

СТЕПЕНЬ СНИЖЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗ РАЗНЫХ СТАТИНОВ; ЕЁ ВЛИЯНИЕ НА РИСК ОСТРЫХ ЭПИЗОДОВ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ; РИСК ИШЕМИЧЕСКОГО И ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОГО МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА

Комментарий к статье Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326:1423-1427

Н.В. Перова*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины.
101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Степень снижения холестерина липопротеинов низкой плотности в зависимости от доз разных статинов; её влияние на риск острых эпизодов ишемической болезни сердца в зависимости от продолжительности лечения; риск ишемического и тромбоэмболического мозгового инсульта

Комментарий к статье Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326:1423-1427

Н.В. Перова*

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

В трёх крупных мета-анализах была определена сравнительная дозозависимая способность различных статинов снижать в сыворотке крови концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Кроме того, было обнаружено, что стандартизованное снижение ХС ЛНП на 1,0 или на 1,8 ммоль/л ведёт к снижению частоты острых эпизодов ишемической болезни сердца и мозгового инсульта в зависимости от продолжительности лечения.

В исследованиях, включавших значительный процент пациентов с заболеваниями сосудов, эффект снижения ХС ЛНП на инсульт оказался более выраженным, поскольку эти больные имели более высокий риск тромбоэмболического инсульта (а не геморрагического инсульта) в сравнении с общей популяцией.

Ключевые слова: холестерин липопротеинов низкой плотности, статины, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ишемический мозговой инсульт, тромбоэмболический мозговой инсульт.

РФК 2011;7(3):382-386

Reduction degree of low-density lipoproteins cholesterol levels according to different doses of statins; its effect on the risk of ischemic heart disease acute episodes depending on treatment duration; and risk of ischemic and thromboembolic stroke

Comment on the paper of Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326:1423-1427

N.V. Perova*

State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Comparative dose-dependent ability of different statins to lower serum low-density lipoproteins (LDL) cholesterol was determined in three large meta-analysis. Besides, it was found that standardized decrease in LDL cholesterol levels on 1.0 or 1.8 mmol/l leads to rate reduction in ischemic heart disease acute episodes as well as stroke depending on treatment duration.

Effect of LDL cholesterol reduction on stroke occurrence was more significant in studies, which included a major share of patients with vascular disease, because these patients have a higher risk of thromboembolic stroke (rather than haemorrhagic stroke) in comparison with the general population.

Key words: low-density lipoproteins cholesterol, statins, ischemic heart disease, myocardial infarction, ischemic stroke, thromboembolic stroke.

Rational Pharmacother. Card. 2011;7(3):382-386

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): nperova@gnicpm.ru

Задачей суммированного систематизированного обзора и мета-анализа результатов многих опубликованных к 2002 г. крупных когортных и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований было: 1) провести сравнительный анализ различных

Сведения об авторе:

Перова Наталия Владимировна – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

стинов по их дозозависимой способности снижать концентрацию в сыворотке крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) не только в процентах от исходного уровня, но и на стандартизованное значение ХС ЛНП (1,0 или 1,8 ммоль/л); 2) выяснить, нарастает ли по мере длительности лечения (от 1 до 5 лет и более) эффект такого стандартизованного снижения ХС ЛНП, достигнутого, в основном, с использованием статинов, на частоту острых эпизодов ишемической болезни сердца (ИБС); 3) понять, почему в различных группах (когорты из

популяций, пациенты с сосудистыми заболеваниями) значительно разнятся эффекты лечения статинами на частоту мозговых инсультов. Комплексность поставленных клинических задач крупного мета-анализа и обуславливает актуальность полученных результатов до настоящего времени. При всей информированности современных врачей о результатах профилактических программ и необходимости достижения «целевых» значений ХС ЛНП для выбора препарата, наиболее подходящего каждому конкретному пациенту, целесообразно иметь для сравнения стандартизованные данные по всем препаратам. Для этого, очевидно, необходима разработка стандартов лечения дислипопротеинемий разного типа. Прообразом одной из частей таких стандартов может быть табл. 1 настоящего аналитического обзора.

Поиск был проведен в базе данных Medline, Cochrane, Web of science (www.smd.qmul.ac.uk/wolfson/bpchol and bmj.com for full list of references). Эти данные были включены в три мета-анализа:

1. 164 краткосрочных (в основном несколько нед) рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности 6 статинов (аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, симвастатина и розувастатина) по снижению ХС ЛНП в зависимости от дозы статина и уровня ХС ЛНП перед лечением. Статины использовались в фиксированных дозах 5, 10, 20, 40 и 80 мг/день, то есть охватывали весь спектр дозировок, обычно применяемых в практике лечения атерогенных дислипидемий или гиперлипидемий с преиущественным повышением уровня в сыворотке крови общего ХС и ХС ЛНП.
2. 58 рандомизированных исследований зависимости снижения эпизодов ИБС от снижения концентрации в сыворотке крови общего ХС и ХС ЛНП, достигнутого посредством различных вмешательств (стации, фибраты, никотиновая кислота, ионообменные смолы или изменения диеты). Этот анализ должен был дать ответ на вопрос, само снижение ХС ЛНП определённой степени (результаты были стандартизованы по снижению ХС ЛНП на 1 ммоль/л), достигнутое с помощью разных медикаментозных и диетологических средств, приводит к фиксированному снижению риска острых осложнений ИБС или клинический эффект зависит от применяемого медикаментозного препарата или немедикаментозной коррекции ХС ЛНП.

Из анализа были исключены исследования, в которых воздействию подвергались другие, чем уровень липидов, факторы риска, а также те, которые не имели контрольной группы. Эпизодами ИБС считали фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, не учитывая последующие эпизоды у того же пациента и

исключая «немой» («silent») инфаркт. Весьма существенно, что анализ изменения частоты острых эпизодов ИБС проводился в соответствии с длительностью лечения в годах.

3. Изучение связи эпизодов мозгового инсульта с уровнем в сыворотке крови общего ХС было проведено как по данным вышеупомянутых 58 рандомизированных клинических исследований, так и по результатам 9 когортных исследований. Существенно, что в этих когортных исследованиях был проведен раздельный анализ тромбоэмболического и геморрагического инсульта, детектированных по данным компьютерной томографии и данным аутопсии. По когортным исследованиям использовали данные Medline (с 1980 до октября 2002 г.).

Результаты исследований

Первый мета-анализ 164 краткосрочных исследований действия статинов по снижению ХС ЛНП включал данные по 24 000 участников, получавших статины, и 14 000 – плацебо. Абсолютное снижение ХС ЛНП (в ммоль/л) оказалось более выраженным у лиц с более высоким уровнем ХС ЛНП перед лечением, тогда как процентное снижение было независимым от исходной концентрации ХС ЛНП. Снижение уровней общего ХС и ХС ЛНП высоко коррелировали между собой ($r=0,83$).

Поскольку анализ степени снижения эпизодов ИБС будет представлен, в основном, в расчёте на абсолютное снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л, то интересно отметить, что, по данным табл. 1, даже в краткосрочных исследованиях такого снижения ХС ЛНП можно достичь при использовании невысоких доз статинов: симвастатина 5 мг/день, ловастатина 10 мг/день, правастатина 10-20 мг/день, флувастатина 20 мг/день. Это означает, что достичь целевого уровня ХС ЛНП, равного 3 ммоль/л, у лиц без признаков ИБС или сахарного диабета 2 типа при применении этих статинов в указанных дозах можно лишь при умеренном повышенном его исходном уровне – до 4 ммоль/л.

При более выраженном повышении ХС ЛНП, равном 4,8 ммоль/л, которое было свойственным, по данным мета-анализа, для среднестатистического пациента с ИБС, снижение ХС ЛНП на 1,8 ммоль/л (примерно на 35%) достигается при применении розувастатина в дозе 5 мг/день, аторвастатина – 10 мг/день, ловастатина и симвастатина в дозе 40 мг/день. Правастатин и флувастатин не достигают этой степени снижения ХС ЛНП даже в высокой дозе 80 мг/день.

Более выраженное снижение ХС ЛНП на 2,1 ммоль/л (примерно на 45%) достигается при лечении розувастатином в дозе 10 мг/день, аторвастатином – 20 мг /день, ловастатином или симвастатином –

80 мг/день. На 2,3-2,4 ммоль/л (на 48-49%) снижается ХС ЛНП при лечении розувастатином в дозе 20 мг/день и аторвастатином в дозе 40 мг/день. Лечение розувастатином в дозе 40 мг/день, аторвастатином – 80 мг/день приводит к снижению ХС ЛНП на 2,56 и 2,64 ммоль/л (53% и 56%, соответственно). Наибольшего снижения ХС ЛНП на 2,8 ммоль/л (на 58%) удавалось достичнуть при лечении розувастатином в дозе 80 мг/день. Данные мета-анализа, приведенные в табл. 1, значительно облегчают врачам выбор статина и его дозы для пациентов с разным исходным уровнем ХС ЛНП, чтобы добиться целевого его значения для каждого конкретного пациента

Абсолютное снижение ХС ЛНП (в ммоль/л) оказалось более выраженным у лиц с более высоким уровнем ХС ЛНП перед лечением, тогда как процентное снижение было независимым от исходной концентрации ХС ЛНП. Снижение уровней общего ХС и ХС ЛНП высоко коррелировали между собой ($r=0,83$).

Статины увеличивают содержание ХС ЛВП, в среднем, на 0,07 ммоль/л (0,06-0,08 ммоль/л) без заметного дозозависимого эффекта.

В 58 рандомизированных клинических исследованиях была изучена связь между снижением ХС ЛНП различными средствами и острыми эпизодами ИБС у 76 359 участников, получавших активное лечение, и 71 962 участников, получавших плацебо. В этих группах произошло 5 440 и 7 102 острых эпизода ИБС, соответственно. 52% участников имели манифестируемые признаки сосудистых заболеваний до начала исследований.

В табл. 2 представлено снижение риска острых эпизодов ИБС в зависимости от продолжительности лечения; результаты каждого исследования стандартизованы на снижение ХС ЛНП, равное 1 ммоль/л. В 1-й год снижение было равным 11%, во 2-й – 24%. Т.е. за 1-й и 2-й годы вместе риск острых эпизодов ИБС

снизился на 18%. Снижение в 3-й, 4-й и 5-й годы вместе составило 33%, а в 6-й и последующие годы было 36%.

Исследования составили три подгруппы в соответствие со средним снижением ХС ЛНП на 0,5 ммоль/л ($n=21$), 1 ммоль/л ($n=24$) и на 1,6 ммоль/л ($n=5$). При снижении ХС ЛНП около 0,5, 1,0 и 1,6 ммоль/л снижение эпизодов ИБС после 2-х и более лет лечения было 20%, 31%, и 51%, соответственно. На протяжении всего периода мониторирования результатов лечения было констатировано, что чем больше снижение ХС ЛНП, тем в большей степени снижаются эпизоды ИБС.

Снижение риска ИБС был примерно одинаковым для различных средств снижения ХС сыворотки крови (стации, фибраты, смолы, никотиновая кислота и её производные или изменение диеты). Риск фатальных и нефатальных эпизодов ИБС снижался примерно одинаково. Риск острых сердечно-сосудистых эпизодов уменьшался при снижении ХС и ХС ЛНП одинаково у больных ИБС и лиц без признаков ИБС в начале исследования.

Для понимания причин имеющихся в литературе противоречивых данных о степени и/или наличии/отсутствии влияния снижением общего ХС и ХС ЛНП на риск мозговых инсультов мета-анализ проводился раздельно в когортных исследованиях и в рандомизированных клинических исследованиях для тромбоэмбологических и геморрагических, фатальных и нефатальных инсультов.

Анализ данных 9 когортных исследований показал, что снижение концентрации ХС ЛНП на 1 ммоль/л сопряжено со снижением количества тромбоэмбологических мозговых инсультов в среднем на 15% ($p<0,001$), при этом увеличена частота геморрагических инсультов в среднем на 19% ($p<0,001$). Эти противоположные эффекты объясняют отсутствие ассоциации между уровнем ХС сыворотки крови и общим количеством

Таблица 1. Абсолютное снижение в ммоль/л (с 95% доверительным интервалом) и % снижения ХС ЛНП в зависимости от статина и его дневной дозы (суммарные данные 164 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований)

Статины	Доза в мг/день				
	5	10	20	40	80
Ловастатин	–	1,02 (0,71-0,34); 21%	1,40 (1,21-1,59); 29%	1,77 (1,60-1,94); 37%	2,15 (1,86-2,43); 45%
Симвастатин	1,08 (0,93-1,22); 23%	1,31 (1,22-1,40); 27%	1,54 (1,46-1,63); 32%	1,78 (1,66-1,90); 37%	2,01 (1,81-2,19); 42%
Аторвастатин	1,51 (1,28-1,74); 31%	1,79 (1,62-1,97); 37%	2,07 (1,90-2,25); 43%	2,36 (2,12-2,59); 49%	2,64 (2,31-2,96); 56%
Правастатин	0,73 (0,54-0,92); 15%	0,95 (0,83-1,07); 20%	1,17 (1,10-1,23); 24%	1,38 (1,31-1,46); 29%	1,60 (1,46-1,74); 33%
Розувастатин	1,64 (1,74-1,94); 38%	2,08 (1,98-2,18); 43%	2,32 (2,20-2,44); 48%	2,56 (2,42-2,70); 53%	2,80 (2,63-2,97); 58%
Флувастиatin	0,46 (0,18-0,75); 10%	0,74 (0,55-0,93); 15%	1,02 (0,90-1,13); 21%	1,30 (1,19-1,41); 27%	1,5 (1,40-1,76); 33%

Таблица 2. Снижение риска (95% доверительный интервал) эпизодов ИБС (смерть от ИБС или нефатальный инфаркт миокарда) при снижении концентрации ХС ЛНП в сыворотке крови на 1 ммоль/л в соответствии с числом лет клинического исследования

Год исследования	% снижения риска
1-й	11 (4-18)
2-й	24 (17-30)
3-5-й	33 (28-37)
6-й и последующие	36 (26-45)

мозговых инсультов, полученное в мета-анализе когортных исследований. Проведенные исследования учитывали только случаи смертельного инсульта, а смерти от двух типов инсульта не дифференцировались. В возрасте 60 лет (средний возраст лиц, включённых в эти исследования) примерно половина фатальных инсультов является тромбоэмбolicкими, а половина геморрагическими. Поскольку 76% нефатальных инсультов являются тромбоэмбolicкими, а 24% – геморрагическими, и 71% всех инсультов являются тромбоэмбolicкими, а – 29% геморрагическими, было рассчитано, что ожидаемое снижение всех нефатальных инсультов при снижении ХС ЛНП на 1 ммоль/л составляет 7%, а снижение для всего мозгового инсульта составляет 6%.

Изменения риска мозгового инсульта (снижение отношения шансов) при стандартизованном снижении ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л были рассчитаны по данным 9 когортных и 58 рандомизированных исследований вместе. Риск инсульта по данным всех этих исследований (всех эпизодов 3 319) снижался в среднем на 20% ($p<0,001$). У лиц без сосудистых заболеваний снижение было таким, как это ожидалось, исходя из данных когортных исследований (-6%), но у пациентов с манифестирующими сосудистыми заболеваниями изменения оказались больше (-22%; $p<0,001$). Это связано с тем, что тромбоэмбolicкий мозговой инсульт более часто происходит у людей с манифестирующим сосудистым заболеванием. Снижение концентрации ХС ЛНП снижает риск тромбоэмбolicкого, но не геморрагического инсульта, этим также объясняется большее, чем ожидается, снижение нефатального инсульта, поскольку большинство нефатальных инсультов являются тромбоэмбolicкими.

Общее снижение на 20% случаев мозгового инсульта при снижении ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л является специфичным для включённых в эти исследования популяций, в которых 80% всех инсультов происходили у лиц с сосудистыми заболеваниями. Однако в общей популяции данные регистра инсульта показали, что при-

мерно 25% первых инсультов случаются у лиц с манифестирующими сосудистыми заболеваниями и снижение ХС ЛНП на 1 ммоль/л будет снижать количество инсультов в общей популяции на 10%.

Что касается мета-анализа нежелательных явлений (НЯ), то по 164 краткосрочным клиническим исследованиям не выявлено большего риска НЯ у пациентов, получавших статины по сравнению с теми, кто получал плацебо. В систематическом обзоре, посвящённом определению связи между снижениями ХС ЛНП и сердечно-сосудистыми эпизодами, из включённых 35 000 лиц и 158 000 человеко-лет наблюдения рабдомиолиз был выявлен у 8 пациентов, получавших статины, и у 5, получавших плацебо (разница недостоверна); ни один из этих серьёзных НЯ не привёл к смерти. Для сравнения приводим данные FDA, которая с 1987 г. по май 2001 г. зарегистрировала 42 смерти от рабдомиолиза, связанного с приёмом статинов в США, то есть с частотой 1 случай на миллион человеко-лет лечения. Во включённых в мета-анализ исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая печёночной недостаточности. Данные 58 рандомизированных исследований взаимосвязи снижения ХС и эпизодов заболеваний подтвердили отсутствие такой взаимосвязи, что следует из ранее опубликованных данных. Отношение шансов (леченая группа/плацебо) на 1 ммоль/л снижения ХС сыворотки крови составило 0,87 (0,73-1,03) для заболеваний системы кровообращения, иных, чем ИБС и мозговой инсульт; 1,06 (0,96-1,16;) для рака; 0,94 (0,72-1,23) для внешних повреждений и самоубийств; и 0,88 (0,78-1,01) для заболеваний иных, нежели болезни системы кровообращения и рак. Иными словами, проведенный мета-анализ большого числа рандомизированных исследований со статинами подтвердил безопасность снижения уровня в крови ХС под их влиянием в отношении развития других заболеваний.

Заключение

Приводим наиболее важные для практических врачей, использующих холестерин-снижающую терапию, данные, полученные Low MR и соавторами в 2003 г. при мета-анализе результатов проведенных в мире рандомизированных клинических и когортных исследований:

1. При лечении статинами снижение уровня общего ХС и ХС ЛНП тесно взаимосвязаны ($r=0,83$).
2. Приведенные в мета-анализе данные не только о проценте снижения ХС ЛНП, но и о среднем (с 95% доверительным интервалом) снижении абсолютной концентрации ХС ЛНП при использовании всего широкого спектра доз используемых статинов (5,20,40,80 мг/день) позволяют врачам подобрать для каждого конкретного пациента статин и его дозу для достижения це-

левого уровня в сыворотке крови ХС ЛНП исходя из его стартового значения, суммарного риска и заболеваний пациента. Однако следует учитывать тот факт, что абсолютное снижение концентрации ХС ЛНП (в ммоль/л) более выражено при исходно более высоком значении ХС ЛНП, тогда как снижение ХС ЛНП в % не зависит от уровня ХС ЛНП перед лечением.

3. Таблица 1 настоящего обзора может стать настольным пособием практических врачей – стандартом выбора статина и его первоначальной дозы. Так, в ней наглядно показано, что аторвастатин в дозе 10 мг/день превосходит симвастатин по эффективности снижения ХС ЛНП в дозе 10 мг, 20 мг/день, и его эффект сопоставим с дозой симвастатина 40 мг/день. В дозе 40 мг/день аторвастатин снижает ХС ЛНП на 49%, что превосходит эффект розувастатина в дозе 10 мг/день (на 43%) и 20 мг/день (на 48%).

4. Статины не имеют дозозависимого влияния на ХС ЛВП, увеличивая, в среднем, его уровень на 0,07 ммоль/л.

5. Максимальное и стойкое снижение риска острых эпизодов ИБС наступает спустя 2 года непрерывного профилактического вмешательства путём снижения уровня ХС ЛНП и поддерживается на достигнутом уровне через 3-5, 6 и более лет наблюдения (например, для снижения ХС ЛНП на 1 ммоль/л среднее снижение риска 33-36%).

6. При вмешательствах, направленных на снижение ХС ЛНП на 1,0 ммоль/л, общий риск мозгового инсульта снижается на 17%, а у пациентов с манифестирующими сосудистыми заболеваниями риск инсультов снижается в большей степени на 22% за счёт тромбоэмбологических, но не геморрагических инсультов.

Поступила 24.05.2011

Принята в печать 30.05.2011