

С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,
Е.А. ТРОИЦКАЯ,
Ж.Д. КОБАЛАВА
РУДН, Москва

Первичная и вторичная профилактика атеросклероза: определение эффективной стратегии

2009 год был годом широкого обсуждения и публикаций новых результатов исследования JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), которое, по мнению экспертов, может изменить подходы к первичной сердечно-сосудистой профилактике и послужить основанием для внесения изменений в действующие рекомендации по профилактике и лечению атеросклероза (1, 2).

С целью ответа на вопрос, приведет ли снижение высокочувствительного

С-реактивного белка (вЧСРБ) к лучшим клиническим исходам у пациентов, уже достигших низких значений холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на терапии статином, выполнен подгрупповой анализ результатов исследования JUPITER (3). У 15548 участников исследования JUPITER (87% всей когорты) оценивался эффект розувастатина 20 мг в сравнении с плацебо на частоту нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации, сердечно-сосудистой смерти в зависимости от достигнутого уровня ЛПНП ($\geq 1,8$ ммоль/л или $< 1,8$ ммоль/л) и вЧСРБ (≥ 2 мг/л или < 2 мг/л). Медиана наблюдения составила 1,9 года, максимально – 5 лет.

В сравнении с группой плацебо в подгруппе пациентов, получавших розувастатин и достигших уровня ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л, наблюдалось снижение частоты основных со-

судистых событий на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,34-0,60, $p < 0,0001$), у достигших уровня вЧСРБ < 2 мг/л – снижение на 62% (ОР 0,38, 95% ДИ 0,26-0,56, $p < 0,0001$). Снижение частоты первичной конечной точки в группе статина у лиц, достигших одной цели терапии или не достигших ни одной, составило 33% (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52-0,87). В группе розувастатина у лиц, достигших двойной цели терапии (снижения ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и вЧСРБ < 2 мг/л), частота сосудистых событий снизилась значительно больше ($p = 0,033$) – на 65% (ОР 0,35, 95% ДИ 0,23-0,54).

Еще большее снижение риска основных сосудистых событий (на 79%) наблюдалось у лиц, достигших уровня ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л и вЧСРБ < 1 мг/л (ОР 0,21, 95% ДИ 0,09-0,52). Достигнутые значения вЧСРБ были предикторами прогноза, независимо от используемых «отрезных точек» уровня липидов, в том числе отношения аполипопротеида В к аполипопротеиду А. Корреляция между достигнутыми значениями ЛПНП и вЧСРБ у индивидуальных участников оказалась слабой ($r < 0,15$).

Авторы выполненного анализа считают, что достижение двойной цели терапии (снижение как ЛПНП, так и вЧСРБ) может рассматриваться как индикатор успеха терапии розувастатином при первичной профилактике сердечно-сосудистых событий.

На научных сессиях американской ассоциации сердца (AHA Scientific Sessions, 2009) доложены дополнительные результаты анализа иссле-

дования JUPITER, подтверждающие безопасность достижения очень низкого уровня ЛПНП (< 50 мг/дл) (4). Независимыми предикторами достижения очень низкого уровня ЛПНП были более старший возраст, исходно более низкий уровень ЛПНП, больший индекс массы тела, приверженность к лекарственной терапии ($p < 0,0001$ для каждого из факторов). Несмотря на то что частота миалгии была выше в группе лечения розувастатином в сравнении с группой плацебо ($p = 0,015$), не выявлено различий между группами в частоте возникновения миопатии, мышечной слабости, нарушений настроения, периферической нейропатии или рака. В группе лечения розувастатином достижение очень низкого уровня ЛПНП ($n = 4154$) не сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений. Кроме того, риск основных сердечно-сосудистых событий был ниже у пациентов с уровнем ЛПНП < 50 мг/дл в сравнении с пациентами, не достигшими очень низкого уровня ЛПНП (ОР 0,49, 95% ДИ 0,34-0,72; $p = 0,0003$).

На Конгрессе Европейского общества кардиологов был доложен дополнительный анализ результатов исследования JUPITER, выполненный в подгруппах в зависимости от возраста (5). Лица 70 лет и старше составили 32% популяции исследования JUPITER, и на них пришлось 49% событий. Дополнительный анализ подтвердил результаты исследования в общей популяции: терапия розувастатином 20 мг в сравнении с плацебо у лиц ≥ 70 лет с уровнем ЛПНП < 130 мг/дл

и вЧСРБ > 2 мг/л сопровождалась снижением риска первичной конечной точки на 39% (ОР 0,61, 95% ДИ 0,46-0,82), инсульта на 45% (ОР 0,55, 95% ДИ 0,33-0,93).

У лиц ≥ 70 лет снижение относительного риска первичной конечной точки было менее выраженным в сравнении с более молодыми пациентами, однако наблюдалось большее снижение абсолютного риска. Количество пациентов ≥ 70 лет, которых необходимо лечить розувастатином 20 мг в течение 5 лет для предотвращения 1 события первичной конечной точки, составляет 19 против 29 человек < 70 лет. Важнейшим результатом выполненного анализа является демонстрация хорошей переносимости и высокой безопасности розувастатина у пациентов старше 70 лет и старше (различий в частоте нежелательных явлений в подгруппах в зависимости от возраста не выявлено).

Результаты дополнительного анализа исследования JUPITER, представленные на научных сессиях Американской ассоциации сердца, свидетельствуют о сопоставимости эффектов розувастатина в подгруппах женщин ($n = 6801$) и мужчин ($n = 11001$) в отношении снижения частоты первичной конечной точки и ее компонентов (6). Так, терапия розувастатином 20 мг/сут. в сравнении с плацебо в группе практически здоровых женщин ≥ 60 лет с повышенным уровнем вЧСРБ (≥ 2 мг/л) и низким уровнем ЛПНП (< 130 мг/дл) сопровождалась снижением частоты основных сердечно-сосудистых событий на 46% (ОР 0,54, 95% ДИ 0,37-0,80; $p = 0,002$), у мужчин ≥ 50 лет – на 42% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,11-0,51; $p < 0,001$). При этом частота операций реваскуляризации уменьшилась на 76% (ОР 0,24, 95% ДИ 0,11-0,51; $p < 0,001$). Однако новые случаи диабета на фоне терапии розувастатином в сравнении с плацебо чаще встречались у женщин (1,59 и 1,05%, $p = 0,008$), чем у мужчин (1,48 и 1,32%, $p = 0,29$).

Выполнен анализ эффектов розувастатина 20 мг в сравнении с плацебо в отношении частоты первой тромбоземболии легочной артерии или тромбоза глубоких вен (7).

За период наблюдения венозные тромбоземболии зарегистрированы у 94 человек (у 34 – в группе розувастатина и у 60 – в группе плацебо). Снижение частоты венозных тромбоземболий в группе розувастатина в сравнении с группой плацебо составило 43% (ОР 0,57; 95% ДИ 0,37-0,86, $p = 0,007$). При этом наблюдалась тенденция к снижению частоты неспровоцированных венозных тромбоземболий (при отсутствии злокачественного новообразования, травмы, госпитализации или хирургического вмешательства) (ОР 0,61, 95% ДИ 0,35-1,09, $p = 0,09$) и достоверное снижение частоты спровоцированных венозных тромбоземболий (у пациентов с известным раком, во время или вскоре после травмы, госпитализации или хирургического вмешательства) (ОР 0,52, 95% ДИ 0,28-0,96, $p = 0,03$). Не выявлено различий между группами в частоте тромбоземболий легочной артерии (ОР 0,77, 95% ДИ 0,41-1,45, $p = 0,42$), в то время как терапия розувастатином в сравнении с плацебо приводила к снижению частоты тромбоза глубоких вен на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,25-0,79, $p = 0,004$). Группы не различались по частоте кровотечений.

Таким образом, запланированный анализ в исследовании JUPITER продемонстрировал эффективность розувастатина в отношении снижения частоты симптомных венозных тромбоземболий у относительно здоровых мужчин и женщин.

Вместе с тем, авторы публикации указывают на некоторые ограничения выполненного анализа. Популяция включала только относительно здоровых лиц, а длительность наблюдения была недостаточно большой. Не определены точные механизмы эффектов статинов в отношении снижения риска тромбоземболических осложнений, а также не установлена взаимосвязь доза/эффект. Оценивалась частота только симптомных венозных тромбоземболий.

Авторы подчеркивают, что для подтверждения полученных в исследовании JUPITER данных и получения ответа на открытые вопросы целесообразно проведение рандомизированных клинических

исследований (РКИ) по изучению эффективности статинов для профилактики тромбоземболических осложнений, в том числе у пациентов высокого риска.

В 2009 г. Ridker P.M. представил подробный анализ результатов исследования JUPITER в отношении частоты инсультов (8). Терапия розувастатином в сравнении с плацебо сопровождалась снижением частоты любого инсульта на 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,34-0,79, $p = 0,002$), что превышает пользу, наблюдаемую в других исследованиях статинов. Снижение частоты нефатальных инсультов также составило 48% (ОР 0,52, 95% ДИ 0,33-0,80, $p = 0,003$). Риск ишемических инсультов в группе розувастатина в сравнении с плацебо снизился на 51% (ОР 0,49, 95% ДИ 0,30-0,81, $p = 0,004$). Терапия розувастатином не сопровождалась увеличением частоты геморрагических инсультов (ОР 0,67, 95% ДИ 0,24-1,88, $p = 0,44$), хотя частота событий была низкой (6 – в группе розувастатина, 9 – в группе плацебо). Не выявлено различий в эффектах розувастатина при анализе по подгруппам (в зависимости от пола, возраста, курения, уровня риска).

Результаты исследования AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events), доложенного и опубликованного в 2009 г., свидетельствуют об отсутствии пользы розувастатина при назначении больным, получающим гемодиализ (9). Статины снижают частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Однако эффективность статинов у пациентов на гемодиализе не установлена.

Ранее опубликованное исследование 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) не продемонстрировало эффективности назначения пациентам с СД типа 2 на гемодиализе аторвастатина 20 мг в сравнении с плацебо в отношении частоты комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, несмотря на снижение ЛПНП (10).

В международном многоцентровом рандомизированном двойном



слепом плацебо-контролируемом проспективном исследовании AURORA оценивалась эффективность розувастатина 10 мг против плацебо у 2776 пациентов, получавших регулярный гемодиализ или гемофильтрацию не менее 3 месяцев, в возрасте от 50 до 80 лет. Не включали пациентов, получавших терапию статином в предшествующие 6 месяцев, с планируемой трансплантацией почек в течение 1 года, серьезными заболеваниями с предполагаемой продолжительностью жизни менее 1 года. Средняя длительность наблюдения – 3,2 года (максимум 5,6 лет). Комбинированную первичную конечную точку составили время до первого основного сердечно-сосудистого события (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт). Вторичные конечные точки включали смерть от любой причины, отдельные сердечные и сосудистые события.

Через 3 месяца лечения уровень ЛПНП снизился в группе статина с исходного 100 ± 35 мг/дл на 42 ± 30 мг/дл или на 42,9%; в группе плацебо с исходного 99 ± 34 мг/дл на $1,9 \pm 23$ мг/дл или на 1,9% (между группами $p < 0,001$). Первичная конечная точка зарегистрирована у 396 пациентов в группе розувастатина и 408 пациентов в группе плацебо (ОР 0,96, 95% ДИ 0,84-1,11, $p = 0,59$). Розувастатин не повлиял на частоту компонентов первичной конечной точки, так же как и на общую смертность (ОР 0,96, 95% ДИ 0,86-1,07, $p = 0,51$).

Не выявлено пользы статина в какой-либо подгруппе пациентов, включая пациентов с СД, установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, АГ, высоким исходным уровнем ЛПНП или вЧСРБ. Общая продолжительность гемодиализа также не оказывала влияния на эффективность терапии статином. Не установлено связи между первичной конечной точкой и исходным уровнем ЛПНП (ОР 1,00, 95% ДИ 0,82-1,29, $p = 0,83$) или его уровнем через 3 месяца исследования (ОР 0,95, 95% ДИ 0,83-1,09, $p = 0,48$). Частота нежелательных и серьезных нежелательных явлений между группами не различалась.

Таким образом, в исследовании

AURORA начало терапии розувастатином у больных, получающих регулярный гемодиализ, сопровождалось снижением ЛПНП и отсутствием влияния на частоту основных сердечно-сосудистых событий, включая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и инсульт. При интерпретации полученных результатов авторы указывают на исключение из исследования пациентов, ранее получавших статины. Это, возможно, привело к исключению пациентов с перенесенными сердечно-сосудистыми событиями, реваскуляризацией или тех, у которых терапия статином была начата на более ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП). Также не включались пациенты младше 50 лет, с наибольшей вероятностью трансплантации почки. Таким образом, не включались пациенты, у которых ожидается наибольшая польза от терапии статином.

В редакционной статье, предваряющей публикацию результатов, подчеркивалась высокая частота прекращения терапии (около 50%), связанной с трансплантацией почки, достижением первичной конечной точки, что также могло повлиять на результаты (11). Однако одними из основных объяснений результатов могут служить различия в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных, получающих гемодиализ, и в общей популяции. У пациентов, получающих гемодиализ, только около 25% сердечно-сосудистых смертей связано с ИМ, в то время как остальные, как правило, обусловлены факторами, на которые терапия статинами не оказывает влияния – внезапная смерть, аритмии, сердечная недостаточность (11). Возможно, результаты продолжающегося исследования SHARP (Study of Heart and Renal Protection), оценивающего эффективность комбинации симвастатина и эзетимиба у больных с различными стадиями ХБП, прояснят роль липидснижающей терапии в данной популяции пациентов.

Доложены на сессии Американской коллегии кардиологов и опубликованы в журнале Lancet результаты двойного слепого ран-

доминированного исследования II фазы (TIPS – Indian Polycap Study), в котором изучались эффекты полипилюли (гидрохлоротиазид 12,5 мг, ателолол 50 мг, рамиприл 5 мг, симвастатин 20 мг, аспирин 100 мг) на уровень АД, липиды, ЧСС и экскрецию 11-дегидротромбоксана В2 с мочой, ее переносимость и безопасность (12).

В 50 центрах в Индии 2053 человека без сердечно-сосудистых заболеваний, но с 1 фактором риска ($54,0 \pm 7,9$ лет, женщины 43,9%, ИМТ $26,3 \pm 4,5$ кг/м², СД 33,9%, курение 13,4%, АД $134,4 \pm 12,3/85,0 \pm 8,1$ мм рт. ст., ЛПНП $3,0 \pm 0,8$ ммоль/л) были рандомизированы для приема полипилюли ($n = 412$) или в одну из 8 групп (по 200 человек каждая) моно- или комбинированной терапии. Длительность лечения составила 12 недель. Анализ выполнен «по намерению лечить».

В сравнении с группами, не получавшими антигипертензивных препаратов, полипилюля снижала систолическое АД на 7,4 мм рт. ст. (95% ДИ 6,1-8,1) и диастолическое АД на 5,6 мм рт. ст. (95% ДИ 4,7-6,4), что сопоставимо со снижением АД, достигнутым в группах с тремя антигипертензивными препаратами (с аспирином или без него). Снижение АД было более выраженным при увеличении количества антигипертензивных препаратов: 2,2/1,3 мм рт. ст. при монотерапии, 4,7/3,6 мм рт. ст. при приеме двух препаратов, 6,3/4,5 мм рт. ст. – трех. Снижение ЛПНП при приеме полипилюли (на 0,70 ммоль/л, 95% ДИ 0,62-0,78) было меньшим, чем при монотерапии статином (0,83 ммоль/л, 95% ДИ 0,72-0,93; $p = 0,04$); но при этом превосходило снижение ЛПНП в группах, не получавших статин ($p < 0,0001$). Снижение ЧСС в группе полипилюли и в группах с приемом ателолола оказалось сопоставимым (7,0 уд./мин., $p < 0,0001$ в сравнении с группами без ателолола). Снижение экскреции 11-дегидротромбоксана В2 с мочой сопоставимо при приеме полипилюли (283,1 нг/ммоль креатинина, 95% ДИ 229,1-337,0), трех антигипертензивных препаратов с аспирином (350,0 нг/ммоль креатинина, 294,6-404,0) и аспирина в моноте-

рапии (348,8 нг/ммоль креатинина, 277,6-419,9). Переносимость полипилюли не отличалась от переносимости других видов лечения, не наблюдалось увеличения количества нежелательных явлений по мере увеличения компонентов терапии. Авторы исследования заключают, что полипилюля может использоваться для снижения сердечно-сосудистого риска в первичной профилактике.

До последнего времени значение статинов в первичной профилактике было неопределенным, особенно при их использовании у пожилых пациентов, женщин, больных с СД. В 2009 г. опубликован метаанализ РКИ, в которых статины сравнивались с плацебо, другой активной терапией или стандартным лечением у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющих сердечно-сосудистые факторы риска (13). Первичной конечной точкой метаанализа служила смертность от любой причины. Вторичными конечными точками были комбинация основных коронарных событий (смерть от коронарной болезни сердца или нефатальный инфаркт миокарда) и комбинация основных цереброваскулярных событий (фатальный и нефатальный инсульт).

В метаанализ включено 10 РКИ (70388 человек, средний возраст 63 года, 34% женщин, 23% с СД, средняя длительность наблюдения 4,1 года, исходный уровень ЛПНП 3,63 ммоль/л). Отличительной чертой данного метаанализа является включение недавно завершившихся РКИ: японского исследования MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese), в котором 68% участников – женщины (5356/7832), исследования ASPEN (Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) с большой группой больных с СД (n = 1905) и исследования JUPITER (n = 17802).

Терапия статином (в 4 РКИ использовался правастатин, в 3 РКИ – аторвастатин, по 1 РКИ – ловастатин, симвастатин и розувастатин) сопровождалась снижением общего холестерина на 17,1%, ЛПНП – на 25,6%, триглицеридов – на 9,3%, увеличе-

нием холестерина липопротеидов высокой плотности – на 3,3%. За время наблюдения в группе статинов умерло 5,1% (1725/33683) пациентов, в контрольной группе – 5,7% (1925/33793), т.е. терапия статином достоверно снижала общую смертность на 12% (отношение шансов 0,88, 95% ДИ 0,81-0,96). Снижение риска основных коронарных событий составило 30% (ОШ 0,70, 95% ДИ 0,61-0,81), основных цереброваскулярных событий – 19% (ОШ 0,81, 95% ДИ 0,71-0,93). Терапия статином не сопровождалась увеличением риска рака. Исходы не различались при анализе по подгруппам в зависимости от возраста (≤ 65 и > 65 лет), пола, наличия СД.

Таким образом, данный метаанализ продемонстрировал эффективность статинов при первичной сердечно-сосудистой профилактике, сопоставимую с пользой статинов при вторичной профилактике, в отношении снижения относительного риска общей смертности, основных коронарных и цереброваскулярных событий.

Подтверждены результаты исследования JUPITER, показавшего улучшение выживаемости у пациентов различного риска, принимавших розувастатин, при отсутствии различий эффективности терапии статином в отдельных клинических группах, выделенных в зависимости от пола, возраста, наличия СД. Авторы метаанализа заключают, что, учитывая долгосрочную эффективность, не следует лишать статинов лиц с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Вместе с тем определение подгрупп пациентов, в которых долгосрочная польза статинов при первичной профилактике будет наибольшей, – задача будущих исследований.

Результаты опубликованного в мае 2009 г. метаанализа не поддерживают рекомендации по рутинному использованию аспирина у лиц без установленных атеросклеротических заболеваний, но с высоким риском их развития (14). Убедительно доказана эффективность аспирина во вторичной сердечно-сосудистой профилактике при значительном преобладании пользы аспирина над

риском больших кровотечений, в то время как данные об отношении польза/риск при использовании аспирина в первичной профилактике противоречивы. Отсутствие учета индивидуальных данных пациентов и, соответственно, возможности анализа пользы/риска в отдельных подгруппах ограничивало предыдущие метаанализы.

В метаанализ, выполненный Сотрудничеством исследователей антитромботической терапии (ATC – Antithrombotic Trialists' Collaboration), включено 6 исследований по первичной профилактике (95000 человек с низким сердечно-сосудистым риском, 660000 пациенто-лет, 3554 основных сосудистых события) и 16 исследований по вторичной профилактике (17000 пациентов с высоким риском, 43000 пациенто-лет, 3306 основных сосудистых событий), в которых сравнивалась длительная терапия аспирином с контролем. Оценивалась частота основных сосудистых событий (ИМ, инсульт, сосудистая смерть) и больших кровотечений.

Эффективность аспирина в исследованиях по первичной профилактике оказалась низкой. Использование аспирина сопровождалось снижением абсолютного риска основных сосудистых событий на 0,07% в год и относительного риска – на 12% (частота основных сосудистых событий в год составила 0,51% против 0,57% в группе аспирина и контроля соответственно, ОР 0,88, 95% ДИ 0,82-0,94, $p = 0,0001$), что было достигнуто в основном за счет снижения частоты нефатального ИМ на 23% (0,18% против 0,23% в год; $p < 0,0001$). Аспирин не оказал значимого влияния на частоту всех инсультов (0,20% против 0,21% в год, $p = 0,4$), геморрагических инсультов (0,04% против 0,03% в год, $p = 0,05$), других инсультов (0,16% против 0,18% в год, $p = 0,08$). Группы аспирина и контроля не различались по частоте сосудистой смертности (0,19% против 0,19% в год, $p = 0,7$). Не наблюдалось гетерогенности результатов при анализе по подгруппам в зависимости от пола, возраста, курения, наличия АГ или СД, риска развития коронарной болезни сердца. ➡

Использование аспирина сопровождалось увеличением частоты больших желудочно-кишечных и внечерепных кровотечений на 54% (0,10% против 0,07% в год, ОР 1,54, 95% ДИ 1,30-1,82, $p < 0,0001$). Важным выводом данного метаанализа является то, что факторами риска больших внечерепных кровотечений являются установленные факторы риска ИБС: возраст (ОР в группе аспирина в сравнении с группой контроля 2,15, 95% ДИ 1,93-2,39 на каждые 10 лет), мужской пол (ОР 1,99, 95% ДИ 1,45-2,73), СД (ОР 1,55, 95% ДИ 1,13-2,14), курение (ОР 1,56, 95% ДИ 1,25-1,94), среднее АД (ОР 1,32, 95% ДИ 1,09-1,58 на каждые 20 мм рт. ст.), ИМТ (ОР 1,24, 95% ДИ 1,13-1,35 на каждые 5 кг/м²).

Анализ результатов исследований по вторичной профилактике убедительно демонстрирует преобладание пользы аспирина в отношении улучшения исходов над риском больших кровотечений. Использование аспирина приводило к большому снижению абсолютного риска основных сосудистых событий (6,7% против 8,2% в год, $p < 0,0001$), любых инсультов (2,08% против 2,54% в год, $p = 0,002$), коронарных событий (4,3% против 5,3% в год, $p < 0,0001$) с незначимым увеличением частоты геморрагических инсультов.

Таким образом, в отличие от использования аспирина при вторичной профилактике, невыгодное отношение эффективности аспирина/риск больших кровотечений у лиц без установленных атеросклеротических заболеваний не позволяет рекомендовать его рутинный прием при первичной профилактике. Авторы метаанализа подчеркивают необходимость индивидуального подхода и оценки отношения польза/риск при определении необходимости назначения аспирина для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Последнее десятилетие характеризуется проведением государственной политики борьбы с курением во многих странах. Пассивное курение ассоциируется с увеличением риска ИМ на 30%. Результаты систематического обзора и метаанализа 10 исследований, результаты которых были опубликованы

в период с 1 января 2004 г. по 30 апреля 2009 г., свидетельствуют о значимой связи введения запрета на курение в общественных местах со снижением частоты госпитализаций по поводу ИМ (15). После введения запрета на курение в общественных местах риск госпитализаций по поводу ИМ снизился на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,75-0,92), с наибольшим эффектом у лиц более молодого возраста и некурящих. ОР снижался на 26% с каждым последующим годом действия запрета на курение.

В 2009 г. доложены и опубликованы результаты исследования эффективности нагрузочной дозы статины у пациентов перед чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (ЧТКА) (16). В предыдущих исследованиях ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) была продемонстрирована эффективность в отношении улучшения исходов нагрузочной дозы аторвастатина перед ЧТКА у пациентов со стабильной стенокардией и ОКС, ранее не получавших терапию статинами. Однако эффективность нагрузочной дозы статины перед ЧТКА у пациентов, уже получающих терапию статинами, не установлена.

В исследование ARMYDA RECAPTURE включены 383 пациента (возраст 66 ± 10 лет, 305 мужчин) со стабильной стенокардией (53%) или ОКС БПСТ (47%) и предшествующей терапией статинами (55% аторвастатин), направленных на ЧТКА. Пациенты были рандомизированы для получения нагрузочной дозы аторвастатина (80 мг за 12 ч и 40 мг за 2 ч до ЧТКА ($n = 192$) или плацебо ($n = 191$)). Впоследствии все пациенты получали аторвастатин (40 мг/сут.). Комбинированную первичную конечную точку составили основные кардиальные события (кардиальная смерть, ИМ, незапланированная реваскуляризация) в течение 30 дней.

Частота первичной конечной точки составила 3,7% у пациентов, получивших нагрузочную дозу аторвастатина, и 9,4% – в группе плацебо ($p = 0,037$). Эти различия были обусловлены в основном снижением частоты периопераци-

онного ИМ. В группе нагрузочной дозы аторвастатина в сравнении с плацебо выявлена меньшая частота постоперационного повышения КФК (13% против 24%, $p = 0,017$) и тропонина I (37% против 49%, $p = 0,021$). По результатам многофакторного анализа использование нагрузочной дозы аторвастатина является предиктором снижения 30-дневного риска основных кардиальных событий (ОР 0,50, 95% ДИ 0,20-0,80, $p = 0,039$), в основном у пациентов с ОКС (снижение ОР на 82%, $p = 0,027$).

Таким образом, в исследовании ARMYDA-RECAPTURE продемонстрировано, что назначение высокой дозы статины пациентам со стабильной стенокардией или ОКС перед ЧТКА достоверно снижает 30-дневную частоту основных сердечно-сосудистых событий даже при предшествующей терапии статинами. Авторы исследования заключают, что рутинное назначение нагрузочной дозы аторвастатина в высокой дозе перед ЧТКА может быть рекомендовано вне зависимости от предшествующей терапии статинами.

В 2009 г. доложены и опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого исследования с параллельными группами и маскированной оценкой конечных точек (дизайн PROBE) ARBITER 6-HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies) (17). В данном исследовании сравнивались эффекты двух стратегий лечения – дальнейшего снижения ЛПНП или повышения ЛПВП – у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, получающих терапию статином, в отношении толщины комплекса интимамедия (ТИМ) общих сонных артерий. В исследование включены пациенты ($n = 363$) с коронарной болезнью сердца или атеросклеротическим поражением периферических артерий или эквивалентными им по риску состояниями (сахарным диабетом, риском по Фрамингемской шкале $\geq 20\%$, индексом кальцификации коронарных артерий > 200 для женщин и > 400 для мужчин), получавшие монотерапию статинами с уровнем ЛПНП

< 2,6 ммоль/л и ЛПВП < 1,3 ммоль/л у мужчин/ < 1,4 ммоль/л у женщин. Пациенты были рандомизированы для лечения эзетимибом 10 мг/сут. или ниацином медленного высвобождения (целевая доза 200 мг/сут.) в дополнение к статину.

Первичную конечную точку представляла межгрупповая разница в изменении ТИМ общих сонных артерий через 14 месяцев терапии. Исследование было прекращено досрочно в связи с полученными достоверными различиями между группами лечения, в окончательный анализ включены данные 208 пациентов.

За 14 месяцев исследования ЛПНП снизился на $0,5 \pm 0,5$ ммоль/л (19,2%) в группе эзетимиба и на $0,3 \pm 0,6$ ммоль/л в группе ниацина ($p = 0,01$). Напротив, ЛПВП увеличился на $0,2 \pm 0,2$ ммоль/л (18,4%) в группе ниацина и снизился на $0,1 \pm 0,1$ ммоль/л в группе эзетимиба ($p < 0,001$). Уровень триглицеридов достоверно снизился в обеих группах. Ниацин оказался эффективнее эзетимиба ($p = 0,003$) в отношении изменения как средней ($p = 0,001$), так и максимальной ($p \leq 0,001$) ТИМ общих сонных артерий через 8 и 14 месяцев терапии.

В отличие от терапии эзетимибом применение ниацина сопровождалось прогрессирующим уменьшением средней ТИМ в сроки от 8 до 14 месяцев ($p = 0,02$). Незапланиро-

ванный (post hoc) анализ выявил в группе эзетимиба неожиданную отрицательную связь между ЛПНП и ТИМ ($r = -0,31$; $p < 0,001$), т.е. у больных с более выраженным снижением ЛПНП отмечалось увеличение ТИМ общих сонных артерий. Основные сердечно-сосудистые события, хотя и были нечастыми, реже отмечались при терапии ниацином: 2 случая из 160 больных против 9 из 165 больных в группе эзетимиба (1% против 5% соответственно; $p = 0,04$).

Таким образом, комбинированная терапия статином и ниацином замедленного высвобождения оказалась эффективнее комбинации статина и эзетимиба в отношении суррогатного маркера атеросклероза. Полученные данные относятся только к эзетимибу, и их не следует переносить на все препараты, уменьшающие ЛПНП.

Авторы предполагают, что полученные результаты связаны с механизмом действия эзетимиба. После системного всасывания эзетимиб подвергается энтерогепатической циркуляции, связываясь при этом с глюкуроновой кислотой. При этом он ингибирует белки, отвечающие за транспорт холестерина. Кроме того, эзетимиб ингибирует фермент холестерин-ацилтрансферазу, что может приводить к прогрессированию атеросклероза. Также эзети-

миб блокирует рецепторы к ЛПВП, что в конечном итоге нарушает ЛПВП-ассоциированный транспорт холестерина (17).

Результаты исследования ARBITER 6-HALTS не следует переоценивать, так как оно включало небольшое количество больных, было прекращено досрочно, имело небольшую продолжительность и оценивало частоту суррогатной конечной точки (18, 19). Данные по негативным эффектам эзетимиба на ТИМ были получены при вторичном (post hoc) анализе, в связи с чем их интерпретация должна проводиться с осторожностью. Клиническая эффективность эзетимиба остается недоказанной.

Результаты проводящихся в настоящее время исследований комбинированной липидснижающей терапии с оценкой жестких конечных точек – IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), SHARP (Study of Heart and Renal Protection), AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes), HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) – позволяют дать ответ на вопрос об эффективности и возможных преимуществах изучаемых классов препаратов и стратегий лечения. 

Литература

- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F. et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2195-207.
- Hlatky M.A. Expanding the orbit of primary prevention – moving beyond JUPITER // *N Engl J Med*. 2008; 359: 2280-2.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A.H. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // *Lancet*. 2009; 373: 1175-82.
- Hsia J., Monyak J., Miller E., Cressman M. Safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein cholesterol levels with rosuvastatin in the JUPITER trial; *Circulation*. 2009; 120: S499-S500.
- Glynn R.J., Ridker P.M. on behalf of the JUPITER Trial Study Group. Randomized evidence on rosuvastatin for primary prevention in individuals 70 years of age or older: the JUPITER trial. *European Society of Cardiology 2009 Congress*; August 31, 2009; Barcelona, Spain. <http://www.theheart.org/article/1000965.do>.
- Mora S., Glynn R.J., Ridker P.M. Rosuvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated hsCRP and low LDL: sex-specific outcomes from the JUPITER trial *Circulation*. 2009; 120: S500-S501.
- Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F. et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1851-61.
- Ridker P.M., Glynn R.J. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: the JUPITER trial. *International Stroke Conference 2009*; February 19, 2009; San Diego, CA. Abstract 140. <http://www.theheart.org/article/943345.do>.
- Fellström B.C., Jardine A.G., Schmieder RE et al. for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1395-407.
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis // *N Engl J Med*. 2005; 353: 238-48.
- Strippoli G.F., Craig J.C. Sunset for Statins after AURORA? // *N Engl J Med*. 2009; 360: 1455-57.
- Yusuf S., Pais P., Afzal R. et al. Effects of a poly pill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial // *Lancet*. 2009; 373: 1341-51.
- Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 338: b2376.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet*. 2009; 373: 1849-60.
- Meyers D.G., Neuberger J.S., He J. Cardiovascular effects of bans of smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(14): 1249-55.
- Di Sciascio G., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 558-65.
- Taylor A.J., Villines T.C., Stanek E.J. et al. Extended-release Niacin or Ezetimibe and carotid intima-media thickness // *N Engl J Med*. 2009; 361: 2113-2122.
- Blumental R.S., Michos E.D. The HALTS trials – halting atherosclerosis or halted too early? *N Engl J Med*. 2009; 361: 2178-2180.
- Kastelein J.J., Bots M.L. Statin therapy with ezetimibe or niacin in high risk patients // *N Engl J Med*. 2009; 361: 2180-2183.