

Гипоответ на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших острый коронарный синдром

Друк И. В.¹, Юхина Ю. Е.^{1,2}, Кореннова О. Ю.^{1,2}, Савченко М. В.^{1,2}

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия.

² Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Друк Инна Викторовна, д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Юхина Юлия Евгеньевна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий дневным стационаром, врач-кардиолог, Клинический кардиологический диспансер. Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-9178-2041

Кореннова Ольга Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; главный врач, Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8047-5521

Савченко Марина Владимировна, ассистент кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования, Омский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий кардиологическим отделением № 1, врач-кардиолог, Клинический кардиологический диспансер, Омск, Россия. ORCID: 0000-0001-8637-9784

Цель исследования — изучить частоту гипоответа на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена после острого коронарного синдрома (ОКС) в краткосрочном наблюдении.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 1500 пациентов, поступивших на наблюдение кардиолога после ОКС. В анализ были включены данные пациентов, не получавших статины до развития ОКС (400 пациентов; средний возраст — $63,42 \pm 9,64$ лет, мужчин среди них — 286 (71,5 %)). Нарушения углеводного обмена (НУО), уста-

новленные согласно критериям ВОЗ и Российской ассоциации эндокринологов, имелись в анамнезе у 124 пациентов (сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) — у 71 пациента; преддиабет — у 53 человек). Всем пациентам была назначена высокодозовая терапия статинами, а именно аторвастатин (40 мг и более в сутки). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) оценивался исходно и через 1 месяц терапии. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ЛПНП $<15\%$ от исходного уровня в течение 1 месяца терапии. Субоптимальный ответ определялся

как снижение ЛПНП через 1 месяц терапии менее чем на 50 %.

Результаты. Частота наблюдения гипоответа составила 26,75 % (n=107). В зависимости от анамнеза нарушений углеводного обмена (СД 2 типа, преддиабет) пациенты были распределены на 2 группы: группа 1 (НУО, n=124), группа 2 (без НУО, n=276). Через 1 месяц наблюдения в общей группе частота гипоответа составила 26,75 %. В группе 1 и группе 2 частота гипоответа на терапию статинами составила 25,81 % и 27,54 % соответственно (p=0,719). Частота субоптимального ответа в группе НУО — 56,45 %. Для пациентов с НУО и гипоответом на статины характерен более низкий исходный уровень ЛПНП.

Заключение. Абсолютное большинство пациентов с НУО после ОКС не достигают целевого уровня снижения ЛПНП после высокоинтенсивной терапии статинами в течении 1 месяца. Гипоответ на статины регистрируется в этой группе в четверти случаев. Более низкий

исходный уровень ЛПНП повышает вероятность гипоответа на статины.

Ключевые слова: статины, гипоответ, сахарный диабет 2 типа, преддиабет.

Конфликт интересов: не заявлен.

Поступила: 18.11.2023

Принята: 05.02.2024

 BY 4.0



Для цитирования: Друк И. В., Юхина Ю. Е., Кореннова О. Ю., Савченко М. В. Гипоответ на терапию статинами среди пациентов с нарушениями углеводного обмена, перенесших острый коронарный синдром. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2024. 12(41): 17-25. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-17-25

Hyporesponse to statin therapy in patients with carbohydrate metabolism disorders following acute coronary syndrome

Druk I. V.¹, Yukhina Y. Ye.^{1,2}, Korenova O. Yu.^{1,2}, Savchenko M. V.^{1,2}

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

² Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia.

AUTHORS:

Inna V. Druk, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8317-7765

Yulia Ye. Yukhina, Assistant, Department of Internal Medicine and Family Medicine of Additional Professional Education, Omsk State Medical University; Head of Day Hospital, cardiologist, Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-9178-2041

Olga Yu. Korenova, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University; Chief Physician, Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8047-5521

Marina V. Savchenko, Assistant, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University; Head of Cardiology Department No. 1, cardiologist, Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia. ORCID: 0000-0001-8637-9784

The aim of the study was to investigate the frequency of hyporesponse to statin therapy among patients with impaired carbohydrate metabolism after acute coronary syndrome (ACS) in short-term follow-up.

Methods. A retrospective analysis of the medical records of 1500 patients admitted for cardiologic follow-up after ACS was performed. The data of patients who did not receive statins before the development of ACS (400 patients; mean age — 63.42±9.64 years, including 286 (71.5%) men) were included in the analysis. Carbohydrate metabolism disorders (CMD) according to WHO and Russian Association of Endocrinologists criteria were present in 124 patients (type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) — in 71

patients; prediabetes — in 53 patients). All patients were prescribed high-dose statin therapy, namely atorvastatin (40 mg or more daily). Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was assessed at baseline and after 1 month of therapy. Hyporesponse to statins was defined as the percentage reduction in LDL cholesterol of <15% from baseline during 1 month of therapy. Suboptimal response was defined as an LDL reduction of less than 50% after 1 month of therapy.

Results. The frequency of hyporesponse was 26.75% (n=107). Depending on the history of carbohydrate metabolism disorders (type 2 DM, prediabetes), patients were divided into 2 groups: group 1 (CMD, n=124), group

2 (without CMD, n=276). After 1 month of follow-up in the total group, the rate of hyporesponse was 26.75%. In group 1 and group 2, the rate of hyporesponse to statin therapy was 25.81 % and 27.54 %, respectively (p=0.719). The frequency of suboptimal response in the CMD group was 56.45 %. Patients with CMD and hyporesponse to statins were characterized by lower baseline LDL levels.

Conclusion. The absolute majority of patients with CMD after ACS do not achieve the LDL-lowering goal after 1 month of high-intensity statin therapy. Hyporesponse to statins is seen in a quarter of this group. Lower baseline LDL levels increase the likelihood of hyporesponse to statins.

Keywords: statins, hyporesponse, type 2 diabetes mellitus, prediabetes.

Conflict of interests: none declared.

Received: 18.11.2023

Accepted: 05.02.2024

For citation: Druk I.V., Yukhina Y.Ye., Korennova O.Yu., Savchenko M.V. Hyporesponse to statin therapy in patients with carbohydrate metabolism disorders following acute coronary syndrome. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2024. 12(41): 17-15. DOI: 10.24412/2311-1623-2024-41-17-25

Список сокращений

АГ	— артериальная гипертензия
апоВ	— аполипротеин
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИМ	— инфаркт миокарда
НУО	— нарушения углеводного обмена
РКИ	— рандомизированные клинические исследования
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	— сахарный диабет

СН	— сердечная недостаточность
ССЗ	— сердечно-сосудистые заболевания
ОКС	— острый коронарный синдром
ФВ	— фракция выброса
ФК	— функциональный класс
ФР	— факторы риска
ХС ЛПВП	— холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП	— холестерин липопротеинов низкой плотности

Введение

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа растет с угрожающей скоростью во всем мире. СД 2 типа как распространенное и тяжелое заболевание ложится значительным бременем на пациентов, их семьи и систему здравоохранения. СД 2 типа является значительным фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как: ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, заболевания периферических артерий, сердечная недостаточность (СН). У пациентов с СД 2 типа риск развития ССЗ в 2–4 раза выше, чем у пациентов без диабета [1]. Преддиабет выступает независимым ФР сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [2]. По данным метаанализа 102 проспективных исследований было установлено, что у пациентов с уровнем гликемии 6,1–7,0 ммоль/л риск развития ИБС выше на 17 %, а у лиц с гликемией 5,6–6,1 ммоль/л на 11 %, чем у пациентов с гликемией <5,6 ммоль/л [3]. Согласно актуальным рекомендациям, для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска терапией первого выбора является высокоинтенсивная терапия статинами с достижением целевого уровня

холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на ≥ 50 % от исходного уровня с достижением целевых значений < 1,4 ммоль/л [4]. Действительно «нет больше “гипотезы о роли ХС ЛПНП”, но существует установленный факт, что повышенный уровень ХС ЛПНП имеет причинно-следственную связь с ССЗ атеросклеротической этиологии, и что максимально возможное снижение уровней ХС ЛПНП и других липопротеинов, содержащих аполипротеин В (апоВ), приводит к уменьшению сердечно-сосудистой смертности» [4]. Некоторые данные позволяют предполагать, что применение статинов может быть связано с предотвращением СН у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС) [5, 6]. Преимущества терапии статинами в плане влияния на прогноз СН остаются спорными. Продолжение изучения роли статинов в профилактике возникновения СН или предотвращение ее прогрессирования тем более вызывают интерес ввиду того, что существует различный гипополипидемический ответ на прием препаратов. Так, в недавнем ретроспективном обсервационном исследовании (период наблюдения — 4,4 года) было показано, что гипо-

ответ на статины увеличивает риск СН у пациентов после инфаркта миокарда (ИМ) [7]. В этом наблюдении было показано, что гипоответ на статины реже наблюдался у пациентов с дислипидемией и среди пациентов с СД 2 типа. Оценка распространенности гипоответа на терапию статинами среди пациентов нарушениями углеводного обмена после ОКС может быть первым этапом оценки клинического значения этого феномена в отношении развития СН и шагом к оптимизации липидснижающей терапии.

Материалы и методы

Нами был проведен ретроспективный анализ карт пациентов, перенесших ОКС, поступивших на амбулаторный этап кардиореабилитации. В период с 01.01.2020 по 01.01.2021 г. 1500 пациентов, перенесших ОКС и стентирование коронарных артерий, поступили под наблюдение в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров. Пациентам назначались медикаментозная терапия, включающая двойную антиагрегантную терапию, высокодозовую терапию статинами, бета-адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретики. Критерии включения в анализ: перенесенный ОКС давностью не более 1 месяца, 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. Изучаемые параметры включали: ХС ЛПНП, повторные сердечно-сосудистые события, СН. Протокол исследования был одобрен комитетами по этике наших учреждений. Прием аторвастатина был начат в течение 24 часов после стентирования коронарных артерий. Выбор дозы аторвастатина осуществлялся лечащим врачом. Уровень ЛПНП измеряли при поступлении и через 1 месяц после начала терапии статинами у всех пациентов. Гипоответ на статины определялся как процентное снижение уровня ХС ЛПНП <15 % от исходного уровня до 1 месяца после начала приема статинов. Статины высокой интенсивности были определены как аторвастатин ≥ 40 мг.

Все анализы проводились с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Russia). При распределении отличным от нормального данные записывались как медиана (Me), нижний (LQ) и верхний квартили (UQ), при нормальном законе распределения — как среднее в выборке и среднеквадратичное отклонения. При сравнении двух независимых выборок по количественному при-

знаку использовался критерий Манна-Уитни, при сравнении групп по качественному признаку использовался критерий χ^2 для независимых выборок. Во всех случаях критический уровень p принимался < 0,05.

Результаты

В соответствии с критериями включения/исключения в ретроспективный анализ были включены данные 400 пациентов (средний возраст — $63,42 \pm 9,64$ лет, мужчины — 286 [71,5 %]). Более 50 % пациентов перенесли ИМ. Практически во всех случаях была выполнена реваскуляризация коронарных артерий. Большинство пациентов имели АГ — 383 человека (95,75 %). Более половине пациентов выставлен диагноз СН — 269 человек (67,25 %), с превалированием сохраненной фракции выброса (ФВ), функциональный класс (ФК) 2 (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика группы

Признак	Параметры
Возраст, лет	63,42±9,64 лет
Мужской пол	286/71,5
ИМ	296/74
Нестабильная стенокардия	104/26
Процедуры реваскуляризации	384/96
Аорто-коронарное шунтирование	35/9
Стентирование	349/91
АГ	383/95,75
Фибрилляция предсердий	40/10
Наджелудочковые нарушения ритма	79/19,75
Желудочковые нарушения ритма	74/18,5
Синдром слабости синусового узла	3/0,75
Нарушение проводимости по типу атриовентрикулярной, синоартериальной блокады	16/4
Нарушение проведения по ножкам пучка Гиса	50/12,5
Хроническая СН (ХСН), всего	269/67,25
ХСН с сохраненной ФВЛЖ	188/69,88
ХСН со сниженной ФВЛЖ	16/5,94
ХСН с промежуточной ФВЛЖ	65/24,16
1 ФК	98/36,43
2 ФК	146/54,27
3 ФК	25/9,29
СД 2 типа	71/17,75
Преддиабет	53/13,25

Примечание. Данные представлены как N (%) или среднее \pm стандартное отклонение.

Всем пациентам назначались антиагрегантная и гиполипидемическая терапия в виде аторвастатина. Большинство пациентов принимали бета-адреноблокаторы (89,75 %), ингибиторы РААС, большая часть из которых были ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

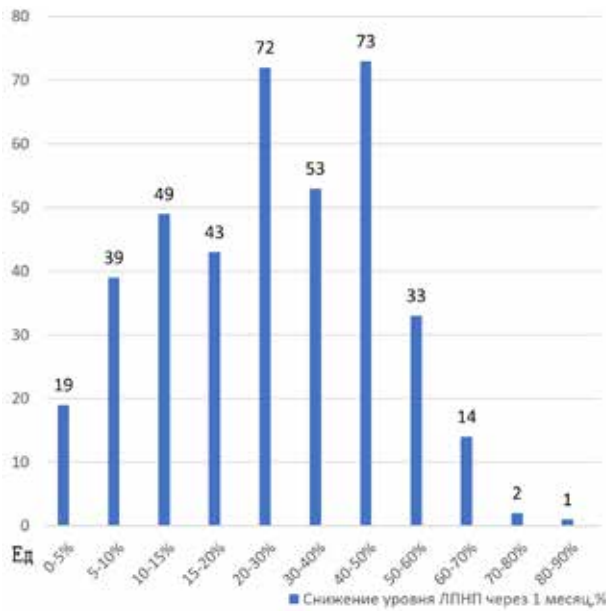


Рис. 1. Распределение процентного изменения уровня ХС ЛПНП у всех испытуемых через 1 месяц

(75,25 %), диуретики получали 18,25 % пациентов. Показатель ХС ЛПНП оценивался на старте терапии на основании медицинской документации, вы-

данной пациентам при выписке из круглосуточных стационаров и повторно через 1 месяц. Гипоответ на статины определялся как процент снижения уровня ХС ЛПНП <15 % от исходного уровня в течение 1 месяца после лечения статинами. При анализе ХС ЛПНП в общей группе распространенность гипоответа через 1 месяц терапии составила 26,75 % (107/400) (рис. 1). Большинство составляли мужчины (n=71; 66,35 %). Исходный уровень ХС ЛПНП среди пациентов с гипоответом на статины составлял 2,66 ммоль/л (2,2; 3,3) и был ниже, чем у пациентов с большим снижением ХС ЛПНП (3,3 (2,5; 4,0); p=0,000).

Нарушения углеводного обмена имелись в анамнезе у 124 пациентов (31,00 %; группа 1), нарушения углеводного обмена (НУО) отсутствовали у 276 пациентов (группа 2). Пациенты с НУО были старше и имели больший индекс массы тела (ИМТ) (табл. 2).

Исходный уровень общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) не различался между группами (табл. 3). Через 1 месяц у пациентов в группе 1 наблюдался более высокий уровень ТГ, и чаще

Таблица 2

Клиническая характеристика групп пациентов

Признак	Группа 1, n=124	Группа 2, n=276	p
Возраст, лет	64,99±8,25	62,72±10,14	0,024
ИМТ, кг/м ²	30,05±5,36	28,33±4,86	0,002
Мужской пол	77 (62,1)	209 (75,7)	0,005
ИМ	40 (32,26)	84 (30,44)	0,715
Процедуры реваскуляризации	117/94,35	268 (97,10)	0,181
Аорто-коронарное шунтирование	12/10,25	12 (4,48)	0,038
Стентирование	112/84,67	256 (95,52)	0,407
АГ	121 (97,58)	262 (94,93)	0,224
Фибрилляция предсердий	14 (11,29)	26 (9,42)	0,564
Ожирение/избыточная масса тела	102 (82,26)	215 (77,9)	0,320
ХСН, всего	85/68,54	181 (65,58)	0,561
ХСН с сохраненной ФВЛЖ	60/70,58	140 (77,34)	0,665
ХСН со сниженной ФВЛЖ	1/1,17	11 (6,08)	0,085
ХСН с промежуточной ФВЛЖ	24/28,23	30 (16,57)	0,022
1 ФК	31/36,47	68 (37,57)	0,938
2 ФК	50/58,82	94 (51,93)	0,227
3 ФК	4/4,70	17 (9,39)	0,224
ФВЛЖ (%)	57,5 (50; 64)	57 (51,8; 63)	0,598
Аторвастатин, 40 мг	8 (6,45)	7 (3,26)	0,057
Аторвастатин, 80 мг	116 (93,54)	269 (96,74)	0,057
β-блокатор	117 (94,35)	243 (88,04)	0,052
иАПФ или блокатор рецепторов ангиотензина	118 (95,16)	257 (93,12)	0,434
Блокатор медленных кальциевых каналов	34 (37,42)	60 (21,74)	0,215
Диуретики	26 (20,97)	47 (17,03)	0,346
ДАРТ, двойная антитромбоцитарная терапия	110 (88,70)	250 (90,58)	0,564
Пероральный антикоагулянт	14 (11,29)	26 (9,42)	0,564
Метформин	66 (53,22)	-	-
Гликлазид	58 (46,77)	-	-
Инсулин	22 (17,74)	-	-

Примечание. Данные представлены как N (%) или среднее ± стандартное отклонение.

Характеристика липидного обмена исходно и ответ на терапию статинами в группах

Признак	Группа 1, n=124	Группа 2, n=276	p
Уровни липидов исходно			
Общий ХС, ммоль/л	4,79 (4,0;5,56)	4,7 (4,0; 5,58)	0,881
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,2 (2,48; 3,80)	3,15 (2,5; 3,91)	0,639
ТГ, ммоль/л	1,65 (1,1; 2,30)	1,50 (1,09; 2,0)	0,095
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,92; 1,22)	1,10 (0,90; 1,36)	0,096
Гипертриглицеридемия	53 (42,7)	95 (34,4)	0,111
Уровни липидов через 1 месяц			
Общий ХС, ммоль/л	3,78 (3,20;4,50)	3,80 (3,32; 4,21)	0,535
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,10 (1,62; 2,62)	2,20 (1,80; 2,60)	0,226
ТГ, ммоль/л	1,41 (1,10; 1,90)	1,40 (0,99; 1,60)	0,023
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 (0,80; 1,17)	1,03 (0,90; 1,20)	0,069
Гипертриглицеридемия	37 (29,8)	56 (20,3)	0,036
ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л	13 (10,48)	17 (6,16)	0,129
Снижение уровня ХС ЛПНП через 1 месяц терапии			
0-5 %	3 (2,42)	15 (5,43)	0,179
5-10 %	14 (11,29)	25 (9,06)	0,486
10-15 %	15 (12,09)	36 (13,04)	0,793
15-20 %	9 (7,26)	32 (11,59)	0,186
20-30 %	27 (21,77)	47 (17,03)	0,258
30-40 %	17 (13,71)	35 (12,68)	0,777
40-50 %	17 (13,71)	54 (19,56)	0,156
50-60 %	14 (11,29)	21 (7,61)	0,228
60-70 %	8 (6,45)	8 (2,89)	0,093
70-80 %	0	2 (0,72)	0,854
80-90 %	0	1 (0,36)	0,681
≥50 %	22 (17,74)	29 (10,51)	0,045
ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП на ≥50 %	29 (23,39)	45 (16,30)	0,092

Примечание. Данные представлены как N (%) или медиана (интерквартильный размах).

регистровалась гипертриглицеридемия. Через 1 месяц наблюдения уровень ЛПНП <1,4 ммоль/л был зарегистрирован у меньшинства пациентов обеих групп, достижение цели гиполлипидемической терапии (ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л или снижение ХС ЛПНП на ≥50 %) в группе 1 и группе 2 было зафиксировано с одинаковой частотой (23 % и 16 % соответственно; $p=0,092$). Гипоответ на статины был зарегистрирован у 32 пациентов группы 1 (25,81 %) и у 76 пациентов группы 2 (27,54 %; $p=0,719$). Субоптимальный ответ (< 50 % снижения ЛПНП) наблюдался у каждого второго пациента с НУО (56,45 %) и в 39,13 % случаев в группе 2 ($p=0,405$).

В группе 1 среди гипореспондеров исходный уровень ХС ЛПНП составил 2,7 (2,1; 3,30) ммоль/л и был достоверно ниже, чем среди ответчиков (3,28 ммоль/л (2,7; 3,9), $p=0,006$). Закономерно, что уровень общего ХС был также ниже (4,1 (3,5; 4,83) и 5,0 (4,2; 5,7) соответственно; $p=0,001$). В группе 1 частота применения аторвастатина 40 мг и аторвастатина 80 мг/сут не различа-

лась между ответчиками и гипореспондерами. Так, аторвастатин 40 мг применялся у 12,5 % гипореспондеров и у 4,35 % ответчиков ($p=0,230$). В группе 2 среди гипореспондеров исходный уровень ХС ЛПНП составил 2,6 (2,27; 3,19) ммоль/л и был также достоверно ниже, чем у ответчиков (3,4 ммоль/л (2,80; 4,09)), $p=0,000$. В группе 2 среди гипореспондеров чаще применялся аторвастатин 40 мг (7,89 % и 2,0 %, соответственно, $p=0,001$).

Обсуждение

Достижение целевых значений липидного спектра направлено на снижение риска ССЗ атеросклеротического генеза. Установлено, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) снижают частоту ИБС у пациентов с диагностированными ССЗ и без них [8, 9]. Многочисленные данные позволяют предполагать, что применение статинов может быть связано с предотвращением СН у пациентов после ОКС [10]. Результаты крупного метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований (РКИ)

($n=132\,568$, средний возраст — 63 года, 29 % женщин) продемонстрировали, что терапия статинами связана со снижением риска госпитализации с СН [11]. Объединенный анализ данных выявил уменьшение частоты госпитализаций, обусловленных СН, и уменьшение частоты ИМ на фоне приема статинов [12]. В недавно опубликованном ретроспективном когортном исследовании в группе пациентов с фибрилляцией предсердий показано снижение риска СН, смерти, связанной с СН, и смертности от всех причин независимо от уровня холестерина ЛПНП [13]. В то же время наблюдательное исследование с использованием данных, полученных из шведского общенационального реестра ИМ продемонстрировало, что пациенты с большим снижением уровня ХС ЛПНП (1,85 ммоль/л) по сравнению с меньшим снижением (0,36 ммоль/л) имели более низкие коэффициенты риска для всех оцениваемых исходов и, в частности, для госпитализации по поводу СН (ОР: 0,73; 95% ДИ 0,63–0,85) [14]. Одно 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 [15]. Эксперты ESC рекомендуют использовать статины для профилактики СН у лиц высокого риска [16].

Как известно, существует большая вариабельность ответа на статины, а также в % снижения уровня ХС ЛПНП. По данным российского регистра (РЕГИОН-ИМ) пациентов с ИМ достижение ХС ЛПНП $\leq 1,4$ ммоль/л на фоне гиполипидемической терапии было в 23 % случаев. Причем среди получавших монотерапию статинами целевой уровень ХС был достигнут у 21 %, а среди получавших комбинированную терапию статин + эзетимиб — у 44 %. [17]. Кроме того, в другом европейском исследовании, несмотря на применение высокоинтенсивной монотерапии статинами, у более половины пациентов, госпитализированных с ОКС, у 82,9 % из них не были достигнуты целевые уровни ХС ЛПНП [18]. Механизмами, повышающими сердечно-сосудистый риск у данной группы пациентов, могут быть не только более высокие уровни ЛПНП, но и снижение плеiotропного эффекта, такого как противовоспалительный [19, 20].

В ретроспективном наблюдательном исследовании (период наблюдения — 4,4 года) было показано, что гипоответ на статины увеличивает риск СН у пациентов после ИМ [7]. В исследовании Кувата Н. и соавт. было показано, что исходный уровень зрелого PCSK9 (пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа) связан с гипореактивностью на статины. Это позволяет предположить, что зрелый PCSK9 может быть потенциа-

льной детерминантой гипореактивности на статины [21]. Опосредованное статинами повышение уровня циркулирующей PCSK9 может способствовать воспалению и ухудшать проницаемость эндотелия, включая выработку оксида азота [22]. Поскольку системное воспаление — известный компонент патогенеза СН, опосредованный повышенной экспрессии молекул эндотелиальной адгезии и продукцией активных форм кислорода [23], неблагоприятный профиль воспалительной активности может быть еще одним фактором возникновения СН у гипореспондеров к статинам. По некоторым данным циркулирующий уровень PCSK9 является значимым предиктором комбинированной конечной точки, смерти от всех причин и госпитализации пациентов с СН [24].

Возможными детерминантами недостаточного ответа на статины могут быть и другие индивидуальные особенности, включая возраст, пол, массу тела, курение сигарет, воспаление, хроническое заболевание почек, СД, исходные уровни липидов и некие генетические вариации [25–27].

В нашем наблюдении гипоответ (снижение ХС ЛПНП ≤ 15 %) на высокодозовую терапию аторвастатином регистрировался в 28 % случаев среди пациентов после ОКС и реваскуляризации коронарных артерий через 1 месяц терапии. Частота гипоответа, зарегистрированная в нашем наблюдении, была выше, чем в предыдущем исследовании Tsuda К. и соавт. (2020). Согласно результатам японского исследования на фоне терапии статинами в 15,2 % случаев (77/505) наблюдался гипоответ [7]. Так же мы не получили свидетельств большей частоты гипоответа или субоптимального ответа на статины в группе пациентов с НУО. В группе пациентов с НУО и в группе 2 среди гипореспондеров регистрировался значимо более низкий исходный уровень ХС ЛПНП, что согласуется с результатами предыдущих исследований [7, 18].

Заключение

По данным ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, состоящих на диспансерном наблюдении после ОКС и имеющих нарушения углеводного обмена (СД 2 типа, преддиабет), установлен гипоответ на терапию статинами в 25,81 % случаев, субоптимальный ответ на статины в 56,45 % случаев. Мы не получили свидетельства большей частоты развития гипоответа и субоптимального ответа на терапию статинами в группе пациентов с НУО в сравнении с пациентами без НУО. У гипореспондеров с НУО регистрировался значимо более низкий исходный уровень ЛПНП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus; Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorova. 11th is. M., 2023. Russian [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. М., 2023]. DOI: 10.14341/DM13042
2. Wilson ML. Prediabetes: Beyond the Borderline. *Nurs Clin North Am.* 2017 Dec;52 (4):665-677. DOI: 10.1016/j.cnur.2017.07.011
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020 Jan 7;41(2):255-323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486
4. ESC/EAS 2019 Recommendations for the treatment of dyslipidemia: modification of lipids to reduce cardiovascular risk, 2019. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3826. Russian [Рекомендации ESC/EAS 2019 г. по частным дислипидемиям: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. 2019. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3826
5. Oikawa T, Sakata Y, Nochioka K. et al. Prognostic Impact of Statin Intensity in Heart Failure Patients With Ischemic Heart Disease: A Report From the CHART-2 (Chronic Heart Failure Registry and Analysis in the Tohoku District 2) Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Mar 14;7(6):e007524. DOI: 10.1161/JAHA.117.007524.
6. Poloczková H., Krejčí J. Heart Failure Treatment in 2023: Is There a Place for Lipid Lowering Therapy? *Curr Atheroscler Rep* 2023 Dec;25(12):957-964. DOI: 10.1007/s11883-023-01166-3
7. 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):705-716. DOI:10.21037/cdt-20-415
8. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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;385:1397-1405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
9. 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; 393:407-415. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1
10. Abovich A, Matasic DS, Cardoso R, et al. The AHA/ACC/HFSA 2022 Heart Failure Guidelines: Changing the Focus to Heart Failure Prevention. *Am J Prev Cardiol.* 2023 Jul 30;15:100527. DOI: 10.1016/j.ajpc.2023.100527.
11. 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 Jun 21;36(24):1536-46. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv072
12. Al-Gobari M, Al-Aqeel S, Gueyffier F et al. 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 Jul 28;8(7):e021108. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021108
13. Huang JY, Chan YH, Tse YK, et al. Statin Therapy Is Associated With a Lower Risk of Heart Failure in Patients With Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Dec 5;12(23):e032378. DOI: 10.1161/JAHA.123.032378
14. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J.* 2021;42:243-252. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1011
15. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R et al. 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):2264-2276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx162
16. Authors/Task Force Members; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022 Jan;24(1):4-131. DOI: 10.1002/ejhf.2333
17. Boitsov S.A., Shakhnovich R.M., Tereshchenko S.N. et al. The prevalence of hyperlipidemia and features of lipid-lowering therapy in patients with myocardial infarction according to the Russian Registry of Acute myocardial infarction REGION. *Cardiology* 2022;62(7):2-22 [Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Терещенко С.Н. и др. Распространенность гиперлипидемии и особенности липидснижающей терапии у пациентов с инфарктом миокарда по данным Российского регистра острого инфаркта миокарда РЕГИОН-ИМ. *Кардиология.* 2022;62(7):2-22]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2051
18. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation



- study. *European Heart Journal* 2020 Oct;41(40):3900-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa034
19. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):229-243. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308537
20. Denegri A, Boriani G. High Sensitivity C-reactive Protein (hsCRP) and its Implications in Cardiovascular Outcomes. *Curr Pharm Des.* 2021;27(2):263-275. DOI: 10.2174/1381612826666200717090334
21. Kuyama N, Kataoka Y, Takegami M et al. Circulating Mature PCSK9 Level Predicts Diminished Response to Statin Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2021 Jun;10(11):e019525. DOI: 10.1161/JAHA.120.019525
22. Bao X, Liang Y, Chang H, et al. Targeting proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 Jan 8;9(1):13. DOI: 10.1038/s41392-023-01690-3
23. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP et al. Inflammation in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Mar 24;75(11):1324-1340. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.014
24. Bayes-Genis A, Núñez J, Zannad F, et al. The PCSK9-LDL Receptor Axis and Outcomes in Heart Failure: BIOSTAT-CHF Subanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:2128-36. DOI:10.1016/j.jacc.2017.08.057
25. Theusch E, Ting FY, Qin Y, et al. Participant-derived cell line transcriptomic analyses and mouse studies reveal a role for ZNF335 in plasma cholesterol statin response. *bioRxiv [Preprint].* 2023 Jun 15:2023.06.14.544860. DOI: 10.1101/2023.06.14.544860
26. Paez I, Prado Y, Loren P, et al. Cholesterol-Related lncRNAs as Response Predictors of Atorvastatin Treatment in Chilean Hypercholesterolemic Patients: A Pilot Study. *Biomedicines.* 2023 Mar 1;11(3):742. DOI: 10.3390/biomedicines11030742
27. Gianazza E, Brioschi M, Iezzi A, et al. Pharmacometabolomics for the Study of Lipid-Lowering Therapies: Opportunities and Challenges. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 7;24(4):3291. DOI: 10.3390/ijms24043291