

Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома

Швец Д. А.¹, Поветкин С. В.², Карасёв А. Ю.¹, Вишневский В. И.³

Цель. Изучение эффективности вторичной фармакологической профилактики и хирургической реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) при длительном наблюдении после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследовании участвовали 400 больных с ОКС, выписанных из стационара в 2012–2016 гг. Диагноз был верифицирован согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК). Критериев исключения не было. Анализировались данные медицинской карты (жалобы, анамнез, объективные, лабораторные и инструментальные данные). Повторные сведения о состоянии больных собирались посредством заочного опроса и при очном исследовании больного на протяжении 2018 г. По течению ИБС все больные разделены на 2 группы. 1 группу составили 151 больной осложнённого течения ИБС, 2 группу — 249 больных стабильного течения ИБС. У всех анализировалась фармакологическая терапия, рекомендованная при выписке из стационара и принимаемая на момент повторного исследования. Учитывалось название и суточная дозировка препаратов из основных фармакологических групп, применяющихся для вторичной профилактики ИБС. Оценка выживаемости без сердечно-сосудистых осложнений проводилась по методу Каплана-Майера.

Результаты. Летальность в течение 7 лет составила 22,5%. Общее количество сердечно-сосудистых событий — 37,7%. Основная причина частых осложнений заключалась в неудовлетворительной вторичной профилактике коронарной болезни после перенесенного ОКС. В результате длительного наблюдения не выявлено статистически значимого влияния приёма основных классов препаратов и их дозировок на выживаемость больных. Приём статинов ассоциируется с парадоксальным увеличением количества осложнений. Увеличенная частота использования и дозировка статинов являются следствием неблагоприятного течения ИБС и не оказывают должного профилактического влияния. По некоторым группам препаратов получены данные о неравномерном, прерывистом приёме на протяжении периода наблюдения. Низкая эффективность терапии заключается не только в недостаточных дозах препаратов, но и в частом использовании генерических препаратов. Статистически значимое в сравнении со стентированием влияние коронарографии на вероятность сердечно-сосудистых осложнений объясняется нередкими случаями выполнения коронарографии без реваскуляризации.

Заключение. Сочетание трёх факторов фармакологического лечения: низкая доза (26,1±2,8 мг по аторвастатину), неравномерный прерывистый приём и частое использование генерических препаратов (97,6% по статинам), присутствия в разных соотношениях, могут объяснить низкую эффективность вторичной профилактики ИБС. Вклад хирургического лечения в снижение сердечно-сосудистых осложнений тем меньше, чем больше значимых остаточных стенозов коронарных артерий.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, профилактика, прогнозирование осложнений.

Отношения и деятельность: нет.

¹БУЗ Орловской области Орловская областная клиническая больница, Орёл; ²Курский государственный медицинский университет, Курск; ³ФГБОУ ВО Орловский государственный университет им. И. С. Тургенева Министерства науки и высшего образования РФ, Орёл, Россия.

Швец Д. А. — к.м.н., врач кардиолог отделения кардиологии 1 с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1551-9767, Поветкин С. В. — д.м.н., профессор зав. кафедрой клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1302-9326, Карасёв А. Ю. — врач-кардиолог отделения кардиологии 1 с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-8334-0988, Вишневский В. И. — д.м.н., профессор зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института, ORCID: 0000-0002-3004-9687.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
denpost-card@mail.ru

АД — артериальное давление, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, БАБ — блокаторы бета1 адренорецепторов, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, ЕОК — Европейское общество кардиологов, КАГ — коронарография, ОХ — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ХСЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, MACE — major adverse cardiac events.

Рукопись получена 03.07.2019

Рецензия получена 24.08.2019

Принята к публикации 06.09.2019



Для цитирования: Швец Д. А., Поветкин С. В., Карасёв А. Ю., Вишневский В. И. Оценка эффективности лечения больных после перенесенного острого коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3405.

doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3405

Assessment of the effectiveness of treatment in patients after acute coronary syndrome

Shvets D. A.¹, Povetkin S. V.², Karasev A. Yu.¹, Vishnevsky V. I.³

Aim. To assess the effectiveness of secondary drug prevention and surgical myocardial revascularization in patients with coronary artery disease (CAD) during long-term follow-up after acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. The study involved 400 patients with ACS discharged from the hospital in 2012–2016. The diagnosis was verified according to the European Society of Cardiology (ESC) guidelines. There were no exclusion criteria. We analyzed the data of medical records (complaints, medical history, physical examination, laboratory and instrumental data). Repeated data collection was

carried out by distance survey and during a face-to-face examination during 2018. According to the clinical course of CAD, all patients were divided into 2 groups. Group 1 consisted of 151 patients with complicated course of CAD, group 2 — 249 patients with stable CAD. We analyzed drug therapy recommended at hospital discharge and taken at the time of the repeated examination. The drug names and daily dosage used for the secondary prevention of CAD were recorded. Assessment of survival without cardiovascular complications was carried out according to the Kaplan-Meier analysis.

Results. Seven-year mortality was 22,5%. The total number of cardiovascular events was 37,7%. The main reason for the frequent complications was the insufficient secondary prevention of CAD after ACS. We found that the drugs and their dosage did not have a significant effect on survival. Statin use is associated with a paradoxical increase in the number of complications. The increased frequency of use and dosage of statins are a consequence of unfavorable course of CAD and do not have the proper preventive effect. For some groups of drugs, we observed irregular intake over the observation period. The low effectiveness of therapy is not only due to insufficient doses, but also in the frequent use of generic drugs. The significant effect of coronary angiography on the probability of cardiovascular complications compared with stenting is due to high proportion of coronary angiography use without revascularization.

Conclusion. The combination of following factors of drug therapy can explain the low effectiveness of secondary CAD prevention: low dose ($26,1 \pm 2,8$ mg for atorvastatin), irregular intake and common use of generic drugs (97,6% for statins), present in different ratios. The contribution of surgical treatment to reducing cardiovascular complications is lower, the more significant residual coronary artery stenosis.

Key words: acute coronary syndrome, prevention, prediction of complications.

Relationships and Activities: not.

¹Orel Regional Clinical Hospital, Orel; ²Kursk State Medical University, Kursk; ³I.S. Turgenev Orel State University, Orel, Russia.

Shvets D. A. ORCID: 0000-0002-1551-9767, Povetkin S. V. ORCID: 0000-0002-1302-9326, Karasev A. Yu. ORCID: 0000-0002-8334-0988, Vishnevsky V. I. ORCID: 0000-0002-3004-9687.

Received: 03.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 06.09.2019

For citation: Shvets D. A., Povetkin S. V., Karasev A. Yu., Vishnevsky V. I. Assessment of the effectiveness of treatment in patients after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):3405. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3405

Эпидемия ишемической болезни сердца (ИБС) достигла своего пика в 60-х годах прошлого столетия. За последние десятилетия сердечно-сосудистая смертность во всех промышленно развитых странах неуклонно снижается. Неоспоримую положительную роль сыграли мероприятия первичной и вторичной профилактики атеросклероза [1-5]. Существенным фактором улучшения прогноза явилось внедрение интервенционного направления лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС). Тем не менее считается, что большая часть профилактического потенциала еще не реализована. Многим больным при наличии показаний не удаётся осуществить эффективную реваскуляризацию миокарда [6]. Усилиями исследователей последних десятилетий удалось создать концепцию доказательной медицины. Строго научный подход позволил обоснованно внедрить в клиническую практику многочисленные лечебные стратегии и фармакологические группы препаратов, улучшающие прогноз больных с ИБС [4, 5]. Как показывают данные исследований, любые возможности профилактики теряют свои позиции при низких социально-экономических условиях жизни людей. Причиной является низкая приверженность больных к лечению. Недаром в исследованиях, наряду с традиционными, часто используют такой фактор риска, как уровень дохода населения [7, 8]. Стандартизированный коэффициент смертности от ИБС в возрасте старше 50 лет составил для мужчин 2153,1, для женщин 1288,2 на 100 тыс. больных ИБС. Российские показатели в 2-3 раза превышают аналогичные показатели таких стран как США, Великобритания, Франция, Германия [2, 3].

Целью вторичной медикаментозной профилактики является снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО) посредством достижения целевых значений липидов, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Важной составляющей профилактики является система

мониторинга состояния пациента. Особенно ценную информацию дают регистры, в которых осуществляется длительное наблюдение за больными [1]. В Российской Федерации немногочисленные регистры отличаются малой численностью больных и небольшой длительностью наблюдения. Вследствие этого в повседневной работе врачи-кардиологи вынуждены использовать шкалы, полученные в результате наблюдения больных Северной Америки, Европы (чаще других применяют шкалу GRACE). Указанное обстоятельство определяет актуальность отечественных исследований, в которых осуществляется длительное наблюдение больных, оценивается эффективность вторичной профилактики и интервенционных методов лечения ИБС.

Целью исследования явилось изучение эффективности вторичной фармакологической профилактики и хирургической реваскуляризации миокарда у больных ИБС при длительном наблюдении после перенесенного ОКС.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 400 больных с ОКС, выписанных из отделения неотложной кардиологии Орловской областной клинической больницы в период с 2012 по 2016гг. Все больные, участвующие в исследовании, подписывали письменное согласие до включения в исследование. Таким образом, в исследование включены 6,2% случайно выбранных больных из всех выписанных с ОКС за период 2012-2016гг. Диагноз был верифицирован согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК). Критериев исключения не было. Анализировались данные медицинской карты (жалобы, анамнез, объективные, лабораторные и инструментальные данные). Повторные сведения о состоянии больных собирались посредством заочного опроса больных или их родственников (почтой или по телефону), по запросу из территориального отдела записи

актов гражданского состояния (ЗАГС) Орловской области (летальные случаи) и при повторном очном исследовании больного (повторная госпитализация или амбулаторный приём по вызову из дома). Телефонный опрос больных и родственников осуществлялся на протяжении 2018г, включая больных, проле-

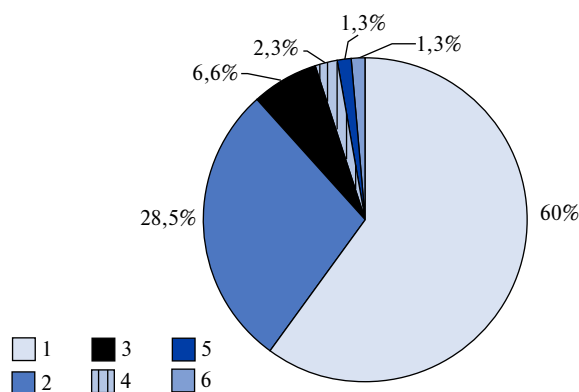


Рис. 1. Доля причин сердечно-сосудистых осложнений (MACE) исследуемых больных.

Примечание: 1 — летальные случаи (60%); 2 — нестабильная стенокардия (28,5%); 3 — инфаркт миокарда (6,6%); 4 — повторная реваскуляризация миокарда (2,3%); 5 — острое нарушение мозгового кровообращения (1,3%); 6 — ишемическая КМП с прогрессирующей ХСН 1,3%.

ченных повторно в стационаре до 2018г. Таким образом, из 400 больных, включённых в исследование, 211 больных (52,7%) исследованы повторно очно, информацию о 152 больных удалось получить заочно (по телефону или почтой) и 37 летальных случая были зарегистрированы в отделе ЗАГС.

При повторном исследовании больных измерялся уровень артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), определялись уровни общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП). Рассчитывался дельта% всех параметров по формуле — (конечный показатель-исходный показатель)/исходный показатель*100%. Гиперлипидемию диагностировали при значении ОХ >5 ммоль/л и ХСЛНП >2,5 ммоль/л.

По течению ИБС все больные разделены на 2 группы. Критерием разделения на группы было появление одного из следующих осложнений — MACE (major adverse cardiac events): смерть вследствие кардиологических причин, повторный острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда), инсульт, повторная реваскуляризация миокарда, ишемическая кардиомиопатия (КМП) с прогрессирующей хронической сердечной недоста-

Таблица 1

Клиническая и нозологическая характеристика больных с ИБС, включённых в исследование (M±SD), (n, %)

Показатель		Осложнённое течение (n=151)	Неосложнённое течение (n=249)	p
Средний возраст, годы		64,2±12,0	59,4±11,3	<0,001
Пол	мужчины	96 (63,6)	173 (69,5)	>0,05
	женщины	55 (36,4)	76 (30,5)	
Факторы риска ИБС	артериальная гипертензия	132 (87,4%)	196 (78,7%)	<0,05
	курение	51 (33,8)	115 (46,2)	<0,05
	дислипидемия	76 (50,3)	129 (51,8)	>0,05
	сахарный диабет	30 (19,8)	39 (15,7)	>0,05
	индекс массы тела, кг/м ²	28,4±5,4	28,6±4,8	>0,05
Нозология	ИМ	передний 55 (36,4)	73 (29,3)	>0,05
		нижний 33 (21,8)	83 (33,3)	<0,01
	нестабильная стенокардия	63 (41,8)	93 (37,4)	>0,05
Недостаточность кровообращения (NYHA)	1 Фкл	20 (13,2)	59 (86,8)	<0,001
	2 Фкл	67 (44,4)	147 (55,6)	<0,05
	3 Фкл	64 (42,4)	43 (57,6)	<0,01
Риск летальности по шкалам GRACE2 и TIMI	низкий	97 (64,2)	215 (86,3)	<0,001
	средний	44 (29,1)	30 (12,0)	<0,001
	высокий	10 (6,7)	4 (1,7)	<0,01
Количество коронароангиографий		69 (45,7)	164 (65,9)	<0,001
Количество ЧКВ		46 (30,5)	105 (42,2)	<0,05
Фармакологическая терапия до госпитализации	статины	28 (18,5)	24 (9,6)	<0,05
	БАБ	41 (27,1)	63 (25,3)	>0,05
	иАПФ/АРА	60 (39,7)	84 (33,7)	>0,05
	антиагреганты	52 (34,4)	63 (25,3)	<0,05

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда, Фкл — функциональный класс хронической недостаточности кровообращения по Нью-Йоркской классификации, шкалы GRACE2 и TIMI — калькуляторы, прогнозирующие риск летальных осложнений при ОКС без подъёма и с подъёмом сегмента ST, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, БАБ (блокаторы β1-адренорецепторов сердца), иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина.

точностью (ХСН) [5, 9]. 1 группу составили 151 больных осложнённого течения ИБС, 2 группу — 249 больных стабильного течения ИБС (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, основными причинами МАСЕ явились летальные случаи и повторный ОКС (95,1%). Смерть признавалась кардиогенной при достоверных клинично-инструментальных и секционных данных, в том числе при обстоятельствах, когда другие причины были маловероятны. Таким образом, летальность в течение 7 лет составила 22,5%.

В таблице 1 представлена характеристика больных, участвующих в исследовании.

У всех больных анализировалась фармакологическая терапия, рекомендованная при выписке из стационара и принимаемая на момент повторного осмотра/опроса. Учитывалось название и суточная дозировка препаратов из основных фармакологических групп, применяющихся для вторичной профилактики ИБС: статины, блокаторы бета1 адренорецепторов (БАБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) и антиагреганты. Проводился анализ влияния на вероятность возникновения МАСЕ различных дозировок препаратов. Для статинов низкой и средней дозой считали 10-20 мг/сут., оптимальной — 30-40 мг/сут. (в пересчёте на аторвастатин). Для БАБ низкая доза — 2,5 мг/сут., оптимальная 5-10 мг/сут. (в пересчёте на бисопролол). Для иАПФ/АРА низкая доза до 10 мг/сут. и 50 мг/сут., оптимальная — 20 мг/сут. и 100 мг/сут. (в пересчёте на эналаприл и лозартан, соответственно) [10].

Для статистической оценки полученных данных использовали методы параметрической и непараметрической статистики. В случае нормального распределения (для оценки использовался критерий Колмогорова-Смирнова) при определении значимости различия между средними величинами применялся критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения признака проводилось сравнение при помощи U-теста Манна-Уитни. При сравнении частот использовался хи-квадрат (коэффициент Фишера с поправкой Йетса). Данные в таблицах представлены в виде среднего (М) и стандартного отклонения (SD) при параметрическом методе и в виде медианы [1-го и 3-го квартилей] при непараметрическом методе сравнения. Оценка влияния проводимого лечения на выживаемость больных без МАСЕ проводилась при помощи построения кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера. Различия эмпирических функций выживаемости для изучаемых групп больных оценивались путем расчета критерия Гехана-Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Из таблицы 1 видно, что больные, имеющие осложнённое течение ИБС, исходно старше, чаще стра-

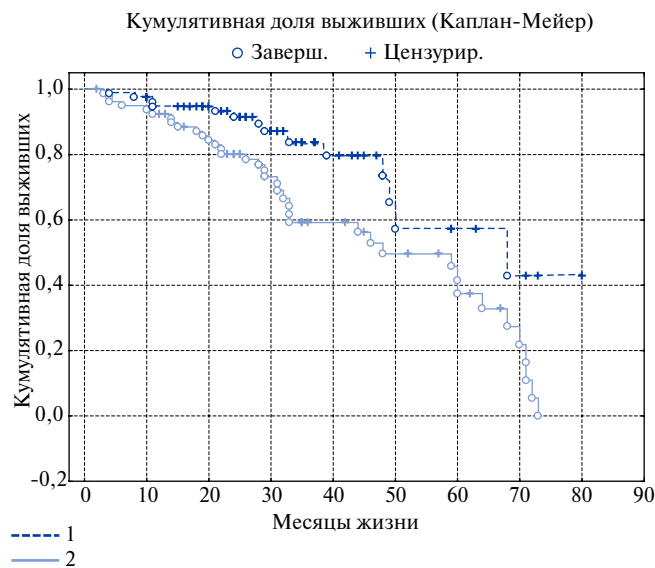


Рис. 2. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, имеющих различную динамику липидограммы.

Примечание: 1 — нормализация липидограммы; 2 — сохраняющаяся гиперлипидемия; $p < 0,05$. В группе осложнённого течения ИБС ($n=53$) было 19 случаев гиперлипидемии при повторном исследовании (64,1%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=105$) было 35 больных с гиперлипидемией (33,3%). Хи-квадрат=13,6; $p=0,0004$.

дают артериальной гипертензией, имеют выше функциональный класс недостаточности кровообращения по NYHA и более высокий риск летальных осложнений по шкалам GRACE2 и TIMI. Доля курящих оказалась меньше, возможно, за счёт некоторого преобладания женщин в группе осложнённого течения ИБС. Статины и антиагреганты больные 1 группы принимали чаще ещё до вступления в исследование. Причина, вероятно, в большей тяжести больных: меньше нижних инфарктов и больше (суммарно) передних ИМ и нестабильной стенокардии.

Как показало исследование (рис. 2), нормализация липидов крови при повторном исследовании приводит к улучшению выживаемости без больших ССО.

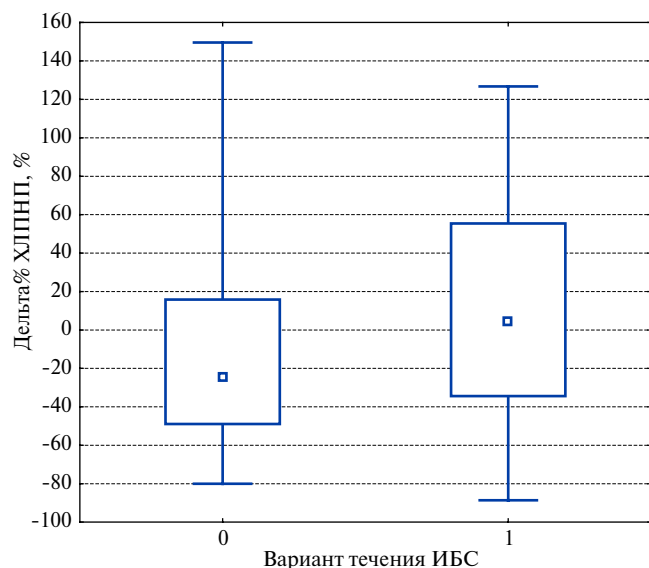
Значение ОХ при повторном исследовании: группа неосложнённого течения ИБС — 4,5 [3,7; 5,3] ммоль/л; группа осложнённого течения ИБС — 5,4 [4,3; 6,8] ммоль/л; $p < 0,05$.

На рисунке 3 можно видеть, что при стабильном течении ИБС снижение ХЛНП происходит более чем на 20%.

Таким образом, несмотря на значимое снижение, значение ХЛНП не достигает целевого уровня ($< 1,8$ ммоль/л по рекомендациям ЕОК).

Вместе с тем, приём статинов при повторном осмотре больных не оказывает прогностического значения в снижении числа больших сердечно-сосудистых событий (рис. 4).

Более того, терапия статинами при повторном наблюдении ассоциируется с худшей выживаемостью.



■ Медиана
 □ 25%-75%
 I Мин.-Макс.

Рис. 3. Сравнение показателя дельта% ХЛНП в зависимости от варианта течения ИБС.

Примечание: 0 — неосложнённое течение ИБС; 1 — осложнённое течение ИБС; $p < 0,05$. Медиана значений ХСЛНП при повторном исследовании: группа неосложнённого течения ИБС — 2,78 [2,0; 3,45] и группа осложнённого течения ИБС — 3,6 [2,6; 4,7].

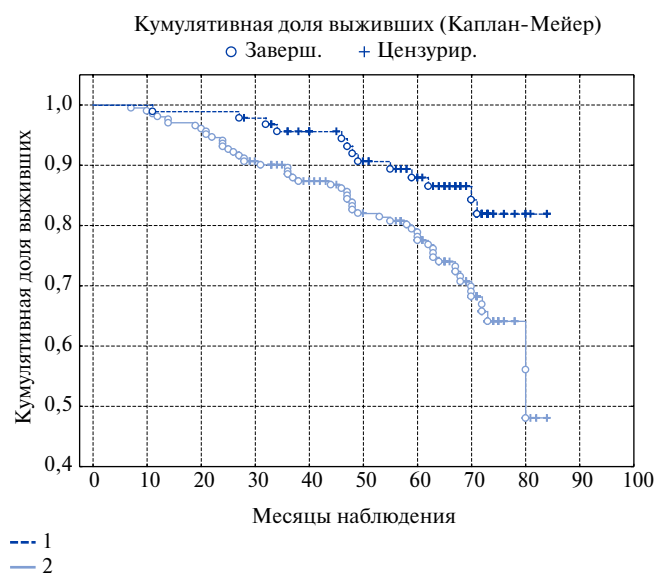


Рис. 4. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих статины.

Примечание: 1 — без статинов; 2 — принимающие статины; $p < 0,01$. В группе осложнённого течения ИБС ($n=72$) 59 больных принимали статины (81,9%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=225$) статины принимали 146 больных (64,9%). Хи-квадрат=7,4; $p=0,01$.

Получается, что приём статинов и динамика липидограммы по-разному влияют на прогноз. Следовательно, динамику липидограммы и улучшение прогноза трудно связать с приёмом статинов.

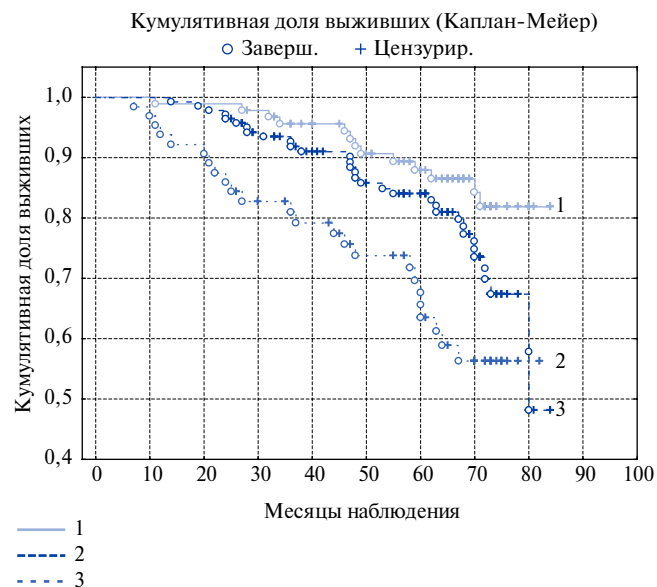


Рис. 5. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ в зависимости от дозы статинов.

Примечание: 1 — не принимающие статинов; 2 — принимающие малую дозу статинов; 3 — принимающие рекомендованную ЕКО дозу статинов*, где * — $p < 0,001$ при сравнении с больными, не принимающими статинов.

В группе осложнённого течения ИБС не принимали статины 13 больных (18,0%), принимали малую дозу статинов 37 больных (51,4%), принимали рекомендованную дозу статинов 22 больных (30,6%). В группе неосложнённого течения ИБС не принимали статины 79 больных (35,1%), принимали малую дозу статинов 111 больных (49,3%), принимали рекомендованную дозу статинов 35 больных (15,6%). Выявлены отличия среди больных, не принимающих статины ($p=0,009$), и между больными, принимающими рекомендованную дозу статинов ($p=0,006$).

Проведен анализ влияния на выживаемость без МАСЕ дозировки принимаемых статинов (рис. 5).

Увеличенная доза статинов только подтверждает установленный факт связи с негативной выживаемостью.

На рисунке 6 отражена кривая Каплана-Мейера, демонстрирующая зависимость приёма БАБ на частоту развития осложнений.

Можно видеть отсутствие какого-нибудь снижения риска возникновения МАСЕ у больных, принимающих БАБ.

На рисунке 7 изображена зависимость дельта% ЧСС от фактического приёма БАБ на момент повторного исследования.

Видно, что приём БАБ слабо влияет на ЧСС, а при отсутствии БАБ ЧСС возрастает на 8%. Статистический анализ показал, что показатель дельта% ЧСС на вероятность осложнений не влияет.

Не выявлено влияния различных дозировок БАБ частоту МАСЕ (рис. 8).

Изучена прогностическая роль приёма иАПФ/АРА на вероятность возникновения больших сердечно-сосудистых событий (рис. 9).

Статистически значимого влияния приёма иАПФ/АРА на выживаемость больных без риска осложнений не выявлено.

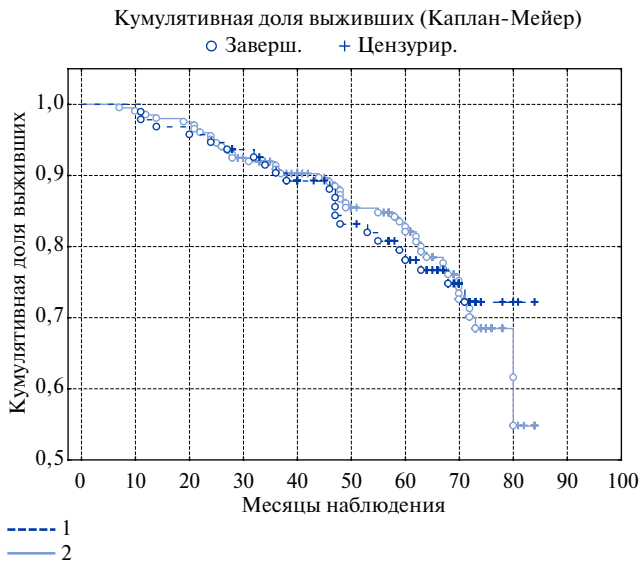


Рис. 6. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих БАБ; $p>0,05$.

Примечание: 1 — без БАБ; 2 — принимающие БАБ.

В группе осложнённого течения ИБС ($n=72$) 50 больных принимали БАБ (69,4%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=224$) БАБ принимали 152 больных (67,8%). Хи-квадрат=0,06; $p>0,05$.

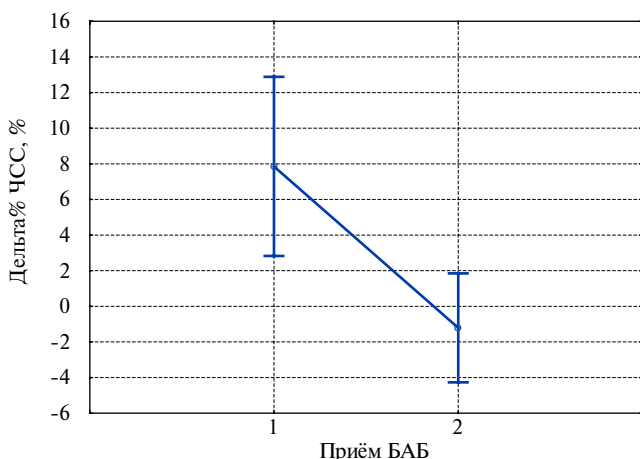


Рис. 7. Зависимость дельта% ЧСС и приёма больными БАБ.

Примечание: 1 — без БАБ; 2 — приём БАБ; $p<0,01$.

На рисунке 10 представлена зависимость дельта% САД от варианта течения ИБС.

Выявлено небольшое, но значимое отличие дельта% САД. При стабильном течении ИБС, снижение САД на 3,7% [-15,4; 7,7]. По ДАД значимого отличия в зависимости от варианта течения ИБС не выявлено.

На рисунке 11 представлены кривые выживаемости без МАСЕ в зависимости от приёма малых или повышенных дозировок иАПФ/АРА. Статистически значимого различия не выявлено, однако прослеживается тенденция в снижении ССО у больных на фоне приёма повышенных дозировок иАПФ/АРА.

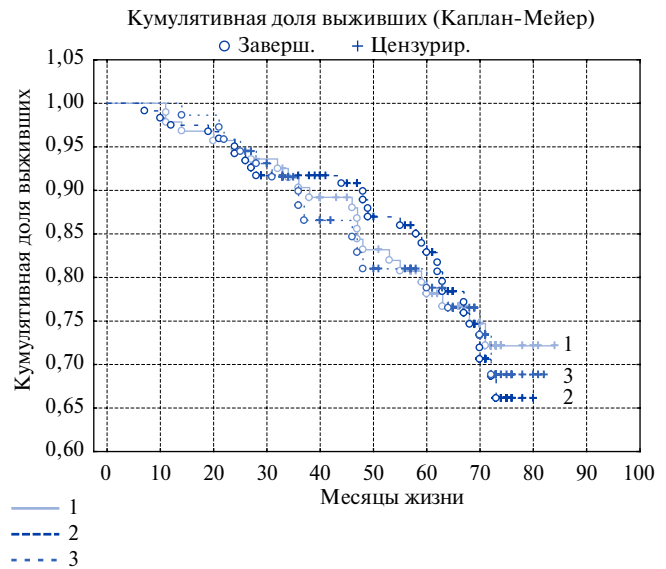


Рис. 8. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих БАБ разной дозировки.

Примечание: 1 — без БАБ; 2 — малая доза БАБ; 3 — средняя и высокая доза БАБ; $p>0,05$.

В группе осложнённого течения ИБС не принимали БАБ 22 больных (30,5%), принимали малую дозу БАБ 33 больных (45,8%), принимали среднюю и высокую дозу БАБ 17 больных (23,7%). В группе неосложнённого течения ИБС не принимали БАБ 72 больных (32,1%), принимали малую дозу БАБ 95 больных (42,4%), принимали среднюю и высокую дозу БАБ 57 больных (25,5%). Отличия не выявлено ($p>0,05$).

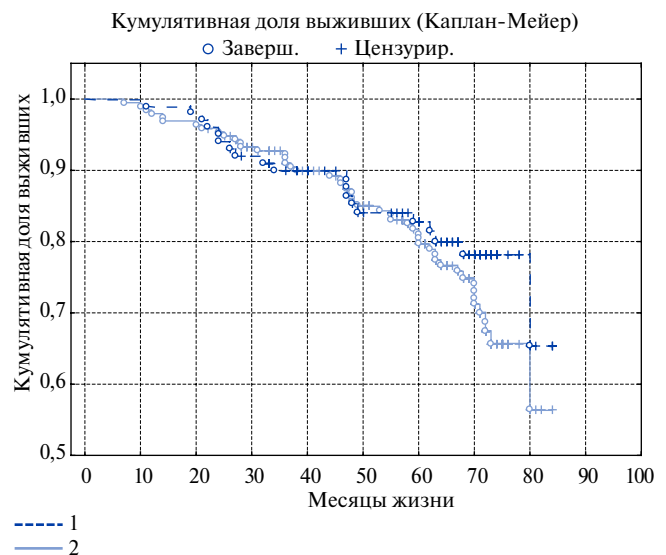


Рис. 9. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих иАПФ/АРА.

Примечание: 1 — без иАПФ/АРА; 2 — принимающие иАПФ/АРА; $p>0,05$.

В группе осложнённого течения ИБС ($n=71$) 51 больной принимали и-АПФ/АРА (71,8%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=225$) иАПФ/АРА принимали 145 больных (64,4%). Хи-квадрат=1,3; $p>0,05$.

На рисунке 12 представлены кривые выживаемости в зависимости от приёма антиагрегантов. Статистически значимого снижения МАСЕ при приёме антиагрегантов не выявлено.

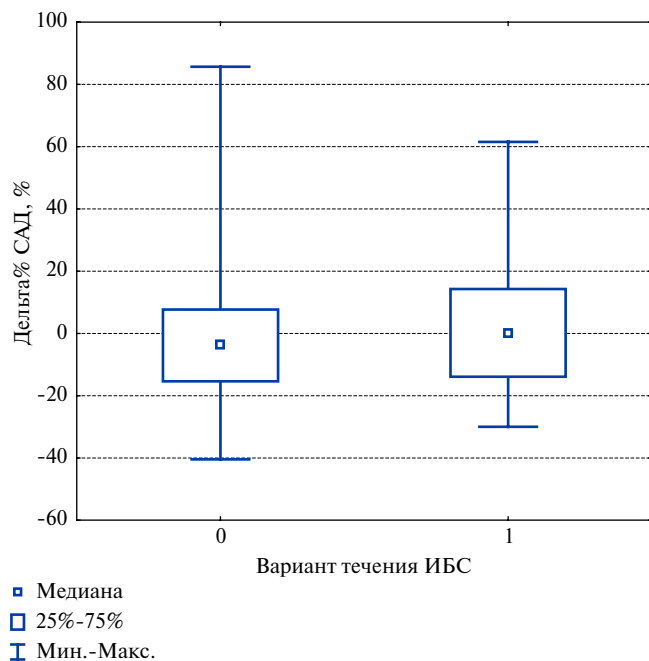


Рис. 10. Зависимость дельта% САД и приёма больными иАПФ/АРА.
Примечание: 1 — без иАПФ/АРА; 2 — приём иАПФ/АРА; $p < 0,05$.

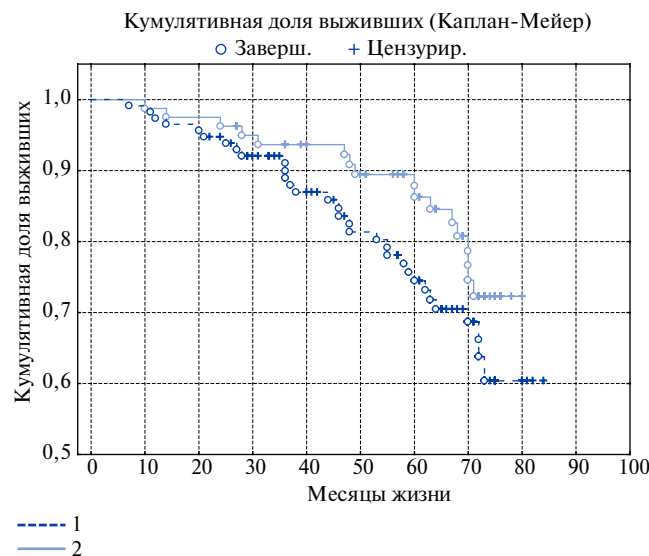


Рис. 11. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих иАПФ/АРА разной дозировки.

Примечание: 1 — малая дозировка иАПФ/АРА; 2 — оптимальная доза иАПФ/АРА; $p > 0,05$.

В группе осложнённого течения ИБС принимали малую дозу иАПФ/АРА 32 больных (62,7%), принимали оптимальную дозу иАПФ/АРА 19 больных (37,3%). В группе неосложнённого течения ИБС принимали малую дозу иАПФ/АРА 78 больных (53,8%), принимали оптимальную дозу иАПФ/АРА 67 больных (46,2%). Отличия не выявлено ($p > 0,05$).

Проводилось сравнение влияния на риск ССО терапии в составе всех 4 групп препаратов (статины, БАБ, иАПФ/АРА, антиагреганты) и полного отсутствия терапии на момент повторного исследования. Статистически значимого отличия не выявлено.

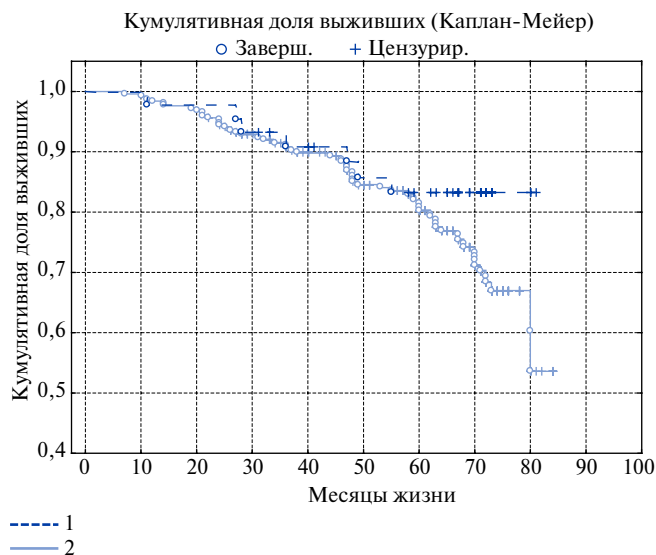


Рис. 12. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без МАСЕ, принимающих и не принимающих антиагреганты.

Примечание: 1 — без антиагрегантов; 2 — больные, принимающие антиагреганты; $p > 0,05$.

В группе осложнённого течения ИБС ($n=71$) 64 больных принимали антиагреганты (90,1%). В группе неосложнённого течения ИБС ($n=253$) антиагреганты принимали 189 больных (74,7%). Хи-квадрат=1,6; $p > 0,05$.

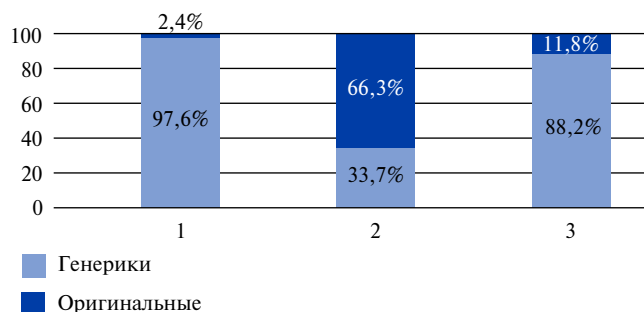


Рис. 13. Доля (%) оригинальных и генерических средств основных групп препаратов, использующихся для вторичной профилактики исследуемых больных после перенесенного ОКС.

Примечание: 1 — статины ($n=205$); 2 — БАБ ($n=202$); 3 — иАПФ/АРА ($n=196$).

Для поиска причин низкой эффективности медикаментозной терапии во вторичной профилактике ССО, проведен анализ частоты использования оригинальных и генерических препаратов у больных после перенесенного ОКС (рис. 13).

Чаще всего применяют оригинальные БАБ (конкор, беталок ЗОК, небилет). Поэтому, на примере данной группы можно рассмотреть влияние генерических и оригинальных препаратов на выживаемость без МАСЕ (рис. 14).

Несмотря на отсутствие статистически значимого отличия по влиянию на прогноз можно увидеть, что приём оригинальных препаратов в оптимальной дозе имеет тенденцию к лучшей выживаемости больных без МАСЕ [11]. В тоже время нельзя не обратить вни-

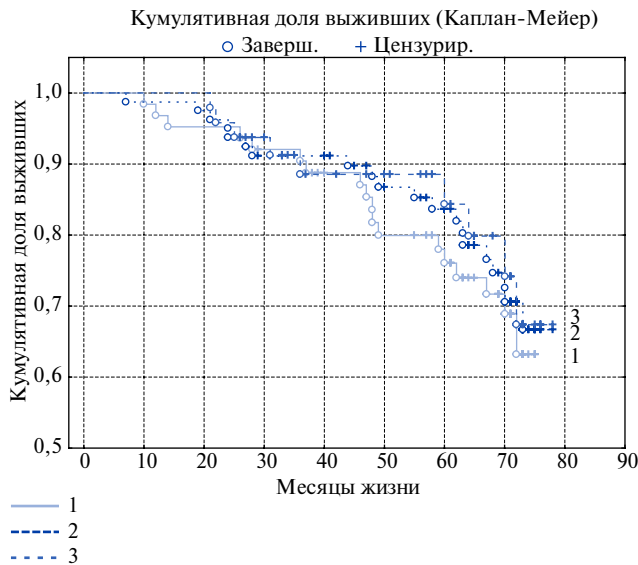


Рис. 14. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных, принимающих различные БАБ и переживших определенный период времени без MACE.

Примечание: 1 — генерик БАБ; 2 — оригинальный БАБ в низкой дозе; 3 — оригинальный БАБ в оптимальной дозе; $p > 0,05$.

В группе осложнённого течения ИБС генерики БАБ принимали 19 больных (38%), оригинальные БАБ в низкой дозе 21 больной (42%), оригинальные БАБ в оптимальной дозе 10 больных (20%). В группе неосложнённого течения ИБС генерики БАБ принимали 48 больных (31,5%), оригинальные БАБ в низкой дозе 66 больных (43,5%), оригинальные БАБ в оптимальной дозе 38 больных (25%); $p > 0,05$.

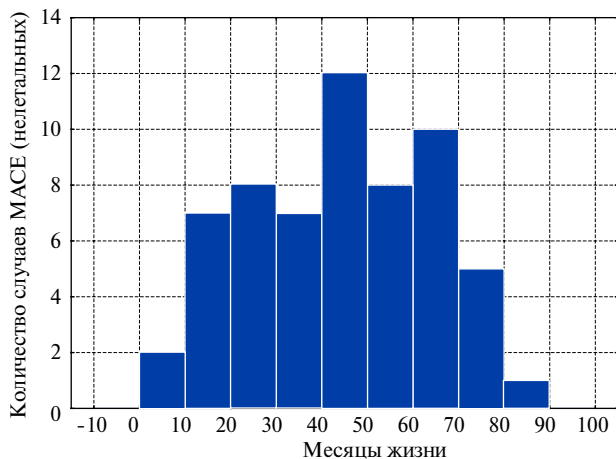


Рис. 15. Распределение числа MACE (кроме летальных) на протяжении всего периода наблюдения исследуемых больных с ИБС. Медиана времени возникновения MACE составляет 47 [27,5; 62,5] мес.

мание на волнообразный характер расхождения кривых: начальное расхождение кривых после 1 года лечения, сменяется их слиянием вплоть до конца 4 года наблюдения. Подобная динамика возможна при неравномерном лечении, когда периоды оптимальной терапии сменяются периодами снижения дозировок или полной отменой препаратов.

На рисунке 15 представлены данные о наибольшем количестве (пике) MACE (кроме летальных случаев) в течение всего наблюдения.

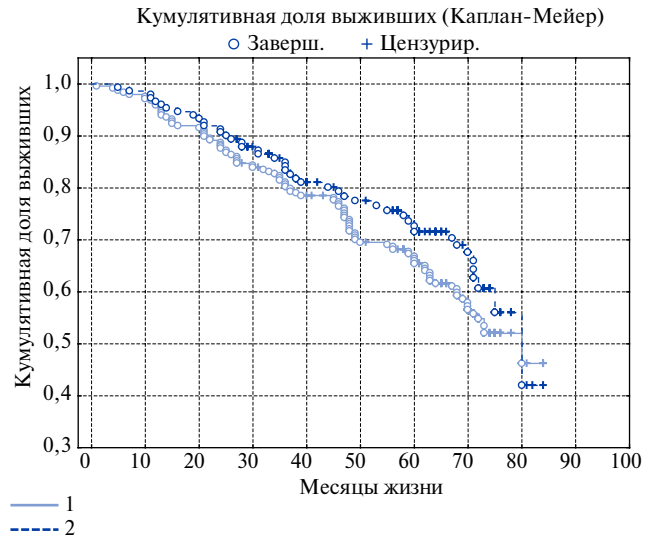


Рис. 16. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без MACE с различной хирургической тактикой.

Примечание: 1 — без ЧКВ; 2 — с ЧКВ; $p > 0,05$. В группе осложнённого течения ИБС было 46 процедур ЧКВ (30,5%). В группе неосложнённого течения ИБС имело место 105 случаев ЧКВ (42,2%). Хи-квадрат=5,5; $p < 0,05$.

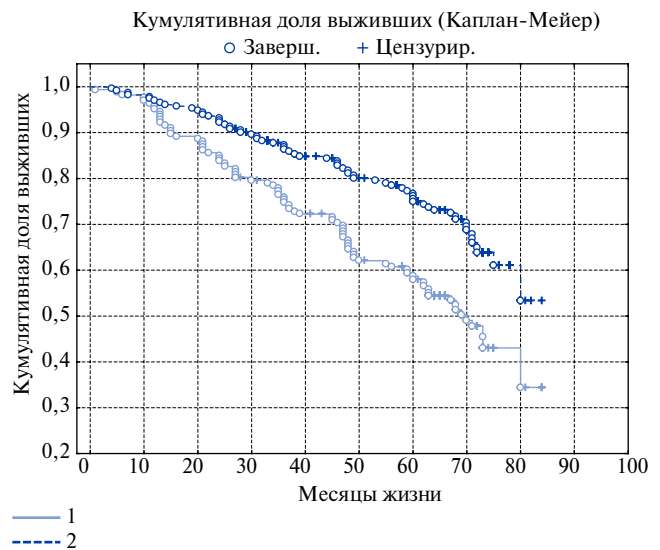


Рис. 17. Кривые Каплана-Мейера, показывающие долю больных без MACE в зависимости от проведения КАГ.

Примечание: 1 — без КАГ; 2 — с КАГ; $p < 0,001$. В группе осложнённого течения ИБС выполнено 69 КАГ (45,7%). В группе неосложнённого течения ИБС выполнено 164 КАГ (65,9%). Хи-квадрат=15,7; $p < 0,0001$.

Таким образом, в начале 2 года наблюдения эффективность вторичной профилактики снижается, что приводит к увеличению числа MACE. Пик количества осложнений (кроме летальных) приходится на конец 4 года. Не исключено, что с увеличением числа MACE (нелетальных) растёт интенсивность лекарственной терапии. Последнее обстоятельство, возможно, способствует увеличению эффективности профилактической роли медикаментозной терапии, приводя к расхождению кривых выживаемости (рис. 14).

Согласно рекомендациям ЕОК всем больным с ОКС рассчитывался риск летальных осложнений (GRACE2 и TIMI), на основании которого определялись показания для интервенционного лечения. Всего проведено 229 КАГ (57,2% из всех больных с ОКС). По результатам, выявлено 204 больных со значимыми стенозами коронарных артерий (КА). ЧКВ проведено 151 (74,0% из них). Оставшиеся 53 (26%) случая — значимые одно, двух и трёхсосудистые поражения КА, которым по техническим причинам не удалось провести реваскуляризацию. В таких случаях при выписке рекомендовалась реваскуляризация в федеральном центре. 25 больных имели незначимые стенозы КА или их отсутствие (2 больных). В данном случае реваскуляризация не показана.

На рисунке 16 изображены кривые выживаемости больных без МАСЕ в зависимости от хирургической тактики лечения.

Как можно видеть, имеет место тенденция в снижении числа МАСЕ после ЧКВ.

При анализе влияния на риск возникновения МАСЕ факта проведения КАГ (рис. 17) выявлено статистически значимое отличие.

Как видно из рисунка, выживаемость без сердечно-сосудистых событий значимо увеличивается после процедуры КАГ.

Обсуждение

В исследовании приняли участие 78% больных низкого риска ОКС. Несмотря на это, летальность в течение 7 лет составила 22,5%. Общее количество сердечно-сосудистых событий — 37,7%. В сравнении, смертность в течение 5 лет по данным регистра GRACE составила 20% (при исходно более высоком риске больных ОКС) [1]. Причина столь высоких отрицательных показателей нашего исследования может заключаться в неудовлетворительной вторичной профилактике коронарной болезни после перенесенного ОКС. С одной стороны, мы видим, что эффекты влияния основных классов препаратов соответствуют общепринятым концепциям. Дельта% липидов крови, ЧСС и САД в группе больных без МАСЕ демонстрируют позитивную динамику. С другой стороны, в результате длительного наблюдения не выявлено статистически значимого влияния приёма основных классов препаратов и их дозировок на выживаемость больных без МАСЕ после перенесенного ОКС. При изучении влияния статинов получено парадоксальное негативное влияние на прогноз. Данные обстоятельства можно объяснить неоптимальным использованием препаратов. Кроме банального незнания рекомендаций немалую роль играет неверное толкование основного принципа врачевания — “поп посеге”, ради которого врачи назначают минимально возможные дозы препаратов. Вместо терапии мы получаем иллю-

зию лечения. Ведь просто назначить препарат из рекомендованной группы без учёта дозировки не гарантирует эффективность лечения.

Парадоксальная реакция на приём препаратов выявлена только при приёме статинов. Причина в бытующем мнении о “токсичности” статинов. В стационаре и при выписке на амбулаторный приём всем больным назначается полнодозовая лечебная и профилактическая терапия статинами (аторвастатин 40 мг или розувастатин 10–20 мг). Часть больных, как правило, молодого возраста, асимптомных, самостоятельно беспричинно отменяют назначенные препараты. Большей части больных терапевтами амбулаторного звена на основании контроля общего холестерина в течение года доза статина снижается вдвое. Замечено, что первоначальная дозировка аторвастатина 40 мг спустя 1–2 года снижается до значений <20 мг. При этом, контролируется лишь величина общего холестерина (результат перепроверки анализов в разных лабораториях может сильно отличаться). Некоторые больные отменяют терапию статинами по причине появления побочных эффектов: тяжесть в правом подреберье, горечь во рту, мышечная слабость и миалгии. Лабораторный контроль, обосновывающий отмену препаратов, как правило, не проводится. Таким образом через 1–2 года после ОКС число больных, принимающих статины, и дозировка препарата снижаются. На данный период времени приходится отмена клопидогреля (согласно рекомендации ЕОК). Поэтому к 2–4 годам наблюдения количество МАСЕ возрастает. У пациентов, перенесших повторные эпизоды ОКС, терапия статинами возобновляется в прежних дозах. При повторном осмотре статины принимают 69% больных и в средней дозе (в пересчёте на аторвастатин) $26,1 \pm 2,8$ мг. Следовательно, увеличенная частота использования и дозировка статинов являются следствием неблагоприятного течения ИБС и не оказывают должного профилактического влияния. Можно сказать, что интенсивность терапии определяется тяжестью болезни.

Доказательством неравномерного приёма препаратов в течение периода наблюдения может быть расхождение кривых выживаемости без МАСЕ через 4 года от эпизода ОКС. Указанный период соответствует пику больших ССО (исключая летальные случаи), что влечёт за собой увеличение приёма препаратов и положительную динамику выживаемости. Подобная зависимость выявлена для БАБ и иАПФ/АРА.

Малая эффективность терапии заключается не только в низких дозах препаратов. При сравнении полных (рекомендованных) доз препаратов с низкими или даже с отсутствием терапии, значимого влияния на выживаемость больных без МАСЕ максимальных (полных) дозировок не выявлено. Причина, как нам кажется, в низкой эффективности самих препаратов. Генерические препараты могут не ока-

зывать столь же значимый эффект, как и оригинальные. Причина выявленного “парадоксального” эффекта статинов может быть объяснена не только низкими дозами препаратов, но и высокой частотой применения генериков. Проблема дешёвых и, вероятно, низкоэффективных генерических препаратов кроется не только в области фармакологии, но затрагивает и социально-экономические аспекты жизни общества, а потому не может быть решена только вводом в строй очередных рекомендаций. Нужно законодательно, лучше на надгосударственном уровне, создать реестр всех генерических препаратов с указанием коэффициента эквивалентности к оригинальному препарату.

Причина низкой прогностической значимости ЧКВ и статистически значимого влияния КАГ в снижении риска МАСЕ заключается в довольно большом проценте больных (26%), у которых при КАГ верифицированы одно, двух и трёхсосудистые поражения КА, а проведение ЧКВ было невозможно по разным техническим причинам. В таком случае, в рекомендациях при выписке указывается необходимость проведения реваскуляризации в федеральном центре. Вероятно, случаи реваскуляризации в федеральном центре (ЧКВ или КШ) в совокупности с оптимизацией вторичной медикаментозной профилактики статистически значимо отклоняют кривую выживаемости после КАГ (особенно, 4 год наблюдения). Следовательно, учитывая все случаи отсроченной реваскуляризации, можно говорить, что ЧКВ статистиче-

ски значимо влияет на выживаемость без МАСЕ. Можно предполагать, что наиболее значимый профилактический эффект достигается в снижении вероятности именно летальных исходов. Случаи КАГ без значимых стенозов КА также могут оказать влияние на выживаемость больных без МАСЕ, снизив количество необоснованно диагностированных нестабильных стенокардий. При повторной госпитализации пациента с предварительным диагнозом ОКС, у которого в анамнезе выполнена КАГ без признаков значимых стенозов КА, врач начинает поиск других причин болей в грудной клетке. Диагноз нестабильной стенокардии может быть отвергнут. Следовательно, выполненная ранее КАГ уменьшает количество необоснованных диагнозов ОКС.

Заключение

Сочетание трёх факторов фармакологического лечения: низкая доза ($26,1 \pm 2,8$ мг по atorvastatinу), неравномерный прерывистый приём и частое использование генерических препаратов (97,6% по статинам), присутствуя в разных соотношениях, могут объяснить низкую эффективность вторичной профилактики ИБС. Вклад хирургического лечения в снижение ССО тем ниже, чем больше значимых остаточных стенозов коронарных артерий.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Alnasser SMA, Huang W, Gore JM, et al. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up. *Am J Med*. 2015;128 (7):766-75. doi:10.1016/j.amjmed.2014.12.007.
2. Boytsov SA, Samorodskaya IV. High cardiovascular mortality in Russia: are approaches to coding causes of death adequate? *Kardiologiya*. 2015;55 (1):47-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Самородская И.В. Высокая сердечно-сосудистая смертность в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти? *Кардиология*. 2015;55(1):47-51. doi:10.18565/cardio.2015.1.47-51.
3. Boytsov SA, Zairatyants OV, Andreev EM, et al. Comparison of mortality rates from coronary heart disease among men and women over 50 years in Russia and the United States. *Russ J Cardiol*. 2017;6:100-7. (In Russ.) Бойцов С.А., Зайратьянц О.В., Андреев Е.М. и др. Сравнение показателей смертности от ишемической болезни сердца среди мужчин и женщин старше 50 лет в России и США. *Российский кардиологический журнал*. 2017;6:100-7. doi:10.15829/1560-4071-2017-6-100-107.
4. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation*. 2017;136:1908-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798.
5. Hammer Y, Iakobishvili Z, Hasdai D, et al. Guideline-Recommended Therapies and Clinical Outcomes According to the Risk for Recurrent Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7:1-8. doi:10.1161/JAHA.118.009885.
6. Luepker RV. Falling Coronary Heart Disease Rates A Better Explanation? *Circulation*. 2016;133:8-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019862.
7. Biswas S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, et al. Impact of Socioeconomic Status on Clinical Outcomes in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2019;12:1-10. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004979.
8. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12):1350-69. doi:10.1161/cir.000000000000019.
9. Smilowitz NR, Mahajan AM, Roe MT, et al. Mortality of Myocardial Infarction by Sex, Age, and Obstructive Coronary Artery Disease Status in the ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With the Guidelines). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2017;10:1-8. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003443.
10. Gilyarevskiy RS, Goldshmid MV, Sinitsin II. The role of cross-studies in assessing the effectiveness of drugs for the treatment of patients with heart disease. *CONSILIUM MEDICUM*. 2014;10:95-8. (In Russ.) Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Синицина И.И. Роль перекрестных исследований в оценке эффективности препаратов для лечения больных с заболеваниями сердца. *CONSILIUM MEDICUM*. 2014;10:95-8. <http://con-med.elpub.ru/jour/article/viewFile/447/445>.
11. Maksimov ML, Ermolaeva AS. Original bisoprolol and generics. Can you blindly trust generic drugs? *Russian Medical Journal*. 2016;12:749-52. (In Russ.) Максимов М.Л., Ермолаева А.С. Оригинальный бисопролол и дженерики. Можно ли слепо доверять воспроизведенным лекарственным препаратам? *Российский медицинский журнал*. 2016;12:749-52. <https://www.rmj.ru/archive/meditsinskoe-obozenie-12-2016>.