Эффективность сочетанной гиполипидемической терапии симвастатином и эзетимибом у больных с хронической болезнью почек: результаты рандомизированного исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection)

Источник: *Baigent C., Landray M.J., Reith C., et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011;377:9784:2181—2192

Снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в крови за счет сочетанного применения симвастатина по 20 мг/сут и эзетимиба по 10 мг/сут приводит к снижению частоты развития тяжелых осложнений заболеваний, связанных с атеросклерозом, у широкого круга больных хронической болезнью почек тяжелого течения.

АД — артериальное давление
ВГН — верхняя граница нормы
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КФК — креатинфосфокиназа
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
рСКФ — рассчитанная скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ХБП — хроническая болезнь почек
ХС — холестерин

Предпосылки к проведению исследования

Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается увеличением риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2], однако данных о профилактике осложнений ССЗ у больных с ХБП очень мало [3]. Результаты мета-анализов РКИ, которые включали преимущественно участников без ХБП, свидетельствовали о том, что прием статинов приводит к снижению риска развития таких тяжелых осложнений ишемической болезни сердца (ИБС), как инфаркт миокарда (ИМ) или смерть от осложнений ИБС, а также риска развития ишемического инсульта и частоты выполнения реваскуляризации миокарда примерно на 20% при снижении концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л; в то же время применение статинов не оказывает существенного влияния на риск развития геморрагического инсульта или другие причины смерти от осложнений сосудистых заболеваний, кроме ИБС [4, 5]. Считается, что у больных с рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) более 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела, у которых ССЗ обычно имеют атеросклеротическую природу, пропорциональное влияние терапии статинами на риск развития осложнений сосудистых заболеваний не зависит от функции почек [5, 6]. Однако при снижении рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2 в сердечно-сосудистой системе выявляются другие патологические процессы, которые обусловливают увеличение жесткости сосудистой стенки и ее кальцификацию, а также развитие структурных заболеваний сердца и повышение активности симпатической части вегетативной нервной системы, которое в свою очередь увеличивает риск развития аритмий и сердечной недостаточности [2]. В связи с этим один из важных вопросов, на который требовался ответ, звучит следующим образом: сохраняется ли эффективность терапии, направленной на снижение концентрации ХС ЛПНП, при прогрессировании заболевания почек.

В ходе выполнения исследования SHARP для снижения уровня ХС ЛПНП в крови примерно на 1,0 ммоль/л, не прибегая к использованию высоких доз статинов (прием которых приводит к увеличению риска развития миопатии [7], особенно у больных с нарушенной функцией почек [8]), предполагалось применение низкой дозы статина (симвастатин по 20 мг/сут) в сочетании с ингибитором абсорбции ХС [9] (эзетимиб по 10 мг/сут). Эффективность влияния такой терапии на биохимические показатели и ее переносимость впервые были подтверждены в ходе выполнения предварительных исследований UK-HARP [10, 11].

Цель исследования

Проверить гипотезу о безопасности и эффективности снижения концентрации ХС ЛПНП в крови за счет применения небольшой дозы статина в сочетании с эзетимибом у больных с ХБП.

Структура исследования

Международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; медиана продолжительности наблюдения для выживших больных 4,9 года.

Больные

В исследование включали больных в возрасте 40 лет и старше с ХБП, у которых по данным нескольких ранее выполненных анализов отмечалось увеличение концентрации креатинина в крови не менее чем до 150 мкмоль/л (1,7 мг/дл) у мужчин и 130 мкмоль/л (1,5 мг/дл) у женщин, как находящихся на поддерживающем диализе, так и в отсутствие выполнения диализа. Подробно исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в таблице.

Вмешательство

Больные, характеристики которых соответствовали ранее указанным критериям, посещали исследовательский центр. Во время такого посещения больные подписывали информированное согласие, у них оценивали данные анамнеза и другие критерии включения, а также брали образцы крови для выполнения анализов в местной лаборатории. После этого больные начинали получать плацебо с использованием простого слепого метода в течение 6-недельного вводного периода. Его цель заключалась в выявлении больных, которые недостаточно точно соблюдают режим предписанной терапии, и соответственно будут исключены из исследования до рандомизации. В конце вводного периода больные, которые были согласны продолжать участие в исследовании, с помощью компьютера, находящегося в исследовательском центре, были рандомизированно распределены в группу активной терапии и группу плацебо. При распределении больных в группы лечения использовали метод минимизированной рандомизации [12], который позволял сбалансировать группы по таким характеристикам, как возраст, пол, этническая принадлежность, выполнение диализа, наличие в анамнезе сосудистых заболеваний, сахарного диабета, а также уровень систолического артериального давления (АД), концентрация креатинина и общего ХС в крови. Больные, включенные в исследование SHARP, вначале рандомизированно распределялись в 3 группы: 1) группу сочетанного приема симвастатина (по 20 мг/сут) и эзетимиба (по 10 мг/сут); 2) группу изолированного приема симвастатина (по 20 мг/сут) и 3) группу плацебо. Такое распределение в 3 группы выполнялось для оценки безопасности добавления эзетимиба к симвастатину в течение первого года терапии. Через год больные, первоначально распределенные в группу изолированного приема симвастатина, повторно рандомизировались в группу сочетанного приема симвастатина (по 20 мг/сут) и эзетимиба (по 10 мг/сут) или группу плацебо.

Для обеспечения слепого метода использовали протокол двойного слепого двойного плацебо-контролируемого исследования, в соответствии с которым в течение первого года все больные принимали две таблетки: 1) таблетку, содержащую симвастатин и эзетимиб, в сочетании с таблеткой плацебо к симвастатину; 2) таблетку плацебо к препарату симвастатина и эзетимиба и таблетку симвастатина; 3) таблетку плацебо к препарату симвастатина и эзетимиба и таблетку плацебо к симвастатину.

После рандомизации, выполненной в период между августом 2003 г. и августом 2006 г., больные посещали исследовательский центр для обычного обследования и взятия анализов крови с целью наблюдения за безопасностью терапии через 2, 6 и 12 мес после рандомизации. Затем больные посещали исследовательский центр каждые 6 мес в течение не менее 4 лет вплоть до последнего посещения центра, которое состоялось в период между мартом и августом 2010 г. Кроме того, в более ранние сроки после очередного посещения центра любой больной мог быть вызван для дополнительного обследования. При каждом посещении исследовательского центра оценивали степень соблюдения предписанного режима терапии, любые необъяснимые боли в мышцах и применение другой лекарственной терапии, отличной от исследуемой; кроме того, у больных измеряли массу тела и регистрировали АД, а также брали образцы крови не натощак для анализов в местной лаборатории концентрации в крови креатинфосфокиназы (КФК), печеночных трансаминаз и креатинина. В центральной лаборатории оценивали уровень липидов в крови: у всех больных при рандомизации, примерно у 10% больных через 1 и 4 года после рандомизации, а у всех остальных — через 2,5 года после рандомизации. Различия между группами по средней концентрации липидов в крови определяли путем сравнения данных об уровне липидов между всеми больными, включенными в группу сочетанного приема симвастатина и эзетимиба, и всеми больными, включенными в группу плацебо, независимо от того, соблюдали ли они предписанный режим терапии (вместо любых пропущенных данных в анализ включали исходные данные, полученные при рандомизации, исходя из допущения, что в случае отсутствующих данных больные не соблюдали предписанный режим терапии).

При каждом посещении исследовательского центра регистрировали информацию о всех случаях предполагаемого ИМ, инсульта, выполнения вмешательства на сосудах, рака, других причин госпитализации или других тяжелых нежелательных исходах. Если больной не хотел или не мог посещать исследовательский центр, информацию о тяжелых нежелательных исходах получали по телефону непосредственно от больных (их родственников или лиц, ухаживающих за больными) или лечащих врачей вплоть до окончания исследования. Затем персонал исследовательских центров выполнял поиск дополнительных данных о всех тяжелых нежелательных исходах, которые могли иметь отношение к оцениваемым в ходе исследования неблагоприятным клиническим исходам (т.е. о случаях смерти, развития ИМ, остановки кровообращения, стенокардии, сердечной недостаточности, инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения, выполнения реваскуляризации, ангиографии, ампутации, начала выполнения диализа, трансплантации почек, почечной недостаточности, рака, миопатии, рабдомиолиза, поражения печени и желчных путей), в медицинской документации стационаров и других источниках информации. Полученную таким образом информацию посылали в международный координационный центр для централизованного подтверждения диагнозов в соответствии с заранее принятыми определениями специально обученными врачами, у которых не было информации о результатах распределения больных в группы вмешательства.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной: частота развития первого тяжелого осложнения заболевания, обусловленного атеросклерозом (несмертельный ИМ или смерть от осложнений ИБС, негеморрагический инсульт или выполнение реваскуляризации в области кровоснабжения любой артерией, за исключением вмешательств, связанных с обеспечением доступа к артерии при выполнении гемодиализа).

Методы статистического анализа

Предполагаемая в ходе выполнения исследования SHARP ежегодная частота развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний (несмертельный ИМ или любая смерть от осложнения заболевания сердца, инсульт или выполнение реваскуляризации в области кровоснабжения любой артерией, за исключением вмешательств, связанных с обеспечением доступа к артерии при выполнении гемодиализа) достигала 3,7%. Было установлено, что развитие 1100 таких неблагоприятных исходов и наблюдение всех больных в течение не менее 4 лет обеспечит 90% ста-

тистическую мощность исследования для выявления относительного снижения частоты развития таких исходов на 20% при p<0,01. По причинам, указанным в плане статистического анализа, который был опубликован до прекращения использования слепого метода [13], члены управляющего комитета исследования приняли решение об изменении основного показателя на показатель частоты развития первого тяжелого осложнения заболевания, обусловленного атеросклерозом (несмертельный ИМ или смерть от осложнений ИБС, негеморрагический инсульт или выполнение реваскуляризации в области кровоснабжения любой артерией, за исключением вмешательств, связанных с обеспечением доступа к артерии при выполнении гемодиализа), а также о том, что основные сравнения должны выполняться между всеми больными, распределенными в группу применения симвастатина в сочетании с эзетимибом и группу плацебо (в том числе больных, которые первоначально были распределены в группу изолированного приема симвастатина). Анализ эффективности и безопасности терапии выполняли исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение. Время до развития неблагоприятного клинического исхода анализировали с помощью лог-рангового критерия; при этом рассчитывали значения *p* для двустороннего критерия, относительную частоту развития неблагоприятных клинических исходов и 95% ДИ.

Выполняли также поисковый анализ, результаты которого позволяли оценить вариабельность выраженности влияния терапии на соотношение между снижением концентрации ХС ЛПНП и изменением риска развития неблагоприятных клинических исходов в подгруппах больных с определенными характеристиками; такой анализ выполняли с помощью взвешивания различий по концентрации ХС ЛПНП в подгруппах больных в середине исследования (через 2,5 года после рандомизации). Анализ выполняли с помощью программы на языке программирования C++, результаты которого подтверждались анализом, выполненным с использованием пакета программ SAS версия 9/1 и пакета программ R версия 2.2.1.

Результаты

В целом в исследование были включены 9270 больных: в группу сочетанного приема симвастатина и эзетимиба 4650 больных (из них 4193 были сразу включены в эту группу и 457 — через 1 год после первоначальной рандомизации) и в группу плацебо — 4620 больных (из них 4191 был сразу включен в эту группу и 429 — через 1 год после первоначальной рандомизации). Группы больных были сопоставимы по основным исходным характеристикам (см. таблицу). Средний возраст достигал 62±12 лет; 63% мужчины, средний уровень АД составил 139/79 мм рт.ст., средний индекс массы тела — 27±6 кг/м^2. Сахарный диабет, наличие в анамнезе сосудистого заболевания (стенокардия, инсульт или заболевание периферических сосудов) отмечались у 23 и 15% больных соотв. Расовая или этническая и принадлежность (по данным, представляемым самими больными) была следующая: европеоидная, негроидная, монголоидная раса, другая или неопределенная расовая или этническая принадлежность констатирована у 72, 3, 23 и 3% больных соотв. Средний исходный уровень в крови (пробу крови брали не натощак) общего ХС, ХС ЛПНП (по данным прямого измерения), ХС липопротеинов высокой плотности и триглицеридов достигала 4,9±1,2, 2,8±0,9 и 1,1±0,3 ммоль/л соотв. Концентрация триглицеридов достигала 2,3±1,7 ммоль/л (межквартильный диапазон от 1,3 до 2,8 ммоль/л). В момент рандомизации на поддерживающем диализе находились 33% больных (на гемодиализе и перитонеальном диализе 27 и 5% больных соотв.). Средняя концентрация ХС ЛПНП была статистически значимо ниже у больных, которые находились на диализе, по сравнению с больными, которым диализ не проводился (2,6±0,9 и 2,9±0,9 ммоль/л соотв.; p<0,0001). Из 6247 больных, которым не проводился гемодиализ, у 6029 (97%) централизованно выполняли анализ концентрации креатинина в крови. У таких больных средняя рСКФ (по формуле Modification of Diet in Renal Disease — MDRD [14]) составляла 26,6±13,0 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела; заболевания почек, соответствующие III, IV и V стадии по классификации Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [15], отмечались у 36, 43 и 20% таких больных соотв. (III стадию диагностировали при рСКФ 30—59 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела, IV стадию — при рСКФ 15—29 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела, V стадию — при рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела). Из 6247 больных, которым не проводился гемодиализ, у 5574 (89%) в центральной лаборатории определяли соотношение альбумина и креатинина в моче: такое соотношение было менее 30 мг/г у 20% больных, от 30 до 300 мг/г — у 38% и более 300 мг/г — у 48%.

Медиана продолжительности наблюдения выживших больных достигала 4,9 года. В ходе выполнения исследования в группе сочетанного приема симвастатина и эзетимиба по сравнению с группой плацебо несколько меньшее число больных полностью прекратили прием исследуемых препаратов (33,0 и 36,1% соотв.). Такое различие в основном было обусловлено несколько более частым переходом больных в группе плацебо на прием статина, отличного от исследуемого (в группе сочетанного приема симвастатина и эзетимиба и группе плацебо такой переход отмечался у 9,6 и 14,6% больных соотв.; p<0,0001). В группе сочетанного приема симвастатина и эзетимиба по сравнению с группой плацебо не отмечалось статистически значимого увеличения частоты стойкого прекращения приема исследуемых препаратов в связи с предполагаемым развитием тяжелых нежелательных явлений (0,4 и 0,3% больных соотв.), других нежелательных явлений (6,4 и 6,6% больных соотв.), нетяжелых нежелательных явлений (3,5 и 2,8% больных соотв.) или по другим причинам (22,7 и 26,4% больных соотв.).

Соблюдение предписанного режима терапии определяли как прием не менее 80% препарата, содержащего симвастатин и эзетимиб, или плацебо после предшествующего посещения исследовательского центра. В группе сочетанного применения симвастатина и эзетимиба через 1, 2,5 и 4 года наблюдения соблюдали предписанный режим приема исследуемого препарата или принимали статин, отличный от исследуемого, 77, 71 и 68% больных соотв. В группе плацебо частота применения статина, отличного от исследуемого, через 1, 2,5 и 4 года наблюдения достигала 3, 9 и 14% соотв. Следовательно, среднее различие между группами по частоте сочетанного применения симвастатина и эзетимиба или статина, отличного от исследуемого, достигало 61%. Таким образом, в ходе анализа, выполненного исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение, сравнивали эффект терапии примерно у 70% больных, которые реально при-

нимали препараты, снижающие концентрацию ХС ЛПНП в крови. При этом выявленное различие между группами по уровню ХС ЛПНП в крови достигало 0,85±0,02 ммоль/л. Средняя частота использования симвастатина в сочетании с эзетимибом или статина, отличного от исследуемого, статистически значимо не различалась в подгруппах больных с разными характеристиками, за исключением менее частого применения таких средств у больных, которые находились на диализе, по сравнению с больными, у которых диализ не выполнялся (такие препараты в указанных подгруппах применяли 54 и 65% больных), что наряду с более низким исходным уровнем ХС ЛПНП у больных, находившихся на диализе (2,6 и 2,9 ммоль/л соотв.), обусловливало меньшее снижение концентрации ХС ЛПНП (0,60 и 0,96 ммоль/л).

В ходе выполнения исследования в группе сочетанного приема симвастатина и эзетимиба и в группе плацебо первые тяжелые осложнения заболевания, связанного с атеросклерозом (несмертельный ИМ или смерть от осложнения ИБС, негеморрагический инсульт или реваскуляризация в области кровоснабжения любой артери, за исключением вмешательств, связанных с обеспечением доступа к артерии при выполнении гемодиализа) в целом развились у 11,3 и 13,4% больных соотв. (СОР=17%; ОР=0,83 при 95% ДИ от 0,74 до 0,94; p=0,0021 для логрангового критерия). Кроме того, в группе сочетанного приема симвастатина и эзетимиба по сравнению с группой плацебо отмечалось статистически значимое снижение на 15% частоты развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний (тяжелые осложнения, связанные с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, а также смерть от заболевания сердца, не обусловленного ИБС, и геморрагический инсульт): такие осложнения развились у 15,1 и 17,6% больных соотв. (ОР=0,85 при 95% ДИ от 0,77 до 0,94; p=0,0012). Причем снижение риска развития таких осложнений отмечалось и по данным анализа, не включавшего данные о больных, которые вначале были распределены в группу изолированного приема симвастатина (ОР=0,84 при 95% ДИ от 0,75 до 0,93; p=0,001).

В группе сочетанного применения симвастатина и эзетимиба по сравнению с группой плацебо отмечалась тенденция к снижению частоты развития первого тяжелого осложнений ИБС (такие осложнения развились у 4,6 и 5,0% больных соотв.; ОР=0,92 при 95% ДИ от 0,76 до 1,11; p=0,37), что было обусловлено статистически незначимо меньшей частотой развития несмертельного ИМ (у 2,9 и 3,4% больных соотв.; ОР=0,84 при 95% ДИ от 0,66 до 1,05; p=0,12) в отсутствие существенных различий по смертности от осложнений ИБС (от такой причины умерли 2,0 и 1,9% больных соотв.; ОР=1,01 при 95% ДИ от 0,75 до 1,35; p=0,95). Сочетанный прием симвастатина и эзетимиба по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению частоты развития негеморрагического инсульта, который развивался у 2,8 и 3,8% больных соотв. (ОР=0,75 при 95% ДИ от 0,60 до 0,94; p=0,01). Такое снижение в основном было обусловлено уменьшением частоты развития инсультов определенно ишемической природы; такие инсульты развивались у 2,5 и 3,4% больных соотв. (ОР=0,72 при 95% ДИ от 0,57 до 0,92; p=0,0073). В то же время в группе сочетанного приема симвастатина и эзетимиба отмечалась тенденция к увеличению частоты развития геморрагического инсульта, который диагностировали у 1,0 и 0,8% больных соотв. (ОР=1,21 при 95% ДИ от 0,78 до 1,86; p=0,4). Достигнуто статистически значимое снижение риска развития инсульта любого типа, который диагностировали у 3,7 и 4,5% больных соотв. (ОР=0,81 при 95% ДИ от 0,66 до 0,99; p=0,04).

Сочетанный прием симвастатина и эзетимиба по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению частоты выполнения реваскуляризации в области кровоснабжения любой артерией (у 6,1 и 7,6% больных соотв.; ОР=0,79 при 95% ДИ от 0,68 до 0,93; p=0,0036) в отсутствие статистически значимой гетерогенности (χ_1^2=2,0; p=0,2) между снижением частоты реваскуляризации миокарда (была выполнена у 3,2 и 4,4% больных соотв.; ОР=0,73 при 95% ДИ от 0,59 до 0,90; p=0,0027), которое достигало статистической значимости, и частоты реваскуляризации в области кровоснабжения артериями, отличными от коронарных, т.е. в области кровоснабжения сонными артериями, аортой или сосудами нижних конечностей, за исключением вмешательств, связанных с обеспечением доступа к артерии при выполнении гемодиализа (была выполнена у 3,3 и 3,7% больных соотв.; ОР=0,90 при 95% ДИ от 0,73 до 1,12; p=0,36). Такое снижение не достигало статистической значимости. Результаты анализа частоты выполнения реваскуляризации миокарда свидетельствовали об отсутствии статистически значимой гетерогенности (χ_1^2=0,1; p=0,8) между снижением частоты выполнения чрескожных вмешательств на коронарных артериях (у 2,3 и 3,2% больных соотв.; ОР=0,71 при 95% ДИ от 0,56 до 0,91; p=0,0063) и частотой выполнения коронарного шунтирования (у 1,1 и 1,4% больных соотв.; ОР=0,75 при 95% ДИ от 0,52 до 1,09; p=0,13).

Не предполагалось, что исследование SHARP будет обладать достаточной статистической мощностью для надежной оценки влияния терапии на частоту развития тяжелых осложнений заболеваний, связанных с атеросклерозом, в определенных клинических ситуациях, поэтому анализ в подгруппах планировался как дополнительный. В ходе выполнения анализа не было получено четких данных о том, что пропорциональное влияние терапии на частоту развития тяжелых осложнений, связанных с атеросклерозом, различается в зависимости от выполнения диализа (χ_1^2=1,3; p=0,25), а также данных о тенденции в сторону пропорционального уменьшения частоты развития таких осложнений у больных с более выраженным снижением рСКФ (χ_1^2=0,12; p=0,73) или более выраженной экскрецией альбумина с мочой (χ_1^2=0,38; p=0,54).

Условно статистически значимое пропорциональное более выраженное влияние сочетанной терапии симвастатином и эзетимибом на частоту развития осложнений заболеваний, связанных с атеросклерозом, отмечалось в подгруппе больных с более выраженной исходной концентрацией общего ХС (χ_1^2=9,01; p=0,0027 для тенденции) и индекса массы тела (χ_1^2=4,04; p=0,04 для тенденции). Результаты анализа, выполненного с учетом выраженности снижения концентрации ХС ЛПНП в определенных подгруппах, статистическая значимость, оцениваемая по критерию χ_1^2, становилась меньше, но оставалась условно значимой для общего ХС (p=0,02).

Сочетанный прием симвастатина и эзетимиба по сравнению с плацебо сопровождался также тенденцией к снижению смертности от осложнений заболевания сердца (от такой причины умерли 5,4 и 5,9% больных соотв.; ОР=0,93 при 95% ДИ от 0,78 до 1,10; p=0,38) и смертности от инсульта (умерли 1,5 и 1,7% больных соотв.; ОР=0,87 при 95% ДИ от 0,63 до 1,20; p=0,39), но сходной смертно-

стью от других осложнений сосудистых заболеваний (умерли 0,9 и 0,8% больных соотв.; ОР=1,05 при 95% ДИ от 0,67 до 1,64; p=0,83), несмотря на тенденцию к снижению смертности от осложнения любого сосудистого заболевания (умерли 7,8 и 8,4% больных соотв.; ОР=0,93 при 95% ДИ от 0,80 до 1,07; p=0,30). Прием симвастатина в сочетании с эзетимибом по сравнению с применением плацебо сопровождался тенденцией к увеличению смертности от любых причин, не связанных с осложнениями сосудистых заболеваний (умерли 14,4 и 13,2% больных соотв.; ОР=1,09 при 95% ДИ от 0,98 до 1,21; p=0,13), но не сопровождался статистически значимым увеличением смертности от каких-либо определенных причин, не связанных с осложнениями сосудистых заболеваний, или увеличением смертности от неустановленной причины (умерли 2,4 и 2,5% больных соотв.; ОР=0,98 при 95% ДИ от 0,76 до 1,27; p=0,87). При использовании симвастатина и эзетимиба по сравнению с применением плацебо не отмечено также увеличения общей смертности (достигала 24,6 и 24,1% соотв.; ОР=1,02 при 95% ДИ от 0,94 до 1,11; p=0,63).

В период выполнения исследования впервые после рандомизации диагноз рака в целом был установлен у 9% больных. Не было получено данных об увеличении риска развития рака в группе сочетанного приема симвастатина и эзетимиба по сравнению с группой плацебо (рак развился у 9,4 и 9,5% больных соотв.; ОР=0,99 при 95% ДИ от 0,87 до 1,13; p=0,89); не отмечено увеличения риска развития рака в зависимости от длительности наблюдения. Кроме того, не отмечалось статистически значимого увеличения риска развития рака какой-либо определенной локализации или риска смерти от рака такой локализации.

Сочетанное применение симвастатина и эзетимиба не приводило к статистически значимому росту частоты увеличения концентрации КФК в 10—40 раз по сравнению с верхней границей нормы (ВГН) или более чем в 40 раз по сравнению с ВГН. В ходе выполнения исследования отмечалось очень небольшое число случаев развития миопатии любой выраженности (миопатию диагностировали при увеличении концентрации КФК в крови более чем в 10 раз по сравнению с ВГН, которое сопровождалось развитием симптомов поражения мышц): в группе сочетанного применения симвастатина и эзетимиба и группе плацебо миопатия развивалась у 9, или 0,2%, и 5, или 0,1%, больных соотв.; не отмечалось и увеличения частоты развития более тяжелой миопатии с признаками рабдомиолиза (ее диагностировали при увеличении концентрации КФК в крови: такая миопатия развивалась у 4, или 0,1%, и 1, или 0,0%, больных соотв. В ходе выполнения исследования не отмечалось статистически значимого стойкого увеличения уровня трансаминаз в крови более чем в 3 раза по сравнению с ВГН, а также не регистрировались случаи развития гепатита или образования конкрементов в желчном пузыре или желчных протоках (как при наличии осложнений, так и в их отсутствие). В группе сочетанного применения симвастатина и эзетимиба было зарегистрировано меньше случаев развития панкреатита, возникшего в отсутствие конкрементов в желчном пузыре или желчных протоках.

В подгруппе больных, которые при рандомизации не находились на диализе (n=6247), сочетанное применение симвастатина и эзетимиба по сравнению с плацебо не приводило к статистически значимому снижению каких-либо заранее определенных показателей прогрессирования заболевания почек, включая частоту развития терминальной стадии почечной недостаточности, которую диагностировали при направлении больного на гемодиализ или трансплантацию почки (такие исходы развились у 33,9 и 34,6% больных соотв.; ОР=0,97 при 95% ДИ от 0,89 до 1,05; p=0,41), комбинированный показатель частоты развития терминальной стадии почечной недостаточности и общей смертности (такие исходы развились у 47,4 и 48,3% больных соотв.; ОР=0,97 при 95% ДИ от 0,90 до 1,04; p=0,34) и комбинированный показатель частоты развития терминальной стадии почечной недостаточности или увеличения концентрации креатинина в 2 раза по сравнению с исходной (исходы, включенные в этот показатель, развились у 38,2 и 40,2% больных соотв.; ОР=0,93 при 95% ДИ от 0,86 до 1,01; p=0,09).

Вывод

Снижение концентрации ХС ЛПНП в крови за счет сочетанного применения симвастатина по 20 мг/сут и эзетимиба по 10 мг/сут приводит к снижению частоты развития тяжелых осложнений заболеваний, связанных с атеросклерозом, у широкого круга больных ХБП тяжелого течения.

Комментарий

Известно, что у больных с ХБП повышен риск преждевременного развития ССЗ. Поскольку больных с такими заболеваниями обычно не включают в исследования по оценке влияния различных вмешательств на частоту развития осложнений ССЗ, доказательные основы применения средств для профилактики осложнений ССЗ, которые должны учитываться при принятии клинического решения и выработке клинических рекомендаций, весьма ограничены. Именно поэтому нефрологи и врачи других специальностей, сталкивающиеся в клинической практике с больными, ждали опубликования результатов исследования SHARP [16].

Результаты ретроспективного анализа данных об участниках РКИ позволяли предположить эффективность применения статинов у больных с низкой рСКФ [5, 6, 17]. Однако у таких больных ССЗ было основным, а сопутствующая ХБП — лишь умеренной. Результаты двух РКИ, включавших больных, которые находились на гемодиализе, AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) [18] и 4D (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) [19], свидетельствовали о том, что применение статинов не приводит к статистически значимому снижению комбинированного показателя частоты развития осложнений ССЗ, а данные, полученные в ходе исследования ALERT (Assessment of LEscol in Renal Transplantation) [20], включавшего реципиентов почечных трансплантатов, указывали на статистически незначимые преимущества приема статинов.

Для больных ХБП, как и для больных с хронической сердечной недостаточностью, отсутствуют точные данные о связи между концентрацией ХС в крови и частотой развития осложнений ССЗ. Однако известно, что у больных ХБП случаи внезапной смерти от заболевания сердца (вследствие предполагаемых аритмий или сердечной недостаточности) преобладают над случаями развития несмертельного ИМ, а наличие многих сопутствующих заболеваний увеличивает риск смерти от причин, не связанных с ССЗ. Следовательно, в ситуации, когда данные о преимуществах приема статинов у больных ХБП оставались неопределенными, а также в связи с увеличением в такой ситуации риска развития побочных эффектов частота использования статинов как с целью первичной, так и вторичной профилактики оставалась низкой [21].

В исследование SHARP были включены 9270 больных с ХБП, которых распределяли в группу сочетанного применения симвастатина по 20 мг/сут и эзетимиба по 10 мг/сут или группу плацебо; медиана продолжительности наблюдения достигала 4,9 года. На диализе находились 3023 больных, а у 6247 больных диализ не выполнялся; причем тяжесть ХБП варьировала в широких пределах. Авторы исследования применяли сочетанную терапию симвастатином и эзетимибом для того, чтобы добиться максимального гиполипидемического эффекта при минимальном риске развития побочных эффектов. Окончательно основной показатель частоты развития тяжелых осложнений заболеваний, связанных с атеросклерозом, включал смертность от осложнений ИБС, а также частоту развития ИМ, негеморрагического инсульта или потребность в выполнении реваскуляризации. В ходе исследования основной показатель был уточнен и из него была исключена смертность от причин, не связанных с заболеванием сердца, и частота развития геморрагического инсульта. Такое изменение основного показателя было обусловлено опубликованием новых данных о влиянии статинов на частоту развития неблагоприятных исходов [5, 18, 19]. Несмотря на то что только около 70% больных соблюдали предписанный режим приема исследуемых препаратов, что в целом характерно для исследований, включавших больных ХБП, в группе сочетанного применения симвастатина и эзетимиба по сравнению с группой плацебо снижение концентрации ХС ЛПНП достигало 0,85 ммоль/л, а риска развития тяжелых осложнений заболеваний, связанных с атеросклерозом — на 17% (ОР=0,83 при 95% ДИ от 0,74 до 0,94; p=0,0021). Основной показатель главным образом снижался за счет снижения частоты выполнения реваскуляризации. Обнадеживающими можно считать данные об отсутствии различий между группами по частоте развития побочных и нежелательных эффектов (в особенности рака и миопатии). Однако следует отметить, что терапия не влияла на выживаемость и профилактику прогрессирования ХБП: терминальная стадия ХБП развилась более чем у 2000 больных, которые при включении не находились на диализе. Как бы там ни было, результаты исследования SHARP убедительно свидетельствовали о том, что применение гиполипидемической терапии у больных с ХБП приводит к статистически значимому снижению риска развития осложнений заболеваний, связанных с атеросклерозом.

Возникает вопрос: почему в отличие от других клинических испытаний гиполипидемических препаратов, включавших больных ХБП, в ходе выполнения исследования SHARP удалось доказать эффективность такой терапии? Во-первых, по сравнению с исследованиями AURORA [18] и 4D [19] исследование SHARP было более крупным, критерии оценки включали более специфичные для ИБС неблагоприятные клинические исходы, а у участников исследования в целом ХБП характеризовалась менее тяжелым течением, а механизмы развития ССЗ ближе к таковым в общей популяции. Следует, однако, отметить, что к концу исследования SHARP у большинства включенных в него больных имелась терминальная стадия заболевания почек (либо впервые развившаяся, либо имевшаяся при включении в исследование), а эффективность применения гиполипидемической терапии в целом отмечалась у всех включенных в исследование больных. Не выявлено статистически значимой гетерогенности между больными, которым требовалось выполнение диализа, и больными, которые не нуждались в выполнении диализа, несмотря на то что результаты анализа в подгруппе больных, находившихся на диализе, не выявляли преимуществ сочетанного применения симвастатина и эзетимиба по сравнению с плацебо. С точки зрения клинической практики данные, полученные в ходе исследования SHARP, указывают на возможность профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом, за счет сочетанного приема симвастатина и эзетимиба у больных с ХБП, включая тех, у кого заболевание будет прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности, при которой требуется выполнение диализа или трансплантации почки. Менее очевидна обоснованность начала гиполипидемической терапии у больных, которые будут пожизненно находиться на поддерживающем диализе [18, 19].

В ходе выполнения исследования SHARP были подтверждены безопасность и эффективность сочетанного применения симвастатина и эзетимиба у больных ХБП, а также получены доказательные основания для использования такой комбинированной терапии при ХБП.

Несмотря на то что в ходе выполнения исследования SHARP получены убедительные данные об обоснованности применения гиполипидемической терапии у больных с ХБП, следует отметить и ряд ограничений этого РКИ, которые во многом обусловлены выбором основного показателя. Так, на ранних стадиях ХБП механизм развития ССЗ, по-видимому, в основном включает развитие ИБС, которое зависит от концентрации ХС в крови; в то же время при поздних стадиях ХБП и терминальной стадии почечной недостаточности отмечается диспропорциональное увеличение смертности от осложнений заболевания сердца в целом, а не от осложнений ИБС. Такое мнение было подтверждено в ходе выполнения исследования SHARP, результаты которого свидетельствовали о том, что смертность от осложнений ИБС составила менее 25% смертности от осложнений ССЗ в целом и лишь 8% смертности от любой причины. Этим объясняется отсутствие влияния сочетанной терапии симвастатином и эзетимибом на общую смертность. Таким образом, признавая важность для доказательной кардиологии результатов исследования SHARP, в ходе которого была установлена эффективность сочетанного применения симвастатина и эзетимиба у больных с ХБП, следует учитывать, что ИБС с развитием атеросклероза коронарных артерий составляет лишь небольшую часть осложнений ССЗ и причин преждевременной смертности у больных ХБП. Таким образом, для дальнейшего снижения риска развития осложнений ССЗ при ХБП необходимо продолжить поиск эффективных вмешательств.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование***

Характеристика	Группа сочетанного приема симвастатина и эзетимиба (*n*=4650)	Группа плацебо (*n*=4620)
Ранее перенесенные заболевания, число больных (в %)	15	15
Сахарный диабет, число больных (в %)	23	23
Мужской пол, число больных (в %)	63	62
Возраст при рандомизации, годы	62±12	62±12
Курение в настоящее время, число больных (в %)	13	13
Уровень артериального давления, мм рт.ст.:		
диастолического	79±13	79±13
систолического	139±22	139±22
Концентрация липидов в крови, ммоль/л:		
общий ХС	4,88±1,20	4,90±1,17
ХС ЛПНП	2,77±0,88	2,78±0,87
ХС ЛПВП	1,12±0,35	1,11±0,34
триглицериды	2,31±1,76	2,34±1,68
Индекс массы тела, кг/м^2	27,1±5,7	27,1±5,6
Выполнение диализа при рандомизации, число больных (в %)	33	32
Выполнение гемодиализа при рандомизации, число больных (в %)	27	27
Выполнение перитонеального диализа, число больных (в %)	6	5
Отсутствие диализа, число больных (в %)	67	68
Рассчитанная по формуле MDRD СКФ, мл/мин на 1,73 м^2 поверхности тела**	26,6±12,9	26,6±13,1
Определенная рассчитанная по формуле MDRD СКФ, число больных (в %)**		
более 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела	1	1
от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела	37	35
от 15 до 30 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела	41	44
менее 15 мл/мин/1,73 м^2 поверхности тела	20	20
Соотношение альбумина и креатинина в моче, мг/г**	217 (44—788)	196 (43—748)
Определенное соотношение альбумина и креатинина в моче, число больных (в %):**		
менее 30 мг/г	20	20
от 30 до 300 мг/г	37	39
более 300 мг/г	43	41

Примечание. * — данные представлены в виде средней ± стандартное отклонение или в виде медианы значений (межквартильный диапазон), если не указано другое. ** — для больных, у которых не проводился диализ. ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; MDRD — Modified Diet in Renal Disease; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010;375:2073—2081.
2. *Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32 (suppl 3):S112—119.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;41 (suppl 3):S1—91.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267—1278.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670—1681.
6. *Tonelli M., Isles C., Curhan G.C., et al.* Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation 2004;110:1557—1563.
7. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. Lancet 2010;376:1658—1669.
8. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genome wide study. N Engl J Med 2008;359:789—799.
9. *Kosoglou T., Statkevich P., Johnson-Levonas A.O., et al.* Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. Clin Pharmacokinet 2005;44:467—494.
10. *Baigent C., Landray M., Leaper C., et al.* First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2005;45:473—484.
11. *Landray M., Baigent C., Leaper C., et al.* The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD. Am J Kidney Dis 2006;47:385—395.
12. *Pocock S.J., Simon R.* Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. Biometrics 1975;31:103—115.

13. SHARP Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010;160:785—794.

14. *Levey A.S., Greene T., Kusek J.W., Beck G.J.,* and the MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular fi ltration from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000;11:155A (abstr A0828).

15. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2002;39 (suppl 1):S46—75.

16. *Stevens K.K., Jardine A.G.* SHARP: a stab in the right direction in chronic kidney disease. Lancet 2011 Jun 8. [Epub ahead of print]

17. *Strippoli G.F., Navaneethan S.D., Johnson D.W., et al.* Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. BMJ 2008;336:645—651.

18. *Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder R.E., et al.*, for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009;360:1395—1407.

19. *Wanner C., Krane V., März W., et al.,* for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238—248.

20. *Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G., et al.,* for the Assessment of LEscol in Renal Transplantation (ALERT) Study Investigators. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003;361:2024—2031.

21. *Szummer K., Lundman P., Jacobson S.H., et al.* Association between statin treatment and outcome in relation to renal function in survivors of myocardial infarction. Kidney Int 2011;79:997—1004.