

РАНДОМІЗОВАНИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ЗАПОБІГАННЯ УСКЛАДНЕННЯМ ІХС ТА ІНСУЛЬТАМ ЗА ДОПОМОГОЮ АТОРВАСТАТИНУ* В ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ МАЮТЬ СЕРЕДНІ АБО НИЖЧІ ЗА СЕРЕДНІ РІВНІ ХОЛЕСТЕРИНУ, В АНГЛО-СКАНДИНАВСЬКОМУ ДОСЛІДЖЕННІ СЕРЦЕВИХ УСКЛАДНЕНЬ — ПІДГРУПА ЛІПІДОЗНИЖУЮЧОГО ЛІКУВАННЯ (ASCOT-LLA): БАГАТОЦЕНТРОВЕ РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Скорочений виклад

P. S. Sever, B. Dahlöf, N. R. Poulter et al.
Lancet 2003;361:1149–58

Вступ

Низка великих рандомізованих досліджень довела позитивний вплив статинів на запобігання основним фатальним і нефатальним серцево-судинним ускладненням. Ці дані підтверджують результати експериментальних, обсерваційних та інших досліджень, в яких було встановлено роль дисліпідемії як основного незалежного фактору ризику ішемічної хвороби серця (ІХС). На основі обсерваційних даних причинний зв'язок між дисліпідемією і зростанням частоти цереброваскулярних захворювань (інсультів) є нечітким, але дані рандомізованих досліджень засвідчили суттєве зниження частоти інсультів при застосуванні статинів.

Інтервенційні дослідження підтвердили позитивний ефект статинів у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань, вторинній їх профілактиці і при гострих коронарних синдромах у пацієнтів різних вікових груп, а також при концентраціях загального холестерину, набагато нижчих за середні.

Співвідношення між ризиком виникнення ІХС і холестерином сироватки є фактично лінійним, так що тривале зниження концентрації загального холестерину на 1 ммоль/л корелює зі зниженням частоти виникнення ІХС на 50% незалежно від вихідної концентрації холестерину. Однак в інтервенційних дослідженнях зниження холестерину на 1 ммоль/л, яке підтримували протягом 5 років, відповідало зниженню частоти ускладнень ІХС лише на 25–35%.

Обсерваційні дані свідчать, що супутні фактори ризику, такі як підвищений артеріальний тиск і дисліпідемія, переважно мають мультиплікативний ефект на ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, а аналіз підгруп інтервенційних досліджень вказує, що відносний позитивний серцево-судинний ефект зниження ліпідів є подібним серед гіпертензивних і нормотензивних учасників.

* Аторвастатин зареєстрований в Україні компанією Пфайзер під торговою маркою Ліпримар.

Однак у дослідженні ALLHAT застосування правастатину на противагу звичайній клінічній практиці в пацієнтів з помірною та середньої важкості гіпертензією викликало лише несуттєве зниження частоти серцево-судинних ускладнень.

Більшість серцево-судинних ускладнень і смертей, які приписують підвищеному артеріальному тиску і дисліпідемії, виникають у пацієнтів, у яких артеріальний тиск і концентрація ліпідів вважаються відносно нормальними. Тому важливо оцінювати ефекти ліпідознижуючої терапії в пацієнтів з відносно контрольованим АТ і лише незначно або помірно підвищеними рівнями холестерину сироватки.

Англо-Скандинавське дослідження серцевих ускладнень (ASCOT) є незалежним, багатоцентровим, рандомізованим дослідженням, метою якого є порівняти дві стратегії антигіпертензивного лікування щодо запобігання ускладненням ІХС у більш ніж 18 000 гіпертензивних пацієнтів, які не мали в анамнезі ІХС. Крім того, в дизайн дослідження ASCOT включили подвійно-сліпе рандомізоване порівняння серцево-судинних ефектів аторвастатину (статину) з плацебо в пацієнтів, які мали концентрацію загального холестерину сироватки 6,5 ммоль/л або меншу. Власне, ця підгрупа дослідження ASCOT, в якій вивчали ефект ліпідознижуючого лікування, є предметом обговорення цієї статті.

Докладний протокол дослідження ASCOT уже проаналізовано в попередніх публікаціях*. Первинним завданням підгрупи ліпідознижуючого лікування було оцінити і порівняти довготермінові ефекти на комбіновану кінцеву точку нефатального інфаркту міокарда (ІМ), у тому числі так званого німого ІМ, і фатальних ускладнень ІХС статиною (плюс антигіпертензивне лікування) на противагу плацебо (плюс відповідне антигіпертензивне лікування) в пацієнтів із концентрацією загального холестерину 6,5 ммоль/л чи меншою. Вторинними кінцевими точками в підгрупі ліпідознижуючого лікування були первинні клінічні наслідки, за винятком німих ІМ, смертність від усіх причин, загальна серцево-судинна смертність, фатальні і нефатальні інсульти, фатальна і нефатальна серцева недостатність, усі коронарні кінцеві точки й усі серцево-судинні кінцеві точки.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ

Пацієнти

Пацієнтами, які підлягали включенню в підгрупу ліпідознижуючого лікування дослідження ASCOT, були чоловіки і жінки віком від 40 до 79 років на момент рандомізації, які мали або неліковану гіпертензію (сistolічний АТ 160 мм рт. ст. або більший, діастолічний АТ 100 мм рт. ст. або більший, чи обидва) або ліковану гіпертензію (сistolічний АТ 140 мм рт. ст. або більший, діастолічний АТ 90 мм рт. ст. або більший, чи обидва). Крім того, пацієнти повинні були мати концентрацію загального холестерину крові 6,5 ммоль/л чи меншу і на момент включення в дослідження не отримувати статиною чи фібрату.

Крім того, досліджувана популяція повинна була мати принаймні три з таких факторів ризику серцево-судинного захворювання: гіпертрофію лівого шлуночка, інші визначені аномалії на ЕКГ, ЦД 2 типу, захворювання периферичних артерій, інсульт або транзиторну ішемічну атаку в анамнезі, чоловічу стать, вік 55 років чи більше, мікроальбумінурію або протеїнурію, куріння, співвідношення загального холестерину плазми до холестерину ЛПВГ 6 чи вище або сімейний анамнез раннього виникнення ІХС.

Критеріями виключення були інфаркт міокарда в анамнезі, стенокардія, що вимагала лікування, цереброваскулярне ускладнення протягом попередніх 3-х мі-

* Див. журнал "Медицина світу", том 13, число 5, стор. 277–283.

сяців, рівень тригліцеридів понад 4,5 ммоль/л, серцева недостатність, неконтрольована аритмія або будь-яке клінічно значуще гематологічне чи біохімічне порушення при рутинному скринінгу.

Більшість пацієнтів у дослідженні ASCOT залучали з практики сімейних лікарів (у скандинавських країнах, Об'єднаному Королівстві та Ірландії).

Процедура дослідження

Пацієнтів залучали з лютого 1998 року до травня 2000 року. У межах 4-х тижнів до рандомізації визначали критерії для включення в дослідження та отримували відповідні характеристики пацієнтів. Артеріальний тиск вимірювали стандартними методами та брали аналіз крові (не натще). Після 4-тижневого періоду спостереження у відповідних пацієнтів отримували згоду на рандомізацію. На момент рандомізації виконували фізикальне дослідження, вимірювали АТ і визначали ЧСС. Брали аналіз крові натще (загальний холестерин, холестерин ЛПВГ, тригліцериди і глюкоза) і ще раз кожному пацієнту записували ЕКГ у 12-ти відведеннях.

Аналіз ліпідів крові, який брали до рандомізації (не натще), визначав, чи пацієнта можна було рандомізувати у групу ліпідознижуючого лікування. Пацієнтів із загальним холестерином крові 6,5 ммоль/л чи нижчим, які на момент рандомізації не отримували статину чи фібрату і сімейний лікар яких не планував розпочати лікування цими препаратами, рандомізували на прийом 10 мг аторвастатину чи відповідного плацебо. Дозволялось будь-яке інше ліпідознижуюче лікування, крім статину чи фібрату.

Загалом 19 342 пацієнтів рандомізували на один із двох режимів антигіпертензивного лікування. При кожному візиті антигіпертензивні медикаменти титрували з метою досягнення цільового АТ (< 140/90 мм рт. ст. для недіабетиків і < 130/80 мм рт. ст. для діабетиків) і записували інформацію про будь-які побічні ефекти і будь-яке нове серцево-судинне ускладнення чи процедуру, у тому числі причину госпіталізацій. Усю інформацію стосовно потенційних кінцевих точок відправляли до Скандинавського координуючого центру, причому комітет дослідження не знав про особливості призначеного лікування.

Статистичні методи

Ми вирішили, що потрібна була вибірка дослідження принаймні 18 000 пацієнтів, за якими б стежили приблизно 5 років у загальній гіпертензивній групі дослідження ASCOT. Із цих пацієнтів принаймні 9000 учасників повинні були отримувати аторвастатин чи плацебо.

Ми порівнювали час до настання першої первинної кінцевої точки у групі аторвастатину і плацебо. Дату виникнення німого ІМ визначали як середній час між датами запису двох електрокардіограм, на першій з яких не було ІМ, тоді як на другій він уже був.

Застосовуючи метод Каплана-Мейєра, будували криві кумулятивної частоти настання основних кінцевих точок у групі аторвастатину і плацебо з використанням підходу "час до настання першої події". Відносний ризик оцінювали з допомогою методу пропорційної регресії Кокса.

Раннє завершення дослідження в підгрупі ліпідознижуючого лікування

2 вересня 2002 року наглядовий комітет дослідження ASCOT щодо даних безпеки рекомендував припинити ту частину дослідження, у якому вивчали ліпідознижуюче лікування, оскільки аторвастатин викликав дуже значуще зниження частоти

виникнення ускладнень ІХС (первинні кінцеві точки) порівняно з плацебо, а також значуще зниження частоти виникнення інсультів.

Цю рекомендацію було ратифіковано і всіх пацієнтів із цієї підгрупи дослідження викликали на остаточний огляд між жовтнем і груднем 2002 року. Усім з них було запропоновано приймати 10 мг аторвастатину до завершення антигіпертензивної частини дослідження (початок 2005 року).

Результати

З 19 342 пацієнтів, яких рандомізували на один з двох антигіпертензивних режимів лікування, 10 305 були далі рандомізовані для прийому 10 мг аторвастатину або плацебо (див. рис. 1). Вихідні характеристики учасників обох груп лікування були подібними.

Учасники були переважно білими (95%) і чоловіками (81%), середній вік становив 63 роки. Середнє число додаткових серцево-судинних факторів ризику, які були потрібні для включення в дослідження, було 3,7. Вихідні рівні АТ і ліпідів були ідентичними в обох групах лікування.

Цю частину дослідження було припинено завчасно після 33 041 пацієнто-років спостереження в динаміці (в середньому 3,3 року). На момент завершення повну інформацію було отримано від 10 186 (98,8%) з 10 305 пацієнтів, рандомізованих на ліпідознижуюче лікування (див. рис. 1). Порівняно з плацебо через 1 рік спостереження показники загального холестерину і розрахованого холестерину ЛПНГ у гру-

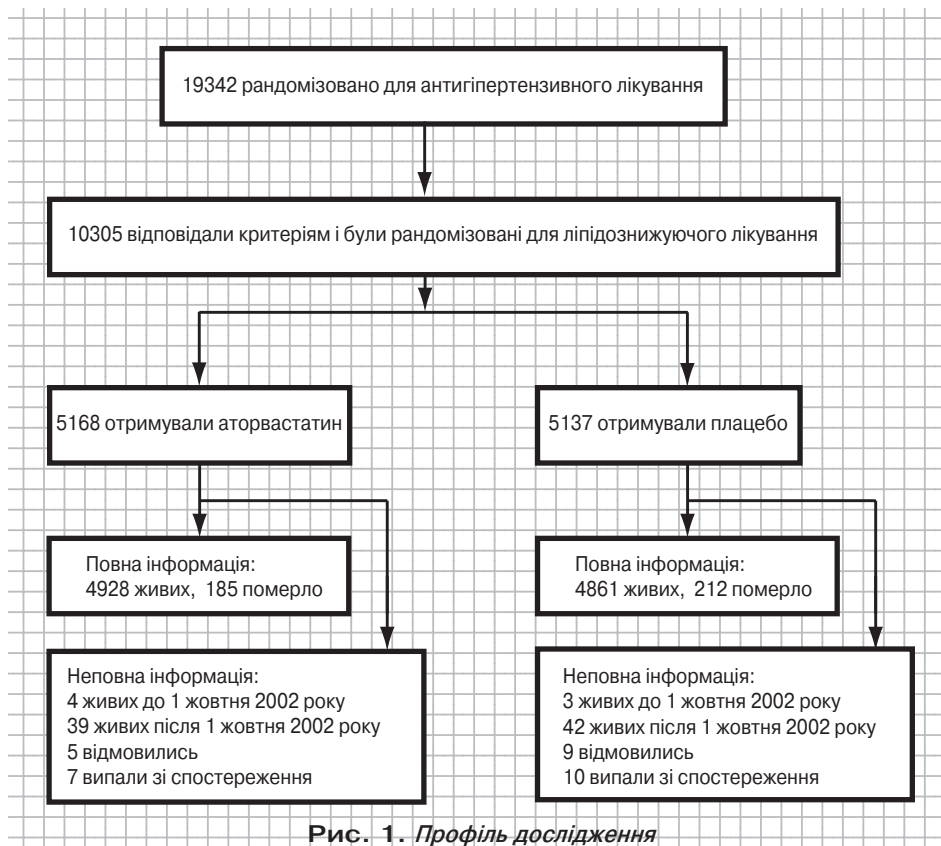


Рис. 1. Профіль дослідження

Таблиця 1. Середні концентрації холестерину (СВ) у групі аторвастатину і плацебо в динаміці

	Загальний холестерин (ммоль/л)				Холестерин ЛПНГ (ммоль/л)				Холестерин ЛПВГ (ммоль/л)				Тригліцериди (ммоль/л)			
	Аторвастатин		Плацебо		Аторвастатин		Плацебо		Аторвастатин		Плацебо		Аторвастатин		Плацебо	
	п	Кон-центр.	п	Кон-центр.	п	Кон-центр.	п	Кон-центр.	п	Кон-центр.	п	Кон-центр.	п	Кон-центр.	п	Кон-центр.
Вихідний рівень	5168	5,48 (0,78)	5137	5,48 (0,78)	4669	3,44 (0,72)	4627	3,44 (0,72)	5168	1,31 (0,37)	5137	1,31 (0,36)	4733	1,66 (0,92)	4687	1,65 (0,87)
6 місяців	4802	4,13 (0,80)	4744	5,47 (0,84)	4491	2,21 (0,67)	4395	3,45 (0,75)	4799	1,31 (0,36)	4744	1,29 (0,35)	4628	1,37 (0,81)	4477	1,68 (0,96)
1 рік	4736	4,16 (0,82)	4668	5,45 (0,85)	4458	2,25 (0,69)	4384	3,45 (0,76)	4736	1,30 (0,37)	4668	1,28 (0,36)	4496	1,37 (0,86)	4466	1,65 (0,99)
2 роки	4669	4,14 (0,81)	4586	5,35 (0,90)	4486	2,24 (0,68)	4386	3,37 (0,78)	4659	1,30 (0,37)	4586	1,27 (0,36)	4522	1,36 (0,78)	4440	1,60 (0,88)
3 роки	3880	4,18 (0,85)	3865	5,27 (0,90)	3748	2,28 (0,71)	3713	3,30 (0,80)	3880	1,30 (0,37)	3865	1,28 (0,36)	3775	1,32 (0,76)	3764	1,54 (0,94)
Кінець спостереження	4415	4,21 (0,86)	4348	5,21 (0,91)	4256	2,32 (0,72)	4170	3,27 (0,81)	4415	1,31 (0,37)	4348	1,29 (0,37)	4277	1,29 (0,73)	4215	1,49 (0,87)

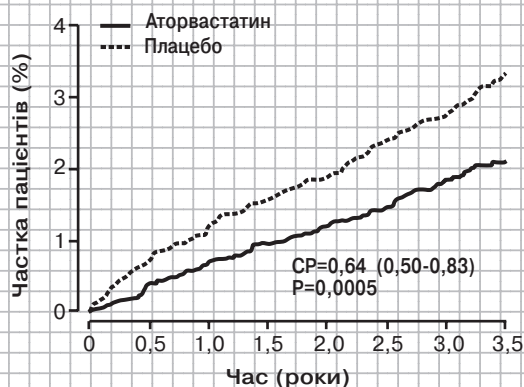


Рис. 2. Кумулятивна частота первинної кінцевої точки нефатального інфаркту міокарда і фатального ускладнення ІХС

Кількість пацієнтів з ризиком								
Плацебо	5137	5085	5042	5007	4964	4603	3259	1801
Аторвастатин	5168	5134	5103	5063	5035	4679	3263	1801

Первинна кінцева точка

Нефатальний ІМ* плюс фатальне ускладнення ІХС

Вторинні кінцеві точки

Загальна кількість серцево-судинних ускладнень і процедур

Загальна кількість коронарних ускладнень

Нефатальний ІМ** плюс фатальні ускладнення ІХС

Смертність від усіх причин

Серцево-судинна смертність

Фатальний і нефатальний інсульт

Фатальна і нефатальна серцева недостатність

Третинні кінцеві точки

Німії ІМ

Нестабільна стенокардія

Хронічна стабільна стенокардія

Захворювання периферичних артерій

Розвиток цукрового діабету

Поява порушення функції нирок

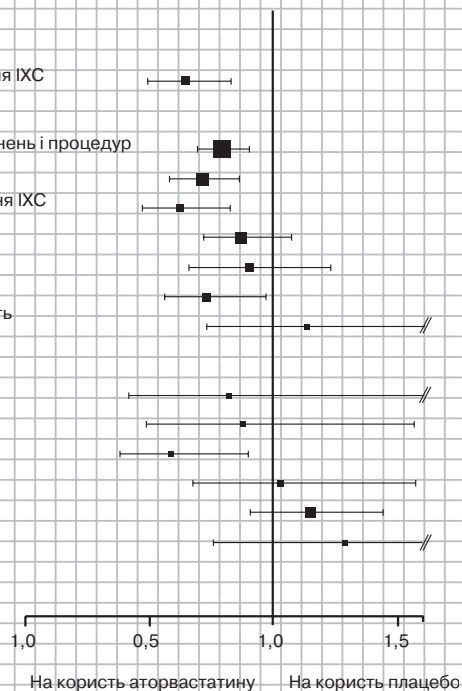


Рис. 3. Ефекти аторвастатину і плацебо на первинні, вторинні і третинні кінцеві точки. Площа квадратів є пропорційною кількості статистичної інформації. Точка оцінює співвідношення ризиків, які подано з 95% ДІ.

ІМ — інфаркт міокарда. * Включає німії ІМ. **Виключає німії ІМ.

пі аторвастатину були відповідно на 1,3 ммоль/л і 1,2 ммоль/л нижчі (відносне зниження на 24% і 35%, табл. 1). На момент завершення цієї частини дослідження відмінності становили відповідно 1,0 ммоль/л і 1,0 ммоль/л (зниження на 19% і 29%).

Порівняно з плацебо аторвастатин знизив тригліцериди через 1 рік на 0,3 ммоль/л (відносне зниження на 17%, на момент завершення дослідження —

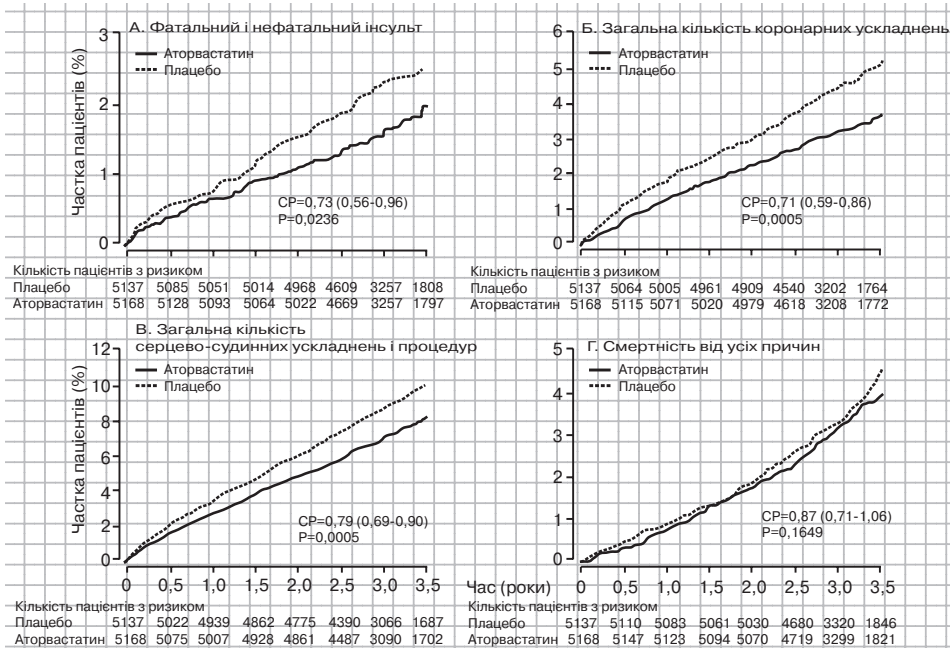


Рис. 4. Кумулятивна частота фатального і нефатального інсульту, загальної кількості коронарних ускладнень, загальної кількості серцево-судинних ускладнень і смертності від усіх причин

14%). Зміни концентрацій холестерину ЛПВГ були мінімальними в обох групах. Через 3 роки спостереження 87% пацієнтів, яких рандомізували на прийом аторвастатину, все ще отримували статин, тоді як 9% пацієнтів, рандомізованих на прийом плацебо, лікарі відкрито призначили статин.

Контроль АТ протягом дослідження був подібним у групах аторвастатину і плацебо (на момент завершення дослідження показники АТ становили відповідно 138,3/80,4 і 138,4/80,4 мм рт. ст.).

Первинна кінцева точка нефатального інфаркту міокарда, у тому числі німого ІМ, і фатальних ускладнень ІХС була суттєво нижчою — на 36% (співвідношення ризику 0,64, $p = 0,0005$) у групі аторвастатину, ніж у групі плацебо (див. рис. 2). Щоб оцінити вплив вихідного рівня холестерину на те, який ефект мав аторвастатин на первинну кінцеву точку, дані стратифікували на підставі середнього показника загального холестерину серед пацієнтів, які пережили первинну кінцеву точку ($\leq 5,6$ ммоль/л на противагу $> 5,6$ ммоль/л). Співвідношення ризику у цих двох групах було відповідно 0,65 і 0,63.

Відзначили також суттєве зниження — в чотирьох із семи вторинних кінцевих точок, деякі з яких були складовими первинної кінцевої точки: загальне число серцево-судинних ускладнень, у тому числі процедур ревазуляризації (21%), загальне число коронарних ускладнень (29%), первинна кінцева точка, за винятком німого ІМ (38%), фатальний і нефатальний інсульт (27%, див. рисунки 3 і 4). Смертність від усіх причин була знижена несуттєво — на 13%. Вплив статину на вторинні кінцеві точки серцевої недостатності чи серцево-судинної смертності, а також на третинні кінцеві точки суттєво не відрізнявся від плацебо, за винятком хронічної стабільної стенокардії (рис. 3).

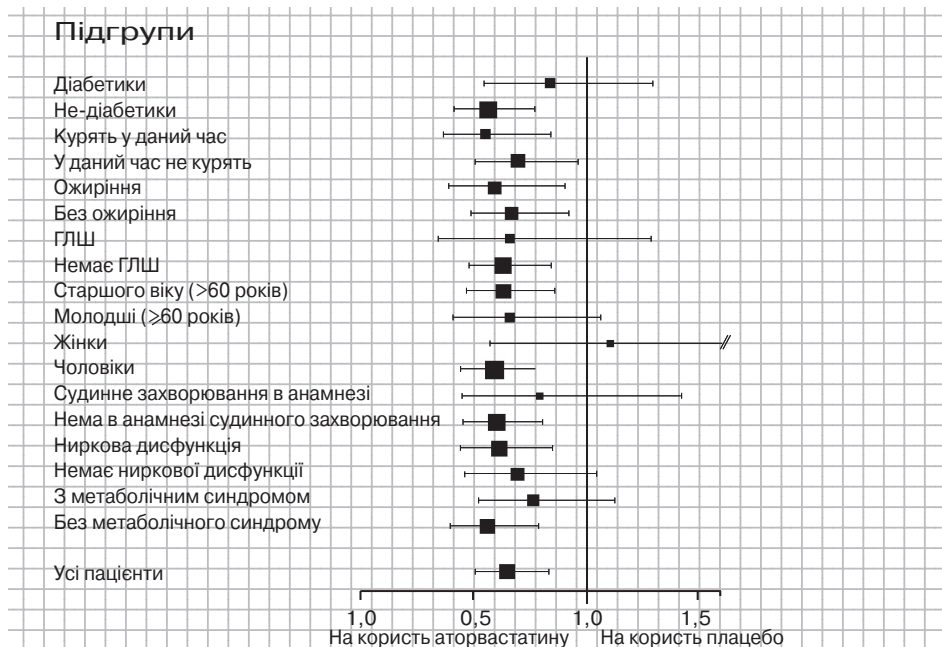


Рис. 5. Ефекти аторвастатину і плацебо на первинну кінцеву точку в наперед визначених підгрупах.

Площа квадратів є пропорційною кількості статистичної інформації. Точка оцінює співвідношення ризиків, які подано з 95% ДІ. ГЛШ — гіпертрофія лівого шлуночка.

Пропорційний ефект аторвастатину на первинну кінцеву точку суттєво не відрізнявся в будь-якій попередньо визначеній підгрупі від того, про який ми вже повідомили, хоча його позитивний ефект не був суттєвим у шести підгрупах, у тому числі в пацієнтів з ЦД, і не було явного позитивного ефекту в жінок (рис. 5). Однак ми не виявили суттєвого зв'язку між статтю і впливом статину на первинну кінцеву точку, і загальне число серцево-судинних ускладнень і загальне число коронарних ускладнень серед жінок були знижені відповідно на 20% ($p=0,17$) і 14% ($p=0,56$).

Число серйозних побічних ефектів і частота виявлення підвищених рівнів печінкових ферментів не відрізнялись між групами аторвастатину і плацебо. В одного чоловіка з групи аторвастатину був нефатальний випадок рабдоміолізу, але він суттєво зловживав алкоголем і недавно мав гарячку.

Обговорення

Наші знахідки в підгрупі ліпідознижуючого лікування дослідження ASCOT свідчать, що в гіпертензивних пацієнтів, які в середньому мали помірний ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, зниження холестерину за допомогою 10 мг аторвастатину супроводжувалось 36% зниженням фатальних ускладнень ІХС і нефатального ІМ порівняно з плацебо. Цей позитивний ефект почав з'являтися рано, тому наглядовий комітет за безпекою дослідження рекомендував раннє його припинення. На прийняття цього рішення також вплинуло суттєве зниження частоти виникнення інших серйозних серцево-судинних подій.

Наші результати підтверджують і доповнюють дані з двох попередніх досліджень первинної профілактики про ефекти лікування статином на коронарні та цереброваскулярні ускладнення. Після одного року спостереження в дослідженні

ASCOT загальний холестерин і холестерин ЛПНГ серед пацієнтів, які отримували аторвастатин, були відповідно на 24% і 35% нижчими, ніж у пацієнтів з групи плацебо. Для порівняння: аналіз дослідження WOSCOPS засвідчив, що 40 мг правастатину знизили загальний холестерин і холестерин ЛПНГ відповідно на 20% і 26%, що супроводжувалось зниженням нефатального ІМ і фатальних ускладнень ІХС на 31% після 4,9 року спостереження. У дослідженні AFCAPS/TexCAPS зниження загального холестерину і холестерину ЛПНГ відповідно на 18% і 25% асоціювалось зі зниженням на 40% тої самої кінцевої точки після 5,2 року спостереження.

Дозу аторвастатину в дослідженні ASCOT не титрували від стартової дози 10 мг, хоча вищі дози цього препарату викликали б суттєвіше зниження загального холестерину і холестерину ЛПНГ. На підставі наявних нині даних виглядає ймовірним, що суттєвіше зниження холестерину могло б викликати навіть більше зниження частоти серцево-судинних ускладнень. Якщо б це дослідження продовжувалось у середньому 5 років, як планували, то зниження фатальних і нефатальних ускладнень ІХС могло б досягти 50%, і цього можна було б очікувати від зниження холестерину сироватки на 1,0 ммоль/л.

Незважаючи на відносно слабку асоціацію між концентрацією загального холестерину сироватки і ризиком інсульту, виявлену в обсерваційних дослідженнях, попередні рандомізовані дослідження статинів засвідчили, як звичайно, суттєве зниження частоти інсультів на 15–30% як при первинній, так і вторинній профілактиці. Таким чином, зниження на 27% частоти інсультів, яке ми виявили в нашому дослідженні, збігається з позитивними ефектами статинів, виявленими в попередніх дослідженнях. У дослідженні PROSPER застосування правастатину в пацієнтів віком 70 років і більше не супроводжувалось зниженням частоти інсультів. Однак в аналізі даних дослідження ASCOT запобігання інсультам було подібним серед 2416 пацієнтів, які мали вік понад 70 років, і в решти пацієнтів віком 70 років і менше (зниження на 31% на противагу 24%).

Ми не відзначили жодних суттєвих негативних ефектів на будь-які наперед визначені вторинні чи третинні кінцеві точки, які б асоціювались із застосуванням аторвастатину. Частота загрозливих для життя аритмій, серцевої недостатності, порушення функції нирок і діабету, які виникли вперше, маргіально зростала серед пацієнтів, що отримували аторвастатин, але відмінності базувались на невеликому числі подій і, ймовірно, є випадковими. Наприклад, у дослідженні GREACE застосування аторвастатину в середній дозі 24 мг суттєво знизило частоту виникнення серцевої недостатності на 50% у пацієнтів з підтвердженим діагнозом ІХС. У дослідженні WOSCOPS частота виникнення нових випадків ЦД знизилась на 30% порівняно з плацебо за 4,9 року спостереження в динаміці. Крім того, частота виникнення серйозних аритмій, серцевої недостатності чи нових випадків ЦД не відрізнялася серед 20 000 пацієнтів високого ризику, яким призначали симвастатин або плацебо в Heart Protection Study.

Вплив аторвастатину на первинну кінцеву точку в дослідженні ASCOT оцінювали у 18 наперед визначених підгрупах. Враховуючи теоретичні потенціальні переваги зниження ліпідів у пацієнтів з ЦД, на перший погляд, було дивним, що відносне зниження для первинної кінцевої точки було меншим у пацієнтів із діабетом, ніж у пацієнтів без діабету. Однак абсолютне число подій у пацієнтів з ЦД було лише 84. Тому ця знахідка може відображати недостатню статистичну потужність, особливо якщо врахувати недовгий період спостереження.

Відсутність позитивного впливу аторвастатину на первинну кінцеву точку серед жінок може відображати невелике число подій, які в них виникли (36 випадків

настання первинної кінцевої точки), і ці результати свідчать про потенційний недолік дослідження ASCOT, в яке, як і в більшість попередніх великих досліджень статинів, включали переважно білих чоловіків.

У дослідженні PROSPER повідомили про тенденцію щодо підвищення частоти діагностики раку серед пацієнтів, які отримували правастатин. Однак ні в Heart Protection Study, ні в мета-аналізі попередніх досліджень статинів не було відзначено негативного впливу на несерцево-судинну смертність, аналогічно в ліпідознижуючій підгрупі дослідження ASCOT кількість фатальних раків в обох рандомізованих групах була подібною. Безпеку аторвастатину було підтверджено і відсутністю відмінностей щодо підвищення печінкових ферментів порівняно з плацебо. Хоча було повідомлено про один випадок рабдоміолізу у групі аторвастатину, цей епізод міг бути спричинений іншими супутніми факторами.

Дослідження ALLHAT було єдиним іншим дослідженням, крім ASCOT, яке проводили спеціально серед гіпертензивних пацієнтів. У ньому порівнювали вплив різних антигіпертензивних препаратів на частоту виникнення фатальних і нефатальних ускладнень ІХС, а в підгрупі з 10 355 пацієнтів також рандомізовано призначали 40 мг правастатину або стандартне лікування. Вихідні демографічні характеристики пацієнтів, яких включили в підгрупу ліпідознижуючого лікування дослідження ALLHAT, суттєво відрізнялись від характеристик пацієнтів з дослідження ASCOT. В ALLHAT включали пацієнтів дещо старшого віку, з яких приблизно 14% мали анамнез ІХС, і був суттєво вищий відсоток жінок і людей небілої раси.

У дослідженні ALLHAT застосування статину не супроводжувалось очевидним позитивним впливом на смертність від усіх причин, коронарні ускладнення чи інсульти. Однак потенційний позитивний ефект правастатину був скомпрометований досить частим застосуванням статинів у групі стандартного лікування, наслідком чого стала відмінність у концентрації загального холестерину і холестерину ЛПНГ лише 9% і 17% на кінець дослідження. На противагу цьому лише 9% пацієнтів з плацебо групи дослідження ASCOT застосовували статин протягом 3-х років спостереження. Мало того, лише 13% пацієнтів з групи аторвастатину випали з дослідження протягом 3-х років, і тому вдалося підтримати цілісність і статистичну потужність оригінального дизайну дослідження. Тому несподівану відсутність позитивного впливу статину в дослідженні ALLHAT можна пояснити недостатнім дозозалежним ефектом статину, що асоціювалось з недостатнім зниженням холестерину ЛПНГ.

До публікації результатів дослідження ALLHAT, аналіз підгруп пацієнтів з гіпертензією, яких було включено в попередні дослідження статинів, засвідчив, що відносна користь зниження ліпідів серед гіпертензивних пацієнтів є не меншою, ніж серед нормотензивних пацієнтів. Ці очікувані позитивні ефекти тепер було підтверджено в дослідженні ASCOT.

Відносна величина позитивних ефектів внаслідок ліпідознижуючого лікування в дослідженні ASCOT, в яке залучали гіпертензивних пацієнтів з середніми чи нижчими за середні концентраціями ліпідів, є суттєво більшою щодо запобігання ІХС, ніж вплив зниження артеріального тиску в рандомізованих, плацебо контрольованих дослідженнях, тоді як відносне зниження частоти інсультів видається дещо меншим. Зниження смертності від усіх причин у дослідженні ASCOT (13%) було дуже подібним до того зниження, яке спостерігали в дослідженнях гіпотензивної терапії (12%). Загальний позитивний ефект щодо термінів запобігання серцево-судинним ускладненням, який можна було б приписати одній лікувальній стратегії чи іншій у певній популяції, залежить, однак, від демографічних характеристик цієї популяції і частоти ускладнень ІХС та інсультів. Наприклад, у Північній Європі і США, де ускладнення ІХС трапляються набагато частіше, ніж інсульт, більшої клінічної користі, імовірно, вдасться отримати від зниження ліпідів, ніж від зниження

АТ. Однак наші результати свідчать, що позитивний ефект лікування статином є додатковим до того ефекту, який отримано від адекватного контролю АТ. Тому треба докладно розглянути найефективніші шляхи впливу на обидва ці фактори ризику в гіпертензивних пацієнтів, щоб запобігти фатальним і нефатальним серцево-судинним ускладненням.

Сучасні рекомендації застосування ліпідознижуючих засобів суттєво відрізняються в різних країнах. Рекомендації щодо того, при яких рівнях ліпідів розпочинати лікування, більше визначаються фінансовими факторами, ніж даними, отриманими в рандомізованих дослідженнях стосовно позитивних ефектів лікування. Наші знахідки дають додаткову підставу підтримати концепцію, що стратегії лікування з метою зниження серцево-судинних захворювань повинні залежати від глобальної оцінки ризику, а не від числових значень індивідуальних факторів ризику, і що позитивні ефекти зниження ліпідів є очевидними при найрізноманітніших концентраціях холестерину сироватки. Частота коронарних ускладнень у групі плацебо дослідження AFCAPS/TexCAPS була еквівалентною частоті виникнення ускладнень ІХС протягом 10 років — 6%. Така частота виникнення ускладнень є суттєво нижчою за будь-який лікувальний поріг, при якому нині рекомендують призначати ліпідознижуючі препарати в контексті первинної профілактики. Група плацебо в дослідженні ASCOT мала еквівалент 9,4% частоти коронарних ускладнень протягом 10 років (нефатальний ІМ і фатальні ускладнення ІХС) і 7,4% частоти фатального і нефатального інсульту протягом 10 років, тобто комбінована частота виникнення першого інсульту або ускладнення ІХС у цій популяції пацієнтів становила 16,5%. Однак оцінка ризику, яку застосовують для вирішення питання про те, чи лікувати таких пацієнтів, повинна включати виміри АТ до лікування. Після 3-х років спостереження середній АТ в усіх пацієнтів з дослідження ASCOT знизився приблизно на 25/14 мм рт. ст., і тому, якщо б вони не отримували агресивного гіпотензивного лікування, ризик серцево-судинних ускладнень у групі плацебо за 10 років перевищив би 20%, що все частіше визнають тим порогом, при якому треба призначати ліпідознижуючий препарат. Тому дані дослідження ASCOT підтримують тенденцію щодо прийняття нижчих порогів ліпідознижуючого лікування, принаймні в пацієнтів з гіпертензією.

Було багато спекуляцій стосовно того, чи статини знижують АТ. Однак жодних однозначних висновків не можна зробити з дослідження ASCOT, оскільки, згідно з дизайном, антигіпертензивні засоби титрувались до досягнення цільового АТ, а це маскувало вплив лікування статином на АТ.

Реакцію на 36-відсоткове відносне зниження первинної кінцевої точки та інші позитивні ефекти, виявлені в дослідженні ASCOT, треба збалансовувати розумінням абсолютного зниження ризику коронарного ускладнення 3–4 на 1000 пацієнто-років. Крім того, треба враховувати очевидні фінансові моменти застосування статинів у всіх гіпертензивних пацієнтів з абсолютними рівнями серцево-судинного ризику такими ж низькими, як і в пацієнтів, яких включили в дослідження ASCOT.

Наші знахідки в ліпідознижуючій підгрупі дослідження ASCOT засвідчили суттєве відносне зниження частоти виникнення серцево-судинних ускладнень, яке асоціювалось із застосуванням 10 мг аторвастатину в популяції гіпертензивних пацієнтів, які в середньому мали, незважаючи на інші фактори ризику, лише середній ризик серцево-судинних ускладнень і яким у стандартній ситуації не встановили б діагнозу дисліпідемії. Ми сподіваємося, що наші результати допоможуть закрити пробіл між тим, що нині рекомендують, і субоптимальним застосуванням ліпідознижуючого лікування у клінічній практиці.

Підготував *Володимир Павлюк*