

УДК 616.127-005.8-085.272-036

ЦЕЛУЙКО В.И., СТРОКОВА С.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## ВЫСОКИЙ ОСТАТОЧНЫЙ РИСК КАК ФАКТОР, ВЛИЯЮЩИЙ НА ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

*Резюме.* Проведено исследование влияния высокого остаточного риска на прогноз больных, перенесших острый инфаркт миокарда. Представлен сравнительный анализ эффективности двух стратегий коррекции высокого остаточного риска.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, высокий остаточный риск, прогноз.

Несмотря на то что уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) является главным показателем, на который следует обращать внимание при определении тактики и контроля лечения у пациентов с ишемической болезнью сердца, около половины всех сердечных приступов возникает у людей с нормальным уровнем ХС ЛПНП [5, 7]. Поэтому в последние годы ученые обратили внимание на другие показатели липидного обмена, которые помогут выявить людей с повышенным риском. Установлено, что сохраняющийся высокий риск связан с нарушениями уровня других классов липопротеидов и апобелков. Авторами рекомендаций был предложен термин «остаточный риск» — отсутствие полной коррекции показателей липидного обмена. В качестве количественного критерия оценки остаточного риска был предложен холестерин нелипопротеидов высокой плотности (ХС не-ЛПВП), уровень которого зависит от содержания как холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), так и триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [8]. Результаты исследования показали, что ХС не-ЛПВП является лучшим предиктором кардиоваскулярного риска, чем ХС ЛПНП, особенно у лиц с повышенным уровнем триглицеридов [6]. Важное прогностическое значение ХС не-ЛПВП было убедительно подтверждено в исследованиях, посвященных как первичной, так и вторичной профилактике. Доказана связь уровня ХС не-ЛПВП с повторными случаями стенокардии и нефатального инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов с мультисосудистым поражением [3].

В исследовании IDEAL повышенный уровень ХС не-ЛПВП имел наибольшую прогностическую значимость в отношении неблагоприятного прогноза у пациентов после острого коронарного синдрома, которые принимали липидснижающую терапию.

Метаанализ данных 68 исследований показал, что ХС не-ЛПВП является наилучшим предиктором возникновения кардиоваскулярных событий среди всех показателей липидного обмена. Поэтому ХС не-ЛПВП был добавлен в качестве вторичной цели лечения у пациентов с повышенным уровнем триглицеридов ( $> 2,3$  ммоль/л) [2].

В 2012 году в журнале Американской медицинской ассоциации опубликованы результаты метаанализа 8 рандомизированных контролируемых исследований статинов, проведенных в период с 1994 по 2008 г. и включавших более 62 тысяч пациентов. Авторы пришли к выводу о том, что среди пациентов, которые принимали статины, уровни показателей ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В до лечения ассоциировались с риском возникновения больших кардиоваскулярных событий, однако связь с ХС не-ЛПВП была сильнее, чем с ХС ЛПНП и аполипопротеином В [3].

Для оценки сердечно-сосудистого риска ХС не-ЛПВП  $< 4$  ммоль/л (150 мг/дл) следует рассматривать как целевой уровень терапии [1].

Авторы рекомендаций по ведению больных с дислипидемиями предусматривают два варианта коррекции остаточного риска: повышение дозы статинов или добавление липидснижающего препарата другой группы. Однако добавление к оптимальной медикаментозной терапии еще одного препарата может обусловить низкую приверженность больных к лечению [4].

Результаты исследования ACCORD демонстрируют подтверждение гипотезы о том, что повышение уровня ХС ЛПВП и снижение уровня ТГ в большей степени способствуют уменьшению кардиоваскулярного риска у пациентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом, чем снижение уровня ХС ЛПНП. Кроме того, доказано не только положительное влияние комбинированной терапии на липидный обмен, но и улучшение прогноза в подгруппе больных с высоким остаточным риском [4].

## Материалы и методы

В исследование были включены 52 больных, перенесших острый инфаркт миокарда, у которых на фоне статинотерапии не были достигнуты целевые уровни липидов в плазме крови. Среди них было 42 мужчины и 10 женщин (80,77 и 19,23 % соответственно). Средний возраст больных составил  $54,21 \pm 6,44$  года. ИМ с зубцом Q перенесли 44 (84,6 %) больных, без зубца Q — 8 (15,3 %). 36 (69,2 %) пациентов страдали артериальной гипертензией, 12 (23,07 %) — сахарным диабетом (СД) II типа. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе перенес 1 человек. Все больные проходили стационарное лечение в ГКБ № 8 г. Харькова. Диагноз ИМ устанавливался при наличии не менее двух критериев, утвержденных документом объединенного комитета ESC и АНА/ACC по пересмотру определения инфаркта миокарда от 2007 г.

С целью оценки клинического состояния больных проводился подсчет количества приступов стенокардии в неделю. Функциональный класс (ФК) стенокардии определяли согласно критериям, предложенным Канадской ассоциацией кардиологов. У 2 пациентов симптомы стенокардии отсутствовали. Стенокардия I–II ФК наблюдалась у 15 (28,8 %) пациентов, III–IV ФК — у 35 (67,3 %).

У всех больных определяли основные показатели липидного обмена (общий холестерин (ОХС), триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности). Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности рассчитывали по формуле Friedewald:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/2,22)$ , содержание холестерина нелипопротеидов высокой плотности — по формуле:  $\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}$ .

Обработку результатов выполняли с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднего  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm m$ ), для сравнения средних двух выборок использовали критерий Стьюдента. Также был использован непараметрический метод статистики для независимых групп — критерий Вальда — Вольфовица. Различия считали статистически значимыми при величине  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Для определения особенностей клинической характеристики пациенты, у которых на фоне лечения стандартными дозами статинов сохранялись нарушения липидного обмена, т.е. высокий остаточный риск, были разделены на две группы: I группа — больные, достигшие целевого уровня ХС не-ЛПВП, II — пациенты с повышенным уровнем ХС не-ЛПВП (более 4 ммоль/л). По данным нашего исследования, на стадии включения высокий остаточный (резидуальный) риск встречался у 70 % больных, которые в качестве гиполипидемической терапии принимали только статины (табл. 1).

Анализ клинической характеристики групп больных с остаточным риском достоверно показал,

что у пациентов с высоким остаточным риском отмечалось более тяжелое течение заболевания. Высокий остаточный риск достоверно чаще наблюдался у женщин и у больных СД. Также он ассоциировался с объемом поражения миокарда и наличием гипертрофии левого желудочка.

Для определения оптимального метода коррекции дислипидемии пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 25 человек с уровнем триглицеридов выше 1,7 ммоль/л, но ниже 2,3 ммоль/л. Вторую группу составили 25 человек, у которых уровень триглицеридов был выше 2,3 ммоль/л. Больные были разделены именно так, потому что для коррекции высокого остаточного риска мы предусматривали 2 способа: первый — назначение высоких доз статинов, второй — комбинирование статинов с другими гиполипидемическими препаратами, в частности фенофибратом. Поскольку, согласно современным рекомендациям по ведению больных с дислипидемиями, фибраты, а именно фенофибрат, следует назначать при уровне триглицеридов выше 2,3 ммоль/л, то именно II группе больных была назначена комбинированная терапия. Для коррекции остаточного риска I группе больных назначали максимально переносимые дозы статинов (аторвастатин 80 мг). II группе была рекомендована комбинированная терапия в виде аторвастатина 10–20 мг и фенофибрата 250 мг (табл. 2).

Результаты наблюдения свидетельствуют, что ни один из подходов не обеспечивает полной коррекции дислипидемии. При этом достижение целевого уровня ОХС и ТГ чаще наблюдалось при применении монотерапии аторвастатином, а не при комбинированной терапии, что, возможно, связано с более выраженными исходными нарушениями.

При агрессивной статинотерапии наблюдали достоверное улучшение показателей липидного обмена. При комбинированной терапии достоверное улучшение отмечалось только по двум показателям: ТГ и ХС ЛПОНП. Объяснением этого может послужить то, что состояние больных, принимающих комбинированную терапию, изначально было тяжелее (исходный уровень ТГ был выше 2,3 ммоль/л у всех больных в этой группе (табл. 2)).

Изучение влияния коррекции высокого остаточного риска на конечные точки показало, что достижение целевого уровня ХС не-ЛПВП ниже 4 ммоль/л положительно влияет на течение заболевания у больных, перенесших острый ИМ. Были отмечены достоверные отличия между пациентами, достигшими и не достигшими целевого уровня ХС не-ЛПВП ниже 4 ммоль/л, в потребности в госпитализации по поводу стабильной стенокардии (СС) и/или сердечной недостаточности (СН) (табл. 3).

Несмотря на небольшую выборку и непродолжительное наблюдение, мы получили достоверные различия в некоторых конечных точках у больных, достигших и не достигших целевого уровня ХС не-ЛПВП.

У лиц с высоким остаточным риском жесткий контроль липидного обмена с целью нормализации всех значимых показателей обеспечивает уменьшение частоты осложнений и необходимости в повторной госпитализации.

## Выводы

1. Показано, что неполная коррекция дислипидемии — высокий остаточный риск, сопровождается более тяжелым течением как инфаркта миокарда, так и послеинфарктного периода, чаще

**Таблица 1. Клиническая характеристика больных по группам, n (%)**

Показатель	ХС не-ЛПВП > 4 ммоль/л	ХС не-ЛПВП < 4 ммоль/л	P
Всего — 52	36 (69,23)	16 (30,77)	
Муж. — 42 (80,77)	28 (77,7)	14 (87,5)	0,04*
Жен. — 10 (19,23)	8 (22,2)	2 (12,5)	0,001*
СД — 12 (23,07)	10 (27,7)	2 (12,5)	0,01*
ИМ с зубцом Q — 44 (84,6)	31 (86,1)	13 (81,25)	0,01*
ИМ без зубца Q — 8 (15,3)	5 (13,8)	3 (18,75)	0,09
ГЛЖ — 36 (69,2)	28 (77,7)	8 (50)	0,001*
ЧСС ↑ 60 — 36 (69,2)	29 (80,5)	7 (43,75)	0,001*
АД ↑ 140/90 — 36 (69,2)	28 (77,7)	8 (50)	0,001*
ОХС ↑ 4,5 — 42 (80,7)	36 (100)	6 (37,5)	0,002*
ЛПВП ↓ 1 — 40 (76,9)	30 (83,3)	10 (62,5)	0,002*
КА ↑ 3,5 — 43 (82,6)	36 (100)	7 (43,75)	0,001*
ТГ ↑ 2,3 — 25 (48,07)	18 (50)	7 (43,75)	0,001*
ЛПОНП ↑ 0,75 — 43 (82,6)	30 (83,3)	13 (81,25)	0,01*
ЛПНП ↑ 2,5 — 42 (80,76)	36 (100)	6 (37,5)	0,002*
Стенокардия I–II ФК — 15 (28,8)	11 (30,5)	4 (25)	0,03*
Стенокардия III–IV ФК — 35 (67,3)	25 (69,4)	10 (62,5)	0,002*

**Примечания:** \* —  $p < 0,05$ ; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КА — коэффициент атерогенности; ЧСС — частота сердечных сокращений.

**Таблица 2. Динамика средних значений показателей липидного обмена у больных**

Показатель, ммоль/л	Статинотерапия				Комбинированная гиполипидемическая терапия			
	Начало наблюдения	Окончание наблюдения	Коррекция	P	Начало наблюдения	Окончание наблюдения	Коррекция	P
ОХС	5,30 ± 0,94	4,30 ± 0,72	1 — 18,8 %	0,01*	5,90 ± 1,17	4,80 ± 0,89	1,1 — 18,6 %	0,09
ЛПВП	0,99 ± 0,22	1,04 ± 0,14	0,05 — 4,8 %	0,16	0,94 ± 0,13	1,04 ± 0,26	0,1 — 9,6 %	0,5
КА	4,40 ± 1,24	3,24 ± 0,74	1,16 — 26,3 %	0,01*	5,30 ± 1,32	4,04 ± 1,68	1,26 — 23,7 %	0,09
ТГ	1,90 ± 0,25	1,25 ± 0,47	0,65 — 34,2 %	0,01*	3,09 ± 0,95	1,90 ± 0,92	1,19 — 38,5 %	0,05*
ЛПОНП	0,83 ± 0,16	0,56 ± 0,21	0,27 — 32,5 %	0,01*	1,26 ± 0,27	0,80 ± 0,42	0,46 — 36,5 %	0,05*
ЛПНП	3,54 ± 1,00	2,73 ± 0,73	0,81 — 22,8 %	0,05*	3,50 ± 1,02	2,90 ± 0,72	0,6 — 17,1 %	0,3
Не-ЛПВП	4,30 ± 0,94	3,32 ± 0,68	1,18 — 26,2 %	0,01*	4,90 ± 1,12	3,80 ± 0,94	1,1 — 22,4 %	0,2

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 3. Влияние коррекции липидного обмена на прогноз, n (%)**

Конечные точки	Достигли уровня ХС не-ЛПВП < 4 ммоль/л, n = 37 (74 %)	Не достигли уровня ХС не-ЛПВП < 4 ммоль/л, n = 13 (26 %)	P
Нестабильная стенокардия и/или повторный ИМ	0	1 (7,8)	> 0,05
Госпитализация по поводу СС и/или СН	6 (16,2)	7 (53,8)	0,02*
ОНМК	0	1 (7,8)	> 0,05
Сердечно-сосудистая смерть	1 (2,7)	1 (7,7)	> 0,05
Суммарная конечная точка	6 (16,2)	9 (69,2)	0,03*

встречается у лиц с СД, у женщин и ассоциирована с наличием гипертрофии левого желудочка.

2. Результаты сравнительной оценки двух стратегий коррекции высокого остаточного риска (максимальная доза статина или комбинация статина и фенофибрат) свидетельствуют о более высокой эффективности приема аторвастатина в дозе 80 мг (уровень ХС не-ЛПВП ниже 4 ммоль/л достигнут в 76 % случаев против 64 % в группе комбинированной терапии).

3. Доказано, что коррекция высокого остаточного риска способствует снижению количества осложнений в течение 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда.

## Список литературы

1. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України / [О.І. Міщенко, М.І. Лутай]. — К.: Четверта хвиля, 2011. — 48 с.

2. Перші спільні настанови Європейського кардіологічного товариства і Європейського товариства спеціалістів з питань атеросклерозу щодо ведення пацієнтів з дисліпідемією // Ліки України. — 2011. — № 6(152). — С. 45-46.

3. Boekholdt S.M., Arsenault B.J., Mora S. Association of LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis // JAMA. — 2012. — 307(12). — 1302-1309.

4. Catapano A.L., Reiner Z., Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force the management of dyslipidaemias of the ESC and EAS // Atherosclerosis. — 2011. — 217S. — S1-S44.

5. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarenco P. et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management // Eur. Heart J. — 2011. — Vol. 32. — P. 1345-1361. doi: 10.1093/eurheartj/ehr112.

6. Kastelein J.J., van der Steeg W.A., Holme I. et al. Lipids, apolipoproteins, and their ratios in relation to cardiovascular events with statin treatment // Circulation. — 2008. — 117(23). — 3002-9.

7. Kotseva K., Wood D., de Backer G. et al.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. — 2009. — Vol. 16. — P. 121-137.

8. Virani S.S., DeBaey M.E., Coulter S.A. Non-HDL Cholesterol as a Metric of Good Quality of Care Opportunities and Challenges // Tex. Heart Inst. J. — 2011. — 38(2). — 160-162.

Получено 18.08.12 □

Целуйко В.І., Строчкова С.О.  
Харківська медична академія післядипломної освіти

### ВИСОКИЙ ЗАЛИШКОВИЙ РИЗИК ЯК ФАКТОР ВПЛИВУ НА ПРОГНОЗ ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА

**Резюме.** Проведено дослідження впливу високого залишкового ризику на прогноз хворих, які перенесли інфаркт міокарда. Подано порівняльний аналіз ефективності двох стратегій корекції високого залишкового ризику.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, високий залишковий ризик, прогноз.

Tseluyko V.I., Strokova S.O.  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education,  
Kharkiv, Ukraine

### HIGH RESIDUAL RISK AS A FACTOR INFLUENCING THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

**Summary.** The impact of high residual risk on prognosis of patients with acute myocardial infarction has been carried out. The comparative analysis of the effectiveness of two strategies for the correction of high residual risk is given.

**Key words:** myocardial infarction, high residual risk, prognosis.