

## СОСТОЯНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СОБЫТИЯ

(по материалам Российского кооперативного исследования «Физические тренировки на постстационарном этапе реабилитации после острых коронарных инцидентов»)

Д.М. Аронов, В.Б. Красницкий, М.Г. Бубнова

*Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Москва*

Изучались применение и эффективность гиполипидемической терапии в сравнении с влиянием физических тренировок на динамику липидов крови у больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных событий. Обследовались 392 больных из 11 научных медицинских центров и 9 учреждений практического здравоохранения России. Больные рандомизированы на группу вмешательства (197 человек) и контрольную (195 человек). Получены доказательства положительного влияния физических тренировок на уровень ХС ЛПВП и коэффициенты атерогенности. В основной группе снижение уровня ОХС и увеличение ХС ЛПВП оказались статистически значимыми. Различия по динамике ОХС, ХС ЛПВП и отношения ОХС/ХС ЛПВП при межгрупповом сравнении были достоверными в пользу основной группы. Отмечена высокая эффективность физических тренировок в повышении ЛПВП и снижении индекса атерогенности.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, физические тренировки, гиполипидемическая терапия в условиях поликлиники.

### ВВЕДЕНИЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает значительное место среди заболеваний сердечно-сосудистой системы и является одной из основных причин смерти населения в экономически развитых странах. Особенно остро эта проблема стоит в Российской Федерации, где заболеваемость и смертность от ИБС среди трудоспособного населения в несколько раз выше, чем в других европейских странах [1]. Известно, что снижение смертности в странах Европы, Северной Америки произошло в основном в результате комплексных мероприятий по первичной и вторичной профилактике и реабилитации больных ИБС. Применение гиполипидемической терапии и, в частности, статинов, у больных ИБС приводит к эффективному снижению атерогенных фракций липидов, замедлению и регрессу атеросклероза артерий [2], восстановлению стабильности атеросклеротических бляшек и, как следствие, уменьшению смертности от сердечно-сосудистых причин [3]. Регулярная гиполипидемическая терапия (ГЛТ) при достижении целевых уровней атерогенных фракций липидов на протяжении длительного времени у больных, которым показано вмешательство на

коронарных артериях, приводит к результатам, сопоставимым по эффективности с реваскуляризацией миокарда. Так, по данным пятилетнего наблюдения в исследовании «COURAGE» интенсивное лечение больных ИБС статинами, при котором достигалось снижение общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ниже целевого уровня, привело к тому, что в группах медикаментозной терапии и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) показатели смертности, инфаркта миокарда (ИМ) и госпитализаций не отличались друг от друга [4].

Результаты многочисленных исследований показали, что физические тренировки являются эффективным и основным методом реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда [5]. Они способствуют увеличению физической работоспособности (ФРС), нормализации артериального давления (АД), липидного спектра крови, функции эндотелия, улучшению клинического течения заболевания [6, 7] и даже замедлению развития атеросклероза [8]. По данным мета-анализа, проведенного R.S. Teylor et al. [9], применение подобных программ приводит к снижению смертности от всех причин на 20 % и от сердечно-сосудистых — на 26 %.

Физическая реабилитация и физическая тренировка (ФТ) как средство вторичной профилактики у больных ИБС на амбулаторно-поликлиническом этапе в России в настоящее время практически не применяются [10]. Широкое и эффективное применение ГЛТ у больных ИБС, как того требуют международные и национальные рекомендации [11, 12], также представляется проблематичным. В связи с этим была поставлена цель – изучить эффективность ФТ средней интенсивности и применение ГЛТ в условиях практического здравоохранения России у больных ИБС после острых коронарных событий (ОКС) в рандомизированном открытом контролируемом исследовании.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованием было охвачено 392 больных из кардиологических диспансеров, городских больниц и поликлиник различных регионов России. Больные были рандомизированы на две группы: основную (197 человек) и контрольную (195 человек). Срок включения в исследование – 3–8 нед от начала ИМ или острого периода нестабильной стенокардии, или операции на коронарных артериях. Эффективность воздействия оценивали, в частности, по результатам изучения липидного профиля, велоэргометрической пробы (ВЭМ-пробы) и других исследований, а также клинического наблюдения в течение одного года. В основной группе проводились контролируемые ФТ в режиме нагрузок средней интенсивности (50–60 % от выполненной мощности при ВЭМ-пробе), включавшие в себя комплекс гимнастических упражнений и тренировку на велотренажере или велоэргометре по методике, разработанной в ГНИЦ ПМ, с кратностью 3 раза в неделю и продолжительностью занятия от 45 мин до 1 ч в течение одного года.

Все больные получали медикаментозную терапию, назначаемую участковым врачом, в условиях местной поликлиники. По основным анамнестическим и клиническим данным, а также поддерживающей медикаментозной терапии группы были сравнимы (табл. 1).

Применение и эффективность ГЛТ изучались по числу больных, охваченных таким лечением, и по динамике липидов как в указанных группах, так и в подгруппах в зависимости от приема гиполипидемических препаратов. Так, анализу подверглись следующие подгруппы основной («О») и контрольной («К») групп: 1) не получавшие ГЛТ, 2) получавшие ГЛТ независимо от исходного уровня ОХС и 3) получавшие ГЛТ с исходным уровнем ОХС 6 моль/л и бо-

Таблица 1

#### Характеристика групп в начале исследования

Показатель	Контрольная группа (n = 195)	Основная группа (n = 197)
Мужчины, %	91,7	95,5
Возраст, лет	51,9	51,9
Перенесшие ОИМ, %	77,3	78,4
Перенесшие НС, %	10,9	5,0
Перенесшие КШ, %	4,7	8,3
Стабильная стенокардия, %	77,7	62,7
Сердечная недостаточность I–II ст., %	44,1	44,0
Артериальная гипертония, %	56,6	54,6
Сахарный диабет, %	2,8	6,5
Лечение нитратами, %	57,6	74,5
Лечение бета-блокаторами, %	88,7	92,2
Лечение гиполипидемическими средствами, %	33,8	36,2

Примечание. По всем указанным показателям группы достоверно не отличались друг от друга ( $p > 0,05$ ). НС – нестабильная стенокардия, КШ – коронарное шунтирование.

лее. Целью этого анализа было изучение частоты назначения ГЛТ и ее эффективности у разных групп и подгрупп больных ИБС. Поскольку исследование проводилось в 20 городах России и по критериям отбора в него включались больные ИБС после стационарного лечения в связи с ИБС, настоящая выборка представляет нам репрезентативной для городского населения и позволяет экстраполировать результаты проведенного анализа на соответствующую популяцию больных в целом.

#### ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Физическая работоспособность изучалась с помощью стандартной ВЭМ-пробы по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (1973). Начальная ступень – 25 Вт. Через каждые три минуты нагрузка увеличивалась на 25 Вт. Пробу прекращали при появлении клинических или ЭКГ-критериев (депрессия  $ST \geq 1$  мм) либо при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). ЭКГ (в 12 общепринятых отведениях), АД (по методу Короткова) и ЧСС регистрировались на третьей минуте каждой ступени нагрузки, на пике нагрузки и в фазу восстановления на 1-й, 3-й и 5-й минуте. Анализировались показатели продолжительности нагрузки и отношения объема

совершенной работы (А, Вт × мин) к числу сердечных сокращений за период работы  $A/чСС_{\text{раб}}$ , ( $[ЧСС_{\text{макс.}} - ЧСС_{\text{покой}}] \times t/2$ ), которые отражают экономичность внутренней работы сердца при физической нагрузке или изменение значения произведенной работы в пересчете на одно сердечное сокращение во время нагрузки. Величина смещения сегмента ST относительно изолинии измерялась на расстоянии 80 мс от точки J.

Забор крови для определения липидов крови производился из локтевой вены утром натощак после 12–14-часового периода голодания. Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле  $ХС \text{ ЛПНП} = ХС \text{ плазмы} - (ТГ/5 + ХС \text{ ЛПВП})$ .

Анализ результатов настоящего исследования проведен с помощью пакета прикладных программ SAS (Statistical Analysis Systems, SAS Institute, USA). Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, определяли интервал вариации (минимум и максимум), среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение, а также стандартную ошибку среднего. Для всех показателей, измеряемых по номинальной или ранговой шкале, оценивали соответствующие частоты выявления различных градаций в процентах. Связи между количественными показателями оценивали по величине коэффициентов линейной корреляции, а достоверность корреляционных показателей – по соответствующим формулам для t-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей – по  $\chi$ -квадрат критерию Фишера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования по основным анамнестическим, клиническим и функциональным показателям, а также концентрации липидов в крови и применяемой лекарственной терапии, включая гиполипидемические средства, группы не отличались друг от друга (см. табл. 1).

По результатам ВЭМ-пробы через один год в основной группе высоко достоверно увеличилась продолжительность нагрузки и величина отношения  $A/чСС_{\text{раб}}$ , тогда как в контрольной группе они не изменились. При межгрупповом сравнении по динамике этих показателей была выявлена достоверная разница. Увеличение ФРС в группе вмешательства – вполне ожидаемый результат. В отличие от больных, не участвующих в тренировках, в основной группе прирост продолжительности нагрузки сопровождался увеличением экономичности работы сердечно-сосудистой системы, и это подтверждалось тем, что в пересчете на одно сердечное сокращение совершалось больше физической работы. В клиническом плане это может означать сдвиг порога ишемии при физической работе и, как следствие, уменьшение числа приступов стенокардии при средних нагрузках в повседневной деятельности, что имело место в нашем исследовании (табл. 2). На основании этих результатов следует признать, что методика неинтенсивных регулярных ФТ обеспечивает достижение тренирующего и терапевтического эффектов у больных ИБС после ОКС и, в частности, при стабильной стенокардии.

Таблица 2

Результаты клинических и липидных исследований в течение одного года

Показатель	Исходно		Через один год				Сравнение, <i>p</i>
	Основная, <i>M</i> ± <i>σ</i>	Контрольная, <i>M</i> ± <i>σ</i>	Основная		Контрольная		
			<i>M</i> ± <i>σ</i>	Δ %	<i>M</i> ± <i>σ</i>	Δ %	
Длительность нагрузки, мин	10,1±3,3	10,5±3,3	12,8±4,1	31,7***	10,8±3,8	Н.д.	<0,001
$A/чСС_{\text{р}}$	2,35±1,2	2,44±1,51	2,39±0,95	11,6***	2,40±1,20	»	<0,05
Индекс массы тела	27,3±3,3	27,7±3,8	26,6±3,0	-2,8***	27,9±3,8	1,0*	<0,001
Число приступов стенокардии в неделю, <i>n</i>	2,5±3,5	3,5±5,7	1,3±2,4	-51,1***	3,6±6,7	Н.д.	<0,001
ОХС, ммоль/л	5,5±1,3	5,7±1,3	5,2±1,0	-3,6*	5,6±1,2	»	<0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,2	3,8±1,3	3,4±1,0	Н.д.	3,7±1,1	»	Н.д.
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,32	1,10±0,33	1,15±0,30	12,3***	1,10±0,33	»	<0,005
ТГ, ммоль/л	1,8±0,9	1,7±0,8	1,6±0,9	Н.д.	1,9±0,9	»	Н.д.
ОХС/ЛПВП	5,6±1,8	5,4±2,0	4,8±1,6	-8,5**	5,6±2,5*	12,0*	<0,001
ХС ЛПНП/ЛПВП	3,7±1,5	3,6±1,8	3,1±1,4	Н.д.	3,7±2,2	14,9*	<0,02

Примечание. ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности. Исходно по всем показателям группы достоверно не отличались друг от друга.

\* Здесь и в табл. 3, 4 и 5: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Больным основной (65 %) и контрольной (64 %) подгрупп наряду с применением ГЛТ назначали статины (в основном симвастатин), остальным – другие гиполипидемические средства (преимущественно эндурацин). Частота назначения ГЛТ к концу первого года наблюдения незначительна, но достоверно увеличилась в обеих группах – соответственно на 8,2 и 6,5 % ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). В контрольной группе содержание липопротеидов в крови не изменилось. Однако существенно увеличились индексы атерогенности: ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, и разница по этим показателям при межгрупповом сравнении была достоверной в пользу больных группы вмешательства. В противоположность этому в группе ФТ через один год наблюдения отмечалось весьма умеренное, но достоверное снижение ОХС и ощутимое (12,3 %) увеличение ХС ЛПВП, а также уменьшилось отношение ОХС/ХС ЛПВП (см. табл. 2). Таким образом, эффективность применяемой методики ФТ нашла свое подтверждение и при изучении динамики липидов крови.

По условиям исследования проводимая больным терапия (в том числе гиполипидемическая) осуществлялась лечащими врачами в поликлиниках и не корригировалась исследователями. Поэтому лечение контрольной группы отражает реальную картину в нашем здравоохранении. Как видно, ситуация в стране с гиполипидемической терапией явно неудовлетворительная – охват больных таким видом лечения крайне низкий. Динамика коэффициентов атерогенности крови за первый год, самый опасный после ОКС, отрицательная.

Далее мы изучили эффективность назначения больным ГЛТ. Как видно из табл. 3 и 4, в

контрольной группе в течение одного года уровни ОХС, ХС ЛПВП достоверно не изменились, а концентрация триглицеридов в разных подгруппах не изменилась или даже увеличилась. При этом отмечалась достоверная отрицательная динамика со стороны коэффициентов атерогенности (ОХС/ХС ЛПВП, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП). Таким образом, гиполипидемическая терапия, назначенная лишь 1/3 больных, не только не привела к каким-либо положительным изменениям липидного спектра крови, но на ее фоне произошло ухудшение коэффициентов атерогенности. Иначе говоря, финансовые расходы на указанную «гиполипидемическую» терапию и усилия, затраченные на ее проведение, оказались напрасными. Кроме того, отсутствие положительных результатов ведет к еще большему снижению приверженности больных к ГЛТ, и это определенно негативный результат подобного лечения. Констатация этого факта имеет большое значение для осознания причин высокой сердечно-сосудистой смертности в России – у нас не проводится коррекция одного из главных факторов риска атеросклероза и ИБС – гипер-, дислипидемии.

С другой стороны, в группе тренировавшихся больных обнаружена достоверная положительная динамика со стороны липидного спектра крови как у больных, не получавших ГЛТ (табл. 5), так и ее получавших (см. табл. 3). Выражается эта динамика в достоверном и значительном увеличении концентрации ХС ЛПВП и, как следствие этого, снижении коэффициентов атерогенности (см. табл. 3).

Проводя сравнительный анализ между подгруппами в зависимости от применения ГЛТ, можно отметить следующее. В подгруппах боль-

Таблица 3

Динамика липидов у больных основной и контрольной подгрупп, получавших ГЛТ

Показатель	Начало		6 мес		1 год	
	О <sub>ГЛТ</sub>	К <sub>ГЛТ</sub>	О <sub>ГЛТ</sub>	К <sub>ГЛТ</sub>	О <sub>ГЛТ</sub>	К <sub>ГЛТ</sub>
ОХС, ммоль/л (Δ%)	5,7±1,3	5,9±1,5	5,0±1,1 (-9,5)***	5,6±1,1	5,2±1,1	5,6±1,1
ЛПНП, ммоль/л (Δ%)	3,8±1,2	4,0±1,6	3,3±1,0	3,6±1,1	3,4±1,1	3,6±1,0
ЛПВП, ммоль/л (Δ%)	1,05±0,29	1,11±0,36	1,1±0,28	1,16±0,31	1,13±0,21 (9,6)*	1,15±0,3
ТГ, ммоль/л, (Δ%)	1,9±1,0	1,7±0,9	1,7±0,7	1,8±1,1	1,6±0,7	2,0±1,1 (21,2)*
ОХС/ЛПВП	5,8±2,0	5,8±2,9	4,9±1,5 (-8,8)*	5,1±1,7	4,8±1,3	5,3±1,5
ЛПНП/ЛПВП	4,0±1,8	4,0±2,6	3,2±1,3	3,3±1,5	3,1±1,1	3,3±1,5

Примечание. Исходно по всем показателям подгруппы достоверно не отличались друг от друга, достоверная разница при межгрупповом сравнении была получена только по динамике ТГ в конце первого года наблюдения. Подгруппы больных: О<sub>ГЛТ</sub> – больные группы «О», получавшие ГЛТ, – 66 чел., К<sub>ГЛТ</sub> – больные группы «К», получавшие ГЛТ, – 56 чел.

Таблица 4

**Динамика липидов у больных основной и контрольной подгрупп с концентрацией 6 ммоль/л и более, получавших ГЛТ**

Показатель	Начало		6 мес		1 год	
	О-6 <sub>ГЛТ</sub>	К-6 <sub>ГЛТ</sub>	О-6 <sub>ГЛТ</sub>	К-6 <sub>ГЛТ</sub>	О-6 <sub>ГЛТ</sub>	К-6 <sub>ГЛТ</sub>
ОХС, ммоль/л (Δ%)	6,9±0,7	7,0±1,5	5,8±0,9 (-16,9)***	6,1±1,0 (-13,0)***	5,7±1,0 (-18,9)***	5,9±0,7 (-14,3)***
ЛПНП, ммоль/л (Δ%)	4,8±0,8	5,0±1,7	3,9±0,9 (-17,3)***	4,0±1,0 (-13,7)**	3,9±0,9 (-18,3)***	3,8±0,7 (-17,7)**
ЛПВП, ммоль/л (Δ%)	1,11±0,3	1,14±0,5	1,09±0,34	1,14±0,34	1,13±0,26	1,1±0,28
ТГ, ммоль/л (Δ%)	2,4±1,2	1,9±1,0	1,9±0,7	2,0±1,2	1,7±0,7	2,1±1,2
ОХС/ЛПВП	6,6±1,6	7,3±3,7	5,7±1,6	5,8±1,9	5,3±1,4 (-17,2)**	5,6±1,2
ЛПНП/ЛПВП	4,6±1,3	5,4±3,4	3,9±1,3	3,9±1,7	3,7±1,0 (-18,6)*	3,4±1,4

Примечание. При межгрупповом сравнении исходно и в динамике по всем показателям подгруппы достоверно не отличались друг от друга. Подгруппы больных: О-6<sub>ГЛТ</sub> – больные группы «О» с исходным уровнем ОХС ≥ 6 ммоль/л, получавшие ГЛТ, – 26 чел., К-6<sub>ГЛТ</sub> – больные группы «К» с исходным уровнем ОХС ≥ 6 ммоль/л, получавшие ГЛТ, – 26 чел.

Таблица 5

**Динамика липидов у больных основной и контрольной групп, не получавших ГЛТ**

Показатель	Начало		Один год		
	О-ГЛТ	К-ГЛТ	О-ГЛТ	К-ГЛТ	М/гр
ОХС, ммоль/л, Δ%	5,5±1,3	5,6±1,2	5,2±1,0	5,7±1,2	<0,05
ЛПНП, ммоль/л, Δ%	3,6±1,3	3,8±1,1	3,4±1,0	3,7±1,1	Н.д.
ЛПВП, ммоль/л, Δ%	1,06±0,34	1,1±0,32	1,15±0,33 (13,7)***	1,08±0,33	<0,001
ТГ, ммоль/л, Δ%	1,7±0,8	1,7±0,8	1,6±1,0	1,9±0,9	Н.д.
ОХС/ЛПВП	5,5±1,8	5,5±2,1	4,9±1,7 (-8,6)*	5,8±2,8 (17,4)**	<0,001
ЛПНП/ЛПВП	3,7±1,6	3,7±1,8	3,2±1,5	3,9±2,4 (23,2)**	<0,02

Примечание. По всем показателям исходно между группами различия не достоверны.

Подгруппы больных: О-ГЛТ – больные основной группы, не получавшие ГЛТ, – 123 чел. К-ГЛТ – больные контрольной группы, не получавшие ГЛТ, – 128 чел.

ных, не получавших ГЛТ, динамика липидов имела свои особенности (см. табл. 5). В основной подгруппе наиболее значимые изменения произошли через полгода тренировок: достоверно уменьшились значения ОХС, индексов атерогенности и увеличилась концентрация ЛПВП. В контрольной подгруппе изменения липидов были недостоверными. При межгрупповом сравнении достоверные различия отмечены по динамике показателей ЛПВП и индексов атерогенности в пользу основной подгруппы. Через один год наблюдения отмеченные изменения сохранили свою тенденцию, однако в основной подгруппе еще более значимо увеличилось содержание в крови ЛПВП (на 13,7 %), а при межгрупповом сравнении достоверность разли-

цы была отмечена и по динамике ОХС также в пользу основной подгруппы. При этом концентрация ЛПНП в обеих группах практически не изменилась. Эти данные подтверждают известный феномен благоприятного влияния ФТ на липопротеиды высокой плотности [13, 14].

В исследовании В. J. Fletcher et al. [15] через полгода домашних тренировок (5 раз в неделю) в сочетании с диетой достоверной разницы по ОХС и ХС ЛПНП при сравнении с контрольной группой не было. В настоящем исследовании проводились контролируемые тренировки, и через полгода в основной подгруппе больных, не получавших ГЛТ, наблюдалось высокодостоверное снижение ОХС, индексов атерогенности и увеличение ХС ЛПВП. При сравнении между

группами достоверная разница была зафиксирована по динамике ХС ЛПВП и коэффициентов атерогенности (см. табл. 5). По-видимому, контролируемые тренировки имеют преимущество перед домашними, если не анализируется цена их организации и проведения. Однако правильная [11] или агрессивная ГЛТ [4], вероятно, могут изменять это положение в пользу последних.

В табл. 3 и 4 показаны изменения липидов у больных основной и контрольной группы, которые принимали ГЛП. В основной подгруппе динамика липидов в благоприятном направлении была несколько заметнее, чем в контрольной, и более выраженной в обеих подгруппах с исходным уровнем ОХС 6 ммоль/л и более (см. табл. 4), что соответствует представлению о том, что при исходно больших изменениях липидов крови реакция на лечение бывает и более очевидной. В похожем по дизайну Московском областном кооперативном исследовании [16] через один год тренировок отмечалось достоверное снижение ОХС на 5,9 %, ХС ЛПНП – на 7,8 % и отношений ОХС/ХС ЛПВП – на 11,2 %, ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 12,2 %. В группе, в которой дополнительно к ФТ назначался эндурацин в дозе 1,5 г/сут, и его прием контролировался врачами, ОХС снизился на 9,7 %, ХС ЛПНП – на 11,7 %, ХС ЛПВП увеличился на 11,8 %, и более существенно снизились индексы атерогенности: ОХС/ХС ЛПВП – на 16,6 % и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП – на 17,3 %. Почти по всем приведенным показателям разница оказалась достоверной при сравнении с контрольной группой. Если сравнить эти результаты с результатами основной подгруппы больных, получавших ГЛТ (см. табл. 3), то напрашивается вывод, что контролируемая ГЛТ приводит к существенно лучшим результатам.

Однако обращает на себя внимание факт, что во всех подгруппах не только не был достигнут рекомендуемый для таких больных уровень ЛПНП (2,6 ммоль/л и меньше), но он оставался существенно выше этого значения. Вместе с тем в основной подгруппе с исходно высоким значением ОХС произошло достоверное снижение индекса атерогенности. Из приведенных данных следует сделать только один вывод – применявшаяся ГЛТ во всех анализируемых подгруппах, несмотря на положительную динамику липидных показателей в подгруппах с ФТ, была неэффективной. Для сравнения можно привести упоминавшееся выше исследование «Soupage», в котором с помощью эффективного медикаментозного лечения были достигнуты замечательные результаты по профилактике осложнений у больных ИБС. Статины в этом исследовании применялись более чем у 90 % больных. При этом у

70 % больных концентрация ЛПНП поддерживалась на уровне 2,2 ммоль/л [4]. Таким образом, приходится признать, что ГЛТ у больных ИБС как метод вторичной профилактики в России применяется совершенно недостаточно.

У больных основной группы через один год тренировок (см. табл. 2) произошло достоверное снижение индекса массы тела, тогда как в контрольной группе этого не наблюдалось, и разница по этому показателю при межгрупповом сравнении оказалась статистически значимой. Поскольку в данной статье не анализируются пищевые привычки и двигательная активность больных, снижение массы тела, зафиксированное в основной группе, правильным будет оставить без комментариев. В качестве подтверждения клинического эффекта тренировок может служить достоверное снижение числа приступов стенокардии в неделю (на 51,1 %) в основной группе, и эта положительная динамика достоверно отличалась от аналогичного показателя в контрольной группе. Данный эффект отмечался и в других исследованиях [3].

В табл. 6 представлены данные клинического течения и исходов заболевания. Число случаев смерти от кардиоваскулярных причин (внезапная смерть, ИМ, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии) и число ИМ в абсолютных цифрах в основной группе было меньше, чем в контрольной. Однако эта разница не достигла уровня статистической значимости, что, по-видимому, объясняется немногочисленным составом групп. Не было различий по числу произведенных операций коронарного шунтирования. Статистически значимые различия получены по следующим показателям: числу пациентов, выбывших из исследования в связи с кардиоваскулярными событиями, числу кардиоваскулярных событий в пересчете на 100 человек в год, числу госпитализаций и дней нетрудоспособности в связи с обострением ИБС в пересчете на одного человека в год. По объединенной категории «серьезные сердечно-сосудистые события» (смерть от кардиоваскулярных причин, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения и тромбоэмболия легочной артерии) разница между группами оказалась высокодостоверной.

Таким образом, при анализе суррогатных точек (число кардиоваскулярных событий, госпитализаций и дней нетрудоспособности в связи с обострениями или обращениями по поводу ИБС) и объединенной категории «серьезные сердечно-сосудистые события» ситуация в основной группе была существенно лучше, чем в контрольной. Эффективность ФТ в плане положительного влияния на клиническое течение ИБС и смертность была подтверждена во многих

Таблица 6

## Конечные и суррогатные точки через один год наблюдения

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Число выбывших из исследования, всего, чел. (%)	29 (14,7)	26 (14,4)	NS
Число выбывших из исследования по немедицинским причинам, чел. (%)	16 (8,1)	9 (5,6)	NS
Число выбывших из исследования по медицинским причинам, чел. (%)	13 (6,6)	17 (8,9)	NS
Число выбывших из исследования в связи с сердечно-сосудистыми событиями, чел. (%)	6 (3,1)	15 (7,9)	<0,05
Общее количество сердечно-сосудистых событий в пересчете на одного человека (%)	26 (14,4)	47 (27,5)	<0,05
Число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин (%)	3 (1,7)	6 (3,4)	NS
Число инфарктов в группе (%)	2 (1,2)	5 (2,9)	NS
Число серьезных сердечно-сосудистых событий (%)	5 (2,8)	15 (7,9)	<0,05
Число госпитализаций в связи с ИБС (%)	17 (11,3)	24 (17,9)	<0,05
Число госпитализаций в год, в связи с операцией на коронарных сосудах (%)	4 (2,7)	6 (4,3)	NS
Число дней нетрудоспособности в год в связи с обострением ИБС в пересчете на одного человека	2,2±7,5	4,2±9,8	<0,05

исследованиях и, в частности, по результатам мета-анализа, сделанного R.S. Teylor et al. [9].

Как показывают результаты настоящего исследования, программа реабилитации больных после ОКС оказалась вполне успешной. У больных группы вмешательства произошло достоверное улучшение показателей физической работоспособности, уменьшение приступов стенокардии и удлинение времени наступления ишемии по данным ВЭМ-пробы. Также отмечалось благоприятное влияние на показатели липидного спектра крови, в основном на ЛПВП и индекс атерогенности. Тем не менее вместе с положительным влиянием ФТ на частоту возникновения эпизодов и время возникновения ишемии миокарда при нагрузке у тренировавшихся больных наблюдалось более благоприятное клиническое течение болезни с наименьшим числом конечных клинических точек.

Как показали результаты нашего исследования, сочетанное воздействие ФТ и неадекватная ГЛТ (так она, по-видимому, применяется в широкой практике) оказывает, хотя и достоверное, но совершенно недостаточное влияние на атерогенные фракции липидов крови. В настоящее время для населения России цена статинов (препаратов первого ряда при вторичной профилактике ИБС), по крайней мере, в крупных городах, является, вероятно, уже не главным фактором комплаентности. Как считают некоторые авторы, негативность этого фактора зачастую переоценивается врачами [17] и поэтому, возможно, статины назначаются в качестве «желательной», но не «обязательной» терапии, когда врач не настаивает на их примене-

нии, либо предлагает их в небольшой дозе без последующего ее титрования в зависимости от эффекта. Результаты нашего исследования косвенно указывают на это. Установлено, что достаточная информация при первичном назначении статина, начало его приема в стационаре, мониторинг и титрование дозировок, а также меньшее количество назначенных препаратов увеличивают комплаентность пациентов [18]. В нашей практике нередко приходится наблюдать, когда больной ИБС даже с высоким уровнем холестерина получает препараты, не рекомендуемые в качестве необходимых для вторичной профилактики, но не получает статин. Необходимы безотлагательные и серьезные изменения в практике назначения гиполипидемической терапии врачами первичного звена для того, чтобы она стала по-настоящему эффективной и приносила ожидаемые плоды.

## ВЫВОДЫ

1. Гиполипидемическая терапия назначалась врачами лишь у одной трети больных. Достоверное ухудшение таких важных липидных показателей, как отношение общего ХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, наблюдавшееся у больных на такой «терапии», свидетельствует не только о неэффективности этой терапии, но и об отрицательной ее роли, поскольку при этом имели место экономические потери (затраты на приобретение лекарств) и напрасные человеческие усилия (врачей и больных).

2. Программа физических тренировок в качестве монотерапии, вызывающей значительное увеличение уровня ХС ЛПВП и достоверное

уменьшение коэффициентов атерогенности, может служить достойной альтернативой неэффективной гипополипидемической терапии, столь характерной для нашей страны.

3. Можно только догадываться о значительных успехах гипополипидемической терапии статинами в сочетании с программой физических тренировок больных ИБС с ее благоприятным влиянием на систему обратного транспорта холестерина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Levi F. et al. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world // Heart. 2002. Vol. 88. P. 119–124.
2. Bale V.F., Donnen A.L. Aggressive risk factor modification in patients with subclinical atherosclerosis reduces plaque burden and regresses carotid artery wall thickness // Atherosclerosis. 2006. 7(Suppl). 161 abstract Tu-W20:5.
3. Аронов Д.М. Кардиореабилитация больных ИБС: рецепт для России // Лечащий врач. 2007. № 3. С. 22–26.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты // Кардиоваскулярная терапия. 2007. № 7. С. 95–104.
5. O' Connor G.T., Buring J.E., Yusuf S. et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction // Circulation. 1989. Vol. 80, N 2. P. 234–244.
6. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000.
7. Hornig B., Maier V., Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure // Circulation. 1996. Vol. 93. P. 210–214.
8. Schuler G., Hambrecht R., Schiert G. et al. Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease // Circulation. 1992. Vol. 86, N 1. P. 1–11.
9. Teylor R.S. et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: review and meta-analysis of randomized controlled trials // Am. J. Med. 2004. Vol. 116. P. 682–697.
10. Оганов Р.Г., Аронов Д.М. Актуальные вопросы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Физиотерапия. Бальнеология. Реабилитация. 2002. № 1. С. 10–15.
11. Чрескожные коронарные вмешательства. Рекомендации Американской Коллегии Кардиологов, Американской Ассоциации Сердца и Общества Сердечно-сосудистой Ангиографии и Интервенций. М.: ООО «Кардилайн», 2005. 208 с.
12. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Российские рекомендации. 2007.
13. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии. MSD. 1991. 255 с.
14. Haskell W.L., Alderman E.L., Fair J.M. et al. Effects intensivemultiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinicalcardiac events in men and women with coronary disease; The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) // Circulation. 1994. Vol. 89. P. 975–90.
15. Fletcher B.J., Dunbar S.B., Felner J.M. et al. Exercise testing and training in physically disable men with clinical evidence of coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 1994. Vol. 73. P. 170–174.
16. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Красницкий В.Б. и др. Московское областное кооперативное исследование «Постстационарная реабилитация больных ишемической болезнью сердца после острых коронарных инцидентов» // Кардиология. 2004. № 11. С. 17–23.
17. Загидуллин Н.Ш., Загидуллин Ш.З. Приверженность терапии статинами // Кардиоваск. тер. и проф. 2008. № 1. С. 107–111.
18. Yilmaz M.B., Biyikoglu S.F., Guray Y. et al. Level of Awareness of on-Treatment Patients Prescribed Statins // Am. J. Manag. Care. 2005. Vol. 11. P. 670–674.

#### STATE OF HYPOLIPIDEMIC THERAPY AND ITS EFFICIENCY FOR PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER ACUTE CORONARY EVENTS (over the Russian cooperative investigation “Physical training at the post-hospital stage of rehabilitation after acute coronary incidents”)

D.M. Aronov, V.B. Krasnitsky, M.G. Bubnova

State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Application and efficiency of hypolipidemic therapy in comparison with the effect of physical training on the dynamics of blood lipids in patients suffering from coronary heart disease after acute coronary events was studied. We examined 392 patients from 11 scientific medical centers and 9 establishments of public health care in Russia. The patients were randomized into the intervention group (197 persons) and the reference group (195 persons). Confirmations of the positive effect of physical training on the level of cholesterol of HDL and atherogeneity coefficients were obtained. In the basic group, a decrease in the level of total cholesterol and increase in cholesterol of HDL turned out to be statistically significant. Differences in the dynamics of total cholesterol, cholesterol of HDL and the ratio of the former to the latter for the comparison between the groups were reliable in favor of the basic group. High efficiency of physical training in the elevation of HDL and decrease in atherogeneity index was stated.

**Keywords:** coronary heart disease, dislipidemia, physical training, hypolipidemic therapy under the conditions of polyclinic

Статья поступила 21 января 2010 г.