

## ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО СНИЖЕНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА ЛИПОПРОТЕИНОВ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ, НАЧАТОГО В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ, НА РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА МЕНДЕЛЕВСКИЙ РАНДОМИЗИРОВАННЫЙ АНАЛИЗ

B.A. Ference<sup>1,2,3\*</sup>, W. Yoo<sup>4</sup>, I. Alesh<sup>3</sup>, N. Mahajan<sup>3</sup>, K.K. Mirowska<sup>5</sup>, A. Mewada<sup>5</sup>, J. Kahn<sup>6</sup>, L. Afonso<sup>3</sup>, K.A. Williams<sup>3</sup>, J.M. Flack<sup>1,5</sup>

- <sup>1</sup> Отделение междисциплинарных исследований и клинической эпидемиологии, Школа медицины, Мичиганский университет Уэйна (Wayne), Детройт, Мичиган, США
- <sup>2</sup> Международная программа по доказательному здравоохранению, Центр доказательной медицины, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания
- <sup>3</sup> Отделение сердечно-сосудистой медицины, Мичиганский университет Уэйна (Wayne), Детройт, Мичиган, США
- <sup>4</sup> Отделение биостатистики и эпидемиологии, Центр медицинских наук, Университет штата Теннесси, Мемфис, Теннесси, США
- <sup>5</sup> Отдел внутренней медицины, Мичиганский университет Уэйна (Wayne), Детройт, Мичиган, США
- <sup>6</sup> Сердечно-сосудистый институт, Детройтский медицинский центр, Детройт, Мичиган. Финансируется Мичиганским университетом Уэйна (Wayne).

Адаптированный перевод и публикация статьи осуществлены с разрешения Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology) под контролем экспертов ВНОК. Статья B.A. Ference, W. Yoo, I. Alesh, N. Mahajan, K.K. Mirowska, A. Mewada, J. Kahn, L. Afonso, K.A. Williams, J.M. Flack «Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease. A Mendelian Randomization Analysis» впервые опубликована в журнале J Am Coll Cardiol 2012; 60(25): 2631-9; doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.017 © 2012 by the American College of Cardiology Foundation

Перевод В. Ю. Батуровой

### Влияние длительного снижения холестерина липопротеинов низкой плотности, начатого в молодом возрасте, на риск развития ишемической болезни сердца Менделевский рандомизированный анализ

B.A. Ference<sup>1,2,3\*</sup>, W. Yoo<sup>4</sup>, I. Alesh<sup>3</sup>, N. Mahajan<sup>3</sup>, K.K. Mirowska<sup>5</sup>, A. Mewada<sup>5</sup>, J. Kahn<sup>6</sup>, L. Afonso<sup>3</sup>, K.A. Williams<sup>3</sup>, J.M. Flack<sup>1,5</sup>

- <sup>1</sup> Отделение междисциплинарных исследований и клинической эпидемиологии, Школа медицины, Мичиганский университет Уэйна (Wayne), Детройт, Мичиган, США
- <sup>2</sup> Международная программа по доказательному здравоохранению, Центр доказательной медицины, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания
- <sup>3</sup> Отделение сердечно-сосудистой медицины, Мичиганский университет Уэйна (Wayne), Детройт, Мичиган, США
- <sup>4</sup> Отделение биостатистики и эпидемиологии, Центр медицинских наук, Университет штата Теннесси, Мемфис, Теннесси, США
- <sup>5</sup> Отдел внутренней медицины, Мичиганский университет Уэйна (Wayne), Детройт, Мичиган, США
- <sup>6</sup> Сердечно-сосудистый институт, Детройтский медицинский центр, Детройт, Мичиган. Финансируется Мичиганским университетом Уэйна (Wayne).

**Цель.** Оценить эффект долгосрочного снижения плазменной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на риск развития ишемической болезни сердца (ИБС).

**Введение.** ХС ЛПНП связан с риском развития ИБС. Однако взаимосвязь между длительным снижением концентрации ХС ЛПНП, начатого в молодом возрасте, и риском развития ИБС достоверно не определена.

**Материал и методы.** Мы провели ряд метаанализов для оценки долгосрочного влияния снижения концентрации ХС ЛПНП на риск ИБС, опосредованный 9 полиморфизмами в 6 различных генах. Затем мы объединили эти менделевские рандомизационные исследования в метаанализ, чтобы получить более точную оценку долгосрочного эффекта снижения концентрации ХС ЛПНП и сравнили это с клинической выгодой, связанной с той же степенью снижения концентрации ХС ЛПНП в процессе лечения статинами.

**Результаты.** Все 9 полиморфизмов были сильно связаны со снижением риска ИБС на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП, без признаков гетерогенности эффекта ( $I^2=0,0\%$ ). По результатам метаанализа перекрывающихся данных 312321 участников естественное случайное распределение отсроченного эффекта снижения концентрации ХС ЛПНП было связано со снижением риска ИБС на 54,5% (95% доверительный интервал: 48,8%–59,5%) на каждый ммоль/л (38,7 мг/дл) снижения концентрации ХС ЛПНП. Это отражает 3-кратное снижение риска ИБС на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП по сравнению с наблюдаемым в процессе позднего лечения статинами ( $p=8,43 \times 10^{-19}$ ).

**Заключение.** Длительное влияние снижения концентрации ХС ЛПНП, начатого в молодом возрасте, связано со значимо большим снижением риска ИБС по сравнению с существующей практикой более позднего начала снижения концентрации ХС ЛПНП.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, генетический полиморфизм, холестерин липопротеинов низкой плотности, инфаркт миокарда, профилактика.

РФК 2013;9(1):90-98

\*Автор, ответственный за переписку: bference@med.wayne.edu.

Др. Flack является консультантом Novartis, Medtronic, Back Beat Hypertension, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo и получал исследовательские гранты Novartis, Medtronic и NIH. Др. Williams является консультантом и лектором Astellas Healthcare, Inc. Остальные авторы сообщили, что не имеют конфликта интересов в связи с содержанием данной статьи. Рукопись поступила 27.06.2012; переработанная рукопись получена 05.09.2012, принята 11.09.2012.

Взаимосвязь между концентрацией холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и коронарным атеросклерозом хорошо известна. В ходе многократных рандомизированных исследований было показано, что снижение концентрации ХС ЛПНП при лечении статинами значительно сокращает риск больших коронарных событий [1]. Однако лица, получающие лечение статинами, сохраняют значимый резидуальный риск коронарных событий. Поскольку коронарный атеросклероз является хроническим, склонным к прогрессированию заболеванием, характеризующимся ранним началом и медленным развитием в течение нескольких десятилетий до первых клинических проявлений, закономерно предположить, что раннее снижение уровня ХС ЛПНП способно предотвратить или существенно задержать прогрессирование коронарного атеросклероза, и таким образом значительно увеличить клиническую пользу методов снижения ХС ЛПНП [2–4]. Тем не менее, клиническое значение предполагаемого раннего снижения ХС ЛПНП неизвестно. В идеале эффект долгосрочного влияния снижения ХС ЛПНП на риск ишемической болезни сердца (ИБС) должен оцениваться в ходе рандомизированного контролируемого исследования. К сожалению, стоимость и организационная сложность обследования очень большого количества молодых лиц без клинических проявлений коронарного атеросклероза в течение нескольких десятилетий в рамках клинического исследования делают его неосуществимым на практике. Однако в отсутствие рандомизированного исследования возможно оценить эффект случайного распределения долгосрочного влияния снижения ХС ЛПНП на риск ИБС по принципу менделевской рандомизации. Множественные мононуклеотидные полиморфизмы (МНП) связаны с небольшими различиями в ХС ЛПНП [5]. Каждый из этих полиморфизмов случайным образом распределен в процессе, также называемым менделевской рандомизацией [6]. Наследование аллеля, связанного с более низкой концентрацией ХС ЛПНП, таким образом, аналогично случайному распределению в группу пациентов, получающих лечение по поводу высокой концентрации ХС ЛПНП с рождения, тогда как наследование другого аллеля аналогично распределению в группу стандартного лечения. Можно предположить, что [6], взаимосвязь между данным полиморфизмом и риском ИБС должна обеспечить несмешанную оценку эффекта пожизненного снижения концентрации ХС ЛПНП на риск ИБС на модели, аналогичной длительному рандомизированному исследованию, сравнивающему раннюю терапию по снижению ХС ЛПНП со стандартной терапией. Например, у лиц, наследующих аллель 46L гена PCSK9, имеется как более низкая концентрация ХС ЛПНП, так и меньший по сравнению

с ожидаемым риск ИБС [7]. Последующие исследования этого и других полиморфизмов продемонстрировали подобные, хотя менее значимые, результаты [8,9]. Однако величина и последовательность ассоциации между долгосрочным влиянием снижения ХС ЛПНП и риском ИБС, обусловленным генетическим полиморфизмом, достоверно количественно не определялись. Достоверная оценка ассоциации между влиянием долгосрочного снижения ХС ЛПНП и риском ИБС обеспечила бы важную информацию о значении данного показателя для медико-социальной политики, профессиональных рекомендаций и отдельных клинических решений. Поэтому мы провели ряд метаанализов для оценки ассоциации между пожизненным снижением ХС ЛПНП и риском ИБС, обусловленным 9 МНП в 6 различных генах. Затем мы подвергли метаанализу результаты этих менделевских рандомизаций для достоверного определения количественного эффекта длительного снижения ХС ЛПНП на риск ИБС и сравнения его с эффектом снижения ХС ЛПНП в процессе позднего лечения статинами.

## Материал и методы

**Дизайн и обоснование.** Наше исследование состояло из нескольких взаимосвязанных компонентов. Во-первых, исходно мы выбрали 9 МНП в 6 различных генах (рис. 1). Каждый из этих полиморфизмов, как ранее сообщалось, был связан с ХС ЛПНП, но не был достоверно связан с другими липопротеинами или нелипидными факторами риска ИБС [5]. Мы выбрали эти МНП намеренно, чтобы минимизировать влияние плеiotропности. Для каждого МНП мы определили аллель воздействия как аллель, ранее связанный с более низким уровнем ХС ЛПНП. Во-вторых, мы провели ряд метаанализов для определения количественной связи между аллелем воздействия для каждого МНП и плазменной концентрацией ХС ЛПНП. В-третьих, мы провели ряд метаанализов для определения количественной связи между аллелем воздействия для каждого МНП и риском ИБС. В-четвертых, мы стандартизировали ассоциацию между аллелем воздействия для каждого МНП и риском ИБС на единицу снижения уровня ХС ЛПНП для непосредственного сравнения длительного воздействия снижения ХС ЛПНП на риск ИБС, обусловленный множеством различных механизмов. В-пятых, мы скомбинировали оценки эффекта каждого аллеля воздействия на риск ИБС с поправкой на единицу снижения ХС ЛПНП в метаанализе для получения более точной итоговой оценки эффекта длительного воздействия снижения ХС ЛПНП на риск ИБС. В-шестых, мы сравнили снижение риска, связанное с длительным воздействием снижения уровня ХС ЛПНП и оцененное с помощью объединенного метаанализа генетических исследований,

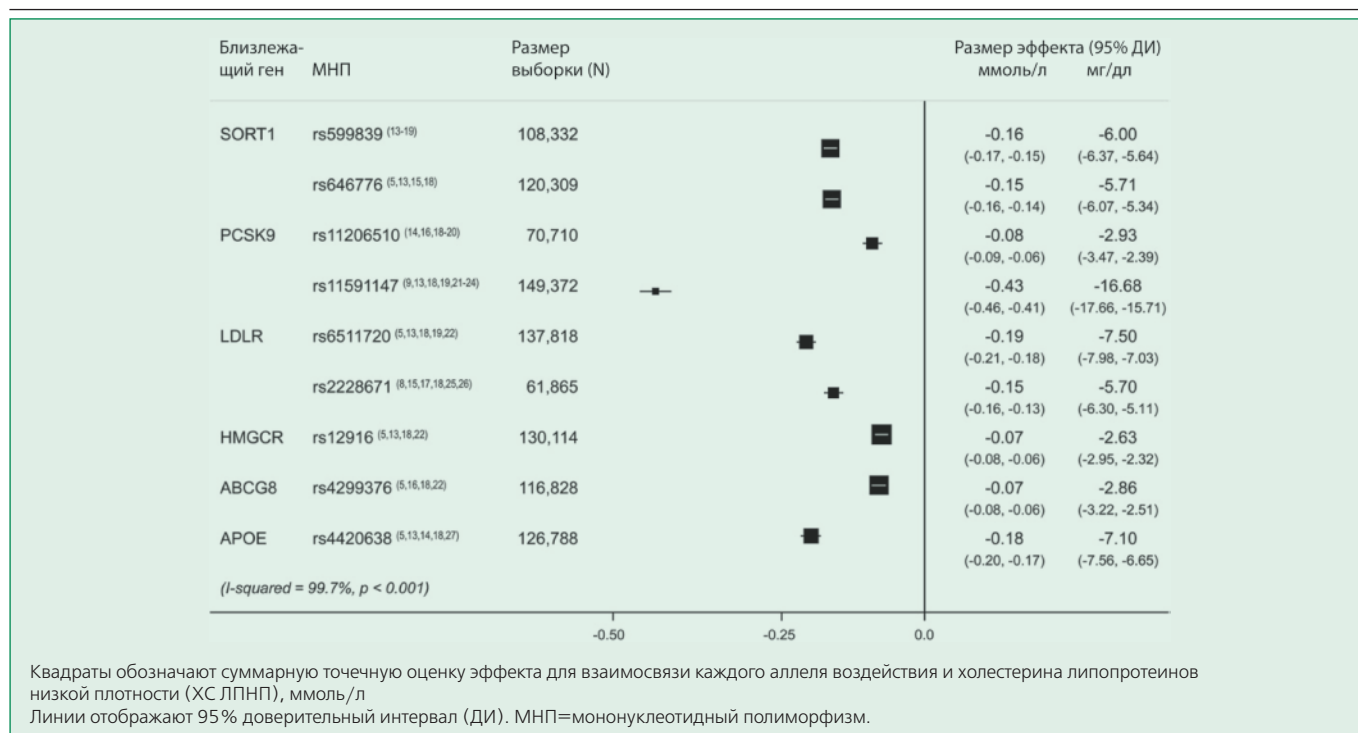


Рисунок 1. Взаимосвязь между аллелями воздействия и ХС ЛПНП

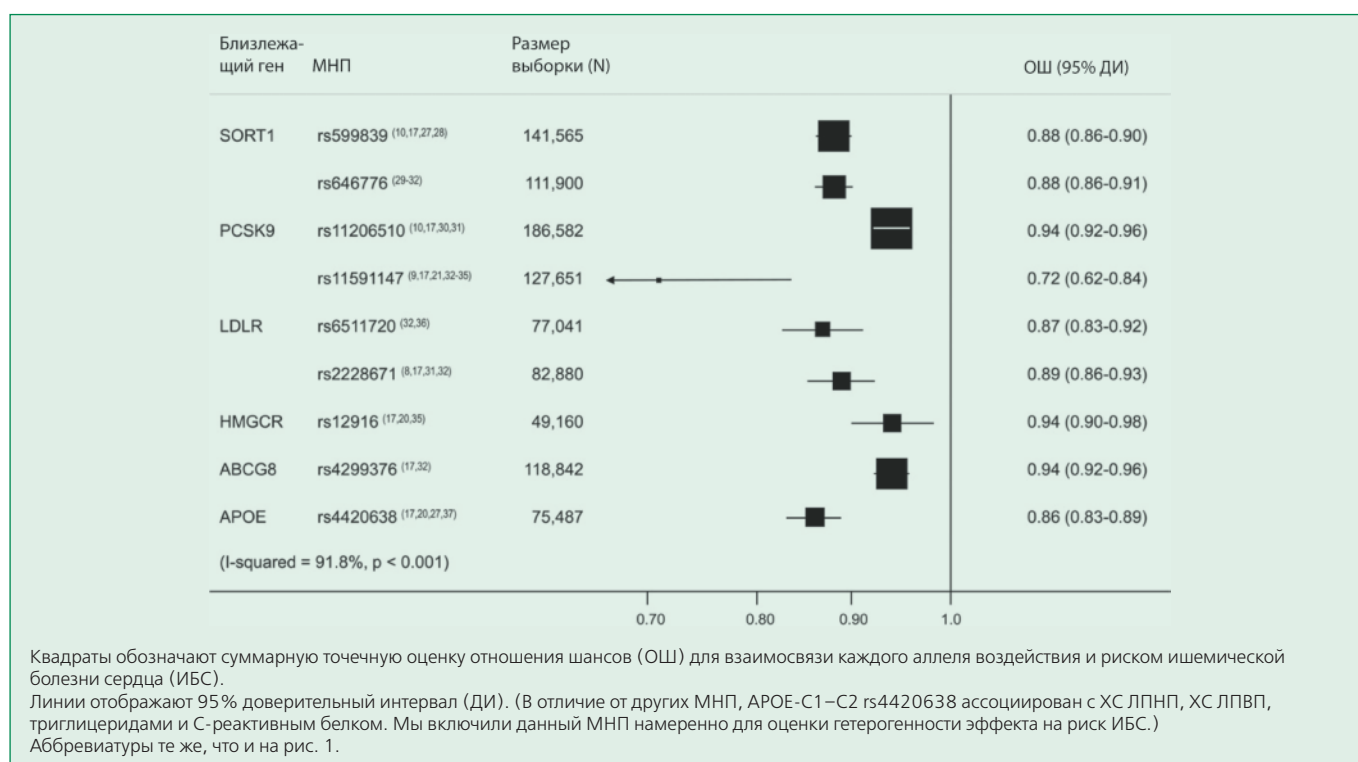
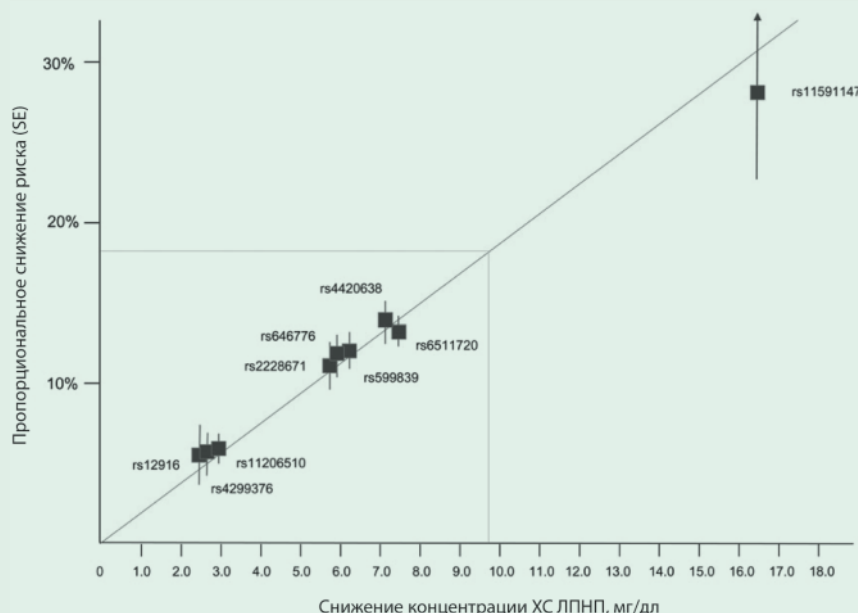


Рисунок 2. Взаимосвязь между аллелями воздействия и риском ИБС

со снижением риска, связанным с той же степенью снижения ХС ЛПНП, наблюдаемого в метаанализе исследований лечения статинами.

**Исследования и данные по теме.** Мы провели поиск в базах данных PubMed, EMBASE и Index of Science, а также изучили дополнительные материалы, онлайн

базы данных и библиографии отобранных статей для обнаружения всех изданных и неопубликованных данных по связи между сывороточным уровнем ХС ЛПНП и каждым из 9 МНП, включенных в наше исследование. Затем мы провели аналогичный поиск для идентификации всех изданных и неопубликованных данных по ассоциации между риском ИБС и каждым из 9 МНП.



Квадраты обозначают пропорциональное снижение риска (1 -ОШ) ИБС для каждого аллеля воздействия в зависимости от абсолютной величины снижения концентрации ХС ЛПНП, связанной с данным аллелем (мг/дл). Вертикальные линии обозначают 1 стандартную ошибку (SE) выше и ниже точечной оценки пропорционального снижения риска. МНП отображаются на графике в порядке увеличения абсолютного значения снижения ассоциированной концентрации ХС ЛПНП. Линия (проведенная через первоначальные значения) отображает рост пропорционального снижения риска ИБС в зависимости от длительного воздействия сниженной концентрации ХС ЛПНП. Аббревиатуры те же, что и на рис. 2.

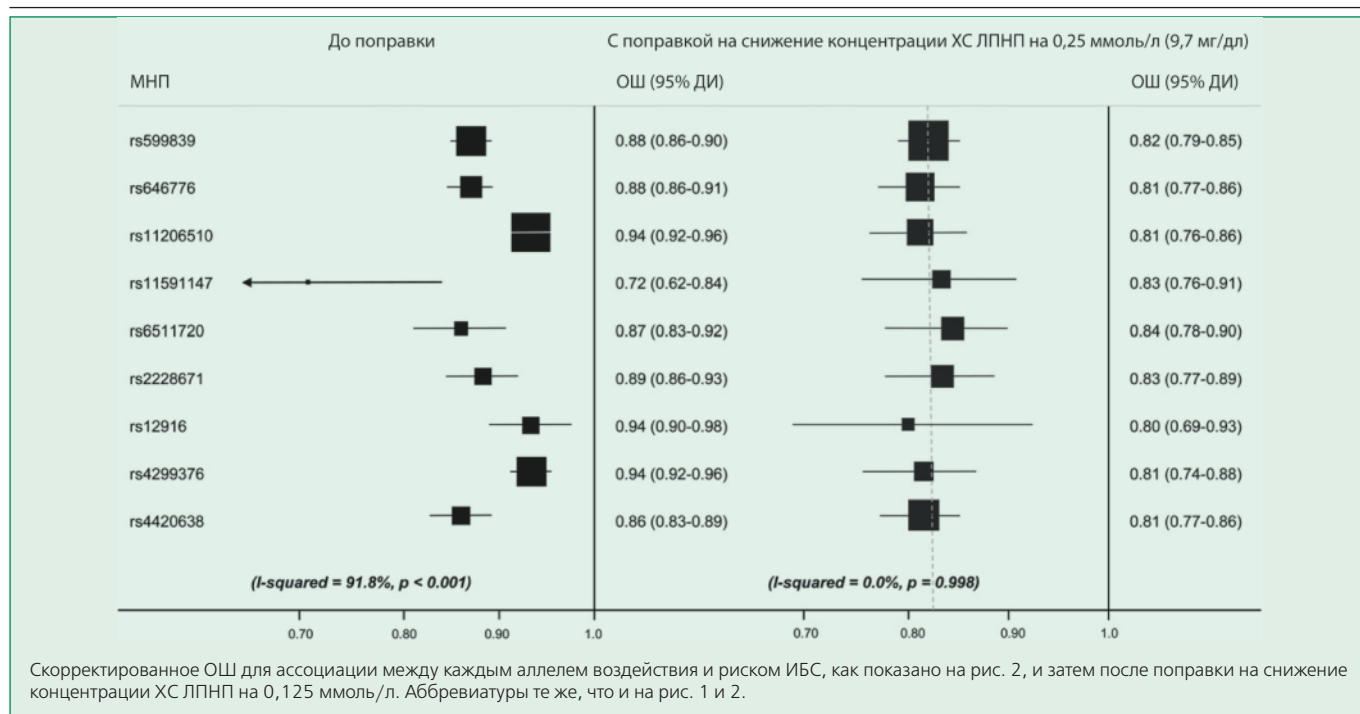
Рисунок 3. Прямо пропорциональная зависимость риска ИБС от длительного воздействия снижения концентрации ХС ЛПНП

Таблица 1. Ассоциация между аллелями воздействия и ИБС с поправкой на единицу изменения концентрации ХС ЛПНП

| МНП        | Частота аллеля воздействия | Эффект ЛПНП, ммоль/л (мг/дл) | Размер выборки | ОШ <sub>ИБС</sub> (95% ДИ) | ОШ <sub>ИБС</sub> (95% ДИ) с поправкой на единицу снижения концентрации ЛПНП |                           |                            |                            |
|------------|----------------------------|------------------------------|----------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
|            |                            |                              |                |                            | 0,125 ммоль/л (4,83 мг/дл)                                                   | 0,25 ммоль/л (9,67 мг/дл) | 0,50 ммоль/л (19,33 мг/дл) | 1,00 ммоль/л (38,67 мг/дл) |
| rs599839   | 0,22                       | -0,16 (-6,00)                | 141.565        | 0,88 (0,86–0,90)           | 0,90 (0,89–0,92)                                                             | 0,82 (0,79–0,85)          | 0,66 (0,62–0,72)           | 0,44 (0,38–0,52)           |
| rs646776   | 0,21                       | -0,15 (-5,71)                | 111.900        | 0,88 (0,86–0,91)           | 0,90 (0,88–0,93)                                                             | 0,81 (0,77–0,86)          | 0,66 (0,62–0,72)           | 0,44 (0,38–0,52)           |
| rs11206510 | 0,19                       | -0,08 (-2,93)                | 186.582        | 0,94 (0,92–0,96)           | 0,90 (0,87–0,93)                                                             | 0,81 (0,76–0,86)          | 0,66 (0,59–0,74)           | 0,43 (0,35–0,54)           |
| rs11591147 | 0,02                       | -0,43 (-16,68)               | 127.651        | 0,72 (0,62–0,84)           | 0,91 (0,87–0,95)                                                             | 0,83 (0,76–0,91)          | 0,69 (0,58–0,82)           | 0,47 (0,33–0,67)           |
| rs6511720  | 0,11                       | -0,19 (-7,50)                | 77.041         | 0,87 (0,83–0,92)           | 0,92 (0,89–0,95)                                                             | 0,84 (0,78–0,90)          | 0,70 (0,61–0,81)           | 0,49 (0,38–0,65)           |
| rs2228671  | 0,12                       | -0,15 (-5,70)                | 82.880         | 0,89 (0,86–0,93)           | 0,91 (0,88–0,94)                                                             | 0,83 (0,77–0,89)          | 0,69 (0,60–0,79)           | 0,47 (0,36–0,62)           |
| rs12916    | 0,61                       | -0,07 (-2,63)                | 49.160         | 0,94 (0,90–0,98)           | 0,90 (0,83–0,97)                                                             | 0,80 (0,69–0,93)          | 0,64 (0,47–0,87)           | 0,41 (0,22–0,76)           |
| rs4299376  | 0,70                       | -0,07 (-2,86)                | 118.842        | 0,94 (0,90–0,98)           | 0,90 (0,86–0,94)                                                             | 0,81 (0,75–0,88)          | 0,65 (0,56–0,77)           | 0,43 (0,31–0,59)           |
| rs4420638  | 0,83                       | -0,18 (-7,10)                | 75.487         | 0,86 (0,83–0,89)           | 0,90 (0,88–0,93)                                                             | 0,82 (0,78–0,86)          | 0,67 (0,60–0,74)           | 0,44 (0,36–0,54)           |

Точечные оценки эффекта с поправкой на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП, полученные путем деления натурального логарифма оригинального ОШ (и его SE) для каждого аллеля воздействия на величину эффекта ХС ЛПНП, ассоциированного с данным аллелем воздействия, в референсных единицах (0,125; 0,25; 0,50 и 1,00 ммоль/л, соответственно), с использованием метода отношения оценок эффекта

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ДИ — доверительный интервал; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; МНП — мононуклеотидный полиморфизм; ОШ — отношения шансов



**Рисунок 4. Взаимосвязь между аллелями воздействия и риском ИБС с поправкой на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП**

Первичным исходом была ИБС, определяемая как внезапная коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризации в соответствии с консорциумом CARDIoGRAM [10]; там, где это условие не выполнялось (или не могло быть установлено из представленных данных), мы использовали те же исходы, что и авторы исследования. Для оценки клинической пользы позднего снижения ХС ЛПНП мы основывались на данных метаанализов, посвященных лечению статинами, проведенных Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration [1].

**Статистический анализ.** Все метаанализы были выполнены с использованием обратно-дисперсионных взвешенных моделей с фиксированным эффектом (анализ чувствительности был выполнен с использованием модели случайных эффектов). Для каждого МНП мы стандартизировали оценку ассоциации между аллелем воздействия и риском ИБС на единицу снижения ХС ЛПНП путем деления на натуральный логарифм итогового отношения шансов (ОШ) и его стандартной ошибки (SE) путем оценки связи между этим аллелем и ХС ЛПНП (с использованием метода стандартной оценки отношений). Затем мы объединили скорректированное суммарное ОШ для каждого МНП в метаанализе для более точной оценки эффекта длительного воздействия снижения ХС ЛПНП. Каждому МНП была присвоена приоритетность для включения в метаанализ с помощью инверсии SE итоговой оценки эффекта с поправкой на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП. Неперекрывающиеся данные, посвященные оценке

каждого МНП, были последовательно добавлены к метаанализу в порядке обратного ранжирования SE МНП. Мы выполнили множественные анализы чувствительности путем включения неперекрывающихся данных различных комбинаций МНП в метаанализе. Для дальнейшего исследования эффекта отсроченного влияния снижения ХС ЛПНП на риск ИБС мы также создали ХС ЛПНП-взвешенный генетический индекс. Как сообщается в литературных источниках, регрессия итогового риска может быть восстановлена из регрессий отдельных МНП без необходимости обращения к отдельным данным [11]. Более подробная информация по данному анализу приводится в табл. 1 онлайн-версии. Затем мы стандартизировали результаты каждого исследования, посвященного лечению статинами, на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП с использованием тех же методов, что и при генетических исследованиях. После этого мы сравнили снижение риска, связанное с отсроченным влиянием снижения ХС ЛПНП, со снижением риска, связанным с той же степенью снижения концентрации ХС ЛПНП во время лечения статинами, с использованием z-анализа. Гетерогенность была оценена с использованием Q-статистики и I<sup>2</sup>-метрики [12]. Для минимизации потенциального популяционного стратификационного смещения мы во всем исследовании ограничили изучением лиц европейской расы и использовали геномный контроль или методы поправки на принципиальный компонент при их доступности. Были приняты меры во избежание дублирования данных исследований, включенных более чем в 1 отчет. В ходе всех статистических тестов использовался 2-сторонний

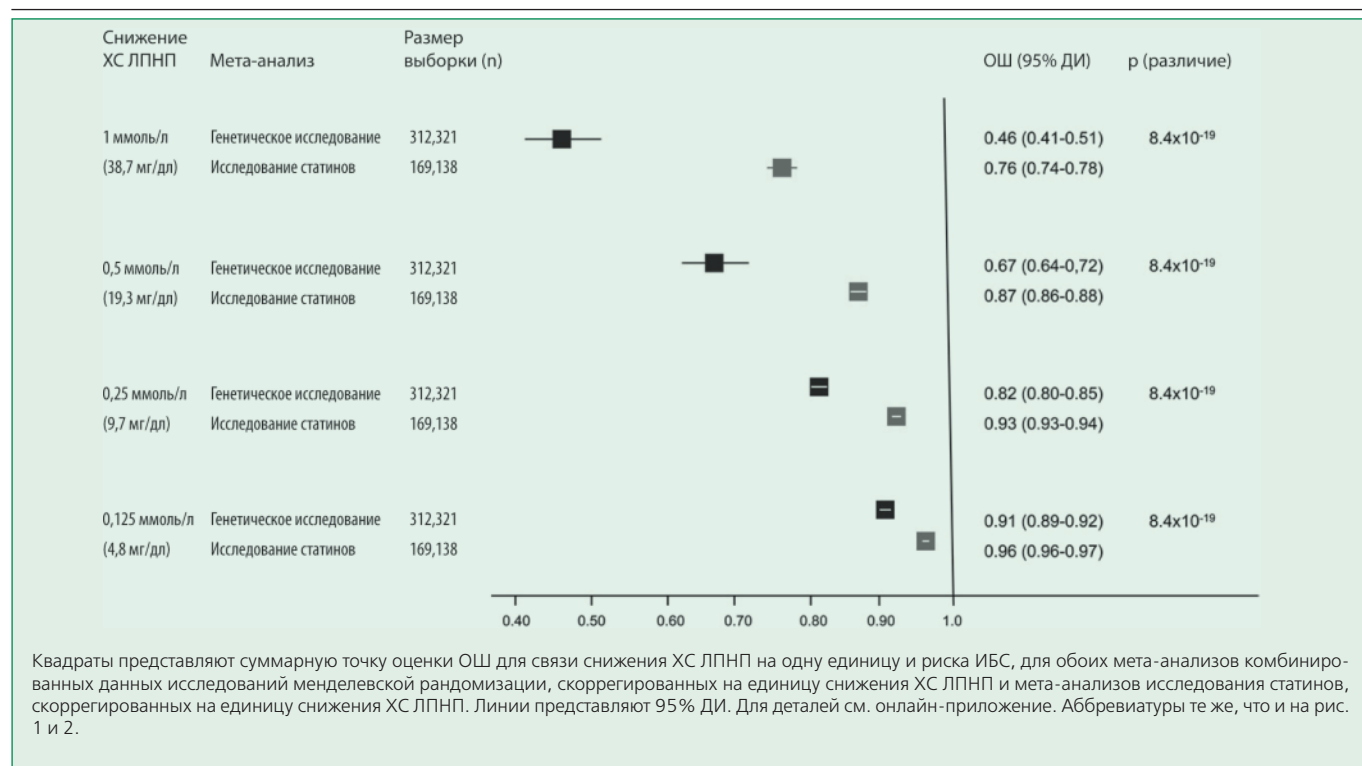


Рисунок 5. Сравнительное снижение риска ИБС раннего и более позднего снижения уровня ХС ЛПНП

$\alpha < 0,05$  порог статистической значимости, и все исследования были выполнены с использованием STATA (версия 10.1, StataCorp, College Station, Texas).

## Результаты

В отдельных метаанализах, вовлекающих объемы выборки до 149000 участников, аллель воздействия для каждого МНП был связан с более низким уровнем ХС ЛПНП, который в значительной степени варьировался между 2,6 и 16,7 мг/дл среди включенных полиморфизмов (рис. 1) [5,8,13–27]. Подробные результаты этих 9 метаанализов представлены на рис. 1а–1i онлайн-версии. В отдельных метаанализах, где объемы выборки не достигали 186000 участников, аллель воздействия для каждого МНП также был связан с соответственно более низким риском ИБС (рис. 2) [8–10,17,20,21,27–37]. Подробные результаты этих 9 метаанализов представлены на рис. 2а–2i онлайн-версии. Имела место значительная гетерогенность влияния на риск ИБС среди включенных полиморфизмов. Аллели воздействия включенных МНП были связаны со снижением риска ИБС, который в значительной степени менялся от 6% до 28% ( $I^2=91,8\%$ ). На графике зависимости пропорционального снижения риска от величины ХС ЛПНП, связанного с каждым аллелем воздействия, отношениями между отсроченным эффектом снижения ХС ЛПНП и риском ИБС, было приблизительно прямо пропорциональным (рис. 3). После стандартизации эффекта каждого аллеля воздействия на единицу снижения ХС ЛПНП каждый МНП был связан с последовательным

влиянием на риск ИБС (табл. 1). В действительности, после поправки эффекта каждого МНП на единицу снижения ХС ЛПНП, данных за гетерогенность влияния на риск ИБС среди включенных МНП не обнаружилось, со снижением  $I^2$ -метрики с 91,8 % до 0,0 % (рис. 4, рис. 3 онлайн-версии). В метаанализе неперекрывающихся данных 312321 участника с множественными МНП, длительное воздействие снижения уровня ХС ЛПНП на каждый ммоль/л (38,7 мг/дл) было связано со снижением риска ИБС на 54,5% (ОШ: 0,46; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,41–0,51;  $p=2,15 \times 10^{-45}$ ) (рис. 5). Подробные результаты данного метаанализа представлены на рис. 4 онлайн-версии. В ходе многократных анализов чувствительности данный результат существенно не менялся, независимо от того, какой МНП включался в метаанализ неперекрывающихся данных (рис. 5 онлайн-версии). Кроме того, в общей выборке численностью 83873 участника, взвешенный генетический индекс ХС ЛПНП, составленный для 6 МНП (1 в каждом гене), был связан с аналогичным снижением риска ИБС — на 53,2% (ОШ: 0,47; 95% ДИ: 0,41–0,53;  $p=2,42 \times 10^{-32}$ ) на каждый ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП (табл. 1 онлайн-версии). В метаанализе 169138 участников, зарегистрированных в 26 исследованиях, посвященных лечению статинами, последнее было связано со снижением риска ИБС на 24% (ОШ: 0,76; 95% ДИ: 0,74–0,78) на ммоль/л (38,7 мг/дл) снижения ХС ЛПНП (табл. 2 онлайн-версии). По сравнению с поздним лечением статинами длительное воздействие раннего снижения ХС ЛПНП было связано с 3-кратным

снижением риска ИБС (по логарифмической шкале) для каждой единицы снижения ХС ЛПНП (рис. 5). Данное различие в снижении риска на единицу снижения ХС ЛПНП численно устойчиво ( $p=8,4 \times 10^{-19}$ ).

## Обсуждение

Мы стремились достоверно определить количественный эффект раннего длительного воздействия снижения ХС ЛПНП на риск ИБС. Для этого мы провели ряд метаанализов с целью оценки ассоциации между пожизненным снижением ХС ЛПНП и риском ИБС, обусловленным 9 МНП в 6 различных генах. Для каждого МНП мы использовали аллель, связанный с более низким ХС ЛПНП как модели липидснижающей терапии, начинающейся при рождении для оценки эффекта ранней липидснижающей терапии. Поскольку каждый МНП случайным образом распределялся в системе, результаты данных менделевских рандомизаций должны быть несмешиваемыми с другими липидными фракциями и нелипидными факторами риска ИБС, и поэтому они могут расцениваться как приблизительно аналогичные ряду естественных рандомизированных исследований, оценивающих отсроченный эффект снижения ЛПНП на риск ИБС. Затем мы объединили эти менделевские рандомизации в метаанализ для получения более точной количественной оценки эффекта длительного воздействия снижения ХС ЛПНП на риск ИБС и сравнили ее с эффектом снижения ХС ЛПНП во время лечения статинами. При вовлечении в метаанализ более 312000 участников мы обнаружили, что естественное случайное распределение эффекта длительного воздействия раннего снижения ХС ЛПНП было связано с 3-кратным снижением риска ИБС на каждую единицу снижения ХС ЛПНП по сравнению с наблюдаемым при позднем лечении статинами. Например, длительное воздействие снижения концентрации ХС ЛПНП более чем на 38,7 мг/дл (1 ммоль/л), было связано со снижением риска ИБС на 55% (ОШ: 0,45). В отличие от этого, позднее лечение статинами для 3-кратного снижения риска ИБС требует снижения концентрации ХС ЛПНП на 3 ммоль/л (116 мг/дл) (ОШ: 0,44 = 0,76 · 0,76 · 0,76). Кроме того, мы обнаружили, что зависимость между отсроченным эффектом снижения ХС ЛПНП и риском ИБС была приблизительно линейной, так же, как зависимость между степенью снижения концентрации ХС ЛПНП и клинической пользой от лечения статинами [38]. Поэтому, если данная линейная зависимость распространяется за рамки наблюдаемого в нашем исследовании диапазона, как для ассоциации между ХС ЛПНП и риском ИБС в других эпидемиологических исследованиях [39] и исследованиях, посвященных статинам, раннее снижение уровня ХС ЛПНП потенциально может привести к существенному снижению риска ИБС. В действительности, ре-

зультаты нашего исследования согласуются с наблюдением, что ИБС встречается реже в тех популяциях, где у взрослых лиц сохраняются очень низкие уровни ХС ЛПНП [40]. Величина эффекта длительного снижения ХС ЛПНП на риск ИБС, наблюдаемая в нашем исследовании, также была существенно больше предполагаемой на основании результатов наблюдательных эпидемиологических исследований. Например, уменьшение риска ИБС на 55% в ответ на длительное снижение ХС ЛПНП (на каждый ммоль/л) в нашем исследовании более чем в два раза (по логарифмической шкале) превышает уменьшение такового на 31% (ОШ: 0,69; 95% ДИ: 0,65–0,74) при снижении на каждый ммоль/л ХС не-ЛПВП (и прямо измеренного ХС ЛПНП) в крупном метаанализе [39] проспективных популяционных исследований ( $p=7,4 \times 10^{-10}$ ). Данный результат позволяет предположить, что генетически опосредованные изменения в концентрации ХС ЛПНП, вероятно, являются оптимальным отражением совокупного эффекта пожизненного влияния плазменной концентрации ХС ЛПНП по сравнению с измерениями, сделанными во взрослой жизни, даже в том случае, если эти измерения подвергаются поправке на смещение регрессионного разведения. Примечательно и то, что мы оценили 9 полиморфизмов, расположенных в 6 различных генах, включая полиморфизмы в генах, кодирующих мишени как для статинов, так и для моноклональных антител, направленных против PCSK9. Каждый из этих полиморфизмов, по-видимому, оказывает влияние на плазменную концентрацию ХС ЛПНП различными путями, и поаллельный эффект данных МНП на уровень ХС ЛПНП различался более, чем в 6 раз; все 9 полиморфизмов были связаны с весьма последовательным снижением риска ИБС на единицу снижения уровня ХС ЛПНП. Это обстоятельство позволяет предположить, что эффект длительного воздействия снижения ХС ЛПНП на риск ИБС не зависит от механизма, приводящего к снижению уровня ХС ЛПНП. Поэтому метод снижения ХС ЛПНП, вероятно, будет менее важен по сравнению со степенью и сроками снижения концентрации ХС ЛПНП. В результате диета и физические нагрузки, вероятно, столь же эффективны в снижении риска ИБС, как и статины или другая ранняя липидснижающая терапия. Результаты нашего исследования поддерживают гипотезу, что раннее снижение концентрации ХС ЛПНП или поддерживаемые низкие уровни ХС ЛПНП в течение жизни могут предотвратить или существенно задержать развитие атеросклероза. Наше исследование демонстрирует, что эффект длительного воздействия раннего снижения уровня ХС ЛПНП до развития атеросклероза связан с существенно большим снижением риска ИБС по сравнению с существующей практикой снижения ХС ЛПНП, начинающегося после того, как атеросклероз уже развился. Данное обстоятельство может объяснить большую часть

остаточного риска коронарных событий, которому подвергаются лица, получающие статины или иную липидснижающую терапию. Позднее снижение концентрации ХС ЛПНП, инициируемое после развития атеросклероза, может служить для стабилизации существующих атеросклеротических бляшек, все еще способных прогрессировать с развитием симптомов или подвергаться разрывам с развитием острого коронарного синдрома, таким образом, имея высокий остаточный риск событий. В отличие от этого, длительное раннее снижение концентрации ХС ЛПНП связано с существенно большим снижением риска ИБС и поэтому соответствует существенно более низкому остаточному риску коронарных событий. Результаты нашего исследования также предполагают, что снижение ХС ЛПНП, вероятно, будет намного более эффективной стратегией первичной профилактики ИБС, чем считается в настоящее время. Текущие оценки эффективности снижения ХС ЛПНП как стратегии первичной профилактики ИБС базируются в значительной степени на данных исследований, посвященных лечению статинами. Однако средний возраст на момент рандомизации в исследованиях, посвященных статинам, составлял 63 года [1], и это означает, что лица, зарегистрированные в этих исследованиях, уже подвергались воздействию сывороточного уровня ХС ЛПНП, на протяжении всей жизни. Наше исследование показывает, что и степень снижения концентрации ХС ЛПНП, и время, на протяжении которого лицо подвергается воздействию ХС ЛПНП, имеют существенное значение для риска ИБС. Поэтому эффективность снижения концентрации ХС ЛПНП как стратегии первичной профилактики ИБС потенциально может быть существенно улучшена, если инициировать терапию, направленную на снижение ХС ЛПНП, существенно раньше, чем рекомендуется в настоящее время. Важно отметить, что наше исследование не является альтернативой рандомизированному исследованию. Хотя наше исследование обеспечивает оценку снижения потенциального риска, которое может быть достигнуто длительным воздействием снижения уровня ХС ЛПНП, оно не способно оценить потенциальные риски длительного воздействия липидснижающей терапии. Только рандомизированное исследование может адекватно сравнить пользу и риски длительного воздействия липидснижающей терапии. Пока такого долгосрочного исследования не планируется, однако, результаты нашего исследования предполагают, что эффективная стратегия первичной профилактики может состоять в том, чтобы сделать больший акцент на ранней здоровой диете и регулярных физических нагрузках с целью поддержания низких уровней ХС ЛПНП. Для лиц, не способных поддерживать низкий уровень ХС ЛПНП с помощью одной только диеты и физических нагрузок, может быть обоснованно рассмотрена возможность ран-

него добавления липидснижающих препаратов в молодом возрасте до формирования клинически значимого атеросклероза. У стратегии первичной профилактики, поддерживающей более низкие уровни ХС ЛПНП в течение всей жизни, имеется потенциал снижения риска ИБС. В будущем, вероятно, будет возможно осуществить эту стратегию, сосредоточившись на лицах, унаследовавших 1 или более полиморфизмов, ассоциированных с повышением концентрации ХС ЛПНП [41].

**Ограничения исследования.** У исследования имеется несколько ограничений, включая врожденные ограничения, связанные с созданием причинных выводов с использованием принципов менделевской рандомизации [6,42] и тем фактом, что мы оценивали ассоциации включенных МНП с ХС ЛПНП и ИБС, соответственно, в различных группах. Кроме того, хотя исследование основано на принципах менделевской рандомизации, использование сводных данных не позволило нам выполнить инструментальный анализ переменных. Признавая эти ограничения в дизайне исследования, мы проверили предположения менделевской рандомизации путем оценки множественных полиморфизмов и оценки последовательности эффекта. Мы не обнаружили сколько-нибудь значимой гетерогенности эффекта на риск ИБС на единицу снижения концентрации ХС ЛПНП среди любого из полиморфизмов, включенных в исследование. Эта нехватка гетерогенности эффекта позволяет предполагать, что результаты исследования не подвергнутся значительному смещению вследствие плеiotропности или неустойчивости связи, поскольку маловероятно, что каждый из включенных полиморфизмов действует через подобные плеiotропные эффекты или имеет подобные структуры неустойчивости связи. В действительности, результаты исследования, по-видимому, независимо, хотя и косвенно, подтвердились в недавнем исследовании, оценивавшем эффект полиморфизмов, влияющих на концентрацию ХС ЛПВП [43]. В данном исследовании взвешенный генетический индекс ХС ЛПНП, включивший 13 полиморфизмов, связанных с ХС ЛПНП (только 2 из которых пересекались с полиморфизмами, включенными в наше исследование), был связан с 2,13-кратным повышением риска ОИМ (95% ДИ: 1,69–2,69) для каждого увеличения стандартного отклонения (на 34,1 мг/дл) в длительном воздействии ХС ЛПНП. Хотя в данном исследовании и не сообщается об этом, но величина, обратная этой оценке, 0,47 (95% ДИ: 0,37–0,59), представляет собой пропорциональное сокращение риска на 53,0% при снижении концентрации ХС ЛПНП на 34,1 мг/дл. Величина этого эффекта приближается к полученной нами и поэтому обеспечивает внешнюю валидность результатов исследования.

## Заключение

В заключение можно добавить, что мы провели ряд метаанализов, включивших 9 полиморфизмов 6 различных генов с целью достоверного определения количественного влияния длительного воздействия снижения уровня ХС ЛПНП на риск ИБС. Мы обнаружили, что долгосрочные ранние меры по снижению ХС ЛПНП связаны с 3-кратным снижением риска ИБС на каждую единицу снижения ХС ЛПНП по сравнению с поздним лечением статинами, и что данный эффект, по-видимому, не зависит от механизма, посредством которого снижается ХС ЛПНП.

## 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;376:1670–81.
2. Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL—not only how low, but how long? *Science* 2006;311:1721–3.
3. Domanski M, Lloyd-Jones D, Fuster V, Grundy S. Can we dramatically reduce the incidence of coronary heart disease? *Nat Rev Cardiol* 2011;8:721–5.
4. Steinberg D. Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia: what are we waiting for? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:627–9.
5. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010;466:707–13.
6. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, Timpson N, Davey Smith G. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med* 2008;27:1133–63.
7. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.
8. Linsel-Nitschke P, Götz A, Erdmann J, et al., for the Wellcome Trust Case Control Consortium (WTC-CC) and the Cardiogenics Consortium. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL-receptor gene decreases the risk of coronary artery disease—a Mendelian Randomisation study. *PLoS One* 2008;3:e2986.
9. Bønn M, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2833–42.
10. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, et al., for the CARDIoGRAM Consortium. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:333–8.
11. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011;478:103–9.
12. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med* 2002;21:1539–58.
13. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet* 2008;40:189–97.
14. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet* 2008;40:161–9.
15. Sandhu MS, Waterworth DM, Debenham SL, et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet* 2008;371:483–91.
16. Kathiresan S, Willer CJ, Peloso GM, et al. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat Genet* 2009;41:56–65.
17. Paynter NP, Chasman DI, Paré G, et al. Association between a literature-based genetic risk score and cardiovascular events in women. *JAMA* 2010;303:631–7.
18. Dumitrescu L, Carty CL, Taylor K, et al. Genetic determinants of lipid traits in diverse populations from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *PLoS Genet* 2011;7:e1002138.
19. Sanna S, Li B, Mulas A, et al. Fine mapping of five loci associated with low-density lipoprotein cholesterol detects variants that double the explained heritability. *PLoS Genet* 2011;7:e1002198.
20. Waterworth DM, Rickkett SL, Song K, et al. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2264–76.
21. Polisecki E, Peter I, Robertson M, et al., for the PROSPER Study Group. Genetic variation at the PCSK9 locus moderately lowers low-density lipoprotein cholesterol levels, but does not significantly lower vascular disease risk in an elderly population. *Atherosclerosis* 2008;200:95–101.
22. Talmud PJ, Drenos F, Shah S, et al., for the ASCOT investigators; NORDIL investigators; BRIGHT Consortium. Gene-centric Association Signals for Lipids and Apolipoproteins Identified via the HumanCVD BeadChip. *Am J Hum Genet* 2009;85:628–42.

**Благодарность.** Авторы благодарят Professor Michael Clarke, Dr. Amanda Burls, и членов International Programme in Evidence-Based Health Care at the University of Oxford за многочисленные содержательные беседы по методологии мета-анализа и альтернативным методам рандомизированных исследований.

## Приложение

Дополнительные таблицы и рисунки можно найти в онлайн-версии этой статьи.

23. Chasman DI, Paré G, Mora S, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet* 2009;5:e1000730.
24. Musunuru K, Lettre G, Young T, et al., for the NHLBI Candidate Gene Association Resource. Candidate gene association resource (CARE): design, methods, and proof of concept. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:267–75.
25. Aulchenko YS, Ripatti S, Lindqvist I, et al., for the ENGAGE Consortium. Loci influencing lipid levels and coronary heart disease risk in 16 European population cohorts. *Nat Genet* 2009;41:47–55.
26. Saleheen D, Soranzo N, Rasheed A, et al. Genetic determinants of major blood lipids in Pakistanis compared with Europeans. *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:348–57.
27. Angelakopoulou A, Shah T, Sofat R, et al. Comparative analysis of genome-wide association studies signals for lipids, diabetes, and coronary heart disease: Cardiovascular Biomarker Genetics Collaboration. *Eur Heart J* 2012;33:393–407.
28. Coronary Artery Disease Consortium, Samani NJ, Deloukas P, Erdmann J, et al. Large scale association analysis of novel genetic loci for coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:774–80.
29. Myocardial Infarction Genetics Consortium, Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet* 2009;41:334–41.
30. Ripatti S, Tikkanen E, Orho-Melander M, et al. A multilocus genetic risk score for coronary heart disease: case-control and prospective cohort analyses. *Lancet* 2010;376:1393–400.
31. Coronary Artery Disease (CAD) Genetics Consortium. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011;43:339–44.
32. IBC 50K CAD Consortium. Large-scale gene-centric analysis identifies novel variants for coronary artery disease. *PLoS Genet* 2011;7:e1002260.
33. Kathiresan S, for the Myocardial Infarction Genetics Consortium. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2299–300.
34. Kostrowicz G, Broda G, Kurjata P, Piotrowski W, Ploski R. Effect of protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 46L gene polymorphism on LDL cholesterol concentration in a Polish adult population. *Mol Genet Metab* 2008;94:259–62.
35. Anderson JL, Horne BD, Camp NJ, et al. Joint effects of common genetic variants from multiple genes and pathways on the risk of premature coronary artery disease. *Am Heart J* 2010;160:250–6.
36. Bis JC, Kavousi M, Franceschini N, et al., for the CARDIoGRAM Consortium. Meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE consortium identifies common variants associated with carotid intima media thickness and plaque. *Nat Genet* 2011;43:940–7.
37. Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009;302:37–48.
38. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–78.
39. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
40. O'Keefe JH Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2142–6.
41. Ference BA, Yoo W, Flack JM, Clarke M. A common KIF6 polymorphism increases vulnerability to low-density lipoprotein cholesterol: two meta-analyses and a meta-regression analysis. *PLoS One* 2011;6:e28834.
42. Nitsch D, Molokhia M, Smeeth L, DeStavola BL, Whittaker JC, Leon DA. Limits to causal inference based on Mendelian randomization: a comparison with randomized controlled trials. *Am J Epidemiol* 2006;163:397–403.
43. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:5572–80.

Поступила: 31.01.2013

Принята в печать: 11.02.2013