Связь между очень низким уровнем атерогенных фракций липопротеинов в крови и риском развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: результаты мета-анализа исследований по оценке эффективности применения статинов

Источник: *Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Mora S., et al.* Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. J Am Coll Cardiol 2014;64:485—494.

Концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности, и аполипопротеина В, которые достигаются за счет приема статинов, имеют большую межиндивидуальную вариабельность. Более чем у 40% участников исследований, которые применяли высокую дозу статинов, не достигалась целевая концентрация ХС ЛПНП (менее 1,81 ммоль/л). В подгруппе участников, у которых достигалась очень низкая концентрация ХС ЛПНП, риск развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний был ниже, чем в подгруппах больных, у которых была достигнута умеренно низкая концентрация ХС ЛПНП.

ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
СМЗ — сосудисто-мозговое заболевание
не-ЛПВП — липопротеины всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ХС — холестерин

Предпосылки к проведению мета-анализа

Имеется много данных, свидетельствующих о том, что применение высоких доз статинов по сравнению с приемом обычных доз приводит к снижению как концентрации атерогенных фракций липопротеинов в крови, так и риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Однако данные об эффективности применения статинов интерпретируются на основании степени среднего снижения уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и среднего снижения риска развития осложнений ССЗ в ходе выполнения РКИ. Имеется большая индивидуальная вариабельность в степени снижения концентрации атерогенных липопротеинов в крови за счет приема статинов. Результаты вторичного анализа данных об участниках РКИ позволяют предположить, что эффективность применения статинов зависит от степени достигнутого снижения уровня ХС ЛПНП в крови [2, 3]. Кроме того, имеются данные о том, что при достижении очень низкой концентрации ХС ЛПНП в крови отмечается и очень низкий риск развития осложнений ССЗ, хотя в большинстве исследований было совсем немного больных, у которых достигнута такая низкая концентрация ХС ЛПНП в крови [4—6].

Маркером атерогенных липопротеинов, который считают обоснованным учитывать авторы клинических рекомендаций, служит ХС ЛПНП. Однако относительно недавно авторы настоящего мета-анализа установили, что у больных, которые принимают статины, уровень ХС липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности (не-ЛПВП) и аполипопротеина В (апоВ), по крайней мере, не менее сильно связаны с риском развития осложнений ССЗ [7]. В соответствии с современными клиническими рекомендациями желаемый уровень ХС ЛПНП должен находиться в диапазоне от 1,81 до 3,37 ммоль/л, но результаты обсервационных исследований позволяют предположить, что такой целевой диапазон концентрации ХС ЛПНП может отражать слишком консервативный подход к выбору желаемых уровней ХС ЛПНП. Следует отметить, что применение новых гиполипидемических средств, включая мипомерсен и ингибиторы фермента пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 — PCSK9), позволяет у большинства больных добиться снижения концентрации ХС ЛПНП в крови менее 1,81 ммоль/л [8—10]. Однако до настоящего времени остается неясным, окажут ли указанные фармакологические вмешательства, приводящие к такому снижению уровня ХС ЛПНП в крови, положительное влияние на риск развития осложнений ССЗ.

Цель анализа

1) оценить вариабельность снижения концентрации ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В за счет применения общепринятой терапии статинами; 2) определить долю больных, у которых не достигается рекомендуемая концентрация ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В, несмотря на прием высокой дозы статина; 3) оценить связь между достижением очень низкой концентрации ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В и риском развития тяжелых осложнений ССЗ.

Материал и методы анализа

Методы выполнения мета-анализа были подробно описаны ранее [7]. Поиск опубликованных отчетов о выполнении всех РКИ, в которых у больных хотя бы одной группы применялся статин, а также в ходе выполнения которых измеряли концентрацию общего ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов и аполипопротеинов исходно и на фоне приема статинов в целом в исследуемой популяции больных. В анализ не включали исследования, в которые было включено менее 1000 больных, а продолжительность наблюдения за ни-

ми была менее 2 лет. Поиск опубликованных отчетов о РКИ проводили в базе данных PubMed по ключевым терминам «statin», «hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor», «simvastatin», «lovastatin», «fluvastatin», «pravastatin», «atorvastatin», «rosuvastatin», «cholesterol», «apolipoprotein», «coronary heart disease», «coronary artery disease» и «CVD». Поиск ограничивали статьями, опубликованными на английском языке. Первый поиск был выполнен 4 января 2009 г., а повторный расширенный поиск проводили 20 января 2012 г. с включением статей, опубликованных до 31 декабря 2011 г. Два независимых исследователя просматривали все рефераты статей, в которых были опубликованы отчеты о РКИ, удовлетворяющих критериям включения. Если реферат содержал результаты вторичного анализа исследований, которые предположительно могли быть включены в мета-анализ, находили оригинальную публикацию с отчетом о самом РКИ. Результаты поиска сравнивали и в случае несоответствия результатов в ходе обсуждения достигали согласованного мнения.

Авторы мета-анализа связывались с исследователями для получения индивидуальных данных о больных. Характеристики больных, данные о которых следовало получить, включали пол, возраст, сведения о курении, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, уровень систолического и диастолического артериального давления, концентрацию глюкозы в крови натощак, общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, аполипопротена А-1 и аполипопротеина В при включении в исследования и через 1 год наблюдения, применяемые лекарственные препараты, а также данные о наличии в анамнезе ишемической болезни сердца (ИБС) стабильного течения, инфаркта миокарда (ИМ), чрескожного вмешательства на коронарных артериях и коронарного шунтирования.

В ходе выполнения анализа учитывали такие неблагоприятные исходы (продолжительность периода до развития таких исходов), как смертельный и несмертельный ИМ, другие смертельные осложнения ИБС, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смертельный и несмертельный инсульт, смертельный и несмертельный геморрагический инсульт, заболевание периферических артерий и застойная сердечная недостаточность. Сведения о больных заносили в единую базу данных, обоснованность которой авторы анализа независимо друг от друга проверяли путем сравнения с оригинальными данными. Качество включенных в анализ исследований оценивали с помощью шкалы Delphi [11]. Данный мета-анализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), а список характеристик мета-анализа для проверки его соответствия рекомендациям был предоставлен в момент подачи статьи для публикации.

Данные о концентрации липидов и аполипопротеинов при включении в РКИ и через 1 год наблюдения получали из отчетов об исследованиях, включенных в мета-анализ. Решение о включении в анализ концентрации липидов и аполипопротеинов через 1 год после начала приема статинов было обусловлено тем, что это была первая временна́я точка, в которой такую концентрацию оценивали во всех включенных в мета-анализ РКИ. Считалось, что статин применялся в высокой дозе в случаях приема аторвастатина по 80 мг или розувастатина по 20 мг. Во всех остальных случаях режим терапии статином считался умеренным. Эффективность вмешательства в ходе выполнения мета-анализа оценивали с помощью основного показателя продолжительности периода до развития такого первого тяжелого осложнения ССЗ, как смертельный или несмертельный ИМ, другие смертельные формы ИБС, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, а также смертельный и несмертельный инсульт. Выполняли также дополнительный анализ для оценки продолжительности периода до развития первого тяжелого осложнения ИБС (смертельного или несмертельного ИМ, других смертельных форм ИБС и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии), а также продолжительность периода до развития первого тяжелого осложнения сосудисто-мозгового заболевания — СМЗ (т.е. смертельного или несмертельного инсульта).

Исходные характеристики, концентрацию липидов и аполипропротеинов в крови исходно и через 1 год наблюдения, а также абсолютные и относительные (выраженные в процентах) изменения таких показателей в ходе выполнения исследования рассчитывали отдельно для каждого исследования. Распределение снижения концентрации ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП или аполипопротеина В в процентах представляли с помощью гистограммы для нескольких групп применения статинов, в которых увеличивали дозу статинов на определенный уровень, а также для больных, которые были включены в группы плацебо для отражения естественной вариабельности таких показателей. В целях ограничения возможного влияния на результаты анализа резко выделяющихся значений в него не включали данные о больных, у которых уровень липидов и аполипопротенов превышал 5 стандартных отклонений от средних значений. Число больных, у которых в ходе выполнения исследования не достигался целевой уровень ХС ЛПНП менее 2,59 или 1,81 ммоль/л, рассчитывали от числа больных, рандомизированых в группы приема высокой дозы статина в одном из включенных в мета-анализ исследований. Таким же образом рассчитывали доли больных, у которых не были достигнуты целевые концентрации ХС не-ЛПВП менее 3,37 или 2,59 ммоль/л, а также целевые уровни аполипопротина В менее 100 или 80 мг/дл. Связь между достигнутой на фоне приема статинов концентрацией ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП или аполипопротеина В и риском развития осложнений ССЗ оценивали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. В такой анализ не включали данные об участниках исследований, распределенных в группы плацебо. Отношения рисков и соответствующие 95% ДИ для рисков развития осложнений ССЗ рассчитывали для определенных категорий достигнутых уровней ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В при использовании категории наиболее высокой концентрации в качестве контроля. Для категорий уровня ХС ЛПНП в качестве точек разделения выбирали концентрации 1,30, 1,94, 2,59, 3,24, 3,89 и 4,53 ммоль/л. Кроме того, в ходе выполнения анализа проверяли гипотезу о том, что риск развития осложнений ССЗ будет ниже в подгруппе больных с очень низким уровнем ХС ЛПНП (менее 1,30 ммоль/л) по сравнению с больными, у которых достигнут умеренно низкий уровень ХС ЛПНП (в диапазоне от 1,94 до менее 2,59 ммоль/л). Сходный анализ был выполнен при использовании точек разделения для концентраций ХС ЛПНП менее 1,30, 1,81, 2,59, 3,37, 4,14 и 4,92 ммоль/л, а также при использовании точки разделения для ХС не-ЛПВП более 0,78 ммоль/л. Анализ выполняли с учетом таких факторов, как пол, возраст, курение, наличие или отсутствие сахарного диабета, уровень систолического артериального давления, концентрация ХС ЛПВП и характеристика исследо-

вания. Однако в ходе выполнения анализа дополнительно не учитывали наличие или отсутствие ИБС с клиническими проявлениями, так как в исследования либо не включали таких больных, либо у всех больных, включенных в исследования, имелась ИБС с клиническими проявлениями, так что при выполнении анализа с учетом исследования учитывалось также наличие ИБС с клиническими проявлениями. Следует однако отметить, что в некоторых исследованиях по сравнению с остальными наличие ИБС с клиническими проявлениями как критерия включения подтверждалось менее точно. Отдельно выполняли анализы для таких исходов, как тяжелые осложнения ССЗ, тяжелые осложнения ИБС, тяжелые осложнения СМЗ и геморрагический инсульт.

Статистическую гетерогенность исследований количественно оценивали с помощью Q-статистики Кокрановского сотрудничества и I^2-статистики. Возможное наличие систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, анализировали с помощью визуальной оценки воронкообразного графика. Пропорциональность рисков с течением времени проверяли графически с помощью анализа графика изменения кумулятивных рисков с течением времени для каждой из категорий концентрации липидов и липопротеинов по сравнению с другими. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$ для двустороннего критерия. Все виды статистического анализа проводили с помощью пакета программ SPSS версия 20.0 (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Армонк, штат Нью-Йорк, США).

Результаты

Индивидуальные данные о больных были получены во всех 8 РКИ, включенных в мета-анализ [12—19], за исключением данных о случаях развития геморрагического инсульта, которые были недоступны в исследованиях AFCAPS-TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [13]. Исследования, включенные в мета-анализ, были высокого методологического качества при медиане оценки по шкале Delphi 9 баллов (диапазон от 6 до 9 баллов). Гетерогенность РКИ по связи между риском развития тяжелых осложнений ССЗ была низкой для ХС ЛПНП ($Q=6,94$; $p=0,4$; $I^2=0\%$), ХС не-ЛПВП ($Q=6,05$; $p=0,53$; $I^2=0$) и аполипопротеина В ($Q=9,55$; $p=0,2$; $I^2=26\%$). Результаты анализа воронкообразных графиков свидетельствовали об отсутствии признаков существенной систематической ошибки. Допущение о пропорциональности рисков не нарушалось.

В целом в группы статинов были включены 38 153 участников и доступны все анализы уровня липидов и аполипопротеинов, выполненные у них на фоне применения статинов. В ходе наблюдения, общий объем которого достигал 155 573 человеко-лет, смертельный ИМ, несмертельный ИМ, другие смертельные формы ИБС, смертельный и несмертельный инсульт развились у 0,4, 4,4, 1,6 и 2,7% больных соответственно. В целом 7,4% больных были госпитализированы по поводу нестабильной стенокардии. Хотя бы одно осложнение ССЗ развилось у 5387 (14,1%) больных: из них 1, 2, 3 и 4 осложнения ССЗ развились у 4577, 728, 75 и 7 больных соответственно.

Результаты анализа гистограмм распределения уровня ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и аполипопротеинов В на фоне использования постоянных доз статинов свидетельствовали о большой межиндивидуальной вариабельности снижения концентрации.

В группах применения высокой дозы статина ($n=18\,677$) средний достигнутый уровень ХС ЛПНП составлял 1,8±0,7 ммоль/л. В целом целевой концентрации ХС ЛПНП менее 2,59, менее 1,81 и менее 1,3 ммоль/л не был достигнут у 12,7, 40,4 и 78,3% участников соответственно. При использовании высокой дозы статина не достигли целевого уровня ХС не-ЛПВП менее 3,37 и менее 2,59 ммоль/л 11,7 и 33,7% участников соответственно. Целевого уровня аполипопротеина В менее 100 и менее 80 мг/дл не достигли 14,7 и 35,7% участников соответственно.

В подгруппе участников, у которых была достигнута концентрация ХС ЛПНП менее 1,3 ммоль/л, риск развития тяжелых осложнений ССЗ был статистически значимо ниже, чем в подгруппе участников, у которых концентрация ХС ЛПНП была более 4,53 ммоль/л (стандартизованное отношение риска 0,44 при 95% ДИ от 0,35 до 0,55). Более того, в подгруппе больных, у которых была достигнута концентрация ХС ЛПНП менее 1,3 ммоль/л, риск развития тяжелых осложнений ССЗ был статистически значимо ниже даже по сравнению с подгруппой больных, у которых достигнутая концентрация ХС ЛПНП находилась в диапазоне от 1,94 до 2,59 ммоль/л (стандартизованное отношение риска 0,81 при 95% ДИ от 0,70 до 0,95). Сходные результаты были получены и для риска развития тяжелых осложнений ИБС. Эти результаты свидетельствовали о снижении риска развития таких неблагоприятных исходов при снижении ХС ЛПНП. Так, в подгруппе участников, у которых достигнутая концентрация ХС ЛПНП была менее 1,3 ммоль/л, стандартизованное отношение риска составляло 0,47 (при 95% ДИ от 0,36 до 0,61) по сравнению с подгруппой участников, у которых концентрация ХС ЛПНП была более 4,53 ммоль/л. Связь между достижением определенной категории концентрации ХС ЛПНП и риском развития тяжелых осложнений СМЗ была менее линейной, чем связь с риском развития осложнений ИБС, несмотря на сходные тенденции: отношение риска развития СМЗ в подгруппе участников, у которых достигнутая концентрация ХС ЛПНП была менее 1,3 ммоль/л, составляла 0,36 (при 95% ДИ от 0,22 до 0,59) по сравнению с подгруппой участников, у которых концентрация ХС ЛПНП соответствовала категории наивысшей концентрации ХС ЛПНП. Дополнительная стандартизация с учетом исходного уровня ХС ЛПНП существенно не изменила результаты анализа.

Несмотря на то что абсолютное число геморрагических инсультов было небольшим, а значит анализ связи между достигнутой концентрацией ХС ЛПНП и риском развития такого исхода имел ограниченную статистическую мощность, результаты такого анализа позволяют предположить, что риск развития геморрагического инсульта был несколько выше в подгруппе участников, у которых были достигнуты очень низкие концентрации атерогенных липопротеинов, по сравнению с подгруппой участников, у которых было достигнуто умеренное снижение уровня таких липопротеинов.

Выводы

Концентрации ХС ЛПНП, ХС не-ЛПВП и аполипопротеина В, которые достигаются за счет приема статинов, имеют большую межиндивидуальную вариабель-

ность. Более чем у 40% участников исследований, которые применяли высокую дозу статинов, не достигалась целевая концентрация ХС ЛПНП менее 1,81 ммоль/л. В подгруппе участников, у которых достигалась очень низкая концентрация ХС ЛПНП, риск развития тяжелых осложнений ССЗ был ниже, чем в подгруппах больных, у которых была достигнута умеренно низкая концентрация ХС ЛПНП.

Комментарий

Около 25 лет назад в рекомендациях первого варианта Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel I) указывалось на то, что определенные концентрации ХС ЛПНП могут служить как факторами риска развития осложнений ССЗ, так и целью терапии [20]. С этого времени неуклонное накопление данных о роли ХС ЛПНП в развитии атеросклероза в сочетании с доступностью более мощных статинов и появление данных об обоснованности концепции «чем ниже, тем лучше» привело к снижению целевых уровней ХС ЛПНП, особенно для вторичной профилактики. В рекомендациях третьего варианта Национальной образовательной программы США по холестерину (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) [21], которые были опубликованы в 2001 г., в качестве оптимального был принят уровень ХС ЛПНП менее 2,59 ммоль/л. Такой целевой уровень сохранился и в обновленном варианте рекомендаций 2004 г., в которых у больных с очень высоким риском развития осложнений ССЗ предлагалась возможность снижения (по усмотрению врача) целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,81 ммоль/л [22].

В ноябре 2013 г. был опубликован обновленный вариант рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов, в котором эксперты неожиданно отказались от использования целевых концентраций ХС ЛПНП и от подбора доз гиполипидемических препаратов для достижения указанных ранее концентраций [23]. Вместо этого рекомендуется выбор умеренно интенсивного или высокоинтенсивного режима применения статинов на основании предварительно определенного риска развития осложнений ССЗ независимо от ответной реакции концентрации ХС ЛПНП на прием статина. Измерение концентрации ХС ЛПНП на фоне приема статинов рекомендуется только для оценки степени соблюдения предписанного режима терапии. Следует отметить, что эксперты Американской ассоциации клинических эндокринологов [24] и Национальной ассоциации липидологов [23] отказались поддержать новый вариант рекомендаций.

В ходе выполнения мета-анализа, основанного на учете данных об участниках крупных РКИ статинов, по мнению авторов редакционной статьи [25], были получены важные данные о вариабельности достигнутой на фоне применения статинов концентрации ХС ЛПНП, а также о разном снижении риска развития осложнений ССЗ при достижении разных уровней ХС ЛПНП. Основной вопрос, на который хотели получить ответ авторы мета-анализа, заключался в том, будет ли более выраженное снижение концентрации ХС ЛПНП менее 2,59, 1,81 или 1,3 ммоль/л сопровождаться дополнительным снижением риска развития осложнений ССЗ. Для ответа на такой вопрос был выполнен мета-анализ с использованием индивидуальных данных об участниках 8 крупных РКИ, которые были предоставлены авторам мета-анализа исследователями.

Результаты мета-анализа свидетельствовали о том, что более 40% участников исследований, включенных в мета-анализ, не достигали целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,81 ммоль/л, несмотря на применение высокой дозы статинов, т.е. при приеме 20 мг розувастатина или 80 мг аторвастатина. Сходные результаты были получены и при анализе данных о концентрации аполипопротеина В и ХС не-ЛПВП, т.е. двух показателей, которые могут быть более надежными прогностическими факторами развития осложнений ССЗ, но о которых меньше известно широкой общественности [26].

В ходе выполнения исследования была установлена отчетливая связь между достигнутой концентрацией ХС ЛПНП и риском развития осложнений ССЗ; причем частота развития тяжелых осложнений ССЗ через 1 год наблюдения увеличивалась ступенчато с 4,4% в подгруппе участников с достигнутой концентрацией ХС ЛПНП менее 1,3 ммоль/л до 10,9, 16 и 34,4% в подгруппе участников с достигнутой концентрацией ХС ЛПНП в диапазоне соответственно от 1,3 до 1,81 ммоль/л, от 1,81 до 2,59 ммоль/л и от 4,92 ммоль/л и более. Такая связь подтверждает гипотезу об обоснованности тактики «чем ниже, тем лучше», когда учитывается концентрация ХС ЛПНП.

Следует отметить, что важным недостатком крупных РКИ статинов, которые проведены к настоящему времени, а следовательно и мета-анализа, выполненного S. Boekholdt и соавт., было использование постоянных доз статинов, за исключением ограниченного подбора доз в ходе выполнения исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [12] и AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) [13]. Таким образом, различия по достигнутому уровню ХС ЛПНП были обусловлены не определенной тактикой индивидуального подбора дозы статинов, при которой в ходе выполнения исследований могли бы применяться другие гиполипидемические средства, например эзетимиб или никотиновая кислота, а сложными взаимодействиями между применением статина (включая определенную дозу) и индивидуальными биологическими характеристиками участников исследований. Действительно, только у немногих участников в каждом исследовании достигалась концентрация ХС ЛПНП менее 1,3 ммоль/л (в целом такая концентрация ХС ЛПНП была достигнута у 11% участников РКИ). Характеристики таких участников отличались от характеристик участников, у которых ответная реакция на прием статинов была менее выраженной. Следовательно, по мнению O. Ben-Yehuda и A. DeMaria [25], остается неясным, была ли обусловлена эффективность применения статинов достигнутым уровнем ХС ЛПНП или способностью участника исследования отвечать на применяемую дозу статина, что могло быть основным фактором улучшения прогноза.

Кроме того, не получен ответ и на некоторые другие вопросы. Какую тактику следует считать наиболее обоснованной: увеличивать ли дозу статина, если на фоне его приема в дозе, которая не соответствует умеренному или интенсивному режиму терапии статином, достигнута целевая концентрация ХС ЛПНП? Остается также неясным, приведет ли применение небольших доз статинов в сочетании с гиполипидемическими препаратами, относящимися к другим классам, к такому же эффекту, как применение интенсивных режимов приема статинов. Несмотря на то что результаты исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [6] позволяют предположить, что частота развития побочных эффектов на фоне снижения концентрации ХС ЛПНП менее 1,3 ммоль/л не отличается от таковой в отсутствие снижения ХС ЛПНП до такого низкого уровня, следует помнить об увеличении частоты развития сахарного диабета на фоне применения статинов. Кроме того, следует отметить, что отдельные пациенты, несомненно, не переносят высокие дозы статинов.

Имеется много факторов, которые могут влиять как на снижение концентрации ХС ЛПНП, так и на достигнутую концентрацию ХС ЛПНП. К таким факторам в первую очередь могут относиться степень соблюдения больным предписанного режима терапии и исходная концентрация ХС ЛПНП. Однако биологические характеристики больного также могут играть роль. В подгруппе больных, у которых достигается очень низкий уровень ХС ЛПНП (обычно при применении относительно низких доз статинов), а частота развития неблагоприятных клинических исходов очень низкая, имеется относительно небольшое число больных, которые очень чувствительны к статинам. Однако в настоящее время недостаточно изучены механизмы, которыми можно объяснить такую повышенную чувствительность к действию статинов. К факторам, благоприятно влияющим на более выраженное снижение концентрации ХС ЛПНП, которые были установлены в ходе выполнения обобщенного анализа данных о более 21 000 больных, относят наличие сахарного диабета, негроидную расу и мужской пол, но в целом такие факторы оказывали лишь умеренный эффект [27]. В последнее время привлекает внимание возможная роль гена пропротеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа, потеря функции которого связана с увеличением ответной реакции на прием статинов [28]. Однако, по мнению экспертов, обусловленная генетическими факторами ответная реакция на применение статинов, скорее всего, является полигенной, и такие факторы изучены недостаточно.

Следует также отметить, что кроме достигнутой концентрации ХС ЛПНП снижение риска развития ССЗ может варьировать в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и особенностей метаболических нарушений. Так, результаты вторичного анализа данных о больных, включенных в исследование 4S, свидетельствовали о более высокой эффективности применения симвастатина у больных с низкой концентрацией ХС ЛПВП и повышенной концентрацией триглицеридов в сочетании с повышенной концентрацией ХС ЛПНП («липидная триада») по сравнению с больными, имеющими изолированное повышение концентрации ХС ЛПНП [29].

Среди положительных характеристик мета-анализа S. Boekholdt и соавт. следует отметить выполнение анализа с использованием индивидуальных данных об участниках РКИ, а также большое число участников таких исследований. К недостаткам мета-анализа, по мнению O. Ben-Yehuda и A. DeMaria [25], относятся вторичный анализ данных, а также использование в РКИ разных критериев включения, что могло обусловливать влияние на концентрацию ХС ЛПНП многих факторов, которые в свою очередь могли сами влиять на риск развития осложнений ССЗ. Ввиду таких ограничений мета-анализа его результаты, по мнению авторов редакционной статьи [25], не могут служить основанием для сомнений в обоснованности клинических рекомендаций по лечению дислипидемий Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов 2013 г. [23], в которых отсутствуют определенные целевые концентрации ХС ЛПНП. К сожалению, даже ожидаемые многими кардиологами результаты исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), в ходе которого оценивается эффективность сочетанного применения симвастатина и эзетимиба по сравнению с изолированным применением симвастатина у больных, перенесших острый коронарный синдром, у которых имеется высокий риск развития осложнений ССЗ, могут не дать определенного ответа на вопрос, насколько обоснованно при применении гиполипидемиеских средств ориентироваться на определенные целевые концентрации ХС ЛПНП. Такое мнение высказывается в связи с тем, что в исследовании IMPROVE-IT тактика лечения больных во многом основывалась на применении определенных постоянных доз гиполипидемических препаратов, а единственное допустимое увеличение дозы касалось симвастатина (повышение с 40 до 80 мг) в отсутствие остаточной ответной реакции на терапию у больных с концентрацией ХС ЛПНП более 2,05 ммоль/л [30]. Рассчитано, что при использовании последнего варианта рекомендаций Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации кардиологов по лечению дислипидемии применение статинов может быть обоснованным у 56 млн жителей США [31]. Тем не менее по мнению экспертов, следует признать, что через 25 лет после опубликования первого варианта Национальной образовательной программы США по холестерину до сих пор не определены четкие целевые концентрации ХС ЛПНП, к которым следует стремиться при применении статинов. Данные, полученные в ходе выполнения мета-анализа, могут стать дополнительным основанием для выполнения РКИ, в которых будет оцениваться эффективность достижения определенных концентраций ХС ЛПНП, а не определенных доз статинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. *Pedersen T.R., Olsson A.G., Faergeman O., et al.* Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Circulation 1998;97:1453—1460.
3. *Simes R.J., Marschner I.C., Hunt D., et al.* Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? Circulation 2002;105:1162—1169.
4. *Wiviott S.D., Cannon C.P., Morrow D.A., et al.* Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol 2005;46:1411—1416.
5. *LaRosa J.C., Grundy S.M., Kastelein J.J., et al.* Safety and efficacy of atorvastatin-induced very Low-density Lipoprotein cholesterol Levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). Am J CardioL 2007;100:747—752.
6. *Hsia J., MacFadyen J.G., Monyak J., et al.* Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvas- tatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). J Am Coll Cardiol 2011;57:1666—1675.
7. *Boekholdt S.M., Arsenault B.J., Mora S., et al.* Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. JAMA 2012;307: 1302—1309.
8. *Giugliano R.P., Desai N.R., Kohli P., et al.* Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. Lancet 2012;380:2007—2017.
9. *Roth E.M., McKenney J.M., Hanotin C., et al.* Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. N Engl J Med 2012;367:1891—1900.
10. *Thomas G.S., Cromwell W.C., Ali S., et al.* Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in pa- tients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Am Coll Cardiol 2013;62:2178—2184.
11. *Verhagen A.P., de Vet H.C., de Bie R.A., et al.* The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. J Clin Epidemiol 1998;51:1235—1241.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383—1389.
13. *Downs J.R., Clearfield M., Weis S., et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615—1622.
14. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349—1357.
15. *Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N., et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685—696.
16. *LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D., et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425—1435.
17. *Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J., et al.* High-dose atorvastatin vs. usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437—2445.
18. *Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A.* 3rd, et al. the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549—559.
19. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A., et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195—2207.
20. The 1988 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1988;148:1023—1038.
21. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285: 2486—2497.
22. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N., et al.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110:227—239.
23. *Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., et al.* 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63:2889—2934.
24. American Association of Clinical Endocrinologists. Letter. Available at: https://www.aace.com/ sites/all/files/Member_Alert_Re_Guidelines_112113.pdf.Accessed May 1, 2014.
25. *Ben-Yehuda O., DeMaria A.N.* LDL-Cholesterol Targets After the ACC/AHA 2013 Guidelines: Evidence That Lower Is Better? J Am Coll Cardiol 2014;64:495—497.
26. *Ramjee V., Sperling L.S., Jacobson T.A.* Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apoli- poprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math. J Am Coll Cardiol 2011;58:457—463.
27. *Morrone D., Weintraub W.S., Toth P.P., et al.* Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. Atherosclerosis 2012;223:251—261.
28. *Berge K.E., Ose L., Leren T.P.* Missense mutations in the PCSK9 gene are associated with hypo-cholesterolemia and possibly increased response to statin therapy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1094—1100.
29. *Ballantyne C.M., Olsson A.G., Cook T.J., et al.* Influence of low high-density lipoprotein cholesterol and elevated triglyceride on coronary heart disease events and response to simvastatin therapy in 4S. Circulation 2001;104:3046—3051.
30. *Cannon C.P., Giugliano R.P., Blazing M.A., et al.* Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;156:826—832.
31. *Pencina M.J., Navar-Boggan A.M., D'Agostino R.B. Sr., et al.* Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. N Engl J Med 2014;370: 1422—1431.