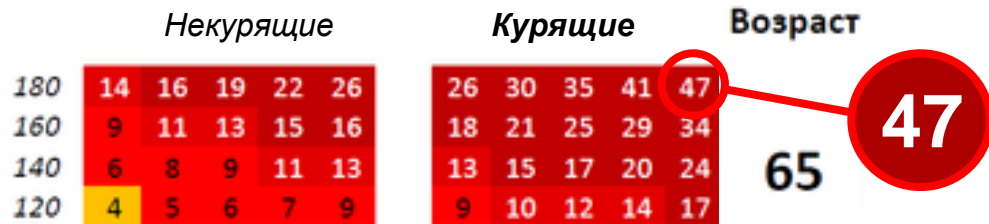
SCORE

Мужчины

Мужчины

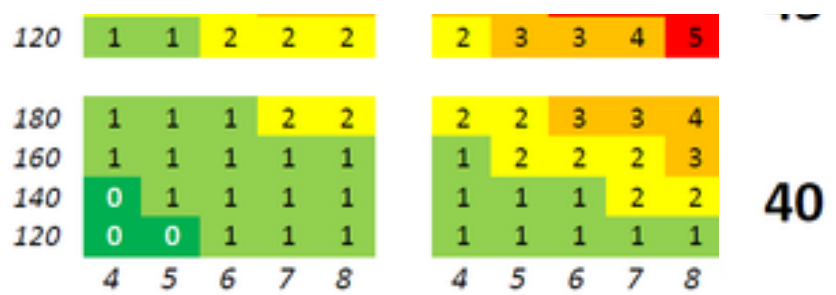
SCORE 2

Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.)

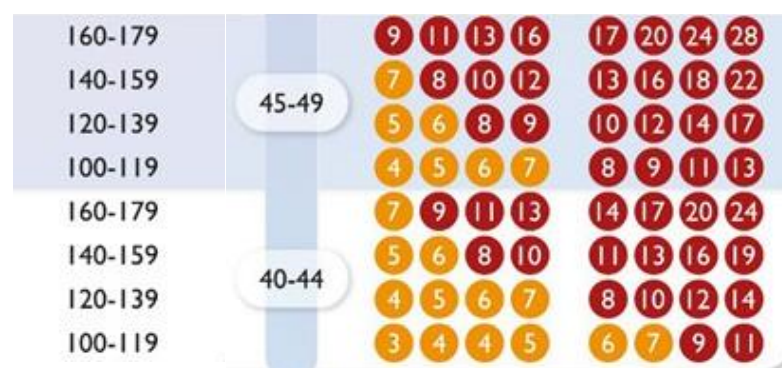


40

Очень высокий сердечно-сосудистый риск



Общий холестерин, ммоль/л



ХС неЛВП, ммоль/л

Назначенная терапия

Гипотензивная терапия:

- Телмисартан 80 мг/сутки
- Лерканидипин 20 мг/сутки
- Бисопролол 7,5 мг/сутки
- Торасемид 2,5 мг/сутки
- Моксонидин 0,4 мг/сутки

Терапия назначена коллегиально с врачом-нефрологом отделения трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, к.м.н. Кандидовой Ириной Ефимовной

Гиполипидемическая терапия:

- Эзетимиб 10 мг/сутки
- Питавастатин 2 мг/сутки

Гипогликемическая терапия:

- Инсулин пролонгированного действия 32 ЕД утром и 30 ЕД вечером
- Инсулин короткого действия 6-8 Ед перед обедом в зависимости от уровня гликемии

Иммунодепрессивная терапия:

- Метилпреднизолон 4 мг/сутки
- Такролимус 4 мг/сутки
- Эверолимус 2 мг/сутки



Результаты антигипертензивной терапии

СМАД

21.02.2022

Индекс времени САД- 92%

Индекс времени ДАД- 90%



25.02.2022

Индекс времени САД- 72%

Индекс времени ДАД- 60%

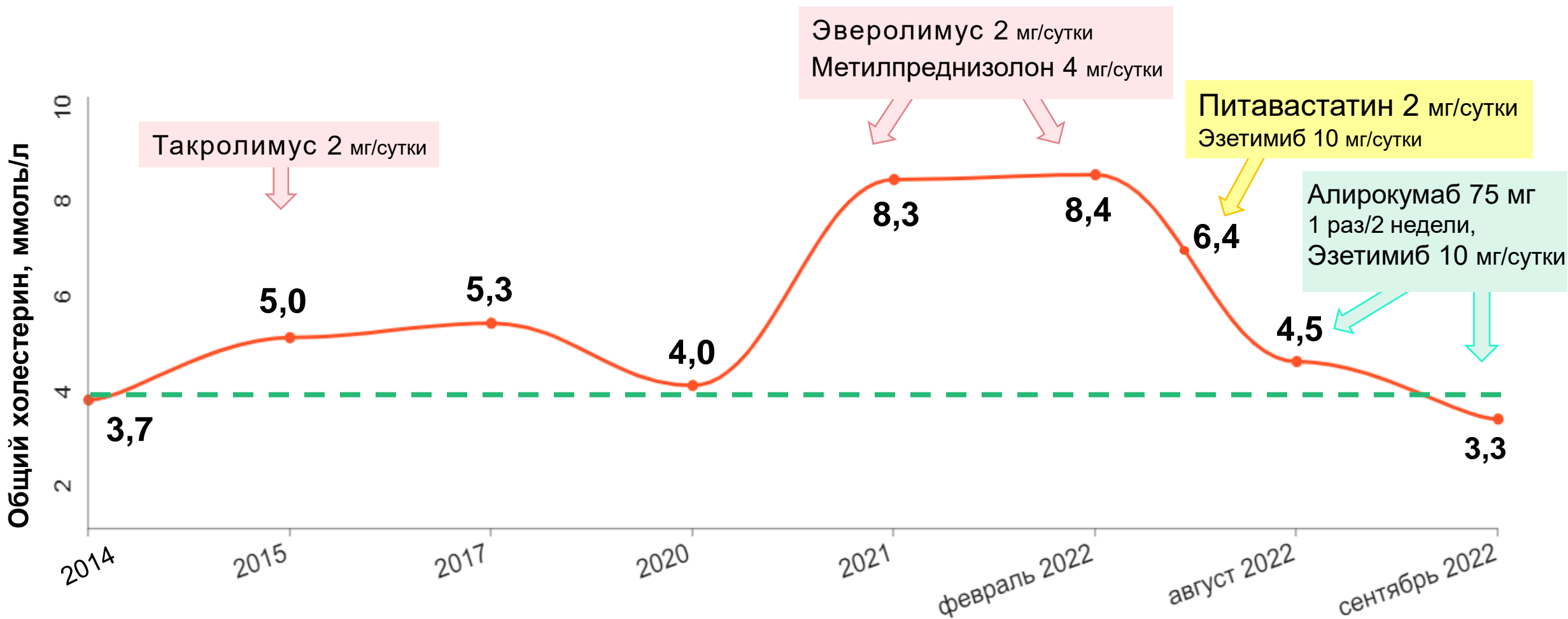


Август 2022

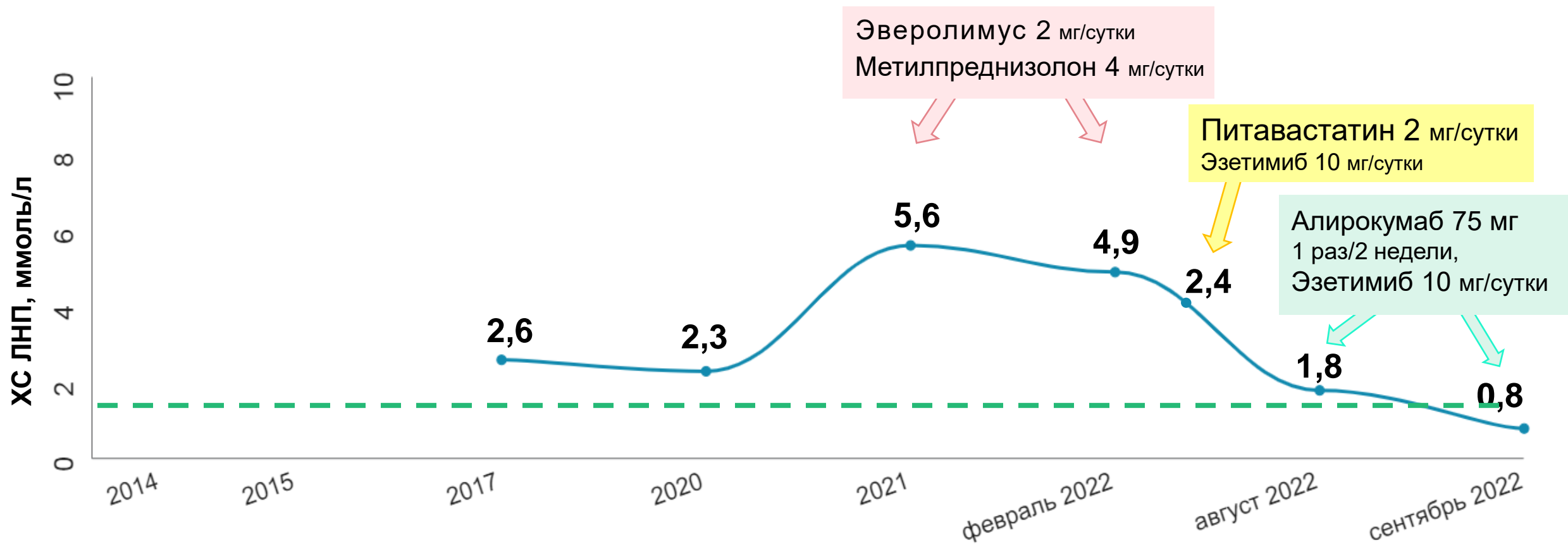
Среднесуточное АД

130/78 мм рт.ст.

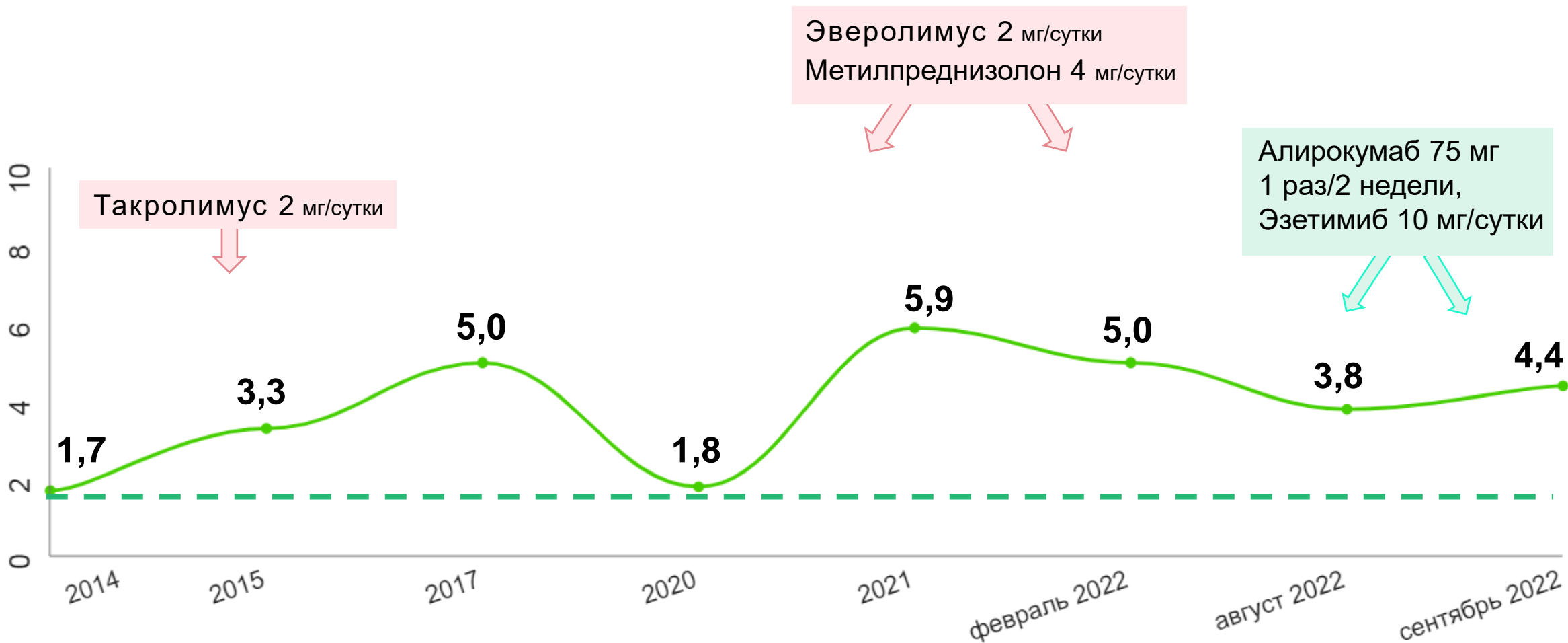
Динамика общего холестерина



Динамика холестерина ЛНП



Динамика триглицеридов

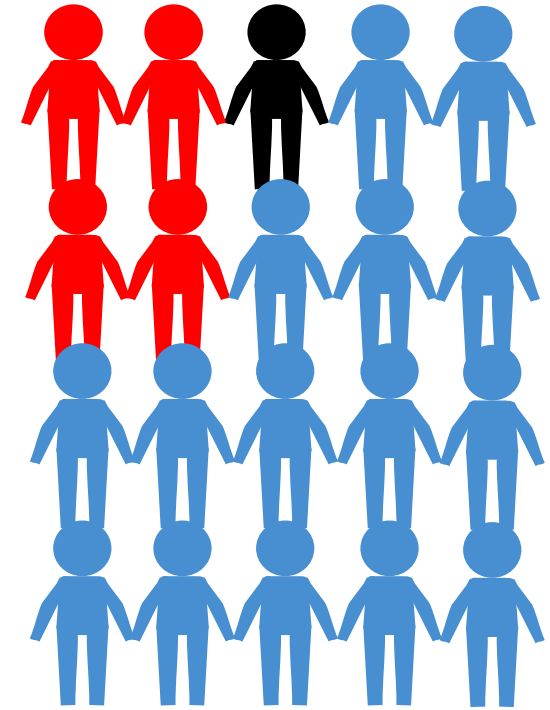


Сердечно-сосудистые заболевания у реципиентов паренхиматозных органов

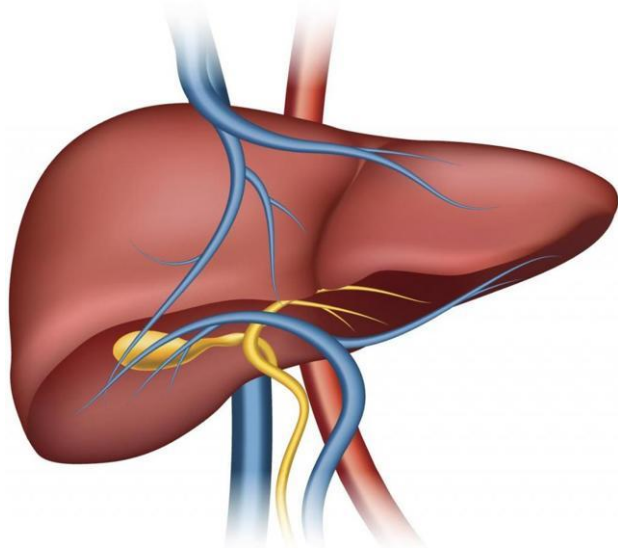
Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности у реципиентов с функционирующим почечным трансплантатом (ПТ): в исследовании ALERT показано, что частота сердечно-сосудистой смертности или нефатального ИМ у таких пациентов составляет примерно 21,5 на 1000

До 25% пациентов с трансплантированными органами не получают оптимальную терапию, направленную на первичную и вторичную профилактику ССЗ. Каждый пятый из них погибнет от СС причин или перенесёт нефатальный ИМ в течение 10 лет, даже при нормальном функционировании трансплантата

Сердечно-сосудистые осложнения



Механизмы дислипидемии на фоне иммунодепрессивной терапии



Метилпреднизолон снижает количество рецепторов ХС ЛНП, увеличивают синтез холестерина, стимулируя ГМГ-КоА-редуктазу

Эверолимус: 1) ↑ печеночное поглощение свободных жирных кислот и стимулирует ферменты участвующие в синтезе триглицеридов; 2) подавляет экспрессию рецепторов ХС ЛНП за счет увеличения активности PCSK9

Такролимус препятствует связыванию ХС ЛНП с их рецепторами в печени



В сосудах **метилпреднизолон** и **такролимус** снижают клиренс липопротеидов за счет ингибирования липопротеиновой липазы

Влияние иммунодепрессантов на уровень липидов и липопротеидов

Увеличение концентрации ХС ЛНП на 2 ммоль/л удваивает риск ССО, сравнимый с увеличением возраста на 23 года!

Ингибиторы-мишени рапамицина у млекопитающих	Сиролимус	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
	Эверолимус	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑



- Иммуносупрессивная терапия, назначенная пациенту М.

Вторичная гипертриглицеридемия



Диета, богатая жирами и углеводами, употребление алкоголя



Ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет (2 типа)

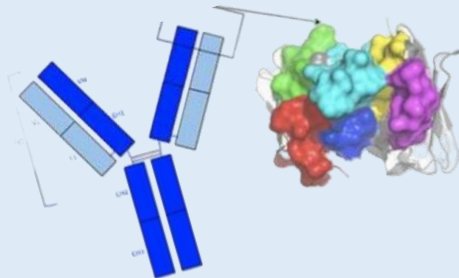


Медикаментозная: ГКС, ингибиторы мишени рапамицина, топические ингибиторы кальциневрина и др.

Гипотиреоз



Парапротеинемия

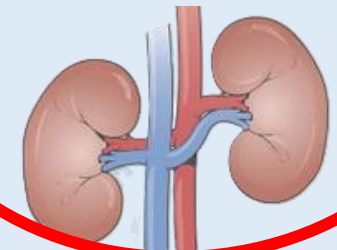


Системная красная волчанка



ХБП

(протеинурия, уремия, гломерулонефрит)







Рекомендации по снижению уровня ХС ЛНП при трансплантации паренхиматозных органов

Рекомендации	Класс	Уровень
Статины являются препаратами первой линии у больных после трансплантации. Начинать следует с низких доз с последующим увеличением дозы, соблюдая осторожность в отношении возможных межлекарственных взаимодействий, особенно у пациентов, получающих циклоспорин	IIa	B
При непереносимости статинов, а также при сохранении дислипидемии на фоне приёма максимальной переносимой дозы статинов в качестве альтернативы или дополнительного препарата может быть назначен эзетимиб	IIb	C

Классификация рисков взаимодействия между гиполипидемическими препаратами и иммунодепрессантами

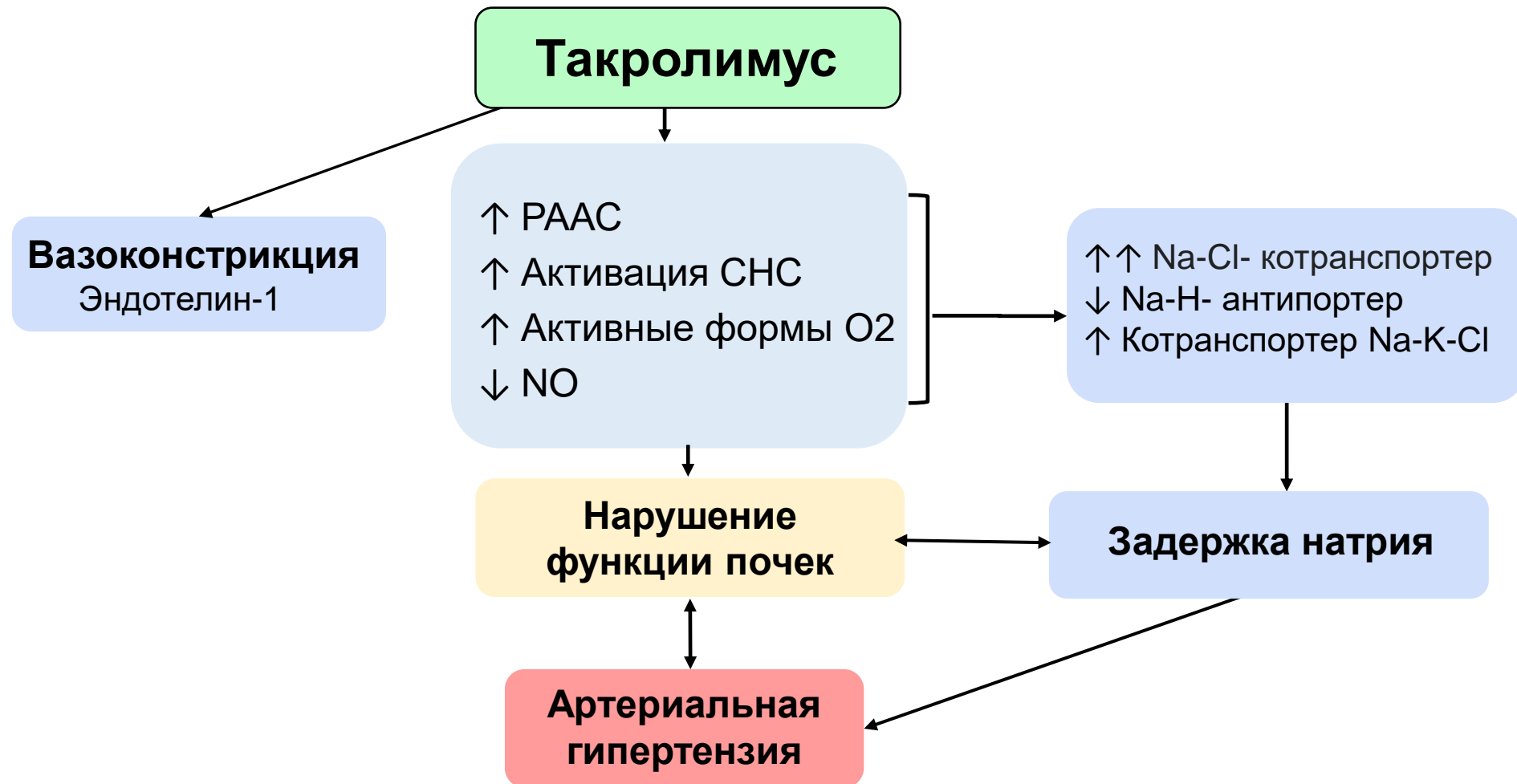
	Такролимус	Эверолимус	Кортикостероиды
Аторва-, розува-, правастатин	Yellow	Yellow	Green
Симва-, лова-, питавастатин	Orange	Orange	Green
Эзетимиб	Green	Green	Green
Фибраты	Orange	Red	Green
n-3 ПНЖК	Yellow	Yellow	Yellow
Ингибиторы PCSK9	Green	Green	Green

-  Неблагоприятная комбинация
-  Использовать с осторожностью — значительное взаимодействие, контроль КФК
-  Безопасная комбинация — незначительное взаимодействие
-  Отсутствие взаимодействия

Факторы риска артериальной гипертензии после трансплантации почки

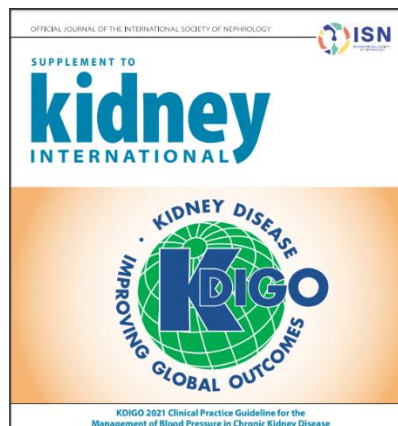
Классические факторы риска	Факторы риска, связанные с ХБП	Факторы риска, специфичные для трансплантации
Возраст	Снижение функции почек	Донорские факторы: Возраст донора, артериальная гипертензия, ожирение, отягощённый семейный анамнез
Мужской пол	Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	
Ожирение	<p style="text-align: center;">Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы</p> <p>По мере снижения функции почек происходит активация РААС, что способствует задержке NaCl и воды за счет действия ангиотензина II на проксимальные канальцы и альдостерона на собирательные трубочки. Кроме того, ангиотензин II оказывает прямое сосудосуживающее действие, непосредственно повышая АД</p>	
Курение		
Обструктивное а		
Резистентность к инсулину/сахарн		
Отягощенный семейный анамнез		
Предтрансплантационная гипертензия		

Механизмы артериальной гипертензии, индуцированной применением ингибиторов кальциеврина



Коррекция артериальной гипертензии у пациентов с трансплантатом почки (CKD G1T–G5T)

Рекомендации	Класс	Уровень
Целевое офисное АД у реципиентов почечного трансплантата <130/80 мм рт.ст.	1	A
В качестве антигипертензивного средства первой линии у взрослых реципиентов трансплантата почки рекомендовано назначать дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (БКК) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)	1	C



Выбор антигипертензивной терапии

БКК снижают

Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов

Хлорталидон столь же

Блокаторы рецепторов ангиотензина

Петлевые диуретики и β -
блокаторы могут

Ингибиторы АПФ

использоваться в

Тиазидные диуретики

АМКР \downarrow протеинурию
и \uparrow СКФ (исходно >30
мл/мин) у пациентов с
нормальным
уровнем калия

ских
ый

Петлевые диуретики

Бета-блокаторы

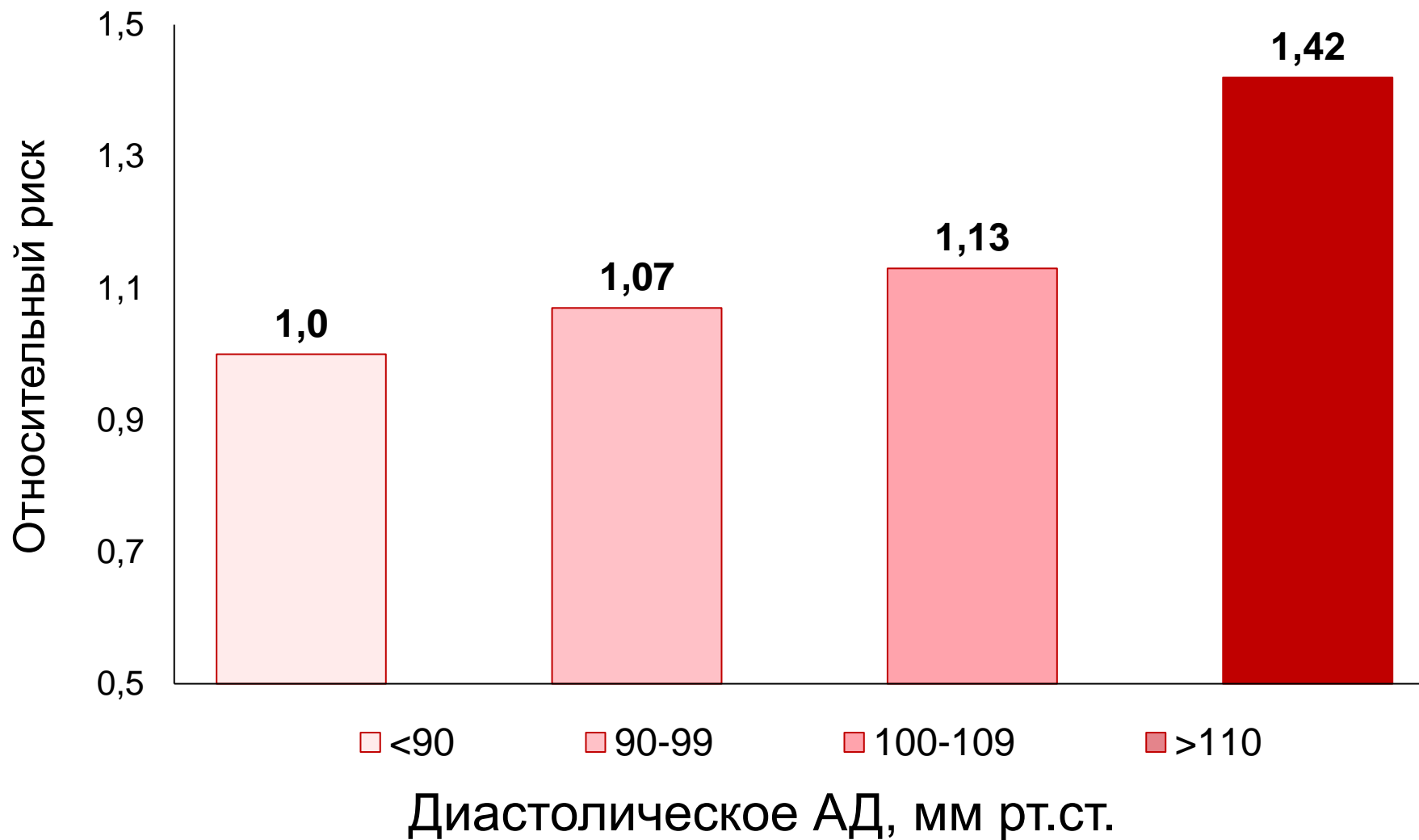
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Ингибируют СYP3A
4, значительно
повышают уровень
такролимуса

Альфа-адреноблокаторы

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов
(верапамил и дилтиазем)

Риск отторжения трансплантата в зависимости от уровня диастолического АД



Вопросы для обсуждения:

1. Развитие вторичной дислипидемии и артериальной гипертензии на фоне приёма иммунодепрессантов и сложности формулировки диагноза
2. В связи с усугубляющимся течением артериальной гипертензии на фоне прогрессирования хронической болезни почечного трансплантата, какой класс препаратов помимо АРА и БКК предпочесть для достижения нормотензии?
3. Безопасность и эффективность ингибиторов PCSK9 для снижения риска прогрессирования атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у реципиентов паренхиматозных органов. Необходимость экспертного соглашения по применению таргетной гиполипидемической терапии у реципиентов паренхиматозных органов

Спасибо за внимание!