УДК 612.397.81+616.127-005.8
DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.176316

О.М. Пархоменко, Д.О. Білий, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, А.О. Степура, Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, Київ

Вплив гіперхолестеринемії на віддалений прогноз у хворих із гострим інфарктом міокарда залежно від віку пацієнтів

Мета — виявити та оцінити вплив показників ліпідного обміну на віддалений прогноз у пацієнтів молодого віку після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ІМ). Об'єкт і методи дослідження. 142 пацієнти, переважно чоловічої статі, госпіталізовані з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST в період 2000–2015 рр. і яких виписано зі стаціонару, залежно від віку ретроспективно розподілені на групи: 1-ша (n=55) — <45 та 2-га (n=87) — ⩾45 років. У подальшому, залежно від вихідного рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) вище або нижче 4,0 ммоль/л, виокремлено 4 підгрупи: 1А (n=21) — з рівнем ліпідів ⩾4,0, 1Б (n=34) — <4,0, 2А (n=42) — ⩾4,0 та 2Б (n=45) — <4,0 ммоль/л. Усім хворим проведено обстеження під час перебування у стаціонарі (електрокардіографія, ехокардіографія, коронароангіографія, ліпідограма), а також оцінено розвиток кінцевих точок (смерть від будь-яких причин, комбінованої та розширеної комбінованої точки) протягом 3 та 5 років спостереження, проведено ROC-аналіз із визначенням специфічності та чутливості предиктора розвитку ускладнень. Результати. У пацієнтів молодого віку 1А підгрупи, за результатами коронароангіографії, порівняно зі старшою віковою групою 2А, частіше відзначали трисудинне ураження (14,3 та 0% відповідно) та рідше — відсутність атеросклеротичного ураження коронарних судин. Пацієнти молодого віку зі значною гіперліпідемією (1А підгрупа) мали гірший прогноз (смерть від будь-яких причин) протягом 3 років (Log-rank test; p=0,017), який мав характер тенденції при спостереженні протягом 5 років (Log-rank test; p=0,085), порівняно із підгрупою 1Б. Пацієнти 1А підгрупи також частіше досягали комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть/повторний ІМ/інсульт) порівняно з підгрупою 1Б протягом 3 років (Log-rank test; p=0,021), але через 5 років спостереження різниця була відсутня (p=0,194). Найбільше відмінності кривих відзначали при досягненні розширеної комбінованої точки (серцево-судинна смерть/повторний ІМ/інсульт/реваскуляризація): у хворих віком <45 років із ХС ЛПНЩ ⩾4,0 ммоль/л протягом 3 та 5 років частіше виявляли розвиток ускладнень (Log-rank test; p=0,002 та p=0,021 відповідно) порівняно із хворими цієї самої вікової групи з рівнем ХС ЛПНЩ <4,0 ммоль/л, пацієнти старшої вікової групи (⩾45 років) не мали залежності розвитку ускладнень від вихідного рівня ХС ЛПНЩ більше або менше 4,0 ммоль/л. Рівень ХС ЛПНЩ 4,125 ммоль/л виявився прогностично значущим для розвитку серцево-судинних ускладнень у позагоспітальний період ІМ тільки у хворих молодого віку (площа під ROC-кривою 0,746 (95% довірчий інтервал 0,59–0,90). Висновки. У пацієнтів із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST віком <45 років за наявності висхідної гіперліпідемії (ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л) наявний поширений коронарний атеросклероз, що відображається у багатосудинному ураженні, на відміну від старшої вікової групи. Вихідний рівень ХС ЛПНЩ ⩾4,0 ммоль/л негативно впливає на перебіг постінфарктного періоду у хворих молодого віку, збільшуючи кількість ускладнень протягом 5 років спостереження. До пацієнтів із передчасним розвитком гострого ІМ та високим рівнем ХС ЛПНЩ як пацієнтів високого ризику має бути застосований індивідуалізований підхід до лікування та вторинної профілактики з максимально активною гіполіпідемічною терапією.

Ключові слова: *гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, молодий вік, гіперліпідемія.*

Вступ

Серед хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) пацієнти молодого віку, який, за даними різних авторів, визначається як вік <40–45 років, становлять 4–10% (Kannel W.B., Abbott R.D., 1984; Fournier J.A. et al., 1996; McManus D.D. et al., 2011; Пархоменко О.М. та співавт., 2013; Duzen I.V., Cekici Y., 2019). Такий ранній розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) викликає велике занепокоєння у суспільстві та медиків. Хоча госпітальний перебіг ГІМ у осіб віком <45 років є більш сприятливим (Hosseini S.K. et al., 2009; Shah N. et al., 2016; Пархоменко О.М. та співавт., 2018), під час короткого та довготривалого спостереження кількість ускладнень стає такою самою, як і у пацієнтів старшої вікової групи (Collet J.-Ph. et al., 2019).

Одним із значних факторів ризику розвитку ГІМ і повторних атеротромботичних подій є гіпер- і дисліпідемія. Гіперліпідемію, за даними різних авторів, виявляють у більше ніж половини хворих молодого віку (Aggarwal A. et al., 2012; Chan C.M. et al., 2012). Проте в деяких дослідженнях наводять аналогічну або нижчу поширеність гіперліпідемії серед «молодих» пацієнтів порівняно з пацієнтами похилого віку (Wolfe M.W., Vacek J.L., 1988; Zimmerman F.H. et al., 1995; Hosseini S.K. et al., 2009), інші повідомляють навіть про вищу поширеність (Chan M.Y. et al., 2006).

Визначення граничних значень гіперліпідемії також відрізняється у різних дослідженнях (Chan M.Y. et al., 2006; Aggarwal A. et al., 2012; Chan C.M. et al., 2012). Проте високий рівень холестерину ліпопроїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у комбінації з найпоширенішими факторами ризику серцево-судинних захворювань зумовлюють виокремлення особливої категорії хворих високого ризику, що має визначати тактику активного ведення цих пацієнтів (Conroy R.M. et al., 2003; Mach F. et al., 2019).

Недооціненість фактора віку у хворих на ГІМ при оцінці кардіоваскулярних ризиків може негативно вплинути на постгоспітальний перебіг та прогноз захворювання.

Мета — оцінити вплив показників ліпідного обміну на віддалений прогноз у осіб молодого віку після перенесеного ГІМ.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено ретроспективний і проспективний аналіз даних 142 хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента *ST* (ГКС*ST*), які у період 2000–2015 рр. проходили обстеження та лікування у відділі реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Діагноз ГКС*ST* встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Комітету експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я, Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology — ESC) та Асоціації кардіологів України (Steg P.G. et al., 2012; Пархоменко О.М. та співавт., 2013).

В аналіз були включені лише ті хворі, яким проведені ургентна коронароангіографія та стентування коронарних артерій за необ-

хідності, повне лабораторно-інструментальне обстеження, які були виписані зі стаціонару і перебували під спостереженням протягом 3–10 років після розвитку події.

Критеріями невключення в аналіз були: пацієнти з кардіогенним шоком, набряком легень на момент госпіталізації, клапанними вадами, які потребували хірургічного втручання, з тяжкою формою цукрового діабету, вираженою нирковою і печінковою недостатністю, бронхіальною астмою, гострим порушенням мозкового кровообігу, гострим/загостренням хронічного запальним процесом, кровотечею, онкологічними та системними захворюваннями.

Усі хворі отримували рекомендовану терапію згідно з чинними рекомендаціями на час проведення дослідження.

Залежно від віку хворих розподілили на дві групи: 1-ша (n=55) — <45, 2-га (n=87) — ⩾45 років.

З метою виокремлення особливих підгруп із гіперліпідемією залежно від вихідних показників ХС ЛПНЩ хворі обох груп розподілені додатково: 1А (n=21) і 2А підгрупи (n=42) становили пацієнти з рівнем ХС ЛПНЩ ⩾4,0 ммоль/л, 1Б (n=34) і 2Б підгрупи (n=45) — <4,0 ммоль/л. Подібний розподіл підгруп базувався на рекомендаціях Американського товариства кардіологів (Whelton P.K. et al., 2018), Голландських діагностичних критеріїв сімейної гіперхолестеринемії (Nordestgaard B.G. et al., 2013), де пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л відносять до групи високого кардіоваскулярного ризику.

За основними клініко-анамнестичними характеристиками хворі виділених підгруп не відрізнялися між собою (табл. 1). Втім, серед хворих молодого віку переважали чоловіки, які мали вищий індекс маси тіла, у них рідше відзначали артеріальну гіпертензію, були відсутні ГІМ та гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі.

План обстеження включав стандартні клінічні та інструментальні методи (електрокардіографія, двовимірна ехокардіографія, коронароангіографія (КАГ)), а також оцінювали ліпідний спектр крові — рівень загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ). КАГ проводили всім хворим, згідно зі стандартною методикою у перші 12 год після розвитку захворювання, у відділі інтервенційної кардіології ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України.

Період спостереження становив 4,92±2,95 роки (медіана — 4,86 роки). Оцінювали розвиток смерті від будь-яких причин протягом 3 (1095 днів) та 5 (1800 днів) років спостереження, а також розвиток комбінованої потрійної кінцевої точки (серцево-судинна смерть (ССС)/повторний інфаркт міокарда (ІМ)/інсульт) протягом 3 та 5 років спостереження та розвиток розширеної комбінованої кінцевої точки, яка також включала повторну реваскуляризацію (аортокоронарне шунтування та стентування).

Статистична обробка даних проведена за допомогою статистичної програми «Statistica» («StatSoft Inc.», версія 7.0.61.0), «IBM SPSS Statistics», версія 20, та електронних таблиць «Microsoft Excel 2010» з використанням непараметричного тесту Уілкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стьюдента, χ^2-тесту Мантел — Хенсела, аналізу Каплан — Мейєра, ROC-аналізу з розрахунком площі під ROC-кривою, чутливістю та специфічністю. Дані представлені у вигляді абсолютних та відносних значень, середніх значень та стандартних відхилень (M±σ). Критерієм достовірності відмінностей вважали p<0,05.

Результати та їх обговорення

Пацієнти виокремлених підгруп не відрізнялися за віком і статтю, більшість досліджуваних були чоловіки (див. табл. 1). Вихідні показники загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та ХС ліпопротеїдів невисокої щільності були достовірно вищими у хворих 2А та 2Б групи, у той час як рівні ТГ між групами не відрізнялися (табл. 2).

«Молоді» пацієнти з рівнем ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л за результатами КАГ достовірно частіше мали багатосудинне ураження коронарних артерій (47,6 та 17,6% відповідно; p<0,031). Серед пацієнтів віком <45 років із рівнем ХС ЛПНЩ <4,0 ммоль/л у 5 (14,7%) хворих діагностовано відсутність стенозуючого атеросклеротичного ураження коронарних судин (табл. 3).

Пацієнти молодого віку з ХС ЛПНЩ ⩾4,0 ммоль/л (1А підгрупа) характеризувалися гіршим виживанням протягом 3 років спостереження (рис. 1), ніж хворі 1Б підгрупи з ХС ЛПНЩ <4,0 (Log-rank test; p=0,017).

Відмінності кривих виживаності реєстрували вже у перші місяці після виписки зі стаціонару, яке було високодостовірним через 1 і 3 роки спостереження. Проте до 5 років спостереження ця різниця зникала.

За даними літератури, результати внутрішньолікарняного та короткострокового спостереження молодих пацієнтів після ГІМ зазвичай сприятливі (Cannon C.P. et al., 2015). Проте через 5 років після ГІМ у ряді досліджень спостерігали суттєве підвищення

Таблиця 1. Клініко-анамнестична характеристика хворих

Показник	1-ша група (n=55)				2-га група (n=87)				p1А–1Б	p2А–2Б	p1А–2А	p1Б–2Б
	1А (n=21)		1Б (n=34)		2А (n=42)		2Б (n=45)					
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%				
Вік, років	37,78±5,01		38,17±5,61		58,3±8,16		58,74±8,92		0,297	0,813	0,0001	0,0001
Чоловіки	20	95,2	33	97,1	34	80,9	37	82,2	0,622	0,548	0,251	0,040
Індекс маси тіла, кг/м^2	30,71±5,09		29,96±5,0		27,78±3,03		29,0±4,25		0,595	0,130	0,006	0,363
Артеріальна гіпертензія	8	38,1	14	41,2	29	69,1	38	84,4	0,524	0,088	0,029	0,0001
Цукровий діабет	2	9,5	2	5,9	2	4,8	8	17,8	0,632	0,091	0,595	0,174
Тютюнопаління	7	33,3	14	41,2	20	47,6	21	46,7	0,776	0,929	0,418	0,654
Сімейний анамнез передчасного розвитку ІХС	6	28,6	6	17,6	5	11,9	5	11,1	0,503	0,908	0,157	0,516
Інфаркт міокарда в анамнезі	1	4,76	1	2,9	2	4,8	5	11,1	0,622	0,435	0,711	0,229
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	0	0	0	0	1	2,4	5	11,1	Невідомо	0,202	0,667	0,061

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну у хворих виокремлених груп

Показник, ммоль/л	1-ша група (n=55)		2-га група (n=87)		p1А–1Б	p2А–2Б	p1А–2А	p1Б–2Б
	1А (n=21)	1Б (n=34)	2А (n=42)	2Б (n=45)				
Загальний ХС	7,03±1,19	4,91±0,94	7,21±1,08	5,10±0,9	0,0001	0,0001	0,556	0,379
ХС ЛПНЩ	4,95±0,98	2,74±0,72	5,1±0,91	3,09±0,71	0,0001	0,0001	0,572	0,037
ХС ЛПВЩ	1,33±0,2	1,14±0,25	1,34±0,25	1,31±0,23	0,006	0,529	0,767	0,003
ТГ	1,61±0,89	2,06±1,63	1,83±1,09	1,91±1,27	0,522	0,759	0,464	0,642
ХС ліпопротеїдів невисокої щільності	5,7±1,15	3,75±0,95	5,91±0,99	3,82±0,84	0,0001	0,0001	0,476	0,764

Таблиця 3. Характеристика коронарного судинного русла у хворих виокремлених підгруп

Показник	1-ша група (n=55)				2-га група (n=87)				p1А–1Б	p2А–2Б	p1А–2А	p1Б–2Б
	1А (n=21)		1Б (n=34)		2А (n=42)		2Б (n=45)					
	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%	Абсолютне число	%				
Односудинне ураження	11	52,4	23	67,6	18	42,8	19	42,2	0,258	0,952	0,594	0,040
Двосудинне ураження	7	33,3	6	17,6	14	33,3	18	40	0,208	0,657	1,0	0,048
Трисудинне ураження	3	14,3	0	0	10	23,8	8	17,7	0,051	0,599	0,516	0,009
Відсутнє стенозуюче ураження	0	0	5	14,7	0	0	0	0	0,144	Немає даних	Немає даних	0,012
Багатосудинне ураження	10	47,6	6	17,6	24	57,1	26	57,8	0,031	0,952	0,594	0,001
Стентування	20	95,2	26	76,5	35	83,3	40	88,9	0,131	0,541	0,25	0,22

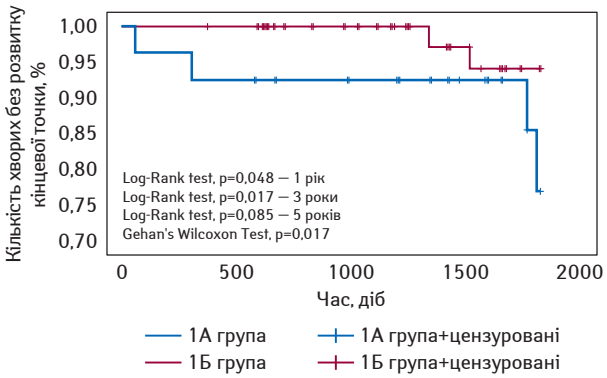

Рис. 1. Розвиток смерті від будь-яких причин у пацієнтів із ГКС*ST* протягом 5 років спостереження у виокремлених групах

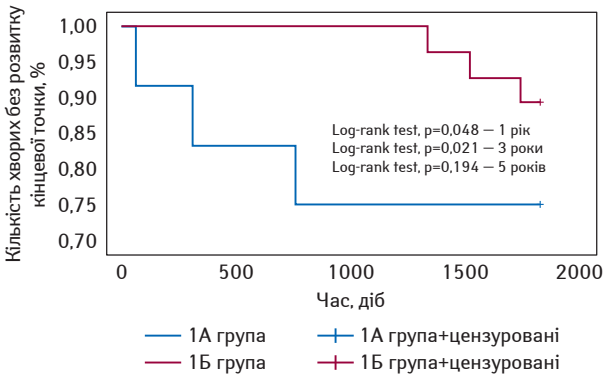

Рис. 2. Розвиток ССС/повторного ІМ/інсульту у виокремлених підгрупах хворих на ГІМ протягом 5 років спостереження

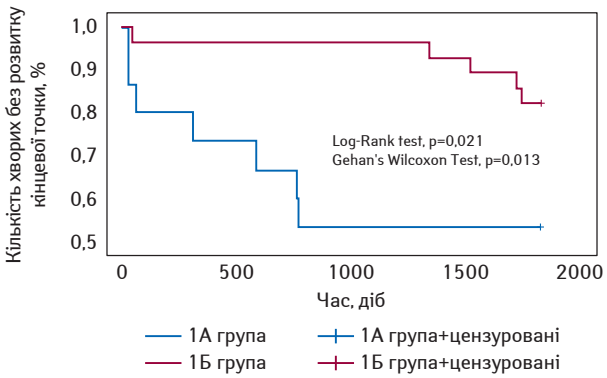

Рис. 3. Розвиток ССС/повторного ІМ/інсульту/реваскуляризація у пацієнтів із ГКС*ST* протягом 5 років спостереження у виокремлених групах

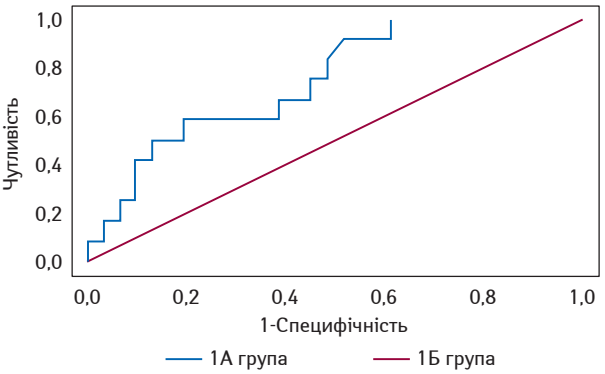

Рис. 4. ROC-крива для передбачення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень залежно від рівня ХС ЛПНЩ у пацієнтів із ГІМ молодого віку

смертності у пацієнтів молодого віку — до 15% через 7 (Zimmerman F.H. et al., 1995) та 25–29% — через 15 років спостереження відповідно (Grundy S.M. et al., 2018). У дослідженні CCLS (Cooper Center Longitudinal Study) за участю 36 375 здорових чоловіків порівнювали вплив різних рівнів ХС ЛПНЩ на розвиток ССС та смерті внаслідок ІХС протягом довготривалого спостереження. Відзначено, що рівень ХС ЛПНЩ ⩾160 мг/дл (⩾4,0 ммоль/л) незалежно асоціювався з 50–80% підвищенням відносного ризику ССС (hazard ratio 1,9 та 4,3 відповідно) (Abdullah Sh.M. et al., 2018).

В іншому дослідженні серед 1017 чоловіків молодого віку (середній вік — 22 роки) та рівнем загального ХС 192 мг/дл (5,0 ммоль/л) продемонстровано, що подальше підвищення ХС під час 40 років спостереження асоційовано зі смертю, пов'язаною з ІХС, та кардіоваскулярною смертю (Klag M.J. et al., 1993).

Хворі молодого віку та з рівнем ХС ЛПНЩ ⩾4,0 ммоль/л (1А групи) мали не тільки нижчі показники виживаності, але й досягали потрійної комбінованої точки частіше після 1-го (Log-rank test; p=0,048), 2-го (Log-rank test; p=0,021) та 3-го років спостереження (Log-rank test; p=0,021), втім після 5-го року різниця була недостовірною (p=0,194) (рис. 2).

Найбільш значущі результати виявлені при оцінці розширеної комбінованої кінцевої точки (ССС/повторний ІМ/інсульт/реваскуляризація) з найбільшою відмінністю кривих. Після 1-го року спостереження найгірший результат мала підгрупа пацієнтів із рівнем ХС ЛПНЩ ⩾4,0 ммоль/л молодого віку (Log-rank test; p=0,026). Різниця у розвитку подій з часом збільшувалась і після 3-го року досягла високої достовірності (p=0,002). Після 5 років спостереження ця різниця також зберігалася (Log-rank test; p=0,021). Частота розвитку хоча б однієї з подій комбінованої кінцевої точки ССС/повторний ІМ/інсульт/реваскуляризація у хворих 1А підгрупи становила 14,8% після 1-го та 25,9% — після 3-го та 5-го років спостереження (рис. 3), а у хворих 1Б підгрупи — 1,9; 1,9 та 9,6% відповідно.

У хворих віком старше 45 років, розподілених за рівнем ХС ЛПНЩ, під час довготривалого спостереження не було виявлено відмінностей між підгрупами при досягненні комбінованої потрійної точки, розширеної комбінованої точки та смерті від будь-яких причин.

З метою визначення рівня ХС ЛПНЩ, який найбільше впливав би на розвиток ускладнень ГІМ у постгоспітальний період у осіб молодого віку, було проведено прогнозування за допомогою ROC-аналізу і побудови ROC-кривої.

Встановлено, що ХС ЛПНЩ із рівнем 4,125 ммоль/л має достатньо велику прогностичну значимість у хворих віком <45 років на розвиток ускладнень після перенесеного ГІМ, чутливість — 58,3%, специфічність —80,6%, площа під ROC-кривою — 0,746 (95% довірчий інтервал — 0,59–0,90) (рис. 4).

Нами не виявлено у доступних джерелах даних, що підтверджують вплив вихідного значення ХС ЛПНЩ на розвиток ускладнень у постінфарктний період в осіб молодого віку. У більшості досліджень, проведених раніше, розглядали ХС ЛПНЩ (як предиктор розвитку небажаних серцево-судинних подій) під час проведення первинної профілактики та оцінці факторів ризику (Cholesterol Treatment Trialists Collaboration et al., 2010; Emerging Risk Factors Collaboration et al., 2012; Ference B.A. et al., 2012; Silverman M.G. et al., 2016). Інші дослідження, навпаки, розглядали вплив лікування на прогноз у пацієнтів із ГІМ та оцінювали ХС ЛПНЩ на виписці зі стаціонару та динаміку його зниження (Schwartz G.G. et al., 2001; Ray K.K. et al., 2005; Navarese E.P. et al., 2014), тобто проводили дослідження під час вторинної профілактики.

Проте нами доведено, що саме початкове, при госпіталізації, високе значення показників ХС ЛПНЩ (⩾4,1 ммоль/л) у хворих на ГКС*ST* молодого віку може негативно впливати на розвиток ускладнень під час тривалого спостереження. Тому ця група пацієнтів, на наш погляд, має всі підстави бути розглянутою як пацієнти високого ризику, що потребують індивідуалізованого лікування та спостереження. Сьогодні тактика ведення хворих із гіперліпідемією та дисліпідемією після перенесеної серцево-судинної події полягає у досягненні цільових рівнів ХС ЛПНЩ (до 1,4–1,8 ммоль/л та на 50% початкового рівня) якомога швидше, тому призначення гіполіпідемічних препаратів слід починати з високих доз та у ранні строки від початку ГКС (Mach F. et al., 2019).

Хоча метою нашого дослідження не було оцінити ефективність лікування після ГКС*ST*, втім, можливо, раннє зниження рівня ХС ЛПНЩ за допомогою статинів, а за необхідності — і додавання езетимібу, зменшило би негативний вплив високого рівня ХС ЛПНЩ. Так, у дослідженні IMPROVE-IT комбінована ліпідознижувальна терапія (статин та езетиміб) мала перевагу перед самостійним призначенням статину. Протягом 7 років комбінована первинна кінцева точка (ССС/ІМ/

госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії/коронарна реваскуляризація чи гостре порушення мозкового кровообігу) наставала достовірно рідше у пацієнтів, які застосовували комбіновану терапію, аніж тільки статини (32,7 та 34,7% відповідно; hazard ratio 0,94, 95% довірчий інтервал 0,89–0,99) (Cannon C.P. et al., 2015). Згідно з рекомендаціями, усі пацієнти з вираженим підвищенням рівня ХС ЛПНЩ повинні лікуватися статинами високої інтенсивності, навіть якщо генетичне тестування не проводилось або є негативним, особливо у пацієнтів, які перенесли серцево-судинну подію у молодому віці (Stone N.J. et al., 2014; Force USPST et al., 2016; Piepoli M.F. et al., 2016; Grundy S.M. et al., 2018). На жаль, у реальній практиці хворі молодого віку мають низьку прихильність до лікування після перенесеного ГІМ (Degli Esposti L. et al., 2012; Castellano J.M. et al., 2014), тому з метою кращого дотримання рекомендацій необхідно використовувати груповий догляд та індивідуальний підхід (Arnett D.K. et al., 2019).

Сучасні рекомендації щодо профілактичного лікування гіполіпідемічними препаратами базуються на 10-річній оцінці ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, де людей молодого віку (<40 років) не виокремлюють як групу високого ризику і їм не рекомендовано призначати статини (Arnett D.K. et al., 2019). Навіть за наявності маніфестуючої ІХС комплаєнтність щодо гіполіпідемічної терапії у молодих хворих невисока. Так, у нещодавно завершеному дослідженні AFIJI пацієнти молодого віку з передчасним розвитком ГІМ після виписки зі стаціонару у 48% випадків не приймали статини у високоінтенсивних дозах, а у 7,2% — взагалі не застосовували гіполіпідемічної терапії. При цьому, попри наявність показань, 83% хворих не приймали додатково необхідного їм езетимібу (Michos E.D., Choi A.D., 2019).

Висновки

1. Пацієнти із ГКС*ST* віком <45 років за наявності вихідної гіперліпідемії (ХС ЛПНЩ >4,0 ммоль/л) характеризуються поширеним коронарним атеросклерозом, що відображається у багатосудинному ураженні, на відміну від хворих старшої вікової групи.

2. Вихідний рівень ХС ЛПНЩ ⩾4,0 ммоль/л негативно впливає на перебіг постінфарктного періоду у хворих молодого віку, збільшуючи кількість ускладнень протягом 5 років спостереження.

3. До пацієнтів із передчасним розвитком ГІМ та високим рівнем ХС ЛПНЩ як до пацієнтів високого ризику має бути застосований індивідуалізований підхід до лікування та вторинної профілактики з максимально активною тактикою гіполіпідемічної терапії.

Внесок кожного автора

Концепція та проєкт дослідження: О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, Я.М. Лутай.

Збір матеріалів: О.А. Степура, Д.О. Білий, Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов.

Написання тексту: Я.М. Лутай, Д.О. Білий, О.М. Пархоменко.

Статистична обробка: Я.М. Лутай, Д.О. Білий.

Огляд літератури: Д.О. Білий, Я.М. Лутай.

Редагування тексту: О.М. Пархоменко, О.І. Іркін.

Конфлікт інтересів

Конфлікту інтересів немає.

Список використаної літератури

Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. (2013) Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента *ST*. УКЖ, додаток 3.

Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Іркін О.І. та ін. (2018) Клініко-анамнестична характеристика та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента *ST*. УКЖ, 25(4): 31–39. DOI: https://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.3139.

Abdullah Sh.M., Defina L.F., Leonard D. et al. (2018) Long-Term Association of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Cardiovascular Mortality in Individuals at Low 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Dise ase Circulation, 138: 2315–2325. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273.

Aggarwal A., Aggarwal S., Goel A. et al. (2012) A retrospective case-control study of modifiable risk factors and cutaneous markers in Indian patients with young coronary artery disease. JRSM Cardiovasc. Dis., 1(3): cvd.2012.012010. doi: 10.1258/cvd.2012.012010. eCollection 2012.

Arnett D.K., Blumenthal R.S., Albert M.A. et al. (2019) 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol., 74: 1376–1414.

Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al.; IMPROVE-IT Investigators (2015) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med., 372(25): 2387–2397.

Castellano J.M., Sanz G., Peñalvo J.L. et al. (2014) A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J. Am. Coll. Cardiol., 64: 2071–2082. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.021.

Chan C.M., Chen W.L., Kuo H.Y. et al. (2012) Circadian variation of acute myocardial infarction in young people. Am. J. Emerg. Med., 30: 1461–1465.

Chan M.Y., Woo K.S., Wong H.B. et al. (2006) Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction. Singapore Med. J., 47: 27–30.

Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 376: 16701681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5.

Collet J.-Ph., Zeitouni M., Procopi N. et al. (2019) Long-Term Evolution of Premature Coronary Artery Disease. J. Am. Coll. Cardiol., 74(15): 1868–1878.

Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P. et al. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur. Heart J., 24(11): 987–1003. https://doi.org/10.1016/S0195-668X(03)00114-3).

Degli Esposti L., Saragoni S., Batacchi P. et al. (2012) Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients: results from an administrative database analysis. Clin. Ther., 34: 190–199. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.12.011.

Duzen I.V., Cekici Y. (2019) Predictors of multivessel involvement in patients under 40 years of age receiving primary PTCA for STEMI. Ann. Med. Res., 26(9): 1825–1831. DOI: 10.5455/annalsmedres.2019.07.396.

Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Gao P., Pennells L. et al. (2012) Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. JAMA, 307: 24992506.

Ference B.A., Yoo W., Alesh I. et al. (2012) Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J. Am. Coll. Cardiol., 60: 26312639.

Force USPST, Bibbins-Domingo K., Grossman D.C. et al. (2016) Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA, 316: 1997–2007.

Fournier J.A., Sanchez A., Quero J. et al. (1996) Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study. Clin. Cardiol., 19: 631–636.

Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. (2018) 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol., Nov. 8 [Epub ahead of print].

Hosseini S.K., Soleimani A., Karimi A.A. et al. (2009) Clinical features, management and in-hospital outcome of *ST* elevation myocardial infarction (STEMI) in young adults under 40 years of age. Monaldi Arch. Chest Dis., 72(2): 71–76. DOI: 10.4081/monaldi.2009.331.

Kannel W.B., Abbott R.D. (1984) Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. N. Engl. J. Med., 311: 1144–1147.

Klag M.J., Ford D.E., Mead L.A. et al. (1993) Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. N. Engl. J. Med., 328: 313–318. doi: 10.1056/NEJM199302043280050.

Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.; ESC Scientific Document Group (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., 41(1): 111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.

McManus D.D., Piacentine S.M., Lessard D. et al. (2011) Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients <55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol., 108: 477–482.

Michos E.D., Choi A.D. (2019) Coronary Artery Disease in Young Adults. J. Am. Coll. Cardiol., 74(15): 1879–1882. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1023.

Navarese E.P., Kowalewski M., Andreotti F. et al. (2014) Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Am. J. Cardiol., 113: 1753–1764.

Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. (2013) Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur. Heart J., 34: 3478–3490.

Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. (2016) 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart J., 37: 2315–2381.

Ray K.K., Cannon C.P., McCabe C.H. et al.; ROVE IT-TIMI 22 Investigators (2005) Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. J. Am. Coll. Cardiol., 46(8): 1405–1410.

Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al.; Myocardial Ischemia Reductionwith Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA, 285: 1711–1718.

Shah N., Kelly A.M., Cox N. et al. (2016) Myocardial Infarction in the «Young»: Risk Factors, Presentation, Management and Prognosis. Heart Lung Circ., 25(10): 955–960. doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.015.

Silverman M.G., Ference B.A., Im K. et al. (2016) Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 316: 1289–1297.

Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. (2012) Task Force on the management of *ST*-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with *ST*-segment elevation. Eur. Heart J., 33: 2569–2619.

Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. (2014) 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. J. Am. Coll. Cardiol., 63: 2889–934.

Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol., 71: e127–e248.

Wolfe M.W., Vacek J.L. (1988) Myocardial infarction in the young. Angiographic features and risk factor analysis of patients with myocardial infarction at or before the age of 35 years. Chest, 94: 926–930.

Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D., Ng G. (1995) Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). J. Am. Coll. Cardiol., 26: 654–661.

Влияние гиперхолестеринемии на отдаленный прогноз у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от возраста пациентов

А.Н. Пархоменко, Д.А. Белый, Я.М. Лутай, О.И. Иркин, А.А. Степура, Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов

Резюме. *Цель — выявить и оценить влияние показателей липидного обмена на отдаленный прогноз у лиц молодого возраста после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ). Объект и методы исследования. 142 пациента, преимущественно мужчины, госпитализированные с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST в период 2000–2015 гг., которые в зависимости от возраста распределены на 2 группы: 1-я (n=55) — <45 и 2-я (n=87) — ⩾45 лет, и в дальнейшем в зависимости от уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) распределены на подгруппы: 1А (n=21) — ⩾4,0, 1Б (n=34) — <4,0, 2А (n=42) — ⩾4,0 и 2Б (n=45) — <4,0 ммоль/л. Всем больным проведено обследование (электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография, липидограмма), оценено развитие конечных точек (смерть от любых причин, комбинированная и расширенная комбинированная конечная точка) в течение 3 и 5 лет наблюдения и проведен ROC-анализ с определением специфичности и чувствительности предиктора развития осложнений. Результаты. У пациентов молодого возраста 1А подгруппы, согласно результатам коронароангиографии, в сравнении со старшей возрастной группой 2А, чаще отмечали трехсосудистое поражение коронарных артерий (14,3 и 0% соответственно) и реже — отсутствие атеросклеротического поражения. Пациенты молодого возраста с выраженной гиперлипидемией (1А подгруппа) имели худший прогноз (смерть от любых причин) в течение 3 лет (Log-rank test; p=0,017), который имел характер тенденции при наблюдении в течение 5 лет (Log-rank test; p=0,085) в сравнении с подгруппой 1Б. Пациенты 1А подгруппы также чаще достигали комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть смерть/повторный ИМ/инсульт) в сравнении с подгруппой 1Б в течение 3 лет (Log-rank test; p=0,021), но через 5 лет разница отсутствовала (p=0,194). Наибольшее расхождение кривых отмечали при достижении расширенной комбинированной точки (сердечно-сосудистая смерть/повторный ИМ/инсульт/реваскуляризация): у больных в возрасте <45 лет с уровнем ХС ЛПНП ⩾4,0 ммоль/л в течение 3 и 5 лет чаще отмечено развитие осложнений (Log-rank test; p=0,002 и p=0,021 соответственно) в сравнении с пациентами этой же возрастной группы с уровнем ХС ЛПНП <4,0 ммоль/л. Больные старшей возрастной группы (⩾45 лет) не имели зависимости развития осложнений от исходного уровня ХС ЛПНП более или менее 4,0 ммоль/л. Уровень ХС ЛПНП 4,125 ммоль/л является прогностически значимым у пациентов молодого возраста (площадь под ROC-кривой 0,746 (95% доверительный интервал 0,59–0,90). Выводы. Больные с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST в возрасте <45 лет с исходной гиперлипидемией (уровень ХС ЛПНП ⩾4,0 ммоль/л) характеризуются распространенным коронарным атеросклерозом, что проявляется многососудистым поражением, в отличие от пациентов старшей возрастной группы. Исходный уровень ХС ЛПНП ⩾4,0 ммоль/л негативно влияет на течение постинфарктного периода у больных молодого возраста, увеличивая количество осложнений на протяжении 5 лет наблюдения. Пациенты с преждевременным развитием острого ИМ и высоким уровнем ХС ЛПНП как пациенты высокого риска нуждаются в индивидуализированном подходе к лечению и вторичной профилактике с максимально активной гиполипидемической терапией.*

Ключевые слова: *острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, молодой возраст, гиперлипидемия.*

Effect of hypercholesterolemia on long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction depending on the age of patients

O.M. Parkhomenko, D.O. Bilyi, Ya.M. Lutai, O.I. Irkin, A.O. Stepura, Yu.M. Sokolov, M.Yu. Sokolov

Summary. *The aim was to identify and evaluate the effect of lipid metabolism on long-term prognosis in young patients after acute myocardial infarction (MI). Object and research methods. 142 patients, predominantly male, hospitalized with acute coronary syndrome with ST segment elevation during the period 2000–2015, and who were discharged from the hospital, depending on their age, are retrospectively divided into groups: 1st (n=55) — <45 and 2nd (n=87) — ⩾45 years. Subsequently, depending on the baseline low-density lipoprotein (LDL) higher or less than 4.0 mmol/l, 4 subgroups were isolated: 1A (n=21) with LDL level ⩾4.0, 1B (n=34) — <4.0, 2A (n=42) — ⩾4.0 and 2B (n=45) — <4.0 mmol/L. All patients were examined during hospital stay (electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, lipidogram), and the development of endpoints (death from any cause, combined and extended combined point) during 3 and 5 years of observation was performed, ROC-analysis was performed with determination of specificity and sensitivity of predictor of development of complications. Results. In young patients of the 1A subgroup, according to the results of the coronary angiography, three-vascular lesions (14.3 and 0%, respectively) were more often noted in comparison with the older age 2A subgroup and less frequently the absence of atherosclerotic lesions of the coronary vessels. Young patients with significant hyperlipidemia (1A subgroup) had a worse prognosis (death from any cause) within 3 years (Log-rank test; p=0.017), which had a trend tendency at 5 years (Log-rank test; p=0.085), compared with subgroup 1B. Patients in the 1A subgroup also more frequently reached the combined endpoint (cardiovascular death/recurrent MI/stroke) compared with subgroup 1B within 3 years (Log-rank test; p=0.021), but after 5 years the difference was absent (p=0.194). The greatest divergence of curves was noted at achievement of the extended combined point (cardiovascular death/recurrent MI/stroke/revascularization): in patients aged <45 years with LDL level ⩾4.0 mmol/L for 3 and 5 years more often the development of complications was observed (Log-rank test; p=0.002 and p=0.021, respectively) compared with patients of the same age group with a LDL level <4.0 mmol/L. Patients of the older age group (⩾45 years) had no dependence of development of complications on the baseline LDL level higher or less than 4.0 mmol/L. The LDL level 4.125 mmol/L proved to be prognostically significant for the development of cardiovascular complications in the outpatient period of MI only in young patients (area under the ROC-curve 0.746 (95% confidence interval 0.59–0.90). Conclusions. In patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation <45years in the presence of ascending hyperlipidemia (LDL level >4.0 mmol/L), widespread coronary atherosclerosis, manifested in multi-vascular lesions, unlike the older age group. Baseline LDL level ⩾4.0 mmol/L has a negative effect on the course of the postinfarction period in young patients, increasing the number of complications during the 5 years of follow-up. Patients with premature development of acute MI and high LDL level, as high-risk patients, should be subjected to an individualized approach to treatment and secondary prevention with maximum active hypolipidemic therapy.*

Key words: *acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, young age, hyperlipidemia.*

Адреса для листування:
Білий Дмитро Олександрович
03151, Київ, вул. Народного ополчення, 5
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», відділення реанімації
E-mail: dmbeliy@gmail.com

Одержано 14.04.2020