Новая веха в использовании статинов для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений

(По результатам Heart Protection Study – HPS)

Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Сахарный диабет (СД) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. Особенностью СД является высокая частота сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к фатальным последствиям у 70% пациентов. Одним из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является атерогенная дислипопротеинемия, выявляемая у 50-70% больных СД.

Большой прогресс в профилактике и лечении ИБС связан с медикаментозной коррекцией дислипопротеинемий статинами.

Статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим-А редуктазы, ключевого фермента внутриклеточного синтеза холестерина. Блокада фермента приводит к снижению образования холестерина в печени, к увеличению количества рецепторов к ХС ЛПНП на гепатоцитах, повышенному захвату и извлечению ими из кровотока самого атерогенного класса липидов – ХС ЛПНП. Действие статинов сопровождается значительным снижением уровня ХС ЛПНП и общего ХС в крови. Статины, открытые в 70-х годах XX столетия, относятся к наиболее эффективным и безопасными средствам коррекции липидных нарушений.

До настоящего времени исследования по коррекции дислипопротеинемий статинами включали небольшое количество больных и проводились в рамках вторичной профилактики ИБС у больных с установленной ИБС. К таким исследованиям относятся 4S, CARE,LIPID, в которых приняло участие 4444, 4159, 9014 больных, в том числе больных СД 201, 603 и 777 соответственно. Результаты этих рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, соответствующих всем требованиям доказательной медицины, позволили сделать вывод о бесспорной необходимости лечения статинами больных СД, имеющих ИБС. Однако оставался ряд нерешенных вопросов: о целесообразности лечения статинами больных СД без документированной ИБС с целью первичной профилактики; о целевом уровне снижения липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП); о нежелательном чрезмерном снижении уровня ХС ЛПНП из-за отсутствия дополнительной пользы и возможных побочных явлений, в том числе роста онкологических заболеваний; о безопасности и целесообразности применения статинов у лиц с поражением мозговых и периферических артерий при нормальном уровне ХС ЛПНП у пожилых, женщин.

Помимо этого, отсутствовала доказательная база целесообразности применения антиоксидантных витаминов (на практике широко использующихся) для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Подтверждением важнейшей роли, особого места статинов в профилактике развития и прогрессирования ИБС и сосудистых осложнений, а также ответом на ряд вопросов стали результаты крупнейшего к настоящему времени проспективного исследования по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Heart Protection Study), опубликованные в 2002 г. в журнале Lancet.

Целью исследования стала оценка влияния симвастатина (40 мг) и антиоксидантов (600 мг витамина Е, 250 мг витамина С, 20 мг β-каротина), принимаемых ежедневно, на общую смертность, смертность от ИБС, смертность от других причин у пациентов с документированной ИБС или без ИБС, но имеющих высокий риск ее развития.

Дизайн исследования: 20536 пациентов с ИБС или высоким риском; рандомизированное плацебоконтролируемое; 2×2 факториальный дизайн симвастатин 40 мг + антиоксиданты, симвастатин 40 мг + плацебо вместо антиоксидантов, антиоксиданты + плацебо вместо симвастатина, двойное плацебо.

Исследование проводилось в 69 клиниках Великобритании в течение 5,5 лет. Первая рандомизация – июль 1994 г., финальный визит – в октябре 2001 г.

Препарат симвастатин 40 мг представлен спонсором исследования Merck Sharp & Dohme и имеет торговое название Зокор.

Критерии включения в исследование: возраст 40-80 лет; уровень общего холестерина >3,5 ммоль/л (>135 мг/дл); документированная ИБС:

- инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения,
- шунтирование коронарных артерий или ангиопластика.

Высокий риск развития ИБС: окклюзивные заболевания некоронарных артерий, сахарный диабет, артериальная гипертония, корригируемая медикаментозно.

Критерии исключения (основные): наличие хрони-

ческих заболеваний печени (цирроз, гепатит) или данные о повышении АЛТ в 1,5 раза выше верхней границы нормы; тяжелые заболевания почек или данные о нарушении функции почек, уровень креатинина выше 200 мкмоль/л; дерматомиозит, полимиозит или повышение активности КФК более чем в 3 раза от верхней границы нормы; лечение циклоспорином, фибратами, высокими дозами ниацина; тяжелая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс NYHA); состояния, не позволяющие проводить исследование (деменция, психические расстройства).

Проводился анализ данных по воздействию симвастатина на следующие показатели: общая смертность (от любых причин), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, причины случаев некоронарной смерти, нефатальный инфаркт миокарда, фатальные и нефатальные инсульты, основные сосудистые события, которые включали все инфаркты, все виды инсультов, все процедуры реваскуляризации, все случаи сердечно-сосудистой смерти.

Во всех выделенных группах выделялись подгруппы и в них также проводился статистический анализ. Характеристика больных: в возрасте до 65 лет было 9639 больных; 65-70 лет – 4891; старше 70 лет – 5806 больных; из них женщин – 5082, мужчин – 15454.

Анамнез: инфаркт миокарда – 8510 больных, другие формы ИБС – 4876, без ИБС – 7150, инсульт, операции на сосудах шеи – 3280, заболевания других сосудов – 6748, сахарный диабет – 5963 (1981 – с ИБС и 3982 – без ИБС, но с ее высоким риском), артериальная гипертония – 8457 больных.

Группа больных СД была наиболее представительной за всю историю проведения подобных исследований, что позволило у этой когорты больных получить достоверные данные по первичной и вторичной профилактике ИБС и сердечно-сосудистых осложнений.

У 33% больных уровень ХС ЛПНП при включении в исследование был ниже 3,0 ммоль/л, соответствовал целевому согласно Европейским рекомендациям 1998-1999 гг. для первичной и вторичной профилактики ИБС (табл. 1).

Результаты исследования

Влияние на уровень липидов крови. На протяжении всего исследования в группе больных, получавших симвастатин, уровень ХС ЛПНП был достоверно ниже, чем в группе плацебо. Среднее различие по ХС ЛПНП составило 0,96±0,02 ммоль/л. Динамика уровня общего ХС и ХС ЛПНП не зависела от исходных значений этих показателей.

Таблица 1

Характеристика больных по уровню холестерина

Уровень общего ХС, ммоль/л	Число больных	ХС ЛПНП, ммоль/л	Число больных
<5,0 (норма)	4072	<3 (норма)	6793
≥5,0 < 6,0	7883	≥3,0 < 3,5	5063
≥6,0	8581	≥3,5	8680

Влияние на смертность и сердечно-сосудистые осложнения. Среди получавших симвастатин достоверно снизилась общая смертность; в частоте случаев смерти от несосудистых причин различий с группой плацебо не получено. Значительное снижение смертности у получавших симвастатин произошло от сердечно-сосудистых причин на 17% и коронарной смертности – на 18% (табл. 2).

В группе больных, получавших симвастатин, риск развития **инфаркта миокарда** снизился по сравнению с плацебо на 38%. Выраженное снижение в группе симвастатина **риска любого инсульта** на 25%, при этом риск ишемического инсульта снизился на 30%. Прием симвастатина не оказал негативного влияния на частоту геморрагического инсульта. На фоне приема симвастатина по сравнению с группой плацебо достоверно снизилась потребность в процедурах **коронарной реваскуляризации** (на 30%) и **некоронарных реваскуляризаций** (на 16%).

Общий риск основных сосудистых событий (инфаркт миокарда, смерть от коронарных причин, инсульт, потребность в реваскуляризациях) снизился в группе пациентов, принимавших симвастатин, на 24% (рис. 1). Достоверное уменьшение числа основных сосудистых событий в группе симвастатина произошло независимо от предшествующего анамнеза по ИБС, возраста, пола, приема других препаратов (аспирин, β-блокаторы, ингибиторы АПФ), у курящих и некурящих пациентов.

Уменьшение числа основных сосудистых событий в группе принимавших симвастатин не зависело, что показано впервые, от исходного уровня

Таблица 2

Влияние симвастатина на смертность (за 5,5 лет)

Конечная точка	Симвастатин, % (n=10269)	Плацебо, % (n=10267)	Относительное уменьшение в группе симвастатина по сравнению с плацебо, %
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	7,6	9,1	17
-коронарная	5,7	6,9	18
-другая сосудистая	1,9	2,2	16
Смерть от несердечно-сосудистых причин	5,3	5,6	Различий нет
Смерть от любых причин	12,9	14,7	12

p=0,0003

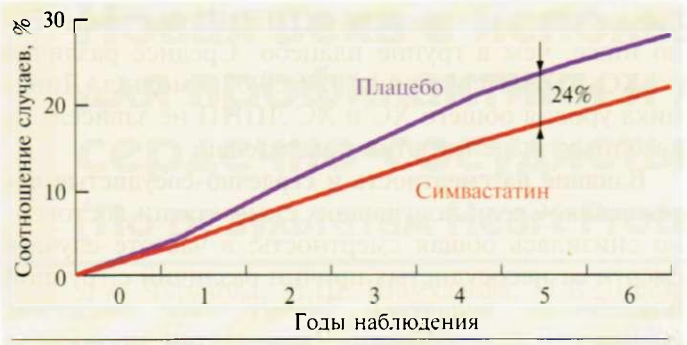


Рис. 1. Влияние симвастатина на частоту развития основных сосудистых событий.

ХС ЛПНП. В группе лиц с исходно нормальным и даже целевым уровнем ХС ЛПНП (табл. 3) отмечался достоверный позитивный эффект. В выделенной подгруппе больных, принимавших симвастатин, с уровнем ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л, принятым как целевой для ИБС и заболеваний с ее эквивалентным риском согласно рекомендациям третьего доклада по лечению взрослых Национальной образовательной программы США по холестерину, уменьшение сосудистых событий было таким же, как и при исходно повышенном уровне.

Таблица 3

Частота основных сосудистых событий в зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП

Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	Симвастатин, % (n=10269)	Плацебо, % (n=10267)
<3,0	17,6	22,2
≥3,0 <3,5	19	25,7
≥3,5	22	27,2

Большой интерес представляет группа больных СД (табл. 4).

В группе больных СД, получавших симвастатин, частота основных сосудистых событий была достоверно ниже, чем в группе плацебо. В подгруппах больных СД с наличием ИБС или без ИБС отмечены аналогичные тенденции. Эффективным был прием симвастатина в группе больных СД без ИБС, где частота основных сосудистых событий снизилась на 28% (p<0,0001) по сравнению с группой плацебо (см. табл. 4). Подтверждена правильность концепции о состояниях-эквивалентах ИБС, к которым, согласно Третьему докладу по лечению взрослых Национальной образовательной программы США по холестерину, отнесен СД.

Таблица 4

Частота основных сосудистых событий у больных СД

Предшествующий анамнез	Симвастатин, % (n=2978)	Плацебо, % (n=2985)	Относительное уменьшение в группе симвастатина по сравнению с плацебо, %
Без ИБС	13,8	18,6	28
С ИБС	33,4	37,8	16
Все больные СД	20,2	25,1	22

Большой интерес представляют данные по группе больных в возрасте от 75 до 80 лет, которым к окончанию лечения было от 80 до 85 лет. В этой группе, состоявшей из 1263 пациентов, частота сердечно-сосудистых осложнений была достоверно ниже у пациентов, получавших симвастатин (23,1%), по сравнению с группой плацебо (32,3%).

Влияние антиоксидантов на смертность и сердечно-сосудистые осложнения. Эти данные представляют интерес в связи с длительной дискуссией о целесообразности их применения для лечения сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и у больных СД. В исследовании смертность от сердечно-сосудистых и несосудистых причин, общая смертность, частота основных сосудистых событий достоверно не отличались в группе больных, принимавших антиоксиданты, от группы, получавшей плацебо.

Мониторинг безопасности симвастатина. Особое внимание обращают результаты, полученные в исследовании столь крупного масштаба, по безопасности длительного применения симвастатина 40 мг. Одними из важнейших показателей, исследуемых в динамике, были ферменты плазмы АСТ и КФК (табл. 5) и случаи развития миопатий (табл. 6).

Клинически значимое повышение АСТ (> 4 раз от верхней границы нормы) отмечалось в течение всего периода лечения постоянно только у 9 (0,09%) из 43 пациентов, принимавших симвастатин, у 4 (0,04%) из 32, принимавших плацебо; различия статистически не значимы. Также не было статистически значимых различий в группах симвастатина и плацебо у больных, прекративших лечение (0,5% и 0,3% соответственно).

Частота миопатий была невысокой и достоверно

Таблица 5

Профиль безопасности

Показатель	Симвастатин, % (n=10269)	Плацебо, % (n=10267)
Повышение АЛТ		
в 2-4 раза	1,35	1,28
>4 раз	0,42	0,31
Повышение КФК		
в 4-10 раз	0,19	0,13
>10 раз	0,11	0,06

Таблица 6

Миопатии и рабдомиолиз

Миопатия	Симвастатин (n=10269)	Плацебо (n=10267)
Не рабдомиолиз	5 (0,05 %)	1 (0,01 %)
Рабдомиолиз	5 (0,05 %)	3 (0,03 %)

не отличалась в группах. Такое грозное осложнение, как рабдомиолиз, развилось у 5 больных из группы симвастатина и у 3 из группы плацебо. Ни одного случая фатального рабдомиолиза не было. Риск развития миопатии был около 0,01%.

Проводился мониторинг за частотой развития новообразований. Разные формы рака были диагностированы у 814 (7,9%) больных, получавших симвастатин, и у 803 (7,8%) больных, получавших плацебо (различия недостоверны). В течение всего периода исследования рак кожи был выявлен у 243 (2,4%) больных группы симвастатина и у 202 (2,0%) группы плацебо (различия не были статистически значимыми p=0,06). Рак молочной железы выявлен у 38 больных, получавших симвастатин, и у 51 больной на плацебо (p=0,02).

Таким образом, длительный прием симвастатина не сопровождался ростом числа злокачественных новообразований.

Нейропсихические нарушения оценивались по результатам анализа опросника для оценки когнитивного статуса. Различий в группах больных, получавших симвастатин и плацебо, не получено. Не выявлено различий в подгруппах, разделенных по возрасту, предшествующему анамнезу, в отношении цереброваскулярных заболеваний.

Не установлено достоверного негативного влияния приема симвастатина на частоту респираторных заболеваний, включая хроническую обструктивную болезнь легких, бронхиальную астму (по данным спирометрии и случаям госпитализаций). Не выявлено достоверного влияния симвастатина на все случаи переломов или остеопороза, что соотносится с данными ранее проведенного исследования LIPID с использованием правастатина. Достоверных различий в группах симвастатина и плацебо не было и по уровню АД и массы тела, регистрируемым на финальных визитах.

Результаты исследования HPS столь обширны и многогранны, что их анализ и обсуждение будут продолжаться долгое время. Однако уже сейчас очевидны основные выводы. Симвастатин в дозе 40 мг, принимаемый в течение 5 лет, снижает риск сердечно-сосудистых осложнений на одну треть не только у больных ИБС, но и в группах без ИБС, но имеющих высокий риск ее развития: у больных с цереброваскулярными заболеваниями, заболеваниями периферических артерий, сахарным диабетом; симвастатин уменьшает на одну треть риск развития ишемического инсульта и не влияет на частоту геморрагического инсульта; симвастатин предотвращает сердечно-сосудистые осложнения у 100 из 1000 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, у 80 из 1000 пациентов с другими формами ИБС, у 70 из 1000 пациентов, перенесших ранее инсульт, у 70 из 1000 пациентов с поражением периферических сосудов, у 43 из 1000 пациентов с СД в сочетании с ИБС, у 48 из 1000 пациентов с СД без ИБС.

Симвастатин уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений независимо от пола, сопутствующей терапии (β-блокаторы, аспирин, ингибиторы АПФ), исходного уровня общего ХС и ХС ЛПНП, во всех возрастных группах (40-80 лет). Симвастатин обладает высоким профилем безопасности в отношении влияния на печень и мышцы; риск развития миопатии не превышал 0,01%. Симвастатин не влияет на частоту случаев злокачественных новообразований, респираторных заболеваний, переломов, остеопороза, нарушений когнитивных функций.

Антиоксидантные витамины (600 мг витамина Е, 250 мг витамина С и 20 мг β-каротина), принимаемые в течение 5 лет, не оказывают влияния на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых и других причин, на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных ИБС и лиц высокого риска.

Таким образом, итоги исследования **Heart Protection Study** позволяют думать о более широком использовании статинов у больных ИБС и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у больных СД без признаков ИБС. Применение симвастатина возможно и при нормальном уровне ХС ЛПНП, что показано впервые. Очевидно, что проведенное исследование, основанное на принципах доказательной медицины, заставляет врачебное сообщество пересмотреть ряд устоявшихся стереотипов, открывает новые перспективы в лечении ИБС и сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. American Diabetes Association. //Diabetes Care 2002; 25 (suppl): S74-S77
2. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (NCEP),Adult Treatment Panel III.// JAMA 2001;285:2486-97
3. Heart Protection Study Collaborative Group.//Lancet 2002; 360:23-33
4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. //Lancet 2002; 360:7-22.
5. Sandercock P. // Lancet 2001;357:1548-49
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. // Lancet 1994; 344: 1383-1389.
7. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) // Engl J Med 1998; 339:1349-57.
8. Wood D, De Backer G, Faergeman O. et ol. //Eur Heart J 1998; 19: 1434-503.