

Статины и ишемическая болезнь сердца – что дальше?

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, В.В. Братусь

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Появление статинов, их выраженное гиполипидемическое действие и последующее широкое внедрение в практику при лечении больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) создали представление о том, что «война с ИБС уже выиграна». Была доказана выраженная кардиопротекторная эффективность статинов, которая определялась его холестеринкорригирующим действием, при этом риск развития конечных точек уменьшался при наблюдении в течение 5 лет примерно на 20 % на каждые 1 ммоль/л (38 мг/дл) снижения уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2].

Однако дальнейшие исследования и анализ их результатов свидетельствовали о том, что эти восторги были значительно преувеличены. Несмотря на высокую холестеринкорригирующую эффективность, статины не предупреждают развитие большинства кардиоваскулярных явлений, и примерно в 70 % случаев сохраняется высокий риск развития конечных кардиальных точек [15]. В популяции г. Лондона при наблюдении в течение 7 лет применение статинов сочеталось со снижением смертности от ИБС примерно на 1/3, но в остальных 2/3 случаев риск возникновения смерти вследствие кардиоваскулярных событий оставался высоким [5].

Мнения исследователей и клиницистов о дальнейшей тактике ведения больных с ИБС существенно разделились. Сторонники традиционных взглядов отстаивают необходимость проведения более агрессивной гиполипидемической терапии, чтобы добиться максимального снижения уровня ХС в крови, и рассматривают это как единственно возможный в настоящее время принцип повышения эффективности лечения больных с ИБС.

Подобные взгляды неоднократно прозвучали на только что проведенном Конгрессе кардиологов Украины в изложении ведущих специ-

алистов в области ИБС. Этот принцип вытекает из представления о гиперлипидемии (ГХЕ) как основной причине атеросклероза и ИБС, он прост и понятен, не требует углубленного проникновения в патогенез этих процессов. Известно, что уровень ХС, наряду с артериальным давлением (АД), частотой сокращения сердца (ЧСС), содержанием в крови глюкозы и другими факторами, является важнейшей гомеостатической константой, и лечение лиц с ГХЕ должно быть направлено на восстановление нормального уровня ХС в крови, но не на сдвиг нарушенного баланса в отрицательную сторону. В день организм взрослого человека потребляет до 1,2 г ХС, 2/3 из этой потребности организма обеспечивается за счет его эндогенного синтеза. Поэтому поддержание нормального уровня ХС в крови необходимо для обеспечения его адекватной доставки ко всем клеткам организма, для поддержания их нормальной жизнеспособности и активности.

Однако прогрессирование атеросклероза даже при достижении нормального уровня ХС свидетельствует о том, что атерогенез определяется не только ГХЕ, но и другими факторами, обладающими проатерогенным действием. Поэтому в случаях, когда атеросклероз прогрессирует даже при нормализации уровня ХС в крови, целесообразно воздействовать на другие сопутствующие механизмы атерогенеза, а не проводить более агрессивную гиполипидемическую терапию.

В настоящее время есть достаточно убедительные данные, указывающие на необходимость более сложного анализа причин развития атеросклероза и ИБС, принципов их предупреждения и лечения. Так, из 19 843 пациентов с ИБС, которым проводили терапию статинами в течение 2 лет, у 6823 сохранялся повышенный уровень ХС ЛПНП ($\geq 2,5$ ммоль/л или 100 мг/дл). У 3115 (46 %) пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП отмечали также снижение содержания

ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышение – триглицеридов (ТГ), и у них риск развития сосудистых осложнений был на 24 % выше, чем у лиц без этих нарушений. На этом основании было сделано заключение, что у лиц с сохраняющимся повышенным уровнем ХС на фоне терапии статинами пониженный уровень ХС ЛПВП и увеличенный – ТГ ассоциировались с высоким риском развития кардио- и цереброваскулярных явлений [14].

В исследовании [18], в котором 946 пациентам назначали липидоснижающую терапию (прежде всего статины), повышенный уровень ХС ЛПНП сохранялся в 73 % случаев, у 39 % этих пациентов наблюдали аномальное содержание ХС ЛПВП или ТГ. В панъевропейском исследовании среди 8302 пациентов с ИБС, которые проходили лечение статинами, у 48 % отмечали дислипидемию с аномальными уровнями ХС ЛПВП и ТГ, что существенно снижало эффективность терапии [4].

Данные, которые рассматривали как бесспорное подтверждение холестериновой теории атеросклероза, при более детальном анализе содержали факты, противоречащие роли (восприимчивости) ГХЕ как унитарного фактора атерогенеза. Углубленный анализ результатов исследования Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), которое считалось апофеозом холестериновой гипотезы патогенеза атеросклероза и ИБС, свидетельствует о том, что сочетание ГХЕ с низким уровнем ХС ЛПВП и повышенным содержанием ТГ значительно повышает риск развития ИБС и летального исхода от нее по сравнению с лицами с изолированной ГХЕ.

Значимость не только ГХЕ, но и сопутствующих липидных нарушений в патогенезе и характере клинического течения ИБС подтверждена данными недавно проведенного метаанализа, в котором было показано, что повышение уровня ХС ЛПВП на 1 % сопровождалось уменьшением риска развития кардиоваскулярных явлений на 1 %. Установлено, что кардиопротекторное действие снижения уровня ХС ЛПНП и повышения – ХС ЛПВП имеет статистически независимый характер. При возрастании уровня ХС ЛПВП на 30 % и одновременном снижении уровня ХС ЛПНП на 40 % отмечают уменьшение риска развития кардиоваскулярных проявлений на 70 % [4].

В исследовании Treating to New Targets (TNT) было продемонстрировано, что уровень ХС ЛПВП также существенно влияет на риск раз-

вития основных кардиальных явлений (кардиальная смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), остановка сердца, инсульт) у пациентов с ИБС, которым проводят терапию статинами. Показано, что среди пациентов с уровнем ХС ЛПНП ниже 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) больные в верхнем quartile содержания ХС ЛПВП характеризовались достоверно более низким уровнем риска, чем в нижнем [3].

В ряде клинических исследований с применением фибратов (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) [13], Helsinki Heart Study [17], в которых использовали гемфиброзил) и ниацина (BIP и Coronary Drug Project (CDP) [8]) было показано выраженное защитное действие повышения уровня ХС ЛПВП и снижения – ТГ у пациентов с ИБС, не зависящее от влияния лечения на содержание ХС ЛПНП. На основании результатов этих исследований был сделан вывод, что «при достижении целевого уровня ХС ЛПНП существенное уменьшение риска прогрессирования ИБС может быть достигнуто за счет коррекции уровня ТГ и ХС ЛПВП» [12].

Аналогичные данные получены и в других исследованиях: высокие концентрации ХС ЛПВП сочетались со снижением на 10 % риска развития кардиальных событий [6] и на 15 % – инсульта [1], независимо от наличия ГХЕ или применения статинов. Эффективность повышения уровня ХС ЛПВП установлена в недавно проведенном проспективном исследовании, в котором возрастание содержания ХС ЛПВП в крови на протяжении 7 лет наблюдения ассоциировалось со снижением смертности от ИБС на 40 % в общей когорте и на 31 % – у лиц без предшествовавшей ИБС [5].

Неоднократно было показано, что снижение уровня ТГ у пациентов с ИБС также ассоциируется со значительным уменьшением риска развития конечных точек. В недавно проведенном исследовании у 4162 пациентов с острым коронарным синдромом отмечено уменьшение комбинированной конечной точки (кардиальная смерть, ИМ, острый коронарный синдром) на 1,5 % на каждые 10 мг/дл (0,11 ммоль/л) снижения уровня ТГ в крови после учета изменений содержания ХС ЛПНП [9].

Данные ангиографических исследований также свидетельствуют о выраженном ангиопротекторном действии повышения уровня ХС ЛПВП и снижения – ТГ. При использовании

ниацина в дополнение к терапии статинами в течение 12 мес наблюдали повышение уровня ХС ЛПВП на 25 % и достоверное уменьшение увеличенного показателя толщины комплекса интима-медиа сонной артерии (на 0,027 мм), тогда как в контрольной группе эти изменения не отмечены. При продолжении наблюдения в течение 12 мес эффект увеличился еще на -0,041 мм, и эти изменения коррелировали только с уменьшением уровня ХС ЛПВП [16].

Наиболее эффективным было проведение агрессивной сочетанной терапии, направленной на повышение уровня ХС ЛПВП и снижение – ТГ и включавшей ниацин, гемфиброзил, холестирамин параллельно с интенсивными диетическими вмешательствами. В результате уровень ХС ЛПВП повысился на 38 %, уровень ТГ снизился на 46 %, ХС ЛПНП – на 22 %, что сопровождалось значительным замедлением прогрессирования атеросклероза и снижением риска развития тяжелых кардиоваскулярных явлений [19]. В исследовании Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT) терапия фибратами ассоциировалась со значительным замедлением прогрессирования атеросклеротической бляшки без достоверных изменений содержания ХС ЛПНП в крови, но с выраженным (более 26 %) уменьшением уровня ТГ и ХС ЛПОНП [7].

Представления о том, что снижение уровня ХС в крови является основной мишенью для терапевтических и фармакологических вмешательств, зачастую основаны на недостаточно корректном анализе результатов проведенных исследований. При этом не принимается во внимание многогранность действия статинов, возможность их ангио- и кардиопротекторного действия не только за счет гипохолестеринемического эффекта, но и влияния на другие факторы атерогенеза. Так, в исследование JUPITER, в котором в течение 5 лет наблюдали 15 548 практически здоровых лиц, было показано, что достижение целевого уровня СРП (менее 2 мг/л) при применении розувастатина в дозе 20 мг являлось предиктором уменьшения частоты развития конечных точек, независимо от изменений содержания и спектра липопротеидов, включая отношение апоА1 к апоВ [11]. В исследовании, включавшем 3745 пациентов с острым коронарным синдромом, терапия статинами (аторвастатином в дозе 80 мг или правастатином в дозе 40 мг) сопровождалась уменьшением

количества конечных точек на 32 % при снижении уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл). Однако практически аналогичный эффект был достигнут у пациентов, у которых содержание СРП уменьшилось в результате терапии до менее чем 2 мг/л при всех достигнутых уровнях ХС ЛПНП [10].

Таким образом, современные представления о патогенезе атеросклероза и ИБС указывают на необходимость дифференцированного и осмысленного подхода к лечению больных с этой патологией с учетом не только уровня ХС в крови, но и сопутствующих нарушений липидного обмена, а также наличия возможных компонентов метаболического синдрома. Попытка оказать влияние на все эти факторы атерогенеза только путем терапии, направленной на максимально возможное снижение уровня ХС в крови, едва ли может рассматриваться как достаточно патогенетически обоснованная.

Литература

1. Amarenco P., Labreuche J., Touboul P.-J. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 196. – P. 489-496.
2. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1267-1278.
3. Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *New Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1301-1310.
4. Bruckert E., Baccara-Dinet M., Eschwege E. Low HDL-cholesterol is common in European type 2 diabetic patients receiving treatment for dyslipidaemia: data from a pan-European survey // *Diabet Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 388-391.
5. Clarke R., Emberson J.R., Parish S. et al. Cholesterol fractions and apolipoproteins as risk factors for heart disease mortality in older men // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 167. – P. 1373-1378.
6. de Goma E.M., Leeper N.J., Heidenreich P.A. Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 49-55.
7. Ericsson C.G., Hamsten A., Nilsson J. et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 849-853.
8. Haim M., Benderly M., Brunner D. et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 475-482.
9. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 724-730.
10. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // *New Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 20-28.
11. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. on behalf of

- the JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 1175-1182.
12. Rizos E., Mikhailidis D.P. Are high-density lipoprotein and triglyceride levels important in secondary prevention: impressions from the BIP and VA-HIT trials // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 82. – P. 199-207.
13. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *New Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 410-418.
14. Sazonov V., Beetsch J., Phatak H. et al. Association between dyslipidemia and vascular events in patients treated with statins: Report from the UK General Practice Research Database // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 208. – P. 210-216.
15. Shah P.K., Kaul S., Nilsson J. et al. Exploiting the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I. // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 2376-2383.
16. Taylor A.J., Lee H.J., Sullenberger L.E. The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – Vol. 22. – P. 2243-2250.
17. Tenkanen L., Manttari M., Kovanen P.T. et al. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166. – P. 743-748.
18. Van Ganse E., Laforest L., Burke T. et al. Mixed dyslipidemia among patients using lipid-lowering therapy in French general practice: an observational study // *Clin. Ther.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1671-1681.
19. Whitney E.J., Krasuski R.A., Personius B.E. et al. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events // *Ann. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 142. – P. 95-104.

Поступила 01.10.2010 г.