

## Гипоответ на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром: распространенность, влияние на развитие сердечной недостаточности в краткосрочном наблюдении

Друк И. В.<sup>1</sup>, Кореннова О. Ю.<sup>1,2</sup>, Юхина Ю. Е.<sup>1,2</sup>, Савченко М. В.<sup>1,2</sup>, Мацяускас Н. А.<sup>1</sup>, Шукиль Л. В.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучить распространенность гипоответа на терапию статинами и ее влияние на развитие сердечной недостаточности (СН) среди пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении после острого коронарного синдрома (ОКС) в краткосрочном наблюдении.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ амбулаторной медицинской документации 400 пациентов, взятых на диспансерное наблюдение в БУЗОО "Клиническом кардиологическом диспансере" г. Омска после ОКС. Была назначена оптимальная медикаментозная терапия, в рамках льготного обеспечения лекарственными препаратами по Программе 1Н, включающая в т.ч. высокодозовую терапию аторвастатином (80 мг/сут.). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) оценивался исходно и через 1 и 12 мес. терапии. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ХС ЛНП <15% от исходного уровня в течение 1 мес. терапии. Кроме того, оценивалась частота развития новых случаев СН в зависимости от выраженности гиполипидемического эффекта. Критерии СН оценивались на основании эхокардиографических признаков нарушения систолической (фракция выброса ≤50%) и диастолической ( $E/e' > 14$ ; значение индекса объема левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>) функции левого желудочка.

**Результаты.** Распространенность гипоответа среди пациентов составила 107 случаев (26,8%). В зависимости от первоначального ответа на терапию пациенты были распределены в две группы: группа 1 (гипоответ, n=107), группа 2 (более выраженный ответ, n=293). Через 1 мес. диспансерного наблюдения у пациентов в группе гипоответа наблюдался более высокий уровень ХС ЛНП — 2,4 [2,2; 2,9] ммоль/л (Ме [25; 75%]) vs результатов группы ответчиков — 2,0 [1,7; 2,5] ммоль/л ( $p > 0,05$ ). Не обнаружено различия в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС в сравниваемых группах, а также в частоте новых случаев СН между группами.

**Заключение.** Частота гипоответа на терапию статинами составила 26,8% случаев, что потребовало коррекции гиполипидемической терапии с целью профилактики повторных сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза. Учитывая известный плейотропный эффект статинов, способных вмешиваться в патогенез СН, а также противоречивость имеющихся на сегодняшний день результатов исследований, требуются дальнейшие проспективные долгосрочные исследования.

**Ключевые слова:** статины, гипоответ, сердечная недостаточность.

**Отношения и деятельность:** нет.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; <sup>2</sup>БУЗОО Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия.

Друк И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Кореннова О. Ю. — д.м.н., профессор, главный врач, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0001-8047-5521, Юхина Ю. Е.\* — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, зав. дневным стационаром, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-9178-2041, Савченко М. В. — ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, зав. кардиологическим отделением № 1, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-8637-9784, Мацяускас Н. А. — ординатор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, ORCID: нет, Шукиль Л. В. — д.м.н., доцент кафедры, зав. кафедрой фармакологии, клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-1546-0734.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yukhina.yuliya@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Рукопись получена 11.04.2022

Рецензия получена 01.08.2022

Принята к публикации 08.08.2022



**Для цитирования:** Друк И. В., Кореннова О. Ю., Юхина Ю. Е., Савченко М. В., Мацяускас Н. А., Шукиль Л. В. Гипоответ на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром: распространенность, влияние на развитие сердечной недостаточности в краткосрочном наблюдении. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5001. doi:10.15829/1560-4071-2022-5001. EDN EYGV0V

## Hyporesponse to statin therapy among patients with acute coronary syndrome: prevalence, impact on the development of heart failure in a short-term follow-up

Druk I. V.<sup>1</sup>, Korennova O. Yu.<sup>1,2</sup>, Yukhina Yu. E.<sup>1,2</sup>, Savchenko M. V.<sup>1,2</sup>, Maciauskas N. A.<sup>1</sup>, Shukil L. V.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the prevalence of hyporesponse to statin therapy and its impact on the development of heart failure (HF) among patients after acute coronary syndrome (ACS) in a short-term follow-up.

**Material and methods.** This retrospective analysis of outpatient medical records of 400 patients observed at the Omsk Clinical Cardiology Dispensary after ACS was carried out. Optimal medication therapy was prescribed as part of the preferential provision of medicines under the 1H Program, including high-dose atorvastatin therapy (80 mg/day). Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was assessed at baseline and 1 and 12 months after therapy. Hyporesponse to statins was defined as the percentage reduction in LDL-C <15% from baseline within 1 month

of therapy. In addition, the incidence of new HF cases was assessed depending on the severity of the lipid-lowering effect. HF criteria were assessed based on echocardiographic signs of impaired left ventricular systolic (ejection fraction ≤50%) and diastolic ( $E/e' > 14$ ; left atrial volume index  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>) function.

**Results.** There were 107 patients with hyporesponse (26,8%). Depending on the initial response to therapy, patients were divided into two groups: group 1 (hyporesponse, n=107), group 2 (more pronounced response, n=293). After 1 month, patients in the hyporesponse group had a higher level of LDL-C — 2,4 [2,2; 2,9] mmol/l (Ме [25; 75%]) vs 2,0 [1,7; 2,5] mmol/l ( $p > 0,05$ ) in the second group. There was no difference in the prevalence of hospitalizations for recurrent

ACS in the compared groups, as well as in the prevalence of new HF cases between groups.

**Conclusion.** The prevalence of hyporesponse to statin therapy was 26,8%, which required correction of lipid-lowering therapy in order to prevent recurrent cardiovascular events. Given the pleiotropic effects of statins that can participate in HF pathogenesis, as well as the inconsistency of current research results, further prospective long-term studies are required.

**Keywords:** statins, hyporesponse, heart failure.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk; <sup>2</sup>Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia.

Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Korennova O. Yu. ORCID: 0000-0001-8047-5521, Yukhina Yu. E.\* ORCID: 0000-0001-9178-2041, Savchenko M. V. ORCID: 0000-0001-8637-9784, Maciayauskas N. A. ORCID: none, Shukil L. V. ORCID: 0000-0002-1546-0734.

\*Corresponding author: yukhina.yuliya@yandex.ru

**Received:** 11.04.2022 **Revision Received:** 01.08.2022 **Accepted:** 08.08.2022

**For citation:** Druk I. V., Korennova O. Yu., Yukhina Yu. E., Savchenko M. V., Maciayauskas N. A., Shukil L. V. Hyporesponse to statin therapy among patients with acute coronary syndrome: prevalence, impact on the development of heart failure in a short-term follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5001. doi:10.15829/1560-4071-2022-5001. EDN EYGV0B

### Ключевые моменты

- Пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС), получают оптимальную медикаментозную терапию, включающую высокодозовую терапию статинами.
- На фоне гиполипидемической терапии у пациентов встречается гипответ в виде снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности <15% от исходного уровня в течение 1 мес.
- В краткосрочном исследовании не обнаружено разницы в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС в сравниваемых группах, а также в частоте новых случаев сердечной недостаточности между группами.
- Требуется проспективные долгосрочные исследования для изучения влияния гипответа на терапию статинами как фактор риска развития сердечной недостаточности и определения особой тактики лечебно-профилактических вмешательств в группе гипответа.

Согласно актуальным рекомендациям, для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска терапией первого выбора является высокоинтенсивная терапия статинами, с достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на  $\geq 50\%$  от исходного уровня с достижением целевых значений <1,4 ммоль/л [1]. Действительно, "нет больше гипотезы о роли ХС ЛНП", но существует установленный факт, что повышенный уровень ХС ЛНП имеет причинно-следственную связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями атеросклеротической этиологии, и что максимально возможное снижение уровня ХС ЛНП приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности [1]. Позиция статинов относительно пациентов с сердечной недостаточностью (СН) не так очевидна. СН представляет собой сложный сим-

### Key messages

- Patients who have experienced acute coronary syndrome (ACS) receive optimal medical therapy, including high-dose statin therapy.
- Patients have a hyporesponse to lipid-lowering therapy in the form of a decrease in the level of low-density lipoprotein cholesterol <15% of the initial level within 1 month.
- In a short-term study, no difference was found in the prevalence of hospitalizations for recurrent ACS in the compared groups, nor in the rate of new heart failure cases between groups.
- Prospective long-term studies are required to study the effect of hyporesponse on statin therapy as a risk factor for heart failure and to determine specific tactics in the group of hyporesponders.

птомокомплекс, которому свойственны гемодинамические и метаболические нарушения. Статинам присущи множественные нелипидные эффекты (плейотропное действие), потенциально способные благоприятно влиять на патофизиологические механизмы развития СН:

1. уменьшение дисфункции эндотелия: сосудорасширяющее действие; сохранение/восстановление барьерной функции эндотелия; антиишемическое действие; уменьшение патологической альбуминурии;

2. антитромботический эффект: стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек; способность предупреждать постоперационный тромбоз;

3. влияние на атерогенез: противовоспалительное действие; антипролиферативное действие; антиоксидантное действие; предупреждение атеросклероза; стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек;

4. другие кардиальные эффекты: гипотензивный эффект; регресс гипертрофии миокарда левого желудочка; снижение частоты отторжения трансплан-

тата; профилактика рестенозов после перенесенной ангиопластики; антиаритмическое действие; предупреждение кальциноза аортального кольца и митрального клапана [2].

В настоящее время существование четкой взаимосвязи между приемом статинов и клиническим исходом у больных с СН не установлено, данные наблюдательных исследований неоднозначны. Одно из интригующих наблюдений, возможно, объясняющее существующие противоречия эффективности статинов в отношении СН, — недооцененная вариабельность гиполипидемического ответа на прием препаратов.

Цель: изучить распространенность недостаточно ответа ("гипоответа") на терапию статинами среди пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), а также оценить ее влияние на развитие СН в краткосрочном наблюдении.

### Материал и методы

Выполнен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов после ОКС, находящихся на диспансерном наблюдении в БУЗОО "Клиническом кардиологическом диспансере" г. Омска. В период с 01.01.2020 по 01.01.2021 тысяча пятьсот пациентов, перенесших ОКС и стентирование коронарных артерий, поступили на диспансерное наблюдение в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров г. Омска и были включены в программу льготного обеспечения лекарственными препаратами в рамках Программы 1Н. Пациентам назначалась медикаментозная терапия, включающая двойную антиагрегантную терапию, высокодозовую терапию аторвастатином, бета-адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, диуретики. Путем случайной выборки отобрано 500 амбулаторных карт диспансерных пациентов. Критерии включения в анализ: перенесенный ОКС давностью не >1 мес., отсутствие приема статинов до сердечно-сосудистого события, отсутствие противопоказаний для назначения статинов. Критерии исключения: прием статинов в любых терапевтических дозах до произошедшего сердечно-сосудистого события, неполноценность информации по данным амбулаторных карт. Таким образом, с учетом необходимых критериев для дальнейшего анализа отобрано 400 медицинских карт. Локальным этическим комитетом БУЗОО "ККД" изучены и одобрены материалы исследования, отмечается соблюдение этических стандартов.

Изучаемые параметры включали: ХС ЛНП, вторные сердечно-сосудистые события, СН.

Статистический анализ осуществляли с использованием пакетов программы Statistica 12,0. При распределении, отличном от нормального, данные записывались как медиана (Me), нижний (LQ) и верхний

квартили (UQ), при нормальном распределении — как среднее в выборке и среднееквадратичное отклонение. При сравнении двух независимых выборок по количественному признаку использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении двух зависимых выборок — критерий Вилкоксона, при сравнении групп по качественному признаку использовался критерий Мак-Немара для связанных выборок, критерий  $\chi^2$  — для независимых выборок. Во всех случаях критический уровень статистической значимости принимался <0,05.

Структура обследованной выборки представлена в таблице 1. Средний возраст на момент включения в исследование составлял  $63,4 \pm 7,43$  лет, мужчин 71,5%. Более 50% пациентов перенесли инфаркт миокарда (ИМ). Практически во всех случаях была выполнена реваскуляризация коронарных артерий. Большинство пациентов имели артериальную гипертензию — 383 (95,8%). Более половине пациентов выставлен диагноз СН (67,3%), с превалированием сохраненной фракции выброса, функциональный класс (ФК) 2.

Всем пациентам назначалась антиагрегантная терапия и гиполипидемическая терапия, в виде аторвастатина 80 мг/сут. Большинство пациентов принимали бета-адреноблокаторы (89,8%). Более половины пациентов принимали ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, большую часть из которых составляли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (75,3%). Менее 30% пациентов нуждались в назначении диуретиков (18,3%) (табл. 1).

Показатель ХС ЛНП оценивался на старте терапии на основании медицинской документации, выданной пациентам при выписке из круглосуточных стационаров и повторно через 1 мес. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ХС ЛНП <15% от исходного уровня в течение 1 мес. после лечения статинами. При недостижении целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л через 1 мес. монотерапии статинами добавлялся эзетимиб (n=175; 43,8%). На фоне гиполипидемической терапии оценивались также частота госпитализаций по поводу повторного ИМ, реваскуляризации коронарных артерий, появления новых случаев СН. Критерии СН оценивались на основании эхокардиографических показателей: нарушение систолической функции миокарда (оценка фракции выброса по Симпсону и Тейнхольцу), нарушение диастолической функции ( $E/e' > 14$ ), значение индексированного объема левого предсердия  $> 34$  мл/м<sup>2</sup> [3].

### Результаты

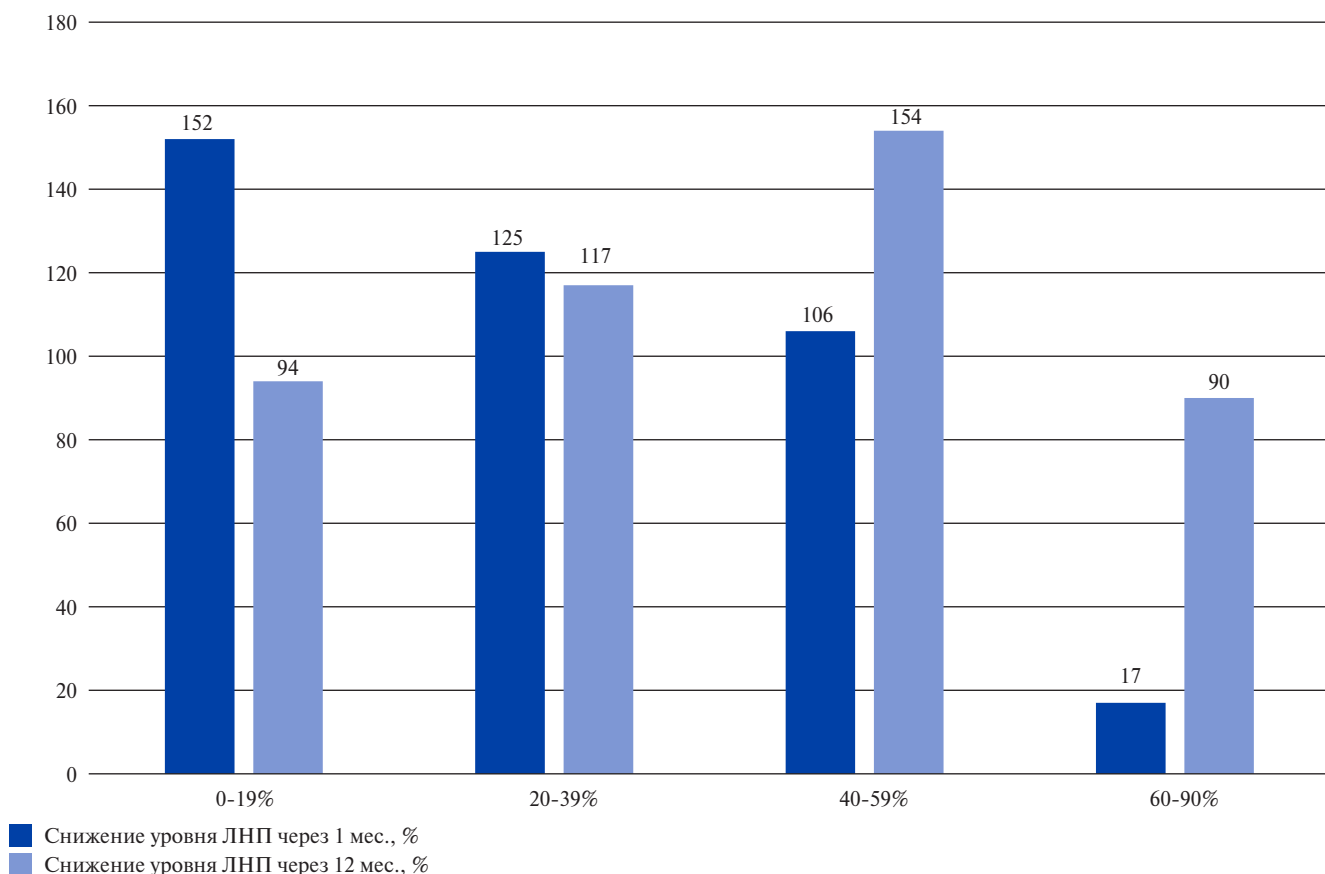
При анализе показателей распространенность гипоответа через 1 мес. терапии составила 26,8% (107/400) (рис. 1). Большинство составляли мужчины (n=71; 66,4%).

Таблица 1

## Характеристика клинического статуса и медикаментозной терапии в изучаемых группах и общей выборке

	Общая выборка, n=400	Группа 1, n=107	Группа 2, n=293	$\chi^2$	p
Мужской пол, абс. (%)	286 (71,5)	71 (66,4)	215 (73,4)	1,897	0,169
Курение, абс. (%)	179 (44,7)	46 (43)	133 (45,4)	0,183	0,669
Артериальная гипертензия, абс. (%)	383 (95,8)	105 (98,1)	278 (94,9)	2,035	0,154
Реваскуляризация коронарных артерий, абс. (%)	384 (96)	102 (95,3)	282 (96,2)	0,172	0,679
ИМ без ЧКВ, абс. (%)	16 (4)	5 (4,7)	11 (3,8)	0,172	0,679
Фибрилляция предсердий, абс. (%)	40 (10)	15 (14,0)	25 (8,5)	2,621	0,106
Сахарный диабет, абс. (%)	71 (17,8)	16 (15)	55 (18,8)	0,783	0,377
ХСН всего, абс. (%)	269 (67,3)	72 (67,3)	197 (67,2)	0,000	0,992
<b>Медикаментозная терапия</b>					
Аторвастатин, абс. (%)	400 (100)	107 (100)	293 (100)	0,000	1,000
Бета-адреноблокаторы, абс. (%)	359 (89,8)	97 (90,7)	262 (89,4)	0,130	0,719
иАПФ, абс. (%)	301 (75,3)	82 (76,6)	219 (74,7)	0,151	0,698
Сартаны, абс. (%)	74 (18,5)	17 (15,9)	57 (19,5)	0,661	0,417
Антагонисты кальциевых каналов, абс. (%)	95 (23,8)	21 (19,6)	74 (25,3)	1,372	0,242
Диуретики, абс. (%)	73 (18,3)	18 (16,8)	55 (18,8)	0,200	0,656
Антиагреганты, абс. (%)	400 (100)	107 (100)	293 (100)	0,000	1,000

**Сокращения:** иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.



**Рис. 1.** Распределение процентного изменения уровня ХС ЛНП у всех испытуемых через 1 и 12 мес., абс.

**Сокращение:** ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

Все пациенты получали в качестве гиполипидемической терапии аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Для дальнейшего анализа мы оценивали изучаемые по-

казатели в двух группах: "гипоответчики" (группа 1), ответчики (группа 2). Исходно группы 1 и 2 были сопоставимы по возрасту (63,4±7,44 лет и 63,4±7,43

Таблица 2

Сравнительная динамика лабораторных показателей исследуемых групп

Параметры	Группа 1, n=107			Группа 2, n=293			Сравнение между группами	
	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно	Через 12 мес.	p	Исходно, p	Через 12 мес., p
ОХ, ммоль/л	4,0 [3,4; 4,8]	3,9 [3,3; 4,4]	0,001	5 [4,3; 5,8]	3,5 [3,0; 4,0]	0,001	<0,001	<0,001
ЛНП, ммоль/л	2,7 [2,2; 3,3]	2 [1,6; 2,4]	<0,001	3,3 [2,8; 4]	1,8 [1,6; 2,3]	<0,001	<0,001	0,212
ТГ, ммоль/л	1,5 [1,1; 2,0]	1,2 [1,0; 1,9]	<0,001	1,5 [1,1; 2,1]	1,3 [1; 1,6]	<0,001	0,179	0,086
ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [1,0; 1,3]	0,972	1,1 [0,9; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	0,984	0,526	<0,001

Сокращения: ОХ — общий холестерин, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ТГ — триглицериды.

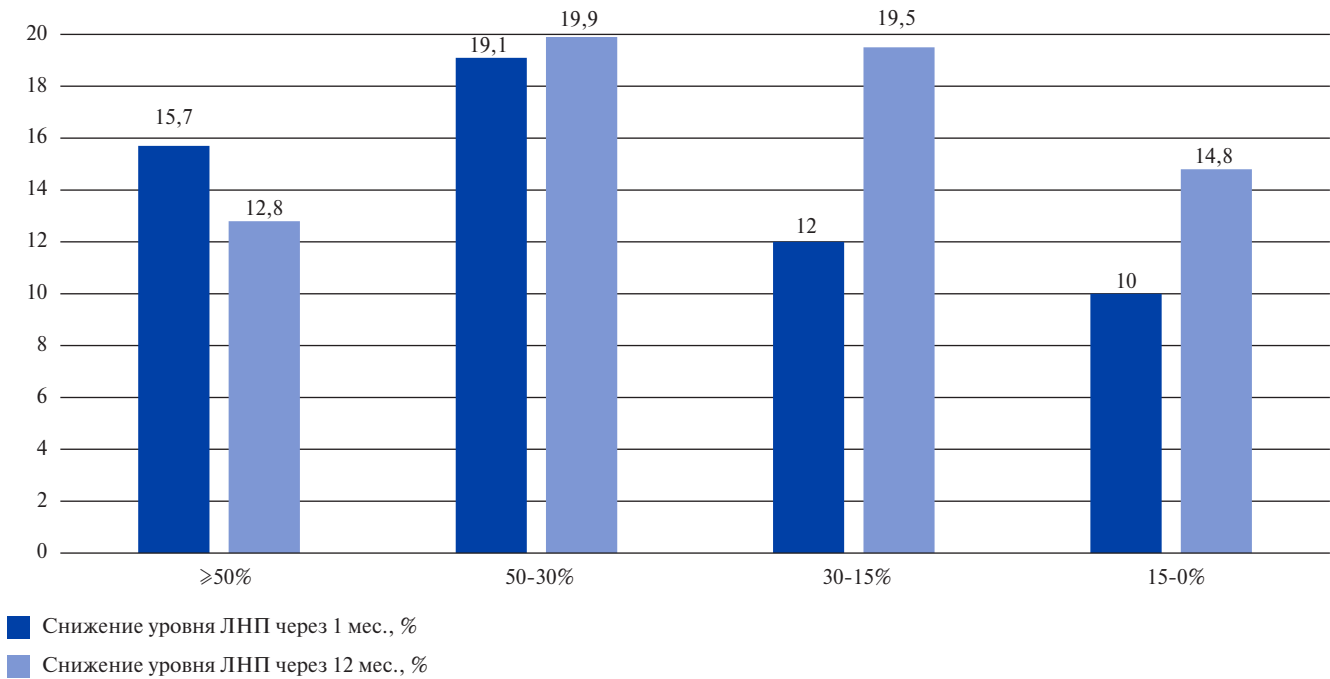


Рис. 2. Риск развития новых случаев СН в зависимости от снижения уровня ХС ЛНП через 1 и 12 мес., %.

Сокращение: ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

лет, соответственно ( $p>0,05$ )), полу ( $p>0,05$ ) и индексу массы тела ( $28,9\pm 3,63$  кг/м<sup>2</sup> и  $28,9\pm 3,65$  кг/м<sup>2</sup>, соответственно,  $p>0,05$ ). Группы не различались по клиническому статусу и характеру медикаментозной терапии (табл. 1).

Через 1 мес. диспансерного наблюдения у пациентов в группе 1 наблюдался более высокий уровень ХС ЛНП — 2,4 [2,2; 2,9] ммоль/л vs 2,0 [1,7; 2,5] ммоль/л ( $p<0,001$ ). Достижение целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л в группе 1 наблюдалось значительно реже — в 4 (3,7%) случаях, в группе 2 — 34 (11,6%) ( $\chi^2=5,640$ ;  $p=0,018$ ). В случае недостижения целевого уровня ХС ЛНП в обеих группах к лечению добавлялся эзетимиб 10 мг/сут. Через 12 мес. в группе 1 прием комбинированной гиполипидемической терапии был зарегистрирован в 72 (67,3%) случаях vs 181 (61,8%) группы 2 ( $\chi^2=1,026$ ;  $p=0,312$ ), с достижением ЛНП  $\leq 1,4$  ммоль/л, соответственно, у 10 (9,3%) и 29 (9,9%) пациентов ( $\chi^2=0,027$ ;  $p=0,870$ ). При этом в обеих группах было зарегистрировано достоверное

снижение уровня общего ХС, ХС ЛНП, триглицеридов. Таким образом, в целом к завершению наблюдательного периода в группе 1 достигнутый уровень ХС ЛНП составил 2 [1,6; 2,4] ммоль/л, в сравнении с 1,8 [1,6; 2,3] ммоль/л в группе 2 ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

За год наблюдения не обнаружено разницы в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС в группе 1 и в группе 2: 9 (8,4%) и 35 (11,9%), соответственно ( $\chi^2=1,000$ ;  $p=0,318$ ).

За весь период наблюдения СН встречалась в 247 (61,8%) случаях, при этом было выявлено 40 новых случаев СН. В группе 1 количество новых случаев СН составило 10 (9,3%,  $p=0,102$ ) и значительно не различалась с группой 2 — 30 пациентов (10,2%) ( $p=0,793$ ). При этом в группе 2 отмечена тенденция к снижению частоты выявления СН ( $p=0,054$ ), не достигшая статистической значимости. Таким образом, в целом к завершению наблюдения частота СН между группами не различалась: 63 (58,8%) и 179 (61,1%), соответственно ( $p=0,689$ ). Частота нарастания ФК СН



Таблица 3

Частота комбинированного исхода в зависимости от снижения уровня ХС ЛНП через 12 мес., абс (%)

	Процент снижения ЛНП к моменту завершения наблюдения				$\chi^2$ ; p
	>50%, n=111	50-30%, n=141	30-15%, n=77	15-0%, n=71	
Частота комбинированного неблагоприятного исхода	13 (11,7)	29 (20,6)	16 (20,8)	13 (18,3)	4,038; 0,258

**Сокращение:** ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

в группе 1 составила 12 (11,2%) случаев, в группе 2 — 44 (15,0%), соответственно ( $p=0,333$ ).

Следует отметить, что во всех случаях недостаточного ответа на гиполипидемическую терапию, установленных через 1 мес. от ее начала, проводилась интенсификация терапии. Тем не менее у 72 пациентов (65,4%) гипоответ сохранялся к моменту завершения наблюдения через 12 мес. При сравнении частоты новых случаев СН у пациентов с различным уровнем ответа на гиполипидемическую терапию через 1 мес. и 12 мес. лечения статистически значимых различий выявлено не было (рис. 2).

Также при оценке частоты комбинированного события — возникновение СН, повышение ФК СН, повышение стадии СН, у пациентов в зависимости от снижения уровня ЛНП, зарегистрированного через 12 мес. терапии, мы не получили значимых различий ( $p>0,05$ ) (табл. 3).

### Обсуждение

Достижение целевых значений липидного спектра направлено на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Хорошо установлено, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) снижают частоту развития ишемической болезни сердца у пациентов с диагностированными сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них [4, 5]. Объединенный анализ данных исследований выявил уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН, и уменьшение частоты ИМ на фоне приема статинов [6]. Эффекты комбинированной гиполипидемической терапии на основе статинов малоизучены. Одно рандомизированное клиническое исследование (РКИ) пациентов с ОКС и дислипидемией показало, что госпитализация по поводу СН была существенно снижена в группе интенсивной терапии (питавастатин + эзетимиб) по сравнению с монотерапией питавастатином [7]. Более свежий и более крупный метаанализ 17 РКИ (>30 тыс. пациентов) продемонстрировал, что статины снижают риск госпитализации по поводу СН без значимой разницы в снижении риска между пациентами с ИМ в анамнезе и пациентам и без такового [8]. Эти результаты позволяют предполагать, что эффекты статинов в отношении прогноза СН могут быть не связаны с профилактикой ИМ.

Таким образом, преимущества терапии статинами при СН остаются спорными, с противоречивыми

результатами РКИ. Продолжение изучения роли статинов в профилактике возникновения СН или предотвращения ее прогрессирования тем более интересны, что существуют предположения о различных свойствах гидрофильных и липофильных препаратов [9]. Еще одно интригующее наблюдение, возможно, объясняющее существующие противоречия эффективности статинов в отношении СН, — известный, но недооцененный в новом контексте, различный гиполипидемический ответ на прием препаратов. Так, в недавнем ретроспективном обсервационном исследовании (период наблюдения 4,4 года) было показано, что гипоответ на статины увеличивает риск СН у пациентов после ИМ [10].

Согласно результатам японского исследования на фоне терапии статинами в 15,2% случаев (77/505) наблюдается гипоответ [10]. В нашем наблюдении гипоответ (снижение ХС ЛНП  $\leq 15\%$ ) на высокодозовую терапию аторвастатином регистрировался в 28% случаев среди пациентов после ОКС и реваскуляризации коронарных артерий через 1 мес. терапии и более, чем у половины пациентов сохранялся в течение последующего наблюдения. Точный механизм формирования гипоответа на терапию статинами неизвестен. Предполагается возможная роль повышения уровня циркулирующей пропротеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9, что может способствовать поддержанию системного воспаления, ухудшению проницаемости эндотелия и, возможно, ухудшать течение СН [10]. Согласно результатам японского исследования в группе "гипореспондеров" через 4,4 года наблюдения отмечалась большая вероятность развития СН [10]. Мы не обнаружили значимого влияния гипоответа на риск возникновения СН в краткосрочном наблюдении. Хотя отметили тенденцию к снижению частоты СН в группе пациентов с более выраженным ответом. Можно предполагать, что развитие описанных выше пропротеин-конвертазы субтилизина/кексина типа 9-зависимых событий — длительный процесс, клиническую значимость которого возможно установить в более пролонгированных наблюдениях, чем проведенное нами.

Поскольку системное воспаление — известный компонент патогенеза СН, опосредованный повышенной экспрессией молекул эндотелиальной адгезии и продукцией активных форм кислорода [11], неблагоприятный профиль воспалительной активности

может быть еще одним фактором возникновения СН у гипореспондеров к статинам. В целом, хотя статины и обладают известными плеiotропными эффектами, одним из которых является противовоспалительный, окончательная оценка клинического значения последнего у гипореспондеров пока не ясна.

**Ограничения исследования.** Ретроспективный характер, краткосрочность (12 мес. амбулаторного наблюдения), относительно небольшое количество "гипоответчиков", отсутствие оценки уровня воспалительных маркеров. Учитывая известные плеiotропные эффекты статинов, способные вмешиваться в патогенез СН, а также противоречивость имеющихся на сегодняшний день результатов исследований, требуются дальнейшие проспективные долгосрочные исследования. Будущие исследования должны ответить на вопрос, является ли гипоответ на терапию статинами фактором риска развития СН в долгосрочной перспективе и параметром, определяющим особую тактику лечебно-профилактических вмешательств в группе гипоответчиков.

### Литература/References

1. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;292:160-2. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020;294:80-2.
2. Shepel RN. "The cholesterol paradox" in patients with chronic heart failure. The current state of the problem. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;(13):61-5. (In Russ.) Шепель Р.Н. "Парадокс холестерина" у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Медицинский совет*. 2016;(13):61-5. doi:10.21518/2079-701X-2016-13-61-65.
3. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
4. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397-405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-15. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
6. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F, Burnand B. Effectiveness of drug interventions to prevent sudden cardiac death in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an overview of systematic reviews. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021108. doi:10.1136/bmjopen-2017-021108.
7. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi Retal. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *European Heart Journal*. 2017;38(29):2264-76. doi:10.1093/eurheartj/ehx162.
8. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*. 2015;36:1536-46. doi:10.1093/eurheartj/ehv072.
9. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Hydrophilic or Lipophilic Statins? *Front CardiovascMed*. 2021;8:687585. doi:10.3389/fcvm.2021.687585.
10. Tsuda K, Kataoka Y, Ogata S, et al. Diminished response to statins predicts the occurrence of heart failure after acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(4):705-16. doi:10.21037/cdt-20-415.
11. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL Jr. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(11):1324-40. doi:10.1016/j.jacc.2020.01.014.

### Заключение

По данным ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении после ОКС, установлено, что частота гипоответа на терапию статинами составила 26,8% случаев, что потребовало коррекции гиполипидемической терапии и назначения ингибиторов абсорбции холестерина, с целью профилактики повторных сердечно-сосудистых событий атеросклеротического генеза. Частота дальнейшей интенсификации гиполипидемической терапии достоверно не различалась между гипоответчиками (группа 1) и ответчиками (группа 2), гипоответ на липидснижающую терапию сохранялся в течение года у более половины пациентов группы 1. За год наблюдения не обнаружено разницы в частоте госпитализаций по поводу повторного ОКС и новых случаев СН между группами.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.