

КЛИНИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ ПОСЛЕ ПЛАНОВОГО ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА С ИМПЛАНТАЦИЕЙ СТЕНТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ

Томилова Д. И., Карпов Ю. А., Лопухова В. В.

Цель. Оценить частоту сердечно-сосудистых событий (ССС) и влияния на нее липидных показателей и других клинико-инструментальных факторов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение 5 лет после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией стента с лекарственным покрытием (СЛП).

Материал и методы. В исследование включено 574 больных стабильной стенокардией (81% мужчин, средний возраст 60,3 лет), госпитализированных в ФГБУ РКНПК МЗ РФ для проведения планового ЧКВ с имплантацией СЛП. Больным назначалась терапия в соответствии с рекомендациями по лечению стабильной стенокардии, в том числе статины. Проводился анализ различных клинико-инструментальных и лабораторных показателей для оценки их влияния на прогноз. Оценивались конечные точки: смертельные случаи как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная коронарная реваскуляризация, которые происходили после выписки из стационара.

Результаты. За время наблюдения (в среднем 53,5 мес.) СССР зарегистрированы в 24% случаев. Всего умерло 29 человек (5,1%), из них 4 пациента (0,7%) — от внесердечных причин, повторная реваскуляризация выполнялась у 84 (14,6%) больных, нефатальные ИМ и ОНМК отмечались у 17 (3,0%) и 8 (1,3%) больных, соответственно. Выявлены факторы риска, связанные с частотой смертельных исходов: курение в анамнезе, атеросклероз брахиоцефальных артерий, ОНМК в анамнезе, значимое поражение огибающей артерии (ОА) и ее ветвей. Нефатальное ОНМК встречалось чаще в группе пациентов с более высоким индексом массы тела (ИМТ) ($32,2 \pm 2,56$ против $28,15 \pm 4,22$, $p=0,0164$). Нефатальный ИМ чаще регистрировался у пациентов с большим количеством и длиной имплантированных стентов ($p=0,0018$ и $p<0,0001$, соответственно). К концу периода наблюдения на терапии статинами находились 66,2% больных. Целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) (Хс ЛПНП $<1,8$ ммоль/л) имели 8,7% лиц, медиана значения Хс ЛПНП составила 2,8 ммоль/л. Достоверных различий в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение через 5 лет не выявлено. Значимой связи показателей липидного профиля с частотой развития СССР также не обнаружено. Количество смертельных случаев было выше в группе пациентов с более низким исходным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП) ($p=0,05$).

Заключение. Неблагоприятные события имели около четверти больных. Большинство пациентов не достигли целевого уровня Хс ЛПНП. Достоверной связи между исходным уровнем Хс ЛПНП, а также его значением через 5 лет и частотой развития ИМ, ОНМК, повторных реваскуляризаций, смерти от всех

причин выявлено не было. Это может объясняться отсутствием достоверных различий в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение за время наблюдения, и связано с применением недостаточных доз статинов и с низкой приверженностью терапии статинами.

Российский кардиологический журнал 2017, 8 (148): 7–12
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-7-12>

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, длительное наблюдение, холестерин липопротеидов высокой плотности, статины.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва, Россия.

Томилова Д. И.* — аспирант отдела ангиологии, Карпов Ю. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, Лопухова В. В. — к.м.н., с.н.с. отдела ангиологии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 darya_igorevna574@list.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, ГБ — гипертоническая болезнь, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОА — огибающая артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, РС — рестеноз стента, СД — сахарный диабет, СССР — сердечно-сосудистые события, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ТГ — триглицериды, ФГБУ РКНПК МЗ РФ — Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский кардиологический научно-производственный комплекс министерства здравоохранения Российской Федерации, ФК — функциональный класс, Хс ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — the New York Heart Association.

Рукопись получена 19.07.2016

Рецензия получена 18.08.2016

Принята к публикации 29.08.2016

CLINICAL OUTCOMES OF PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WITH DRUG ELUTING STENT IN STABLE ANGINA PATIENTS

Tomilova D. I., Karpov Yu. A., Lopukhova V. V.

Aim. To evaluate the occurrence of cardiovascular events (CVE) and influence of lipid parameters on it, as other clinical and instrumental factors of coronary heart disease (CHD) patients during 5 years after selective percutaneous coronary intervention (PCI) with drug eluting stenting (DES).

Material and methods. In the study, 574 patients included, with stable angina (81% males, mean age 60.3 y.o.), hospitalized to the FSBI RCSPC of MHRF for selective PCI with implantation of DES. Patients were prescribed the therapy according to stable angina guidelines, including statins. The analysis was done, of various clinical and instrumental and laboratory parameters for evaluation of prognostic significance. The endpoints were assessed: lethal cases from cardiovascular, as from all causes, non-fatal myocardial infarction (MI), non-fatal stroke, repeated coronary revascularization, that happened after discharge.

Results. During the entire follow-up (average 53.5 months), CVE were registered in 24% cases. Totally, died 29 patients (5.1%), of those 4 (0.7%) — from non-cardiac causes, and repeat revascularization was done in 84 (14.6%) patients, non-fatal MI and stroke developed in 17 (3.0%) and 8 (1.3%), respectively. The risk factors were defined, that are related with the rate of fatal outcomes: smoking, brachiocephalic atherosclerosis, stroke in anamnesis, significant lesion of circumflex artery (CA) and its branches. Non-fatal stroke developed more oftenly in patients with higher body mass index (BMI) (32.2 ± 2.56 versus 28.15 ± 4.22 , $p=0.0164$). Non-fatal MI more oftenly registered in patients with higher number and length of implanted stents ($p=0.0018$ and $p<0.0001$, resp.). By the end of follow-up, there were 66.2% patients on statins treatment. Target low density lipoproteides cholesterol (LDL-C) level (<1.8 mM/L) was found in 8.7%, median LDL-C level was 2.8 mM/L. There were no

significant differences in LDL-C between those taking statins and discontinued, during 5 years. There was no significant relation of lipid profile values with CVE as well. The number of fatal cases was higher in the group of patients with lower baseline high density lipoproteid cholesterol.

Conclusion. Adverse events were found in about quarter of patients. Most of patients did not reach the target LDL-C. There was no significant relation in baseline LDL-C and its level in 5 years, with the occurrence of MI, stroke, repeat revascularizations, all cause deaths. This can be explained by the absence of significant differences in LDL-C levels in patients continuing and discontinued statins during the follow-up, and is related to the use of insufficient statins dosages and low adherence to statin treatment.

Russ J Cardiol 2017, 8 (148): 7–12

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-8-7-12>

Key words: percutaneous coronary intervention, long term follow-up, cholesterol of high density lipoproteides, statins.

Russian Cardiological Research-and-Production Complex of the Ministry of Health, Institute of Clinical Cardiology named after A. L. Myasnikov, Moscow, Russia.

Прогноз у больных после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) является предметом исследования многих авторов [1]. В качестве предикторов неблагоприятного прогноза у данной категории больных, в первую очередь, изучались клинические прогностические факторы, такие как пол, возраст, наличие сахарного диабета (СД), размеры имплантированного стента. В последующем, проводился поиск маркеров воспаления, которые могли бы предсказать как появление новых поражений в коронарном русле, так и изменения в самом стенте [2].

Дислипидемия — важный предрасполагающий фактор развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [2]. Коррекция нарушений липидного обмена путем контроля холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) имеет решающее значение в снижении этих рисков [2, 3]. Согласно современным рекомендациям, в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) обязательным является назначение статинов и достижение целевого уровня Хс ЛПНП [4, 5]. При этом, в соответствии с американскими рекомендациями доза препарата должна быть максимальной [6]. Показано, что терапия статинами до ЧКВ оказывает положительное влияние на краткосрочный прогноз больных стабильной стенокардией [7]. Однако убедительные данные о влиянии статинов на частоту развития сердечно-сосудистых событий (ССС) в отдаленном периоде после ЧКВ отсутствуют [8, 9].

Целью настоящей работы являлась оценка частоты ССС и влияния на нее липидных показателей и других клинико-инструментальных факторов у больных стабильной ИБС в течение 5 лет после ЧКВ с имплантацией стента с лекарственным покрытием (СЛП).

Материал и методы

В исследование включены пациенты со стабильной ИБС (старше 18 и показаниями к проведению планового ЧКВ с имплантацией СЛП), госпитализированные в ФГБУ РКНПК МЗ РФ в период с декабря 2009г по декабрь 2010г.

Из исследования исключались пациенты с острым коронарным синдромом в течение 1 мес. до ЧКВ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III-IV функционального класса (ФК) по NYHA или

фракцией выброса левого желудочка $\leq 40\%$, острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в течение 6 мес. до ЧКВ, принимающие противовоспалительные препараты (за исключением ацетилсалициловой кислоты), а также больные с наличием острого или хронического воспалительного заболевания, тяжелой сопутствующей патологии, онкологическими заболеваниями в анамнезе. Обязательным условием участия в исследовании являлся прием статинов не менее 1 мес. до процедуры ЧКВ. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

До процедуры ЧКВ проведено стандартное клинико-инструментальное и лабораторное (биохимический анализ крови с определением липидных показателей: общий холестерин (ОХС), Хс ЛПНП, холестерин липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП), триглицериды (ТГ) и С-реактивный белок) обследование пациентов, оценка принимаемой лекарственной терапии. Затем в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ РКНПК МЗ РФ под руководством д.м.н., профессора Самко А. Н. выполнялась коронароангиография с последующим проведением ангиопластики с имплантацией, была дана ангиографическая характеристика (характер поражения, количество пораженных сосудов, количество имплантированных стентов, размеры стента, тип покрытия). При выписке был рекомендован постоянный прием лекарственных препаратов: ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела (с отменой через 12 мес.), статинов под контролем Хс ЛПНП (целевой уровень $< 1,8$ ммоль/л), бета-адреноблокаторов и других препаратов по показаниям.

Через 1 год после ЧКВ проведен телефонный опрос для оценки течения заболевания и терапии, включая статины. Спустя 5 лет после вмешательства пациенты были приглашены в ФГБУ РКНПК МЗ РФ для проведения амбулаторного обследования, оценки клинического течения ИБС. Выполнен биохимический анализ крови с определением показателей липидного профиля (ОХС, Хс ЛПНП, Хс ЛПВП, ТГ), определено количество пациентов, продолживших принимать гиполипидемическую терапию, заполнен опросник приверженности статинам. При-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика
включенных пациентов

Показатель	Количество человек, %
Женщины	111 (19,3%)
Мужчины	463 (80,7%)
Возраст, годы	60,3 (30; 85)
Стенокардия	
I-II ФК	389 (67,8%)
III-IV ФК	185 (32,2%)
Курение	
Нет	306 (53,3%)
Курение в анамнезе	137 (23,9%)
Курит	131 (22,8%)
Раннее начало ИБС у ближайших родственников	89 (15,5%)
Избыток массы тела	287 (50%)
Ожирение	156 (27,2%)
Гиперлипидемия	440 (76,6%)
СД 2 типа	96 (16,7%)
ГБ	469 (82%)
ИМ в анамнезе	338 (58,9%)
АКШ в анамнезе	35 (6,1%)
ЧКВ в анамнезе	173 (30,1%)
Стентирование в анамнезе	164 (28,6%)
Атеросклероз других локализаций	
Атеросклероз брахиоцефальных артерий	311 (54,2%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей	80 (13,9%)
Нарушение ритма сердца	
Мерцательная аритмия	18 (3,1%)
Другое	8 (1,4%)
Гиполипидемическая терапия	
Аторвастатин	376 (65,4%)
Розувастатин	81 (14,1%)
Симвастатин	114 (19,8%)
Флювастатин	3 (0,5%)

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

верженность терапии статинами определялась количеством времени, в течение которого пациент принимает препарат, и основывалась на данных телефонного опроса и ответов на вопросы анкеты. Опросник был апробирован в исследовании SERPHEUS [10] и включал вопросы о частоте приема статинов и частоте внесения изменений в терапию, о возможных влияющих на это причинах, а также собственном взгляде пациента на лечение.

В качестве конечных точек были учтены смертельные случаи как от сердечно-сосудистых, так и от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное ОНМК, повторная коронарная реваскуляризация, которые происходили после выписки из стационара. Данные о смертельных случаях были получены на основании свидетельств о смерти, информация о перенесенных ИМ, ОНМК и повторной реваскуляризации — при предъявлении подтверждающей медицинской документации.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью электронных таблиц “Microsoft Excel” и пакетов прикладных программ “Statistica for Windows” v. 7.0, StatSoft Inc. (США) и SPSS v.17.0 (ROC-анализ). Все полученные количественные данные обработаны методом вариационной статистики. Для каждого количественного параметра были определены среднее значение, среднее квадратическое отклонение, ошибка среднего, медиана, 95% доверительный интервал. Для качественных данных определяли показатели частоты в процентах. Перед проведением сравнительного анализа количественных параметров в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, критерий Шапиро-Уилка). Для сравнения числовых показателей использовали t-критерий Стьюдента для двух независимых выборок. Для сравнения непараметрических данных применяли критерий Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. При нормальном виде распределения для оценки различий в группах применялись методы параметрической статистики (критерий Стьюдента). При отсутствии нормального распределения применялись методы непараметрической статистики — тест Манна-Уитни. Показатели, изменяющиеся в динамике, оценивались с помощью парного критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99% уровень значимости).

Результаты

В исследование включено 574 человека, их клинико-демографическая и ангиографическая характеристики представлены в таблице 1 и таблице 2. Дальнейшая судьба была прослежена у всех включенных пациентов. Период наблюдения в среднем составил 53,5 (3,4; 67,6) мес.

Общая частота развития ССС (нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, смерть, повторная реваскуляризация) в течение наблюдения составила 24% (табл. 3).

Частота распределения неблагоприятных событий на одного пациента выглядела следующим образом: у 58 человек (10,1%) отмечалось одно ССС, 26 человек (10,1%) имели два неблагоприятных события, и три ССС было зарегистрировано у 6 больных (1%). При анализе клинических исходов выявлено, что всего умерло 29 человек (5,1%), из них 4 (0,7%) — от внесердечных причин. От сердечно-сосудистых причин умерло 25 человек, среди них: 4 больных — вследствие фатального ИМ, 1 пациент — в связи с развитием фатального ОНМК, 20 человек — от острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

Показатель	Количество человек, %
Трёхсосудистое поражение	165 (28,7%)
Значимое поражение ПКА и ее ветвей	331 (57,7%)
Значимое поражение ПНА и ее ветвей	424 (73,9%)
Значимое поражение ОА и ее ветвей	270 (47%)
Поражение типа А	34 (5,9%)
Поражение типа В	168 (29,3%)
Поражение типа С	372 (64,8%)
Однососудистое стентирование	478 (83,3%)
Бифуркационное стентирование	148 (25,8%)
Стентирование в бассейне ПКА	184 (32,1%)
Стентирование в бассейне ПНА	308 (53,7%)
Стентирование в бассейне ОА	156 (27,2%)
Имплантация 1 стента	348 (60,6%)
Имплантация 2 стентов	195 (34%)
Имплантация 3 стентов	27 (4,7%)
Имплантация 4 стентов	4 (0,7%)
Имплантация двух и более стентов в одной артерии	151 (26,3%)
Вмешательство на венозных шунтах	11 (1,9%)
Вмешательство на окклюзиях	77 (13,4%)
Вмешательство по поводу РС	40 (7%)
Тип покрытия стента	
Сиролимус	322 (56,1%)
Эверолимус	133 (23,2%)
Зотаролимус	152 (26,8%)
Паклитаксел	8 (1,4%)

Сокращения: ОА — огибающая артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, РС — рестеноз стента.

Таблица 3

Частота развития сердечно-сосудистых событий

Исход	n, %
Общая смертность	29 (5,1%)
Сердечно-сосудистая смертность	25 (4,4%)
Нефатальный ИМ	17 (3,0%)
Нефатальное ОНМК	8 (1,3%)
Повторная реваскуляризация:	84 (14,6%)
ЧКВ в сосуде вмешательства	14 (2,4%)
ЧКВ в другом сосуде	27 (4,7%)
ЧКВ в связи с РС	39 (6,8%)
АКШ	4 (0,7%)

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, РС — рестеноз стента, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 4

Факторы, ассоциированные с сердечно-сосудистой смертностью

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Курение в анамнезе	2,37	от 1,10 до 5,09	0,0236
Атеросклероз БЦА	2,54	от 1,07 до 6,04	0,0298
ОНМК в анамнезе	3,06	от 1,00 до 9,43	0,0406
Значимое поражение ОА и ее ветвей	3,11	от 1,35 до 7,14	0,0051

Сокращения: БЦА — брахиоцефальные артерии, ДИ — доверительный интервал, ОА — огибающая артерия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов.

Таблица 5

Гиполипидемическая терапия и значения Хс ЛПНП через 5 лет

Название	Всего	5 мг	10 мг	20 мг	40 мг	Средняя доза, мг	Средний Хс ЛПНП, ммоль/л
Симвастатин	86 (22,6%)	3 (3,5%)	26 (30,2%)	53 (61,6%)	4 (4,7%)	17,4	3,4
Аторвастатин	203 (53,4%)	7 (3,4%)	94 (46,3%)	92 (45,3%)	10 (5%)	15,8	3,0
Розувастатин	91 (24%)	11 (12,1%)	57 (62,6%)	22 (24,2%)	1 (1,1%)	12,1	2,6

Сокращение: Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Умершие больные имели более высокую исходную ЧСС ($70,72 \pm 11,08$ против $66,15 \pm 9,28$, $p=0,0107$). Выявлена статистически значимая связь значения индекса массы тела (ИМТ) с частотой развития ОНМК. У пациентов с развившимся инсультом ИМТ был достоверно выше ($32,2 \pm 2,56$ кг/м² против $28,15 \pm 4,22$ кг/м², $p=0,0164$).

Выявлена достоверная связь между количеством имплантированных стентов, общей их длиной и частотой развития ИМ в течение года после ЧКВ. В группе пациентов, которым имплантировали больше стентов, ИМ регистрировался чаще ($1,69 \pm 0,81$ против $1,43 \pm 0,59$, $p=0,0018$). Достоверно чаще ИМ выявлялся в группе пациентов, имевших большую общую длину имплантирован-

ных стентов ($42,26 \pm 25,40$ мм против $31,24 \pm 17,06$ мм, $p<0,0001$).

Фактором риска развития нефатального ИМ в течение года после ЧКВ являлся перенесенный в анамнезе ИМ (отношение шансов (ОШ) 1,3, 95% ДИ от 1,07 до 3,47, $p=0,0261$). Кроме того, выявлены факторы, ассоциированные с развитием нефатального ИМ при 5-летнем наблюдении. Среди них: имплантация паклитаксел-покрытых стентов (ОШ 23,61, 95% ДИ от 5,13 до 108,67, $p<0,00001$), повторная реваскуляризация (ОШ 5,98, 95% ДИ от 2,23 до 15,99, $p=0,0001$), наличие ХСН II ФК (ОШ 12,22, 95% ДИ от 2,28 до 65,61, $p=0,0002$). Факторы риска, связанные с частотой смертельных исходов, описаны в таблице 4.

Таблица 6

Исходные лабораторные показатели пациентов с наличием и отсутствием ССС

Показатель	Есть ССС	Нет ССС	p
ОХС, ммоль/л	4,12±1,05	4,08±1,02	0,7042
Хс ЛПНП, ммоль/л	2,43±0,83	2,43±0,85	0,9529
Хс ЛПВП, ммоль/л	0,96±0,25	0,95±0,23	0,7562
ТГ, ммоль/л	1,63±0,91	1,56±0,83	0,4271

Сокращения: ОХС — общий холестерин, ССС — сердечно-сосудистые события, ТГ — триглицериды, Хс ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, Хс ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

На момент включения в исследование все пациенты принимали статины не менее 1 мес. Доза препарата подбиралась индивидуально для каждого больного его лечащим врачом. К концу периода наблюдения на терапии статинами находились 380 (66,2%) больных и 8,7% лиц имели целевой уровень Хс ЛПНП, медиана значения Хс ЛПНП составила 2,8 ммоль/л (0,08-9,6 ммоль/л). Характеристика гиполлипидемической терапии и средние значения Хс ЛПНП показаны в таблице 5. Достоверных различий в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение через 5 лет не выявлено ($2,41 \pm 0,84$ против $2,48 \pm 0,89$, соответственно, $p=0,4255$).

В таблице 6 при сравнении групп пациентов, перенесших ССС и у которых неблагоприятные события отсутствовали, видно, что достоверная разница в показателях липидного профиля отсутствует. Однако выявлено, что количество смертельных случаев было достоверно выше в группе пациентов с более низким уровнем Хс ЛПВП ($0,87 \pm 0,25$ ммоль/л против $0,96 \pm 0,25$ ммоль/л, $p=0,05$).

Обсуждение

Несмотря на совершенствование техники эндоваскулярных вмешательств, а также появление новых лекарственных препаратов, у пациентов после эндоваскулярных вмешательств могут наблюдаться ССС. В настоящем исследовании основной задачей являлось определение частоты ССС (смерть, нефатальный ИМ, нефатальное ОНМК, повторная коронарная реваскуляризация) и наиболее значимых, влияющих на нее клиничко-лабораторных и инструментальных факторов у пациентов стабильной ИБС после успешной ЧКВ с имплантацией СЛП. Мы выявили, что за пятилетний период наблюдения частота развития ССС составила 24%. Летальные исходы регистрировались в 5,1% случаев, нефатальные ИМ и ОНМК выявлялись у 3,0% и 1,3% пациентов, соответственно, частота проведения повторной реваскуляризации составила 14,6%.

В некоторых работах сообщается о разной частоте развития ССС: смертельные исходы регистрировались в 7,3-18,3% случаев, ИМ — в 5,9-8,4% случаев, инсульт — у 1,8-2,2% пациентов и повторная реваскуляризация у 4,8-20,3% лиц [11, 12].

Кроме того, в нашем исследовании проведен поиск наиболее значимых факторов, влияющих на частоту ССС. Среди них такие факторы как ЧСС, ИМТ, предшествующие вмешательству ССС, характер поражения коронарного русла, количество и длина имплантированных стентов. Влияние статинов на краткосрочный прогноз пациентов после ЧКВ изучено в контролируемом исследовании ARMYDA-RECAPTURE, где было показано положительное влияние аторвастатина в дозе 80 мг на снижение частоты ССС в ранний период после ЧКВ [7].

Однако, при анализе отдаленного прогноза пациентов после ЧКВ, принимающих статины, Ndrepepa G, et al. (2014) не выявили связи между уровнем Хс ЛПНП и развитием неблагоприятных событий после ЧКВ [8]. В исследовании Puri R, et al. (2013) в течение двухлетнего наблюдения при назначении высоких доз статинов (аторвастатина 80 мг или розувастатина 40 мг) достоверной связи между уровнем Хс ЛПНП и частотой развития ССС также обнаружено не было [9].

В своей работе мы проанализировали уровни липидного профиля (ОХС, Хс ЛПНП, Хс ЛПВП, ТГ) на момент включения в исследование и аналогичные показатели через 5 лет и их возможную связь с развитием ССС при пятилетнем наблюдении. Несмотря на то, что к концу наблюдения две трети (66,2%) больных продолжали принимать статины, по данным проведенного нами определения липидного профиля частота достижения целевого уровня Хс ЛПНП $<1,8$ ммоль/л оказалась довольно низкой — только у 8,7%. Статистически значимой связи исходных значений липидного профиля, а также его показателей через 5 лет с частотой развития нефатального ИМ, нефатального ОНМК, повторных реваскуляризаций — ЧКВ или аортокоронарного шунтирования (АКШ) (как в связи с развитием рестеноза стента (РС), так и по поводу новых поражений в сосуде вмешательства или другом сосуде) выявлено не было. Только исходное значение Хс ЛПВП было достоверно связано с частотой смертельных исходов, в то время как показатели ОХС, Хс ЛПНП, ТГ подобной связи не имели. Вероятно, отсутствие связи между уровнем Хс ЛПНП и ССС связано с приемом малых доз статинов и, как следствие, низкой частотой достижения целевого значения Хс ЛПНП. Это также объясняет отсутствие достоверной разницы в уровне Хс ЛПНП у пациентов принимающих статины и прекративших лечение через 5 лет. Можно предполагать, что реально принимающих регулярно статины может быть меньше, чем заявивших о приверженности терапии. Эти данные еще раз подтверждают необходимость регулярного определения уровня липидов у пациентов с ИБС с целью оценки приверженности

терапии. В современных рекомендациях указывается на определение липидного профиля не реже 1 раз в год после подбора дозы статинов.

Другой частью проблемы, как показало наше исследование, являются неадекватные дозы статинов. При анализе гиполипидемической терапии оказалось, что более половины пациентов (53,4%) принимали аторвастатин в средней дозе 15,8 мг, розувастатин (24%) — 12,1 мг, симвастатин (22,6%) — 17,4 мг, при этом средние значения Хс ЛПНП в группах были в пределах 2,6–3,4 ммоль/л.

В нашей стране, по данным недавно завершившегося исследования АРГО, гиперхолестеринемия у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска распространена широко, а достижение целевого уровня ОХС происходит лишь в 2,04–7,38% случаев. При этом, прием статинов осуществлялся в основном в дозах 10 и 20 мг, а максимальные дозы препарата практически не назначаются [13]. По данным литературы в других странах у больных ИБС частота достижения Хс ЛПНП <1,8 ммоль/л значительно выше и составляет в среднем 37% [14, 15].

Ограничения исследования

Следует отметить, что специального контроля над лечением пациентов в ходе исследования не проводилось. В исследовании не анализировались причины прекращения терапии статинами или применение

заведомо низких доз препаратов (переносимость, рекомендации врачей, экономические факторы). Мы специально не анализировали приверженность терапии статинами. Также неизвестно, как часто пациенты посещали врача, какие получали рекомендации и в какой степени следовали им.

Заключение

Несмотря на широкое распространение и доступность рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза, указывающих на необходимость приема статинов у пациентов с высоким риском осложнений, проведение большого количества образовательных программ и большой выбор препаратов из класса статинов, в том числе по доступным ценам, контроль уровня Хс ЛПНП остается явно недостаточным. Несмотря на рекомендации при выписке, большинство пациентов после ЧКВ принимают малые дозы статинов, а треть из них прекращает прием препаратов этого класса полностью. При этом частота развития неблагоприятных событий у пациентов после ЧКВ находится на довольно высоком уровне, а выявление лабораторных, ангиографических, клинических, инструментальных и других факторов, влияющих на частоту ССС, играет важную роль в индивидуальной оценке пользы и риска для пациента, в выборе оптимальной стратегии реваскуляризации, а также ведения пациентов после выписки из стационара.

Литература

1. Bibek S, Xie Y, Gao J, et al. Role of Pre-procedural C-reactive Protein Level in the Prediction of Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: a Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Inflammation* 2015; 38 (1): 159-69.
2. Chazov EI, Karpov YuA. Rationale Pharmacotherapy For Cardiovascular Diseases. A guidebook for medical practitioners. Moscow Litterra Publishers 2014; 1056 p. Russian (Чазов Е. И., Карпов Ю. А. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра 2014; 1056 с).
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2011; 32: 1769-818.
5. Kukharchuk VV, Kononov GA, Susekov AV et al. Guidelines for the management of dyslipidaemias lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. V revision. *Atherosclerosis* 2012; 2 (8): 61-94. Russian (Кухарчук В. В., Коновалов Г. А., Сусеков А. В. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. V пересмотр. *Атеросклероз* 2012; 2 (8): 61-94).
6. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 85p.
7. Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, et al. Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty (Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558-65.
8. Ndrepepa G, Braun S, Tada T, et al. Comparative prognostic value of low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention and chronic statin therapy. *Cardiovasc Revasc Med*. 2014; 15 (3): 131-6.
9. Puri R, Nissen SE, Libby P, et al. C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation* 2013; 128 (22): 2395-403.
10. Boytsov SA, Khomitskaya YuV. Centralised Survey on the Undertreatment of the Hypercholesterolemia in Russia (CEPHEUS). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (4): 67-74. Russian (Бойцов С. А., Хомицкая Ю. В. Централизованное исследование по оценке эффективности лечения гиперхолестеринемии в России (CEPHEUS). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 12 (4): 67-74).
11. Yao HM, Wan YD, Zhang XJ, et al. Long-term follow-up results in patients undergoing percutaneous coronary intervention (PCI) with drug-eluting stents: results from a single high-volume PCI centre. *BMJ Open* 2014; 4: e004892.
12. Zahn R, Neumann FJ, Buttner HJ, et al. Long-term follow-up after coronary stenting with the sirolimus-eluting stent in clinical practice: results from the prospective multi-center German Cypher Stent Registry. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 709-16.
13. Akhmedzhanov NM, Nebieridze DV, Safaryan AS, et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): Part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2015; 11 (3): 253-60. Russian (Ахмеджанов НМ, Небиеридзе Д. В., Сафарян А. С. и соавт. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2015; 11 (3): 253-60).
14. Goodman SG, Langer A, Bastien NR, et al. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in Canada: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Can J Cardiol* 2010; 26 (9): 330-5.
15. Gitt AK, Junger C, Smolka W, et al. Prevalence and overlap of different lipid abnormalities in statin-treated patients at high cardiovascular risk in clinical practice in Germany. *Clin Res Cardiol* 2010; 99 (11): 723-33.