

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.127-005.8:612.397.8

Влияние эффективной липидснижающей терапии на прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

В. Э. Олейников, Л. И. Салямова, О. Г. Квасова,
В. А. Шмелева, Ю. А. Томашевская, Н. А. Борисова
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Пензенский государ-
ственный университет», Пенза, Россия

Контактная информация:

Олейников Валентин Элиевич,
ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»,
ул. Красная, д. 40, г. Пенза, Россия,
440026.
Тел.: 8 (8412) 64–31–74.
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Статья поступила в редакцию
13.12.22 и принята к печати 09.02.23.

Резюме

Цель исследования — изучение динамики качества жизни, толерантности к физической нагрузке, параметров центрального и периферического артериального давления, неблагоприятных кардиоваскулярных событий в зависимости от достижения и сохранения целевого уровня (ЦУ) холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне 48-недельной высокодозовой терапии аторвастатином. **Материалы и методы.** Включен 141 пациент с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В течение 48 недель больные получали аторвастатин 40–80 мг/сут. Комплексное обследование проводили на 7–9-е сутки, через 24 и 48 недель. Через 192 недели у обследуемых уточняли конечные точки. **Результаты.** Исследование завершили 125 человек (88,7%). Больных разделили на группы: «Д» (n = 41) — с достигнутым ЦУ ХС ЛПНП через 24 и 48 недель; «ЧД» (n = 35) — частично достигшие ЦУ ХС ЛПНП — на одном из двух визитов; «НД» (n = 49) — не достигших ЦУ ХС ЛПНП. По данным Миннесотского опросника, выросли симптомы хронической сердечной недостаточности в группах «ЧД» (+53,5%; p = 0,009) и «НД» (+75%; p = 0,001). При апланационной тонометрии в группе «ЧД» увеличилось число лиц с повышенным пульсовым давлением в аорте. В группе «НД» диагностирован прирост случаев нормального и повышенного центрального аортального систолического, пульсового давления. Спустя 192 недели частота конечных точек в группах «ЧД» и «НД» составила 38,1 % против 17,1 % в группе «Д» (p = 0,017); отношение шансов 3,0 (95 % доверительный интервал 1,2–7,5). **Заключение.** Результаты исследования продемонстрировали наиболее благоприятный клинический профиль и прогноз у больных, достигавших и поддерживавших на ЦУ ХС ЛПНП на протяжении 48 недель лечения.

Ключевые слова: холестерин липопротеинов низкой плотности, аторвастатин, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, центральное аортальное давление, качество жизни, конечные точки

Для цитирования: Олейников В. Э., Салямова Л. И., Квасова О. Г., Шмелева В. А., Томашевская Ю. А., Борисова Н. А. Влияние эффективной липидснижающей терапии на прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Артериальная гипертензия. 2023;29(3):320–329. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-320-329

The impact of effective lipid-lowering therapy on the prognosis in patients who have suffered ST-segment elevation myocardial infarction

V. E. Oleynikov, L. I. Salyamova, O. G. Kvasova,
V. A. Shmeleva, Yu. A. Tomashevskaya, N. A. Borisova
Penza State University, Penza, Russia

Corresponding author:
Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
40 Krasnaya str., Penza, 440026 Russia.
Phone: 8 (8412) 64–31–74.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Received 13 December 2022;
accepted 9 February 2023.

Abstract

Objective. To study the dynamics of quality of life, exercise tolerance, parameters of central and peripheral blood pressure, adverse cardiovascular events depending on the achievement and maintenance of the target level (TL) of low-density lipoprotein cholesterol (LDL) against the background of 48-week high-dose therapy with atorvastatin. **Design and methods.** In total, 141 patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation were included. Within 48 weeks patients received atorvastatin 40–80 mg/day. A comprehensive examination was performed on days 7–9, after 24 and 48 weeks. After 192 weeks the endpoints were assessed. **Results.** The study was completed by 125 people (88,7%). The patients were divided into groups: “A” (n = 41) — with achieved TL of LDL after 24 and 48 weeks; “PA” (n = 35) — partially achieved TL of LDL — on one of two visits; “NA” (n = 49) — not achieved TL. According to the Minnesota questionnaire, the symptoms of chronic heart failure increased in the groups “PA” (+53,5%; $p = 0,009$) and “NA” (+75%; $p = 0,001$). During applanation tonometry in the “PA” group, the number of people with elevated pulse pressure in the aorta increased. In the “NA” group, an increase in cases of normal and elevated central aortic systolic, pulse pressure was diagnosed. After 192 weeks the frequency of endpoints in the “PA” and “NA” groups was 38,1% vs 17,1% in the “A” group ($p = 0,017$); the odds ratio was 3,0 (95% confidence interval 1,2–7,5). **Conclusions.** Our study demonstrated the most favorable clinical profile and prognosis in patients who achieved and maintained LDL for 48 weeks treatment.

Key words: low-density lipoprotein cholesterol, atorvastatin, ST-segment elevation myocardial infarction, central aortic pressure, quality of life, endpoints

For citation: Oleynikov VE, Salyamova LI, Kvasova OG, Shmeleva VA, Tomashevskaya YuA, Borisova NA. The impact of effective lipid-lowering therapy on the prognosis in patients who have suffered ST-segment elevation myocardial infarction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2023;29(3):320–329. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-3-320-329

Введение

Кардиоваскулярная патология занимает лидирующую позицию среди причин заболеваемости и смертности взрослого населения. Острый инфаркт миокарда (ОИМ), являющийся распространенной формой ишемической болезни сердца (ИБС), все еще характеризуется высокой частотой инвалидизации и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Реализуемые в клинической практике программы вторичной профилактики позволили несколько улучшить прогноз больных с данной патологией. Однако сохраняющаяся высокая распространенность факторов риска и недостаточная эффективность их коррекции, а также стремительная глобализация и урбанизация, старение населения приводят к увеличению числа пациентов с ИБС в большин-

стве стран мира [1]. По данным Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины, экономический ущерб от ОИМ в Российской Федерации в 2016 году составил 213,2 млрд руб., включая 45,9 млрд руб. на прямые затраты и 167,3 млрд руб. на не прямые экономические потери [2].

Ведущим фактором риска и неблагоприятного прогноза у больных ИБС является дислипидемия. По данным исследования ЭССЕ-РФ, лишь около 40 % мужчин и 28 % женщин получают гиполипидемическую терапию в рамках вторичной профилактики инфаркта миокарда. При этом частота достижения целевого уровня (ЦУ) холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне медикаментозной коррекции дислипидемии в группе лиц очень высокого риска не превышает 13 % [3].

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — одна из основных групп препаратов, назначаемых при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [4]. Высокодозовая терапия аторвастатином с первых 24–96 часов от начала заболевания сопровождается улучшением краткосрочного и отдаленного сердечно-сосудистого прогноза [5].

Цель исследования — изучение динамики качества жизни, толерантности к физической нагрузке, параметров центрального и периферического артериального давления, неблагоприятных кардиоваскулярных событий в зависимости от достижения и сохранения ЦУ ХС ЛПНП на фоне 48-недельной высокодозовой терапии аторвастатином.

Материалы и методы

Клиническое исследование с участием 141 пациента с ИМпST проведено как открытое проспективное сравнительное. Комплект документации, включающий протокол испытания, индивидуальную регистрационную карту и информированное согласие, был одобрен Локальным комитетом по этике.

Включали пациентов в возрасте 35–65 лет с ИМпST, верифицированным лабораторными маркерами повреждения миокарда (тропонин I), электрокардиографией, коронароангиографией с гемодинамически значимым поражением только одной венечной артерии.

Критерии исключения: окклюзия ствола левой коронарной артерии > 30 %, других венечных артерий > 50 % по данным коронароангиографии (помимо симптом-связанной артерии); повторный или рецидивирующий ОИМ; сахарный диабет 1-го и 2-го типа, корригируемый инсулином; патология печени, повышение аминотрансфераз, не связанное с острой стадией инфаркта миокарда; хроническая

сердечная недостаточность (ХСН) III–IV функционального класса (ФК), хроническая болезнь почек выше 3б стадии; другие тяжелые сопутствующие заболевания; документально подтвержденная непереносимость ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

В первые 24–96 часов от индексного события пациентам назначали аторвастатин 40–80 мг/сут, которым больные обеспечивались на безвозмездной основе в течение 48 недель.

Пациентам на 7–9-е сутки, через 24 и 48 недель проводили клинико-лабораторное и инструментальное обследование. В дальнейшем пациенты продолжали самостоятельно принимать статины. Через 192 недели у обследуемых уточняли развитие сердечно-сосудистых событий во время телефонного контакта, а также с помощью региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед».

Качество жизни изучали с использованием Сиэтловского (Seattle Angina Questionnaire) и Миннесотского (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) опросников. Толерантность к физической нагрузке оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы, который проводили исходно через 12 недель от ИМпST, повторно — через 48 недель.

Уровень ХС ЛПНП исследовали на аппарате OLYMPUS AU 400 (Olympus Corporation, Япония). Параметры центрального аортального давления изучали методом аппланационной тонометрии на приборе Sphygmocor (AtCor Medical, Австралия). Регистрировали систолическое (СА_{Дао}), диастолическое (ДА_{Дао}), пульсовое (ПА_{Дао}) давление в аорте с последующим анализом повышенных, нормальных и сниженных значений показателей на основе референсных диапазонов в зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности [6].

Приверженность к лечению анализировали с помощью опросника Мориски–Грина.

Результаты исследования анализировали с использованием Statistica 13.0. Параметрические показатели в трех группах сравнивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) критерием Ньюмена–Кейлса, непараметрические — критерием Краскела–Уоллиса в случае межгруппового сравнения и критерием Фридмана при анализе внутригрупповой динамики. Парное сравнение параметрических показателей в группах сравнения проводили критерием Стьюдента, непараметрических — критерием Манна–Уитни; анализ связанных групп — критериями Стьюдента и Вилкоксона соответственно. Данные представляли с указанием 95 % доверительного интервала (ДИ). Качественные характеристики изучали с помощью критерия χ^2 для несвязанных выборок, критерия МакНемара — при

попарном сравнении. При оценке частоты конечных точек использовали метод Каплана–Мейера, рассчитывали отношение шансов (ОШ). Статистически значимым считали значение $p < 0,05$.

Результаты

Исследование закончили 125 больных (88,7%), их данные вошли в итоговый анализ. Средний возраст составил 51,2 (49,6; 52,7) года. Два человека умерли (вследствие разрыва миокарда на 16-е сутки; из-за острой сердечной недостаточности по данным аутопсии через 10 месяцев), три пациента переехали в другие регионы страны, 11 больных прекратили наблюдение в связи с низким комплаенсом.

Динамика ХС ЛПНП

Анализ динамики ХС ЛПНП позволил разделить больных на три группы. В первую группу «Д» с достигнутым ЦУ ХС ЛПНП $< 1,5$ ммоль/л и/или снижением на $\geq 50\%$ от исходных значений через 24 и 48 недель наблюдения вошел 41 человек [7]. В группу «ЧД» — частично достигшие ЦУ ХС ЛПНП — включили 35 больных, у которых диагностировано снижение показателя ниже порогового уровня только на одном из двух визитов. Группу «НД» составили 49 пациентов, не достигших целевых значений атерогенной фракции липопротеинов через 24 и 48 недель. На момент исследования действовали клинические рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена VI пересмотра, которые легли в основу разделения больных. В соответствии со стандартами лечения ОИМ доза аторвастатина не титровалась в течение всего 48-недельного периода. Комбинированная гиполипидемическая терапия

не проводилась в связи с ограниченной доступностью других групп лекарственных средств помимо статинов. Некоторые антропометрические и анамнестические данные, сведения о медикаментозной терапии в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению больных с ИМпСТ [4] представлены в таблице 1.

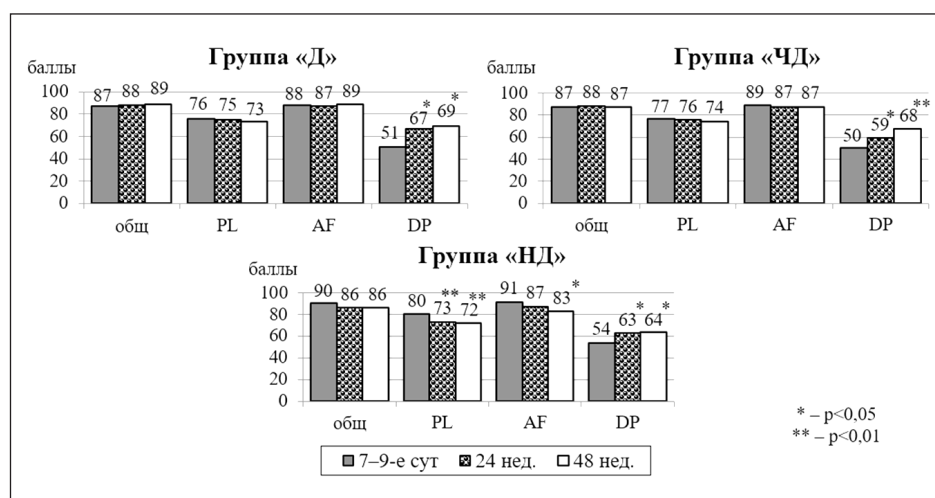
В группе «Д» терапию аторвастатином 40 мг проводили у 15 человек (36,6%) и 80 мг — у 26 больных (63,4%). В группу «ЧД» вошли 19 пациентов (54,3%), получавших аторвастатин 40 мг, и 16 человек (45,7%), принимавших 80 мг; в группу «НД» — 30 (61,2%) и 19 (38,8%) больных соответственно ($p_{Д-НД} = 0,020$).

Исходно уровень ХС ЛПНП оказался максимально высоким в первой группе (4,6 (4,2; 5,1) ммоль/л) по сравнению с двумя другими («ЧД» — 4,0 (3,6; 4,4) ммоль/л, «НД» — 3,6 (3,3; 3,9) ммоль/л; $p_{Д-ЧД, НД} < 0,01$). У больных группы «Д» выявлено наиболее выраженное снижение ХС ЛПНП через 24–48 недель на 63–60,9% по сравнению со значениями на 7–9-е сутки. Умеренный регресс данного лабораторного показателя диагностирован в группе «ЧД»: ХС ЛПНП уменьшился на 47,5 и 45% соответственно. В группе «НД» отмечена наименьшая динамика ХС ЛПНП — на 33,3% к промежуточному визиту и на 27,8% к окончанию наблюдения.

Динамика качества жизни

При изучении качества жизни с помощью Сизтловского опросника в трех группах отмечено улучшение отношения пациентов к своему заболеванию (DP) через 24 и 48 недель (рис. 1). Однако у больных «НД» дополнительно произошло ограничение

Рисунок 1. Динамика показателей Сизтловского опросника в группах сравнения



Примечание: «Д» — достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; PL — ограничение физической активности; AF — частота приступов загрудинной боли; DP — отношение пациентов к заболеванию.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ БОЛЬНЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Показатель		Группа «Д» (n = 41)	Группа «ЧД» (n = 35)	Группа «НД» (n = 49)	р-значение
		1	2	3	
Возраст, годы		51,3 (48,6; 54,1)	51,5 (48,5; 54,5)	50,8 (48,3; 53,3)	нз
Мужчины, n (%)		39 (95,1)	31 (88,6)	42 (85,7)	нз
Женщины, n (%)		2 (4,9)	4 (11,4)	7 (14,3)	нз
ИМТ, кг/м ²		28,1 (26,9; 29,5)	27,2 (26,0; 28,5)	26,8 (25,8; 27,9)	нз
ИБС в анамнезе, n (%)		7 (17,1)	3 (8,6)	11 (22,4)	нз
АГ в анамнезе, n (%)		25 (61)	29 (82,9)	19 (38,8)	p _{1-2,3;2-3} < 0,05
Длительность АГ, годы		6,4 (4,2; 8,6)	6,2 (4,1; 8,2)	7,1 (4,6; 9,7)	нз
Медикаментозное лечение					
Статины (аторвастатин), n (%)	7–9-е сут	41 (100)	35 (100)	49 (100)	нз
	48 нед.	41 (100)	35 (100)	49 (100)	нз
Двойная антиагрегантная терапия, n (%)	7–9-е сут	41 (100)	35 (100)	49 (100)	нз
	48 нед.	40 (97,6)	33 (94,3)	47 (95,9)	нз
Бета-адреноблокаторы, n (%)	7–9-е сут	36 (87,8)	35 (88,5)	45 (91,8)	нз
	48 нед.	35 (85,4)	30 (85,7)	43 (87,8)	нз
ИАПФ/БРА, n (%)	7–9-е сут	36 (87,8)	32 (91,4)	40 (81,6)	нз
	48 нед.	29 (70,7)	28 (80)	37 (75,5)	нз
БКК, n (%)	7–9-е сут	4 (9,7)	1 (3)	5 (10,2)	нз
	48 нед.	2 (4,9)	4 (11,4)	1 (2)	нз

Примечание: «Д» — достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; ИМТ — индекс массы тела; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АГ — артериальная гипертензия; ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; БКК — блокаторы кальциевых каналов; р — различия между группами; нз — незначимые различия. Данные представлены в виде среднего значения и 95 % доверительного интервала.

физической активности (PL) и увеличение частоты ангинозных приступов (AF). Стабильность симптомов стенокардии (AS) и удовлетворенность лечением (TS) у сравниваемых лиц не изменились.

По данным Миннесотского опросника, выявлено ухудшение качества жизни у пациентов «ЧД» к окончанию наблюдения: на 7–9-е сутки — 12,7 (8,5; 16,8) балла, через 24 недели — 16,9 (11,9; 22) балла (p = 0,155), через 48 недель — 19,5 (13,6; 25,4) балла (p = 0,024). В группе «НД» произошло нарастание показателя уже к промежуточному визиту с 11,6 (8,5; 14,7) до 21,2 (16,3; 26,1) балла (p < 0,001), к 48-й неделе — до 20,3 (15; 25,6) балла (p = 0,002). У больных «Д» качество жизни не изменилось: на 7–9-е сутки — 15,1 (10,5; 19,8) балла, через 24 недели — 14,7 (11,4; 18,0) балла (p = 0,877), спустя 48 недель — 17,5 (11,7; 23,2) балла (p = 0,747).

Динамика толерантности к физической нагрузке

В группе пациентов со стабилизацией ХС ЛПНП на ЦУ в течение 48 недель наблюдения произошло улучшение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы. В частности, среднее пройденное расстояние на 12-й неделе после ИМпST составило 454,5 (95 % ДИ 454,4; 514,6) м, увеличившись к окончанию наблюдения на 13,6 % — до 516,4 (95 % ДИ 483,7; 549,2) м (p = 0,009). При этом исходно 0 ФК отмечался в 24,4 % случаев, I ФК — 43,9 %, II ФК — 29,3 %, III ФК — 2,4 %. В дальнейшем диагностировано уменьшение числа больных со II ФК до 4,9 % (p = 0,001) за счет увеличения пациентов с I и 0 ФК ХСН. В группе «ЧД» через 12 недель после индексного события пройденное расстояние оказалось равно 490,0 (95 % ДИ 454,4; 525,6) м, спустя 48 недель — 519,1 (95 % ДИ 486,0; 552,3) м (p = 0,095). При этом исходно 0

ФК выявлен в 20 % случаев, I ФК — 54,3 %, II ФК — 22,8 %, III ФК — 2,9 %. В дальнейшем произошло увеличение числа больных с 0 ФК с 20 до 40 % ($p = 0,028$). У пациентов группы «НД» пройденное расстояние увеличилось с 477,4 (95 % ДИ 450,1; 504,7) м на 12-й неделе до 515,4 (95 % ДИ 489,8; 541,0) м через 48 недель (+8 %; $p = 0,004$). При этом 0 ФК отмечался в 18,4 % случаев, I ФК — 53,1 %, II ФК — 26,5 %, III ФК — 2 %. В дальнейшем ФК ХСН не изменялись на протяжении всего исследования.

Динамика показателей центрального и периферического артериального давления

В группе «Д» при отсутствии значимых изменений офисного систолического артериального давления (САД) в течение всего наблюдения отмечено нарастание диастолического артериального давления (ДАД) к окончанию активного лечения (табл. 2). У пациентов группы «НД» увеличились САД и ДАД как через 24, так и через 48 недель. По

данным аппланационной тонометрии, в трех группах произошло увеличение САДао, у пациентов «Д» и «НД» дополнительно нарастали ДАДао и ПАДао. Детальный анализ параметров центрального аортального давления в группе «ЧД» выявил уменьшение частоты сниженного САДао и увеличение числа лиц с повышенным ПАДао (рис. 2). В группе «НД» диагностирован прирост случаев нормально- и повышенного центрального САД и пульсового артериального давления (ПАД) за счет уменьшения частоты сниженных значений показателей.

Анализ приверженности лечению

Представляет несомненный интерес анализ опросника Мориски–Грина, в соответствии с которым регистрировали приверженных, недостаточно приверженных и не приверженных лечению лиц [8]. В группе «Д» комплаенс к проводимой фармакотерапии не изменился на протяжении 48 недель. В то же время в группе «ЧД» увеличилось

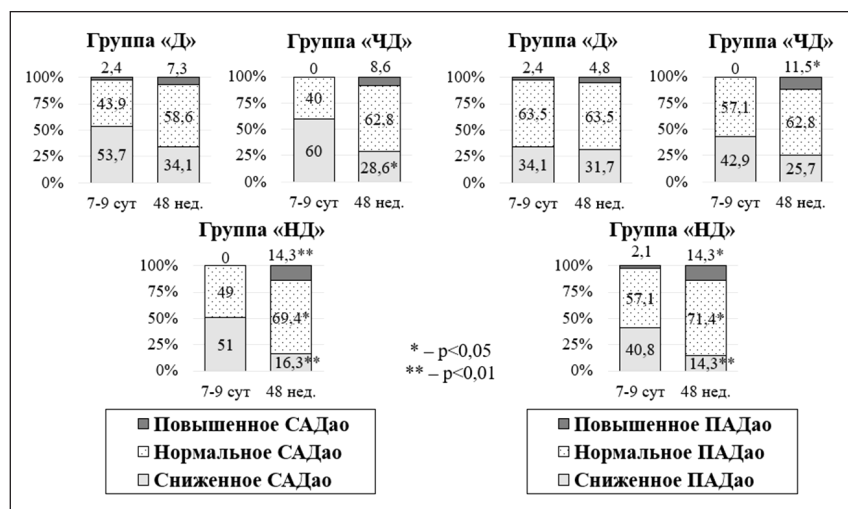
Таблица 2

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

Показа- тель	Группа	7–9-е сутки	24 недели	48 недель	P ₁₋₂	P ₁₋₃
		1	2	3		
Офисное АД						
САД, мм рт. ст.	«Д»	116,5 (113,4; 119,6)	119,8 (115,8; 123,8)	121,3 (116,5; 126,2)	0,180	0,135
	«ЧД»	115,7 (112,1; 119,3)	119,0 (114,6; 123,3)	119,4 (116,5; 122,4)	0,204	0,261
	«НД»	114,9 (111,4; 118,4)	122,1 (118,3; 125,9)	122,3 (119,1; 125,6)	0,001	0,002
ДАД, мм рт. ст.	«Д»	75 (73; 77)	77,4 (74,5; 80,2)	79,2 (76; 82)	0,199	0,037
	«ЧД»	73,4 (70,9; 75,9)	75,7 (72,9; 78,4)	76,1 (73,7; 78,5)	0,189	0,103
	«НД»	73,8 (71,1; 76,5)	78,7 (75,9; 81,5)	79,6 (76,7; 82,5)	0,002	0,001
Параметры центрального аортального давления						
САДао, мм рт. ст.	«Д»	100,7 (97,5; 104)	108 (104,5; 111,5)	110,4 (105,3; 115,5)	0,003	0,0002
	«ЧД»	100,9 (97,1; 104,8)	107,7 (103; 112,4)	107,8 (103,6; 112)	0,018	0,042
	«НД»	100,9 (98; 103,7)	109,7 (105,5; 113,8)	112,3 (108,9; 115,8)	< 0,001	< 0,001
ДАДао, мм рт. ст.	«Д»	71,2 (68,7; 73,7)	75,4 (72; 78,8)	77,4 (74,9; 79,9)	0,045	0,003
	«ЧД»	73,2 (69,5; 77)	75,8 (71,9; 79,7)	75,8 (72,3; 79,4)	0,306	0,089
	«НД»	72,4 (69,8; 75)	75,5 (72,5; 78,5)	78 (76; 80,1)	0,032	0,001
ПАДао, мм рт. ст.	«Д»	29,2 (26,6; 31,8)	32,6 (30,4; 34,8)	33 (29,3; 36,7)	0,034	0,027
	«ЧД»	28,6 (26; 31,2)	31,9 (28,9; 34,9)	32 (29,3; 34,6)	0,063	0,140
	«НД»	28,5 (26,5; 30,6)	33,8 (31,5; 36,1)	34,4 (31,9; 36,9)	0,001	0,001

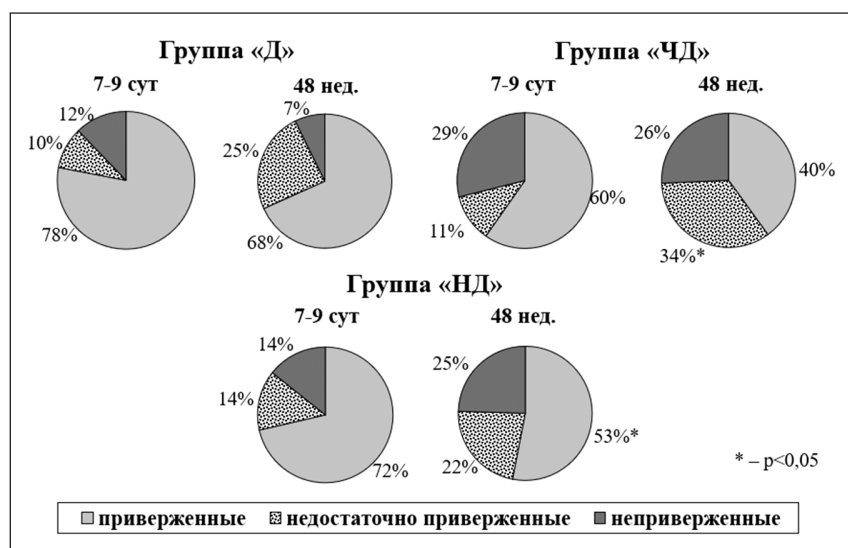
Примечание: «Д» — достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; САДао — систолическое артериальное давление в аорте; ДАДао — диастолическое артериальное давление в аорте; ПАДао — пульсовое артериальное давление в аорте; p — различия между группами. Данные представлены в виде среднего значения и 95 % доверительного интервала.

Рисунок 2. Детальный анализ центрального систолического и пульсового давления в группах сравнения



Примечание: «Д» — достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; САД — систолическое артериальное давление в аорте; ПАД — пульсовое артериальное давление в аорте.

Рисунок 3. Динамика приверженности к лечению в группах сравнения



Примечание: «Д» — достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достигшие целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

количество недостаточно приверженных больных, в группе «НД» уменьшилось число комплаентных пациентов (рис. 3).

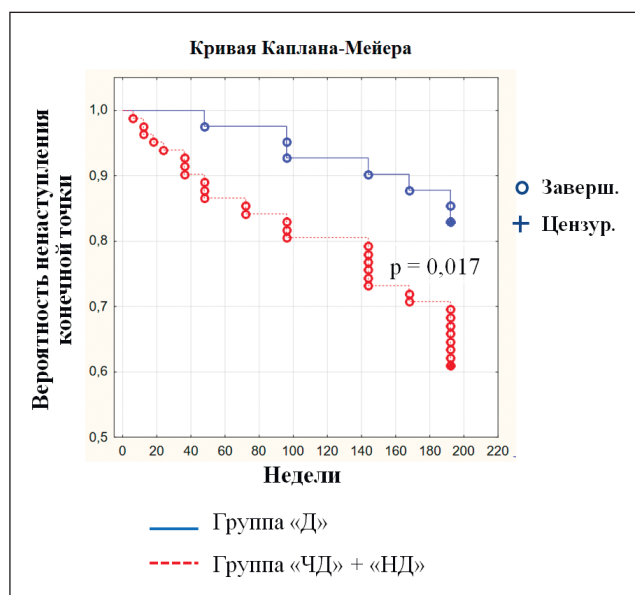
Анализ конечных точек

Спустя 192 недели у больных были проанализированы следующие конечные точки: повторный ОИМ, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу новой атеросклеротической бляшки в венечной артерии или рестеноза; коронарное шунтирование, госпитализация по поводу нестабильной

стенокардии, острое нарушение мозгового кровообращения. В группе «Д» сердечно-сосудистые события диагностированы в 7 случаях (17,1%). Коронарное шунтирование проведено одному человеку, ЧКВ — шести больным. В группе «ЧД» конечные точки развились в 37,1% ($n = 13$; $p_{Д-ЧД} = 0,048$). В частности, один пациент был госпитализирован по поводу ОИМ, три человека — в связи с нестабильной стенокардией. ЧКВ проведено 8 больным, коронарное шунтирование — одному

человеку. В группе «НД» неблагоприятные исходы отмечены у 19 пациентов (38,8 %) ($p_{\text{Д-НД}} = 0,024$). В трех случаях развился повторный ОИМ, еще у одного человека — нестабильная стенокардия. Коронарное шунтирование проведено двум, ЧКВ — 12 пациентам. Один человек был госпитализирован с острым нарушением мозгового кровообращения. В группе «НД» ОШ развития неблагоприятного исхода по сравнению с «Д» составило 3,1 (95 % ДИ 1,1–8,3). Суммарная частота конечных точек у пациентов с частично достигнутым и недостижимым ЦУ ХС ЛПНП оказалась равна 38,1 % случаев ($n = 32$) против 17,1 % среди больных с достигнутым ЦУ ХС ЛПНП в течение 48 недель ($p = 0,017$); ОШ 3,0 (95 % ДИ 1,2–7,5) (рис. 4).

Рисунок 4. Частота конечных точек в группе «Д» против «ЧД» и «НД»



Примечание: «Д» — достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «ЧД» — частично достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности; «НД» — не достижение целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности.

Обсуждение

Стратегия комплексной медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики направлена на улучшение прогноза больных с ИМпСТ. Назначение гиполипидемических средств является неотъемлемым компонентом лечения указанной когорты пациентов. Однако после острого коронарного события сохраняется высокий риск повторных сердечно-сосудистых катастроф. В немалой степени это обусловлено недостаточной мотивированностью врачей к формированию у больных высокой приверженности к статинам [9]. Поэтому представляет несомненный интерес поиск новых аргументов

в пользу своевременного назначения и систематической фармакотерапии в реальной клинической практике. Поскольку по этическим соображениям не представляется возможным проведение плацебо-контролируемого исследования, при оценке эффективности аторвастатина мы ориентировались на достижение и поддержание ЦУ ХС ЛПНП.

Качество жизни является одним из основных критериев состояния здоровья, характеризующих влияние заболевания на пациента и определяющих прогноз, что должно использоваться при оценке эффективности фармакотерапии. В настоящем исследовании только стабилизация атерогенной фракции липопротеинов на уровне целевых значений сопровождалась отсутствием неблагоприятной динамики качества жизни по данным Миннесотского опросника. По результатам анализа Сизтловского опросника, в группе «НД» пациенты отметили ограничение физической активности и увеличение частоты ангинозных приступов, что является плохим прогностическим признаком.

Развитие ОИМ сопровождается падением контрактильности миокарда и, как следствие, сердечного выброса и артериального давления (АД). Последующая активация нейроэндокринных систем приводит к выбросу вазопрессорных субстанций, способствующих изменению уровня САД и ДАД [10]. Большое значение при лечении пациентов с острыми коронарными синдромами имеет поддержание АД на оптимальном уровне. Как низкие, так и высокие его значения связаны с развитием нежелательных явлений, независимо от других традиционных факторов риска [11, 12]. У пациентов с ОИМ повышенное АД увеличивает потребность перинфарктной зоны в кислороде, что провоцирует повреждение кардиомиоцитов. С другой стороны, в условиях низкого АД, особенно диастолического, ухудшается коронарная перфузия [12]. По данным корейского общенационального регистра KAMIR-Korean-NIH, у больных ОИМ выявлена тесная связь между уровнем ПАД при выписке и клиническими исходами [13]. Таким образом, поддержание АД на оптимальном уровне у больных в острую и последующие стадии ИМпСТ имеет ключевое значение для улучшения долгосрочного прогноза. Центральное аортальное давление является более важным предиктором кардиоваскулярных катастроф по сравнению с давлением в плечевой артерии. В исследовании I. Gul и соавторов (2018) уровень ПАД, измеренного внутриаортально, оказался тесно связан со смертностью и сердечными событиями в течение года после ИМпСТ передней стенки левого желудочка [10].

В настоящем исследовании восстановление уровня периферического и центрального АД, а также

отсутствие неблагоприятной динамики профиля САДао и ПАДао у пациентов с достигнутым целевым ХС ЛПНП можно отчасти объяснить влиянием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на синтез различных вазоактивных веществ. В частности, статины увеличивают образование и период полувыведения оксида азота, в том числе за счет блокирования активных форм кислорода, уменьшают образование тромбосана А2 и эндотелина-1 [14]. Аторвастатин ингибирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему за счет опосредованного уменьшения синтеза ренина, ангиотензина II (АТ-II) и альдостерона, снижения экспрессии АТ-II рецепторов 1-го типа, торможения АТ-II-зависимой внутриклеточной передачи сигналов [14, 15]. В свою очередь, выявленное в нашем исследовании увеличение числа пациентов с высоким САДао и ПАДао в группе «НД», вероятно, связано с недостаточно выраженным действием аторвастатина на синтез вазопрессоров.

Данные анкеты Мориски–Грина подтверждают взаимосвязь между комплаенсом и эффективностью фармакотерапии. В группе «Д» на протяжении 48 недель приверженность не изменилась, в то время как в группах «ЧД» и «НД» — ухудшилась. В исследовании К. Khalaf и соавторов (2021) низкий комплаенс к лечению статинами в течение 1-го года после ОИМ был связан с риском смерти на втором году наблюдения [16]. В настоящей работе вероятность неблагоприятного исхода в отдаленном периоде оказалась в 3 раза выше в группах «ЧД» и «НД» по сравнению с группой «Д». По данным J. Schubert и соавторов (2021), выраженное снижение ХС ЛПНП на фоне интенсивной терапии статинами после ОИМ ассоциировано с уменьшением риска смерти от всех причин, сердечно-сосудистой смерти, мозгового или ишемического инсульта, госпитализации по поводу ХСН, реваскуляризации коронарных артерий [17].

Выводы

Результаты настоящего исследования продемонстрировали наиболее благоприятный клинический профиль и прогноз у больных, достигавших и поддерживавших на ЦУ ХС ЛПНП на протяжении 48 недель лечения. Поэтому в практической кардиологии вторичная профилактика должна быть ориентирована на строгий мониторинг этого лабораторного показателя с целью адекватной коррекции ХС ЛПНП с использованием постоянно совершенствующегося арсенала липидснижающих средств.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Sanchis-Gomar F, Perez-Quijis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016;4(13):256. doi:10.21037/atm.2016.06.33
2. Концевая А. В., Драпкина О. М., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Суворова Е. И., Худяков М. Б. Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2018;14(2):156–166. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166 [Kontsevaya AV, Drapkina OM, Balanova YA, Imaeva AE, Suvorova EI, Khudyakov MB. Economic burden of cardiovascular diseases in the Russian Federation in 2016. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(2):156–166. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166. In Russian].
3. Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А., Евстифеева С. Е., Ротарь О. П., Жернакова Ю. В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(4):29–37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37 [Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Rotar OP, Zhernakova YuV et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(4):29–37. doi:10.15829/1728-8800-2016-4-29-37. In Russian].
4. Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103 [Russian Society of Cardiology (RSC). Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. *Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103. In Russian].
5. Jeong HS, Hong SJ. Benefit of early statin therapy in acute myocardial infarction in Korea. *Korean Circ J.* 2019;49(5):434–436. doi:10.4070/kcj.2019.0045
6. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc.* 2010;85(5):460–472. doi:10.4065/mcp.2009.0336
7. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3(28):5–22 [Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. *Russian recommendations VI revision. Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2017;3(28):5–22. In Russian].
8. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П. Шкала Мориски–Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):63–65 [Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2016;12(1):63–65. In Russian].
9. Барбараш О. Л., Кашталап В. В. Контроль липидов у пациентов после перенесенного инфаркта миокарда — эффективный инструмент управления сердечно-сосудистым риском. Атеротромбоз. 2017;1:94–104. doi:10.21518/2307-1109-2017-1-94-104 [Barbarash OL, Kashtalap VV. Lipid control in patients after myocardial infarction — an effective tool for managing cardiovascular risks. *Atherothrombosis.* 2017;1:94–104. doi:10.21518/2307-1109-2017-1-94-104. In Russian].

10. Gul I, Cerit L, Senturk B, Alkan MB, Kemal H, Cerit Z et al. The importance of intra-aortic pulse pressure after anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2018;33(6):579–587. doi:10.21470/1678-9741-2018-0106

11. Tang Y, Liu S, Shi Y, He T, Sun X, Wu M et al. Association of blood pressure in the first-week of hospitalization and long-term mortality in patients with acute left ventricular myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2022;349:18–26. doi:10.1016/j.ijcard.2021.11.045

12. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C et al. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet.* 2016;388(10056):2142–2152. doi:10.1016/S0140-6736(16)31326-5

13. Park HW, Kang MG, Kim K, Koh J-S, Park JR, Hwang S-J et al. Association between pulse pressure at discharge and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction: From the KAMIR-Korean-NIH registry. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(6):774–785. doi:10.1111/jch.13534

14. Kiaie N, Gorabi AM, Reiner Ž, Jamialahmadi T, Ruscica M, Sahebkar A. Effects of statins on renin-angiotensin system. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021;8(7):80. doi:10.3390/jcdd8070080

15. Drapala A, Sikora M, Ufnal M. Statins, the renin-angiotensin-aldosterone system and hypertension — a tale of another beneficial effect of statins. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014;15(3):250–258. doi:10.1177/1470320314531058

16. Khalaf K, Johnell K, Austin PC, Tyden P, Midlöv P, Perez-Vicente R et al. Low adherence to statin treatment during the 1st year after an acute myocardial infarction is associated with increased 2nd-year mortality risk — an inverse probability of treatment weighted study on 54 872 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(2):141–147. doi:10.1093/ehjcvp/pvaa010

17. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42(3):243–252. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1011

Информация об авторах

Олейников Валентин Элиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0002-7463-9259, e-mail: v.oleynikof@gmail.com;

Салымова Людмила Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0001-7130-0316, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Квасова Ольга Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0001-7008-6995, e-mail: olhakvasova@yandex.ru;

Шмелева Виталина Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0002-7988-6750, e-mail: nikitosis123456@mail.ru;

Томашевская Юлия Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0003-3374-9205, e-mail: t.julia74@mail.ru;

Борисова Наталья Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры «Терапия» ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», ORCID: 0000-0001-8218-9457, e-mail: borisovi2000@yandex.ru.

Author information

Valentin E. Oleynikov, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0002-7463-9259, e-mail: v.oleynikof@gmail.com;

Lyudmila I. Salyamova, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0001-7130-0316, e-mail: l.salyamova@yandex.ru;

Olga G. Kvasova, MD, PhD, Senior Lecturer, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0001-7008-6995, e-mail: olhakvasova@yandex.ru;

Vitalina A. Shmeleva, 6th year Student, Faculty of Medicine, Penza State University, ORCID: 0000-0002-7988-6750, e-mail: nikitosis123456@mail.ru;

Yulia A. Tomashevskaya, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0003-3374-9205, e-mail: t.julia74@mail.ru;

Natalia A. Borisova, MD, PhD, Associate Professor, Therapy Department, Penza State University, ORCID: 0000-0001-8218-9457, e-mail: borisovi2000@yandex.ru.