

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, кафедра терапії і нефрології Харківської медичної академії післядипломного образования

От коррекции дислипидемии к лечению атеросклероза

Не вызывает сомнений то, что нарушения обмена липидов являются одним из ключевых механизмов в развитии атеросклероза. Хорошо доказана в эпидемиологических и проспективных исследованиях зависимость между повышенным уровнем холестерина (ХС) и риском сердечно-сосудистых событий. Однако оценка кардиоваскулярного риска только на основании уровня липидов приводит к его существенной недооценке и к тому, что у 75% больных, у которых развиваются кардиоваскулярные катастрофы, риск оценивается как низкий.

Так, согласно недавно опубликованным данным крупнейшего эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey (10 лет наблюдения, 365 503 838 определений липидов), если применять действующие рекомендации в отношении целевых уровней липидов, 72% населения имеет крайне низкий 10-летний риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), и 86% не требуется назначение статинов. Среди лиц, которым необходимо снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), абсолютное большинство требует снижения на 30% или менее от исходного уровня.

Следует учитывать, что дислипидемия – лишь один из факторов, приводящих к развитию кардиоваскулярных катастроф. Накопленные за последние два десятилетия данные свидетельствуют о том, что, помимо дислипидемии, в развитии атеросклеротического повреждения сосудов и особенно в обострении данного процесса ключевую роль играет ряд других механизмов, таких как эндотелиальная дисфункция, иммунные реакции, системное воспаление, оксидативный стресс и др. (рис. 1).

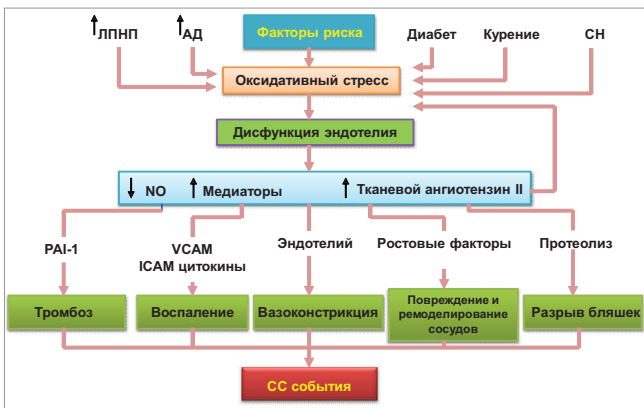


Рис. 1. Развитие атеросклероза от факторов риска до кардиоваскулярных катастроф (Gibbons G.H., Dzau V.J. N Engl J Med 1994; 330; 1431-1438)

Гораздо важнее то, что в настоящее время разработаны методы оценки этих процессов, доступные в клинической практике. Фактически сегодня происходит переход от коррекции дислипидемии к лечению атеросклероза, направленного на контроль:

- дислипидемии;
- системного воспаления;
- эндотелиальной дисфункции;
- ремоделирования и структуры сосудов.

Дислипидемия. ХС ЛПНП – наиболее изученный фактор риска развития ИБС с доказанной линейной зависимостью риска развития ИБС от уровня ХС ЛПНП в плазме.

Многочисленные крупные рандомизированные исследования показали, что при использовании статинов снижение уровня ЛПНП приводит к существенно уменьшению общей и кардиоваскулярной смертности, частоты развития инфарктов миокарда и инсультов не только у больных с верифицированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и высоким или очень высоким кардиоваскулярным риском, но и у пациентов с относительно невысоким кардиоваскулярным риском и нормальным уровнем ХС ЛПНП. В целом статины снижали сердечно-сосудистую смертность на 30-40% с линейной зависимостью эффекта от абсолютного снижения уровня ХС ЛПНП.

Тем не менее около 70-75% кардиоваскулярных событий не удавалось предотвратить, что обуславливало высокий остаточный риск. Так, в исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study на фоне терапии симвастатином удалось снизить частоту развития сердечно-сосудистых событий с 5,2 до 3,8% в год. Учитывая, что при 2-3% в год риск расценивается как высокий, у больных, получавших симвастатин, риск оставался очень высоким.

Целью метаанализа 26 крупных исследований, включивших 170 тыс. больных, было ответить на вопрос: дает ли дополнительный эффект более интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП? В более ранних метаанализах крупных рандомизированных исследований было показано, что снижение уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л на фоне терапии стандартными дозами статинов приводит к уменьшению на 20% в течение 5 лет частоты больших коронарных событий, реваскуляризации и ишемических инсультов. В пяти крупных рандомизированных исследованиях проводилось прямое сравнение терапии стандартными дозами с терапией высокими дозами статинов. Метаанализ всех этих исследований показал, что дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП (на 1-2 ммоль/л) при более интенсивной терапии привело к дальнейшему уменьшению количества больших кардиоваскулярных событий с линейной зависимостью между абсолютным снижением ХС ЛПНП и пропорциональным снижением риска, и этот эффект может быть достигнут у больных с исходно низким уровнем ХС ЛПНП. Дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 0,5 ммоль/л привело к уменьшению остаточного риска на 16% при достоверном снижении коронарной смертности или частоты нефатального инфаркта миокарда, реваскуляризации и ишемических инсультов. Результаты этого метаанализа могут служить подтверждением принципа «чем ниже, тем лучше» в отношении снижения уровня ХС ЛПНП.

На основании этих данных действующие европейские рекомендации (ESC/EAS, 2011) предлагают снижать уровень ХС ЛПНП у больных очень высокого риска до 1,8 ммоль/л (табл.).

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
У больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском (верифицированная ИБС, сахарный диабет 2 типа, сахарный диабет 1 типа с поражением органов-мишеней, умеренной или тяжелой хронической болезнью почек, или уровень SCORE $\geq 10\%$, целевой уровень <1,8 ммоль/л и/или $\geq 50\%$ от исходного уровня ХС ЛПНП при невозможности достичь целевого уровня)	I	A
У больных с высоким сердечно-сосудистым риском (значительно повышен один из факторов риска, или уровень SCORE $\geq 5\%$), целевой уровень <2,5 ммоль/л	IIa	A
У больных с умеренным сердечно-сосудистым риском (уровень SCORE >1%, но $\leq 5\%$), целевой уровень <3,0 ммоль/л	IIa	C

Каким образом можно достичь рекомендуемого снижения уровня ХС ЛПНП и частоты сердечно-сосудистых катастроф?

Тот же метаанализ, на основании которого разработаны рекомендации, дает ответ на этот вопрос. Так, указанная цель может быть достигнута при применении симвастатина в дозе 80 мг, аторвастатина в дозе 80 мг или розувастатина в дозе 20 мг, либо комбинации статинов с другими гиполипидемическими препаратами. Естественно, вопрос назначения статинов в таких дозах вызывает непрекращающуюся дискуссию относительно целесообразности и безопасности широкого использования данного подхода к терапии, поскольку прием симвастатина в дозе 80 мг связан с высоким риском развития миопатии, а применение аторвастатина в дозе 80 мг ограничено клиниками, специализирующимися на лечении дислипидемий.

Очевидной альтернативой является назначение более эффективных статинов в средних терапевтических дозах. Цель лечения может быть достигнута при применении розувастатина в дозе 20 мг (90% больных) или 40 мг (10% пациентов).



А.В. Бильченко

Кроме того, максимальное снижение уровня ХС ЛПНП определяет только 50% эффекта. Более точно эффективность терапии можно оценить по изменению соотношения про- и антиатерогенных фракций липопротеинов. Розувастатин увеличивает уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в пределах от 4 до 6 мг/дл, что обеспечивает дополнительное снижение риска кардиоваскулярных событий у больных с атеросклерозом на 6-8%.

В большинстве исследований было показано, что соотношение apoA-I/apoB и его изменение в ходе терапии является более значимым предиктором кардиоваскулярных событий, чем соотношение ХС ЛПНП и ЛПВП.

Среди всех доступных сегодня статинов розувастатин обеспечивает наибольшее снижение уровня ЛПНП, улучшение соотношения apoA-I/apoB при отличной переносимости.

Высокий уровень безопасности розувастатина подтвержден в исследовании у 17 802 больных. Частота развития побочных эффектов была одинаковой в группах больных, получавших розувастатин в дозе 20 мг или плацебо. Не было также отмечено увеличения частоты новых случаев сахарного диабета на фоне приема розувастатина.

В крупном международном исследовании MERCURY I с участием 3140 пациентов с ИБС или сахарным диабетом изучалась эффективность перевода на низкие дозы розувастатина с обычных доз аторвастатина и симвастатина у больных с атеросклерозом. Так, количество пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, достоверно увеличилось при переводе с аторвастатина или симвастатина на низкие дозы розувастатина, причем при назначении розувастатина в дозе 20 мг целевого уровня ЛПНП достигли 90% больных.

Еще одним важным фактором успешности терапии статинами и приверженности больных являются минимальные затраты на лечение для достижения максимального эффекта. В рамках крупнейшего эпидемиологического исследования National Health and Nutrition Examination Survey проведена оценка соотношения эффективности/стоимость терапии для различных статинов. Наилучшее соотношение эффективность/стоимость лечения отмечено для розувастатина (рис. 2).

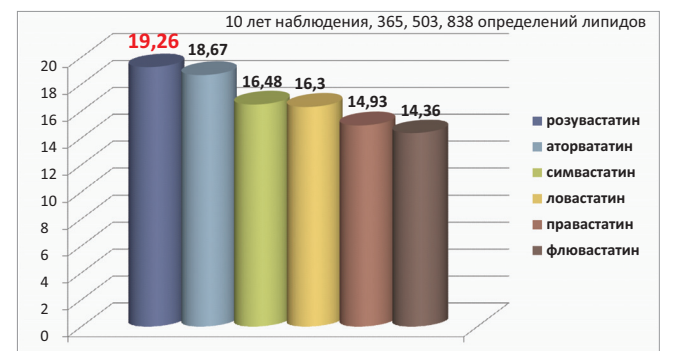


Рис. 2. Соотношение эффективность/стоимость терапии для различных статинов по данным National Health and Nutrition Examination Survey (Gorevski E. Source Value Health. 2012 Jan;15 (1): 32-8)

С появлением в Украине высококачественного генерического розувастатина (РОЗУКАРД производства Зентива в составе Санофи) стала доступной наиболее эффективная терапия атеросклероза. Снижение стоимости лечения статинами за счет применения качественных генерических препаратов позволяет повысить приверженность больных к терапии. Это положение нашло отражение в ряде рекомендаций. Так, в Рекомендациях NICE по коррекции дислипидемий в Великобритании предлагается использовать в первую очередь генерические статины.

Однако даже при достижении целевых уровней ЛПНП у половины больных наблюдается прогрессирование атеросклероза и развитие кардиоваскулярных катастроф. Дополнительное уменьшение частоты развития осложненного атеросклероза возможно за счет влияния на другие звенья патогенеза, такие как системное воспаление и эндотелиальная дисфункция.

Системное воспаление. В течение последних 20 лет было накоплено большое количество доказательств того, что атеросклероз связан не только с нарушениями липидного обмена, но и с развитием системного воспаления. Инфильтрация воспалительными клетками является обязательным компонентом на ранних этапах развития атеросклеротических бляшек.

Важно то, что сегодня существует возможность оценивать степень системного воспаления при атеросклерозе в клинической практике. Получено достаточно доказательств того, что уровень С-реактивного белка (СРБ) тесно коррелирует с системным воспалением и является хорошим маркером, применимым в клинической практике. Более того, уровень СРБ – мощный предиктор неблагоприятных кардиоваскулярных исходов независимо от других известных факторов риска, включая уровень ХС, и он имеет такое же прогностическое значение, как уровень липидов или артериальное давление (рис. 3).

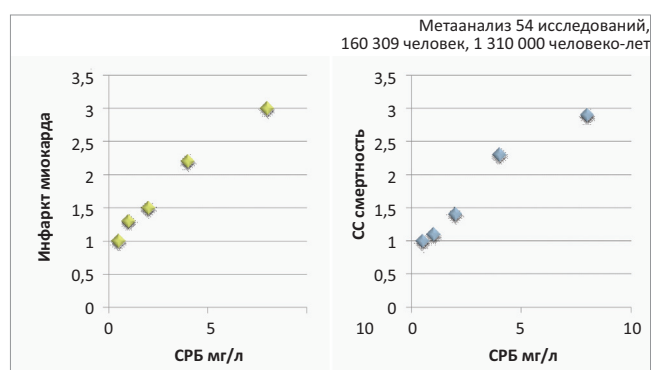


Рис. 3. Концентрация СРБ – независимый предиктор сердечно-сосудистых событий (Emerging Risk Factors Collaboration // Lancet. 2010 Jan 9; 375 (9709): 132-40)

Использование уровня СРБ как маркера кардиоваскулярного риска позволяет более точно оценивать его как у мужчин, так и у женщин, за исключением пожилых больных старше 70 лет.

Следует отметить, что у больных с атеросклерозом, даже с нормальным уровнем ХС ЛПНП, изменения концентрации СРБ в ходе терапии статинами приводят к значительному снижению количества кардиоваскулярных событий.

Это положение было проверено в специально спланированном исследовании JUPITER с участием 17 802 больных с нормальным уровнем ХС ЛПНП (в среднем 2,8 ммоль/л) и повышенным уровнем СРБ более 2,0 мг/дл.

Исследование было досрочно прекращено, поскольку терапия розувастатином в дозе 20 мг привела к снижению на 44% частоты кардиоваскулярных событий независимо от пола, возраста пациентов, наличия артериальной гипертензии (рис. 4).

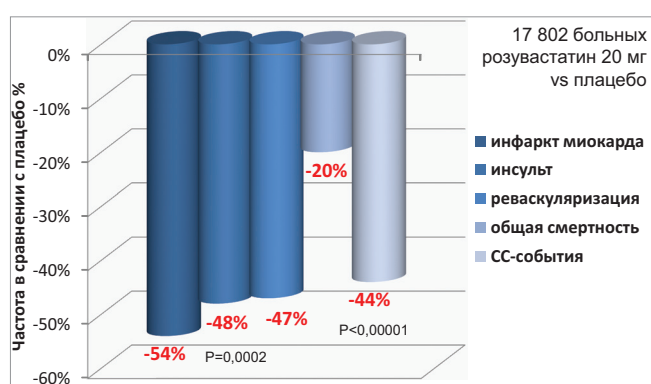


Рис. 4. Розувастатин предотвращает СС-катастрофы у больных с нормальным уровнем холестерина ЛПНП и повышением СРБ (исследование JUPITER) (Ridker P.M. et al. N Engl J Med 2008; 359; 2195-2207)

Дает ли аналогичный эффект применение противовоспалительных препаратов, не влияющих на уровень липидов, до настоящего времени не известно.

Помимо системного воспаления, в клинической практике сегодня стала доступна оценка выраженности эндотелиальной дисфункции и ее динамики в ходе терапии.

Дисфункция эндотелия. Разработано большое количество инвазивных и неинвазивных методов оценки дисфункции эндотелия. Наиболее простым методом, широко применяемым в клинической практике, в последние несколько лет стало определение уровня микроальбуминурии.

Была доказана тесная взаимосвязь между наличием микроальбуминурии и степенью выраженности коронарного атеросклероза. По данным исследования, у 914 пациентов с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом частота выявления стеноза коронарных артерий $\geq 50\%$ была на 68% выше у больных с микроальбуминурией.

Уровень микроальбуминурии является наиболее мощным предиктором кардиоваскулярных исходов у пациентов с атеросклерозом. Так, по данным исследования HOPE, включившего 9287 больных высокого сердечно-сосудистого риска (80% с ИБС и 50% с артериальной гипертензией), микроальбуминурия была более значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности, чем наличие у больных верифицированной ИБС или сахарного диабета.

У больных с верифицированной ИБС наличие микроальбуминурии – один из наиболее мощных предикторов смертности. Более того, в исследовании PEACE у 8290 больных с документированной ИБС в течение 4,8 года наблюдения было показано, что появление альбуминурии даже в пределах нормального уровня увеличивает риск смерти от всех причин почти в 2 раза (рис. 5).

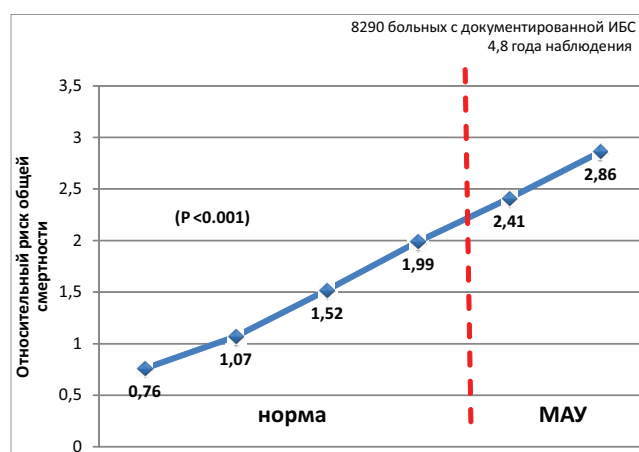


Рис. 5. Зависимость риска общей смертности у больных с ИБС от микроальбуминурии (исследование PEACE) (Solomon S.D. et al. Circulation 2007; 116: 2687-2693)

Наиболее эффективно микроальбуминурия устраняется при применении блокаторов РААС. У больных с артериальной гипертензией было показано, что снижение уровня микроальбуминурии при применении лосартана приводит к дополнительному уменьшению количества инфарктов, инсультов и случаев смерти независимо от снижения артериального давления.

Уровень микроальбуминурии при применении статинов снижается менее значительно, чем на фоне приема сартанов. Розувастатин в дозе 20 мг способствует уменьшению уровня микроальбуминурии, причем данный эффект опосредован влиянием на функцию эндотелия независимо от воздействия на уровень липидов.

Улучшение функции эндотелия, показанное в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, – один из важных механизмов, определяющих влияние розувастатина на сосуды.

Влияние на дислипидемию, системное воспаление и функцию эндотелия в итоге определяет эффекты розувастатина на ремоделирование и структуру сосудов.

Ремоделирование и структура сосудов. Методы оценки ремоделирования и структуры коронарных

сосудов, как правило, дорогостоящие и требуют наличия специального оборудования.

Наиболее простым и доступным методом оценки структуры сосудов, нашедшим широкое применение в клинической практике, стало определение толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) каротидных артерий.

Хотя некоторое увеличение ТИМ может быть следствием адаптивных процессов, связанных с возрастными изменениями или повышенным артериальным давлением, преимущественно оно обусловлено атеросклеротическим поражением сосудов. Этот тип изменений отличается от адаптивного утолщения и, по сути, является начальным этапом развития атеросклероза.

Многие специалисты используют показатель максимальной ТИМ более 0,9 мм или 1,0 мм как признак патологического атеросклеротического утолщения. Важно то, что ТИМ каротидных артерий позволяет выявлять ускоренный атеросклеротический процесс и субклинический атеросклероз, в том числе и при нестенозирующих бляшках. Доказано, что прямой маркер атеросклеротического поражения сосудов может использоваться для оценки риска кардиоваскулярных катастроф у больных с артериальной гипертензией.

Данные эпидемиологических исследований показали высокую прогностическую значимость ТИМ каротидных артерий в отношении риска развития как инфаркта миокарда, так и церебрального инсульта. Крупное популяционное исследование ARIC выявило связь риска возникновения инфаркта миокарда с ТИМ независимо от известных факторов риска у лиц среднего возраста. В исследовании The Cardiovascular Health Study в ходе длительного наблюдения у лиц старше 65 лет также была показана связь риска развития инфаркта миокарда и инсульта с ТИМ каротидных артерий.

Эти данные суммированы в метаанализе 8 исследований с участием более 37 тыс. лиц со средним периодом наблюдения 5,5 года, который продемонстрировал, что увеличение ТИМ на каждые 0,1 мм приводит к увеличению риска развития инфаркта миокарда от 10 до 15% и церебрального инсульта от 13 до 18%.

Продолжение на стр. 50.

ВІДЧУЙ СИЛУ –
ВІДЧУЙ ЖИТТЯ

РОЗУКАРД® 10
розувастатин

РОЗУКАРД® 20
розувастатин

РОЗУКАРД® 40
розувастатин

ТОВ «Санofi-Авентис Україна», м. Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48-50А
тел.: 0 (44) 354 2 000, факс: 0 (44) 354 2 001
Р. п. № UA/11742/01/01; Р. п. № UA/11742/01/02; Р. п. № UA/11742/01/03 від 06.09.11 р.

zentiva
У СКЛАДІ САНОФІ

А.В. Бильченко, д.м.н., профессор, кафедра терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломного образования

От коррекции дислипидемии к лечению атеросклероза

Продолжение. Начало на стр. 48.

Недавно опубликованные данные Фрамингемского исследования подтвердили, что максимальный размер ТИМ внутренней сонной артерии и средний размер ТИМ общей сонной артерии – независимые предикторы сердечно-сосудистых событий в популяции, а использование ТИМ сонных артерий позволяет более правильно оценивать сердечно-сосудистый риск независимо от известных факторов риска.

Выявление увеличения ТИМ каротидных артерий является маркером субклинического атеросклеротического поражения сосудов и свидетельствует о высоком дополнительном сердечно-сосудистом риске, что требует соответствующего подхода к терапии.

Значение определения ТИМ как прогностического маркера было подтверждено в исследовании, изучавшем наличие традиционных факторов риска у 122 458 больных с документированной ИБС и показавшем, что 15,4% женщин и 19,4% мужчин с ИБС, а среди пожилых больных – более 20% не имели ни одного классического фактора риска. Результаты этого и ряда других исследований свидетельствуют о неадекватности использования только классических факторов для оценки риска у конкретного больного и целесообразности определения ТИМ для выявления субклинического атеросклеротического поражения сосудов и раннего обнаружения ускоренного развития атеросклероза, особенно у молодых пациентов с артериальной гипертензией.

Было доказано, что регресс ТИМ каротидных артерий в ходе терапии коррелирует с сердечно-сосудистыми исходами у больных. Определение ТИМ каротидных артерий в комплексе с определением показателей липидного обмена позволяет адекватно оценивать течение атеросклеротического поражения сосудов и эффективность проводимой терапии.

Большое количество исследований и метаанализов показали способность статинов замедлять развитие и приводить к регрессу атеросклеротического процесса на основании оценки динамики ТИМ. Для получения этого эффекта необходимо постоянное и длительное применение адекватных доз статинов.

Так, в исследовании METEOR у больных с низким сердечно-сосудистым риском на основании Фрамингемской шкалы и субклиническим атеросклерозом по данным определения ТИМ каротидных артерий применение розувастатина в течение двух лет привело к значительному достоверному уменьшению ТИМ в сравнении с плацебо (рис. 6).

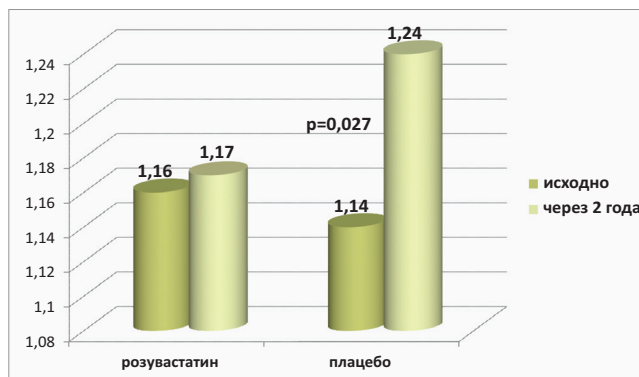


Рис. 6. Влияние розувастатина на ТИМ каротидных артерий (исследование METEOR) (Peters S.A. The METEOR study. J Atheroscler Thromb. 2011 Sep 27; 18 (9): 784-95)

Розувастатин – единственный статин, для которого доказана эффективность и зарегистрировано показание к применению у данной категории больных.

Следует также учитывать различную эффективность статинов. В отличие от розувастатина симвастатин в виде монотерапии и в комбинации с эзетимибом в исследовании ENHANCE не повлиял на прогрессирование атеросклеротического процесса по данным измерения ТИМ каротидных артерий, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП, триглицеридов и СРБ.

Антигипертензивные препараты также демонстрируют значительные различия относительно влияния на маркер субклинического атеросклероза. Метаанализ 31 рандомизированного исследования показал, что антагонисты кальция на 63% превосходили ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), а сартаны – на 58% β-блокаторы по способности влиять на ТИМ каротидных артерий (рис. 7).

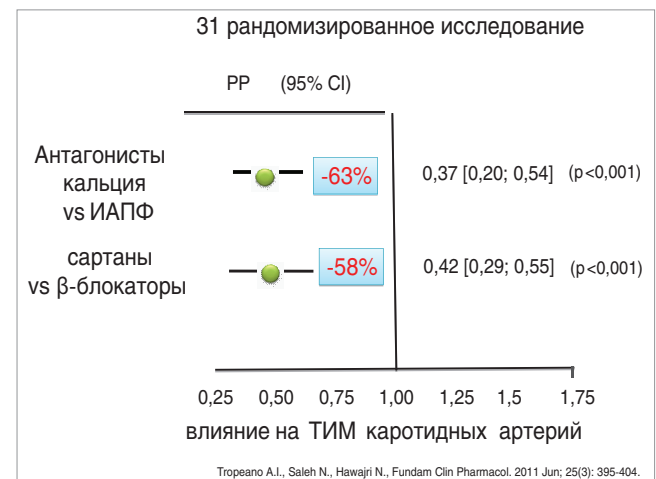


Рис. 7. Сравнение влияния различных классов антигипертензивных препаратов на ТИМ каротидных артерий по данным метаанализа (Tropeano A.I. Fundam Clin Pharmacol. 2011 Jun; 25(3): 395-404)

По данным того же метаанализа, ИАПФ и β-блокаторы более значительно, чем диуретики, влияли на ТИМ каротидных артерий, однако эффект ИАПФ и β-блокаторов достоверно не отличался от эффекта плацебо. Важно также, что воздействие всех классов антигипертензивных препаратов на ТИМ каротидных артерий не зависело от снижения уровня артериального давления.

Таким образом, в настоящее время происходит переход от коррекции дислипидемии как фактора сердечно-сосудистого риска к лечению атеросклероза, направленному, помимо коррекции дислипидемии, на контроль системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, ремоделирования и структуры сосудов. Для контроля эффективности терапии больных атеросклерозом целесообразно, кроме определения уровня липидов, оценивать в динамике лечения уровень СРБ, микроальбуминурии и ТИМ каротидных артерий.

Эффективность терапии статинами зависит от влияния не только на уровень ХС, но и на другие компоненты атеросклеротического процесса. Появление более эффективных статинов, таких как розувастатин (Розукард производства Зентива в составе Санофи), открывает новые возможности в лечении атеросклероза.

Список литературы находится в редакции.



Новости доказательной медицины

Взаимосвязь между смертностью в постинфарктном периоде и частотой сердечных сокращений на момент выписки из стационара у больных, подвергавшихся первичному чрескожному вмешательству на коронарных артериях

Роль частоты сердечных сокращений (ЧСС) как фактора, повышающего риск смерти и развития прочих сердечно-сосудистых событий, продемонстрирована у различных категорий пациентов, в том числе у лиц, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако прогностическую значимость ЧСС удалось доказать главным образом для тех больных ИБС, у которых отмечается систолическая дисфункция ЛЖ. В частности, согласно данным субанализа, выполненного в рамках клинического испытания BEAUTIFUL, у пациентов с ИБС и левожелудочковой дисфункцией, входивших в группу плацебо, ЧСС в покое ≥ 70 уд/мин служила сильным независимым предиктором неблагоприятных исходов, наступавших в течение ближайших двух лет. При ОИМ с элевацией сегмента ST (STEMI) характер влияния ЧСС на отдаленный (более одного года) прогноз до сих пор не установлен, поскольку в большинстве работ наблюдение за такими пациентами длилось не больше 6 мес. Лечебным воздействием, существенно улучшающим прогноз у пациентов со STEMI, являются первичные чрескожные коронарные вмешательства (ПЧКВ). Следовательно, именно у этого контингента больных необходимо проводить первоочередное изучение взаимосвязи между отдаленными исходами и достигнутой на фоне современного лечения ЧСС.

Цель исследования

Оценить клиническую значимость ЧСС, определяемую на момент выписки из стационара, как предиктора 4-летней общей и сердечно-сосудистой смертности у больных со STEMI, подвергавшихся ПЧКВ и получавших стандартную медикаментозную терапию.

Характеристика пациентов, методы и организация исследования

Исследуемая популяция включала 1453 лица из открытого голландского регистра пациентов со STEMI, которым

выполнили чрескожное коронарное вмешательство. Критериями исключения служили фибрилляция предсердий и кардиогенный шок. Лечение всех больных осуществлялось согласно локальному протоколу, основанному на последних версиях рекомендаций ACC/AHA и ESC по терапии STEMI. Протокол предусматривает лечение STEMI на догоспитальном, стационарном и амбулаторном этапах. Каждого пациента бригада скорой помощи доставляла непосредственно в катетеризационную лабораторию. В течение первых 48 ч пребывания в стационаре больным посредством двумерной ЭКГ определяли ФВ ЛЖ. Перед выпиской из стационара у пациентов изучали ЧСС в покое, для чего выполняли ЭКГ в 12 отведениях. Данные собирали путем независимого изучения историй болезни двумя исследователями, а также обработки муниципальных гражданских регистров, в которые регулярно и тщательно заносятся сведения обо всех умерших. Конечной точкой считали смерть от любой причины или сердечно-сосудистого заболевания. Проспективно собранные данные подвергались последующему ретроспективному анализу. ЧСС на момент выписки рассматривали как непрерывную величину с точкой разделения, равной 70 уд/мин. Это значение соответствовало медиане ЧСС во всей популяции больных и в то же время хорошо согласовывалось с результатами предыдущих исследований, изучавших прогностический потенциал сердечного ритма. Значения ЧСС были распределены на следующие квартили: 1) менее 62 уд/мин; 2) 62-70 уд/мин; 3) 71-78 уд/мин; 4) более 78 уд/мин. Под бета-адреноблокатором подразумевали метопролол – согласно локальному протоколу препарат выбора, который на амбулаторном этапе лечения принимали 93% больных. Предсказывающую ценность ЧСС на момент выписки определяли для общей и сердечно-сосудистой смертности на протяжении 1 и 4 лет наблюдения. Из-за относительно небольшого числа зарегистрированных конечных точек количество ковариат было ограничено. Таким образом, отбор параметров, вошедших во многофакторные модели, основывался на представлениях о клинической сущности процесса и результатах однофакторного анализа. Модели корректировали по возрасту, классу Killip >2 , ФВ ЛЖ и наличию острой окклюзии передней нисходящей ветви левой коронарной артерии как причины STEMI. Для анализа смертности проводили

построение кривых Каплана-Мейера. Результаты представляли как $M \pm SD$ либо медиана [перцентиль 25; перцентиль 75].

Результаты

Средний возраст больных, большинство из которых (76%) были лицами мужского пола, составил 61 ± 12 лет. ЧСС при поступлении в стационар была равна 74 ± 12 уд/мин, а на момент выписки – 70 ± 12 уд/мин ($p < 0,001$). Суточные дозы бета-адреноблокатора были различны во всех квартилях ЧСС: 1) 64 ± 34 мг; 2) 69 ± 34 мг; 3) 77 ± 37 мг; 4) 90 ± 45 мг ($p < 0,001$). На момент выписки у мужчин величина ЧСС оказалась ниже, чем у женщин, что обуславливалось более высокими дозами бета-адреноблокатора, принимаемого мужчинами, особенно в 3 и 4 квартилях (80 ± 38 vs 69 ± 34 уд/мин, $p = 0,03$ и 96 ± 49 vs 75 ± 32 уд/мин, $p < 0,001$ соответственно). Медиана длительности наблюдения составила 40 [20; 48] мес. В течение этого периода умерло 83 пациента (6%), причем у 52 (4%) причиной смерти послужило сердечно-сосудистое заболевание. Общая выживаемость к концу первого года наблюдения составила 97% [95% доверительный интервал (ДИ) 96-98%]; к концу 2-го – 95% (95% ДИ 94-96%); к концу 3-го – 94% (95% ДИ 92-95%); к концу 4-го – 93% (95% ДИ 92-95%). ЧСС на момент выписки сохраняла позицию мощного предиктора летальности и после внесения поправок, учитывающих площадь инфарктной зоны и наличие СН. У пациентов с ЧСС более 70 уд/мин риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания в течение как одного года, так и четырех ближайших лет был в 2 раза выше, чем у больных с ЧСС менее 70 уд/мин. Кроме того, возрастание ЧСС на каждые 5 уд/мин увеличивало годичный и 4-летний риск сердечно-сосудистой смерти на 29 и 24% соответственно.

Выводы

Для больных со STEMI, подвергавшихся ПЧКВ и принимавших стандартную медикаментозную терапию, ЧСС на момент выписки из стационара служит важным предиктором смерти в ближайшие 4 года.

Antoni M.L., Boden H., Delgado V. et al. Eur. Heart J., 2012, v. 33, p. 96-102