

## СТАТИНЫ И ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЕСТЬ ЛИ СМЫСЛ?

Диляра Дамировна Сафина\*, Лилия Евгеньевна Зиганшина

Казанский (Приволжский) федеральный университет

### Реферат

Повышенный уровень холестерина в крови – один из наиболее изученных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В то время как преимущества статинов во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний признаны, их роль в первичной профилактике неоднозначна. Для оценки потенциальной пользы статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний мы провели поиск по англоязычным базам данных на предмет вторичных анализов по результатам клинических испытаний статинов в первичной профилактике. Мы экстрагировали данные в таблицы и представляли отношение пользы к отсутствию эффекта для исхода. Найдены один Кокрейновский систематический обзор и пять мета-анализов, включавших 27 исследований. Авторы четырех из шести обзоров указали на финансовые связи с фармацевтическими компаниями-производителями статинов. Мы не смогли экстрагировать данные по индивидуальным исходам в связи с тем, что о них не сообщалось. Для исхода «смерть от всех причин» отношение пользы к отсутствию эффекта составило 3:3 по результатам шести анализов. Только три обзора изучали влияние статинов на коронарные события, они показали положительное влияние статинов. Четыре обзора из шести представили данные о смертности от ишемической болезни сердца, все они не обнаружили положительного эффекта статинов. Сердечно-сосудистые события и смертность оценивались в двух и трёх обзорах соответственно, в которых было показано положительное влияние статинов. Эти данные демонстрируют, что в настоящее время не существует убедительных доказательств эффективности первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний с помощью статинов. Новые исследования, если они будут проводиться, должны быть значительно более длительными, причём необходимо использовать индивидуальные исходы. Профилактику статинами у пациентов, не имеющих предшествующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, следует проводить с большой осторожностью (если проводить вообще).

**Ключевые слова:** статины, первичная профилактика, общая смертность, сердечно-сосудистые заболевания.

**STATINS AND PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES: IS THERE ANY POINT?** D.D. Safina, L.E. Ziganshina. Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia. Increased blood cholesterol level is one of the most studied risk factors for cardiovascular diseases. While benefits of statins in secondary prevention are shown, their role in primary prevention is not clear. To assess the potential benefits of statin use in primary prevention of cardiovascular diseases, we searched databases for published data in English language for secondary analyses of clinical trials of statin use in primary prevention of cardiovascular diseases. The data on clinical outcomes were extracted to calculate the ratio of beneficial effect to no effect (benefit/no effect ratio – BNER). One Cochrane systematic review and 5 meta-analyses were found, including 27 clinical trials. The authors of four out of six reviews declared potential conflict of interests with pharmaceutical companies manufacturing statins. We could not extract data on individual outcomes because they were not reported. For deaths of all causes, the BNER was 3:3 as assessed in 6 analyses. Only three reviews examined the effects of statins on coronary events and all reported positive effect of statins. Four out of six reviews reported data on coronary heart disease mortality and all found no positive effect of statins. Cardiovascular events and mortality were evaluated in two and three reviews, respectively, which showed positive effect of statins. Thus, there is no convincing evidence for statin use in primary prevention. The new studies, if carried out, should be of longer duration and follow-up, should use individual outcomes. Prevention with statins in patients with no history of cardiovascular disease should be performed with great caution, if considered at all. **Keywords:** statins, primary prevention, total mortality, cardiovascular diseases.

Заболевания сердечно-сосудистой системы, вызванные атеросклерозом и тромбозом, – основная причина преждевременной смерти и утраты лет жизни [10].

Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) многофакторно. Некоторые из этих факторов относятся к образу жизни (в том числе курение, недостаточная физическая активность, пищевые привычки) и поддаются коррекции. Некоторые из других факторов риска также можно модифицировать, например повышенное артериальное давление, сахарный диабет 2-го типа или дислипидемии. При этом профилактику и лечение дислипидемий, согласно современным представлениям, следует рассматривать в широких рамках предотвращения развития ССЗ [8].

Согласно Российским рекомендациям V пе-

ресмотра (2012) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, для оценки уровня сердечно-сосудистого риска используют шкалу SCORE (Systemic Coronary Risk Evaluation), с помощью которой можно определить, к какой категории риска относится пациент, и оценить риск развития сердечно-сосудистой смерти в ближайшие 10 лет. Настоящая шкала применяется в странах с высоким уровнем смертности от ССЗ (к которым относится и Россия) и включает оценку следующих факторов: возраст, пол, курение, уровень систолического артериального давления и содержания общего холестерина. Основываясь на результатах шкалы, можно оценить, к какой группе риска относится пациент. В Европейских странах и России выделяют четыре категории риска: очень высокий, высокий, умеренный и низкий. При этом выделены оптимальные значения липидных параметров крови

## Основные исследования, включённые в мета-анализы и обзоры

	Исследование	Статин	Мета-анализы и др.
1	ACAPS, 1994 [22]	Ловастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008
2	AFCAPS/TEHCAPS, 1998 [21]	Правастатин	Taylor et al., 2011, Thavendiranathan et al., 2006, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009, LaRosa et al., 1999
3	ASPEN, 2006 [28]	Аторвастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009
4	ALLHAT LLT, 2002 [11]	Правастатин	Thavendiranathan et al., 2006, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009
5	ASCOT LLA, 2003 [42]	Аторвастатин	Thavendiranathan et al., 2006, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009
6	ALERT, 2003 [26]	Флувастатин	Mills et al., 2008
7	BCAPS, 2001 [25]	Флувастатин	Mills et al., 2008
8	CAUIS, 1996 [32]	Правастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008
9	CARDS, 2004 [18]	Аторвастатин	Taylor et al., 2011, Thavendiranathan et al., 2006, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009
10	CELL A, 1996 [29, 30]	Правастатин	Taylor et al., 2011
11	CELL B, 1996 [29, 30]	Правастатин	Taylor et al., 2011
12	Derosa, 2003 [20]	Флувастатин	Taylor et al., 2011
13	FAST, 2002 [41]	Правастатин	Mills et al., 2008
14	JUPITER, 2008 [38]	Розувастатин	Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009
15	HPS, 2003 [19]	Симвастатин	Thavendiranathan et al., 2006, Brugst et al., 2009
16	HYRIM, 2005 [12]	Флувастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010
17	KAPS, 1995 [40]	Правастатин	Mills et al., 2008
18	KLIS, 2000 [36]	Правастатин	Mills et al., 2008
19	MEGA, 2006 [35]	Правастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009
20	Mohler, 2003 [34]	Аторвастатин	Mills et al., 2008
21	MRC/BHF, 2002 [24]	Симвастатин	Taylor et al., 2011
22	PHYLLIS A, 2004 [50]	Правастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008
23	PHYLLIS B, 2004 [50]	Правастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008
24	PMSG, 1993 [48]	Правастатин	Mills et al., 2008
25	PREVENT, 2004 [13]	Правастатин	Mills et al., 2008, Ray et al., 2010
26	PROSPER, 2002 [44]	Правастатин	Thavendiranathan et al., 2006, Mills et al., 2008, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009
27	WOSCOPS, 1995 [45]	Правастатин	Taylor et al., 2011, Mills et al., 2008, Thavendiranathan et al., 2006, Ray et al., 2010, Brugst et al., 2009, LaRosa et al., 1999

в зависимости от категории риска. Аналогично в зависимости от категории риска определены уровни липидов плазмы крови, при которых следует начинать терапию, и их целевые уровни [2].

Для пациентов из группы очень высокого риска целью терапии является снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) до 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) и ниже или уменьшение их исходного содержания более чем на 50%. Целевой уровень ЛПНП для пациентов из группы высокого риска составляет менее 2,5 ммоль/л (100 мг/дл), из группы умеренного риска – менее 3 ммоль/л (115 мг/дл) [8].

Статины являются основным классом лекарственных средств, которые применяются для лечения пациентов с гиперлипидемией, атеросклерозом и достоверно снижают уровень липидов крови [2]. Считают, что у пациентов высокого и очень высокого риска статины обеспечивают наибольшую пользу [7]. Ограничивающий фактор широкого применения статинов – их высокая стоимость. Длительная терапия статинами может быть экономически выгодной как при первичной, так и при вторичной профилактике ССЗ, если соотнести её с экономическими потерями от снижения трудоспособности, её утраты, стоимостью дорогостоящих лечебных процедур [4, 9].

В ряде работ, анализирующих результаты исследований, отмечена необходимость профилактического назначения статинов пациентам с факторами риска ССЗ, даже при нормальном или немного повышенном содержании атерогенных фракций липидов в плазме крови [6]. Однако, несмотря на снижение риска, статины не предупреждают развитие клинических катастроф [14, 23, 43]. Это может быть связано как с тем, что у пациентов сохраняется повышенный уровень липидов плазмы, так и с наличием других факторов риска [14, 31]. Более того, отмечено, что половина всех случаев инфаркта миокарда возникает у пациентов с уровнем ЛПНП ниже рекомендуемого для начала терапии статинами [5].

Существуют данные о линейной зависимости между достигаемым на фоне терапии статинами уровнем ЛПНП и снижением риска сердечно-сосудистых осложнений. Однако неясно, когда эта взаимосвязь перестаёт носить линейный характер. При этом уровень ЛПНП, при котором скорость развития ишемической болезни сердца равна «нулю», так и не идентифицирован. Известно, что даже на фоне интенсивной терапии статинами с выраженным снижением концентрации ЛПНП вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений сохраняется [1].

Таким образом, стоит вопрос, всегда ли применение статинов соответствует принципам рациональной фармакотерапии. Одновременный приём нескольких лекарственных средств может привести к лекарственным взаимодействиям, применение статинов требует более тщательного контроля безопасности и эффективности терапии и, более того, может привести к низкой приверженности пациента к лечению в целом [3].

Интересным является сообщение Harriet Rosenberg «Здоровый скептицизм» о статинах как о способе профилактики ССЗ, где автор критически отзывается о применении статинов, особенно у женщин вообще и пожилых женщин в частности. Он ставит под сомнение адекватность существующих рекомендаций и других руководств по использованию статинов, акцентирует внимание на наличии большого количества «конфликтных» результатов и заключений [39].

Особое внимание привлекает дискуссия двух учёных (Dr. Roger Blumenthal и Dr. Rita Redberg, США): назначать или не назначать статины здоровым людям с факторами риска; что предпочесть, приём лекарственных средств или интенсивные физические упражнения и здоровое питание [49]?

Эта неопределённость стала основным стимулом к проведению нашего независимого исследования, цель которого – оценка потенциальной пользы статинов в первичной профилактике ССЗ.

Мы провели анализ (третичное исследование) опубликованных мета-анализов, разработанных как в рамках Кокрейновских систематических обзоров, так и самостоятельно, целью которых была оценка роли статинов в первичной профилактике ССЗ. В целом во все анализируемые мета-анализы включено 27 исследований.

Критериями включения были следующие.

- Участники: взрослое население без ССЗ, с факторами риска и без них.
- Вмешательства: препараты статинов в различных дозах.
- Сравнение: плацебо или отсутствие лечения.
- Исходы:
  - первичные исходы: общая смертность, смертельные и несмертельные события ишемической болезни сердца, смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события;
  - вторичные исходы: динамика уровня липопротеинов в крови.
- Исследования: рандомизированные клинические исследования статинов, минимальная продолжительность исследований 1 год.

Все эти мета-анализы выполнены разными авторами по проведённым и опубликованным исследованиям (табл. 1).

Мы экстрагировали данные в таблицы. Для демонстративности результатов представляли отношение пользы к отсутствию эффекта для исходов, о которых сообщалось во всех анализах, в виде «польза:отсутствие эффекта».

Наибольшее влияние на результаты мета-анализов оказали результаты исследований аторвастатина и правастатина в рамках следующих клинических испытаний: WOSCOPS, 1995; AFCAPS/TEXCAPS, 1998; CARDS, 2004; MEGA, 1994; ASPEN, 2006; PROSPER, 2002; ALLHAT LLT, 2002; ASCOT LLA, 2003 (см. табл. 1).

При анализе опубликованных данных необходимо принимать во внимание тот факт, что

## Эффективность статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний по результатам мета-анализов и обзоров

Группы	Оцениваемый клинический исход	Относительный риск [95% доверительный интервал]	Исследования
Мета-анализ LaRosa et al., 1999, средний период наблюдения 5,4 года			
Число участников n=13 200	<b>Общая смертность</b>	<b>0,87 [0,71–1,06]</b>	WOSCOPS, AFCAPS/ TEXCAPS
	<b>Смертность от ишемической болезни сердца</b>	<b>0,73 [0,51–1,05]</b>	
	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний	0,68 [0,50–0,93]	
Мета-анализ Thavendiranathan et al., 2006, средний период наблюдения 4,3 года			
Число участников n=42 848	Большие коронарные события	0,71 [0,60–0,83]	WOSCOPS, AFCAPS/ TEXCAPS, PROSPER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, HPS, CARDS
	Большие церебральные события	0,86 [0,75–0,97]	WOSCOPS, AFCAPS/ TEXCAPS, PROSPER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, CARDS
	<b>Общая смертность</b>	<b>0,92 [0,84–1,01]</b>	WOSCOPS, AFCAPS/ TEXCAPS, PROSPER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, CARDS
	<b>Смертность от ишемической болезни сердца</b>	<b>0,77 [0,56–1,08]</b>	WOSCOPS, AFCAPS/ TEXCAPS, ALLHAT LLT, CARDS
	Несмертельные инфаркты миокарда	0,68 [0,56–0,83]	WOSCOPS, CARDS
	Реваскуляризация	0,66 [0,55–0,80]	WOSCOPS, AFCAPS/ TEXCAPS, PROSPER, CARDS
Мета-анализ Mills et al., 2008			
n=53 371	Сердечно-сосудистые события	0,85 [0,77–0,95]	ACAPS, AFCAPS, ALERT, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, ASPEN, BCAPS, KAPS, CAIUS, CARDS, FAST, HYRIM, MEGA, PROSPER, PMSG, PHYLLIS, Mohler
n=59 469	Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний	0,89 [0,81–0,98]	ACAPS, AFCAPS/TEXCAPS, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, ASPEN, CAIUS, CARDS, FAST, KAPS, MEGA, PREVEND IT, PROSPER, WOSCOPS, PHYLLIS, Mohler 2003, ALERT, PMSG
n=52 976	Инфаркт миокарда	0,77 [0,63–0,95]	KLIS, ACAPS, AFCAPS/ TEXCAPS, ASCOT LLA, ALERT, ASPEN, CAIUS, CARDS, FAST, KAPS, MEGA, PREVEND IT, PROSPER, WOSCOPS, PHYLLIS, Mohler 2003, PMSG
n=17 783	Смертность от инфаркта миокарда	0,46 [0,26–0,74]	KLIS, ACAPS, CAIUS, CARDS, FAST, KAPS, MEGA, Mohler 2003, PMSG
n=37 439	<b>Реваскуляризация</b>	<b>0,84 [0,66–1,08]</b>	ACAPS, AFCAPS/TEXCAPS, ASPEN, CAIUS, CARDS, FAST, KAPS, MEGA, PROSPER, WOSCOPS, Mohler 2003, PMSG

n=38 598	<b>Стенокардия</b>	<b>1,01 [0,66–1,52]</b>	ACAPS, AFCAPS/TEXCAPS, ASCOT LLA, ASPEN, CARDS CAIUS, FAST, MEGA, PROSPER, Mohler 2003, PMSG
Мета-анализ Brugst et al., 2009, средний период наблюдения 4,1 года			
Число участников n=70 388	Общая смертность	0,88 [0,81–0,96]	WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, PROSPER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, CARDS, ASPEN, MEGA, JUPITER
	Крупные коронарные события	0,70 [0,61–0,81]	WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, PROSPER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, HPS, CARDS, MEGA
	Крупные церебро-васкулярные события	0,81 [0,71–0,93]	WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, PROSPER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, CARDS, ASPEN, MEGA, JUPITER
	<b>Смертность от ишемической болезни сердца</b>	<b>0,88 [0,73–1,05]</b>	WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, ALLHAT LLT, CARDS, MEGA
	Несмертельный инфаркт миокард	0,56 [0,41–0,76]	WOSCOPS, CARDS, MEGA, JUPITER
	Реваскуляризация	0,67 [0,59–0,76]	WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, PROSPER, CARDS, ASPEN, MEGA, JUPITER
Систематический обзор Taylor et al., 2011			
Число участников n=34 272, мужчины – 65,9%	Общая смертность	0,83 [0,73–0,95]	ACAPS, Adult Japanese MEGA Study, AFCAPS/TEXCAPS, ASPEN, CARDS, KAPS, PREVEND IT, WOSCOPS
	События ишемической болезни сердца	0,72 [0,65–0,79]	ACAPS, Adult Japanese MEGA Study, AFCAPS/TEXCAPS, ASPEN, CAIUS, CARDS, HYRIM, PHYLLIS A, PHYLLIS B, WOSCOPS
	<b>Смертельные события ишемической болезни сердца</b>	<b>0,78 [0,59–1,04]</b>	ACAPS, AFCAPS/TEXCAPS, ASPEN, CAIUS, KAPS, PREVEND IT, WOSCOPS
	<b>Несмертельные события ишемической болезни сердца</b>	<b>0,74 [0,50–1,10]</b>	ACAPS, ASPEN, CAIUS, KAPS, PHYLLIS A, PHYLLIS B, PREVEND IT
	События сердечно-сосудистых заболеваний	0,74 [0,66–0,85]	CAIUS, HYRIM, MRC/BHF Heart Protection, PHYLLIS B, PREVEND IT, WOSCOPS
	Смертельные события сердечно-сосудистых заболеваний	0,70 [0,50–0,99]	PREVEND IT, WOSCOPS
	<b>Несмертельные события сердечно-сосудистых заболеваний</b>	<b>0,85 [0,46–1,58]</b>	PREVEND IT
	Потребность в реваскуляризации	0,66 [0,53–0,83]	Adult Japanese MEGA Study, CAIUS, CARDS, KAPS, WOSCOPS

Примечание: жирным шрифтом выделены исходы, по которым мета-анализ не выявил статистически значимых различий.

большинство исследований в настоящее время спонсируется фармацевтическими компаниями. В вопросах первичной профилактики, где потенциальная группа пациентов очень большая, экономически выгодно проведение исследования в более короткий срок, с представлением комбинированных исходов [46], что заставляет задуматься об объективности соответствующих данных.

Наиболее новым является обзор Сотрудничества исследователей по лечению гиперхолестеринемии (Cholesterol Treatment Trialist Collaboration, 2012). В него вошло 27 рандомизированных клинических исследований (MEGA, AFCAPS/TEXCAPS, ASCOT, WOSCOPS, JUPITER, GISSI-HF, ALERT, ASPEN, CARDS, ALLHAT-LLT, Post-GABG, GISSI-P, HPS, LIPID, PROSPER, CORONA, CARE, ALLIANCE, LIPS, AURORA, SSSS, 4D, SEARCH, A to Z, TNT, IDEAL, PROVE-IT) с общим числом участников 174 149 человек. Все пациенты были поделены на пять групп в зависимости от риска развития сердечно-сосудистых событий в течение 5 лет. Оценивали, как снижается риск развития сердечно-сосудистых событий на каждый ммоль/л ЛПНП. Пропорциональное снижение частоты развития крупных сердечно-сосудистых явлений на каждый ммоль/л снижения уровня ЛПНП было весьма сходным во всех анализируемых подгруппах пациентов [16]. Аналогичные результаты уже были получены и ранее, о них сообщали в обзоре Сотрудничества исследователей по лечению гиперхолестеринемии от 2010 г. [17]. Подавляющее большинство исследований, использованных в этом мета-анализе, было спонсировано фармацевтическими компаниями-производителями статинов, такими как «Pfizer», «AstraZeneca», «Novartis» и другие, а большинство исследователей, авторов статьи в Ланцете, получили денежное вознаграждение от них. Отметим, что эта работа не была включена в наш обзор, так как не удовлетворяла критериям включения.

Так, в мета-анализе LaRosa и соавт. (1999), объединившем результаты пяти исследований (ловастатин, симвастатин, правастатин – 3), два из которых (WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS) включали больных без инфаркта миокарда (13 200 пациентов) и исследовали эффективность правастатина, оценивали снижение риска ишемической болезни сердца и общей смертности на фоне приёма статинов с выделением подгрупп пожилых и женщин. Было показано, что приём статинов по сравнению с плацебо ассоциирован со снижением сердечно-сосудистой смертности (относительный риск 0,68 [0,50–0,93]). Эта связь была прослежена одинаково для женщин, мужчин, а также для людей старше и моложе 65 лет. Одновременно авторы мета-анализа не выявили статистически значимой связи применения статинов и смертности от ишемической болезни сердца, так же как и общей смертности (табл. 2). Финансовый конфликт интересов в отношении статинов заявлен у одного из трёх авторов мета-анализа [28].

Таким образом, этот мета-анализ показал

снижение сердечно-сосудистой смертности при использовании статинов в рамках первичной профилактики без влияния на смертность от ишемической болезни сердца и общую смертность.

**Мета-анализ Thavendiranathan и соавт. (2006)** включил семь клинических исследований (WOSCOPS, AFCAPS/TEXCAPS, PROSPER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, HPS, CARDS; правастатин – 3, аторвастатин – 2, ловастатин – 1, симвастатин – 1), общее число пациентов составило 42 848 человек. Целью мета-анализа была оценка роли статинов у пациентов без предшествующих ССЗ. Было показано, что статины снижают риск крупных коронарных и церебральных событий, а также число реваскуляризации на 29, 14 и 34% соответственно. В то же время уменьшения смертности от ишемической болезни сердца и общей смертности при приёме статинов не наблюдалось (см. табл. 2). Авторы указывают на недостаточность преимуществ статинов при использовании их при первичной профилактике. Конфликт интересов у авторов мета-анализа отсутствует [47].

Таким образом, было показано отсутствие эффекта статинов в первичной профилактике по снижению смертности от ишемической болезни сердца и общей смертности. Именно эти исходы являются ключевыми для оценки роли статинов в профилактике и увеличении продолжительности жизни пациентов.

**Мета-анализ Mills и соавт. (2008)** включил 20 клинических исследований (ACAPS, AFCAPS, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, ASPEN, BCAPS, CAIUS, CARDS, FAST, HYRIM, KAPS, MEGA, PREVENT IT, PROSPER, WOSCOPS, PHYLLIS, Mohler, ALERT, PMSG, KLIS; правастатин – 11, аторвастатин – 4, ловастатин – 2, флувастатин – 3), общее число пациентов составило 63 899 человек. Целью была оценка эффективности статинов в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий. Было выявлено, что статины снижают смертность от ССЗ, риск возникновения крупных сердечно-сосудистых событий, в том числе смертность от инфаркта миокарда, риск возникновения инфаркта миокарда (см. табл. 2). Однако, несмотря на полученные данные, авторы отмечают, что взаимосвязь между смертностью/заболеваемостью и уровнем ЛПНП не была установлена. Отметим, что один из шести авторов мета-анализа – консультант крупной фармацевтической компании [33].

В комментарии к этому мета-анализу Центра обзоров и распространения систематических обзоров (Centre for Reviews and Dissemination, CRD) указано, что основной рекомендацией для дальнейших исследований было представление результатов отдельно по каждому клиническому исходу без использования комбинированных исходов.

Таким образом, была продемонстрирована эффективность статинов в снижении смертности и заболеваемости ССЗ, при этом не было показано снижения общей смертности.

В мета-анализ **Brugst и соавт.** (2009) вошло 10 рандомизированных контролируемых испытаний (AFCAPS, JUPITER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, CARDS, MEGA, PROSPER, ASPEN, WOSCOPS, HPS; правастатин – 4, аторвастатин – 3, ловастатин – 1, симвастатин – 1, розувастатин – 1), были объединены 70 388 участников, из них 23 681 (34%) составили женщины. Целью было определить, снижается ли риск общей смертности, риск возникновения крупных коронарных и церебральных событий при приёме статинов у пациентов без существующих ССЗ, но с факторами риска их развития, а также различается ли эффект статинов у мужчин и женщин, пожилых и молодых. Сообщалось, что происходит значительное снижение общей смертности, риска возникновения крупных коронарных и церебральных событий при приёме статинов (см. табл. 2). Авторами был сделан вывод, что в группе людей, имеющих факторы риска, приём статинов ассоциирован со снижением заболеваемости. Эффективность статинов при первичной профилактике сопоставима с эффективностью их использования во вторичной профилактике. Также авторы отмечают, что статины одинаково эффективны у больных вне зависимости от пола и возраста. Шесть из двенадцати авторов мета-анализа получили денежное вознаграждение либо оказывали консультативную помощь производителям статинов [15].

Этот мета-анализ показывает эффективность статинов в первичной профилактике ишемической болезни сердца: снижение общей смертности, частоты крупных коронарных событий и сердечно-сосудистых событий. Однако не было показано влияния на смертность от ишемической болезни сердца.

В мета-анализ **Rau и соавт.** (2010) вошло 11 рандомизированных контролируемых испытаний (AFCAPS, JUPITER, ALLHAT LLT, ASCOT LLA, CARDS, HYRIM, MEGA, PREVEND IT, PROSPER, ASPEN, WOSCOPS; правастатин – 5, аторвастатин – 3, ловастатин – 1, флувастатин – 1, розувастатин – 1), объединивших 65 229 участников. Целью была оценка роли статинов в снижении риска общей смертности у пациентов с высоким риском развития ССЗ. Сообщалось, что при проведении первичной профилактики в группе лиц с высоким риском статины не снижали общую смертность (относительный риск 0,91 [0,83–1,01]). При этом было выявлено отсутствие взаимосвязи между содержанием ЛПНП и уровнем общей смертности. Финансовый конфликт интересов в отношении статинов заявлен у пяти из семи авторов мета-анализа [37].

Авторы отметили, что использование статинов в группе пациентов с низким риском необходимо проводить с осторожностью. Причём наблюдение за 65 229 пациентами в течение 3,7 года показало отсутствие эффективности статинов в снижении общей смертности.

Таким образом, этот мета-анализ ещё раз подтвердил отсутствие доказанных свидетельств

эффективности статинов при первичной профилактике, даже у пациентов с высоким риском развития ССЗ. При этом не было выявлено взаимосвязи между уровнем ЛПНП и общей смертностью, что вообще ставит под сомнение всю гипополипидемическую терапию в целом.

Целью Кокрейновского систематического обзора **Taylor и соавт.** (2011) была оценка эффективности и соотношения пользы и вреда при использовании статинов у пациентов без ССЗ. Всего в обзор вошло 14 исследований (ACAPS, Adult Japanese MEGA Study, AFCAPS/TEXCAPS, ASPEN, CAIUS, CARDS, CELL A, CELL B, Derosa, PHYLLIS A, PHYLLIS B, WOSCOPS, HYRIM, MRC/BHF Heart Protection; правастатин – 9, аторвастатин – 1, флувастатин – 2, ловастатин – 2, симвастатин – 1). Общее число пациентов было 34 272 человека, средний возраст 57 лет, 66% составили мужчины. Первичными точками были приняты общая смертность, смертельные и несмертельные события ишемической болезни сердца, смертельные и несмертельные сердечно-сосудистые события, смертельные и несмертельные события нарушений мозгового кровообращения. Было отмечено, что при проведении первичной профилактики статинами происходит снижение общей смертности, числа сердечно-сосудистых событий, числа реваскуляризации без увеличения числа осложнений, таких как рак и миопатии (см. табл. 2).

Однако авторы Кокрейновского обзора подчёркивают, что существующие клинические исследования представляют полученные данные лишь в виде композитных результатов и не сообщают о конкретных исходах. Также не сообщают авторы исследований количественные результаты о влиянии статинов на развитие других возможных «нежелательных событий».

Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что на сегодняшний день не существует прочной доказательной базы для проведения первичной профилактики статинами в качестве экономически рационального и повышающего качество жизни метода предотвращения заболеваний. Профилактику статинами у пациентов, не имеющих предшествующих ССЗ, необходимо проводить с большой осторожностью. Авторы подчёркивают, что существующие исследования не могут позволить адекватно оценить роль первичной профилактики статинами ввиду короткого периода наблюдения. Назначение статинов в качестве первичной профилактики лицам с низким риском развития заболевания также следует проводить с большой осторожностью. Конфликт интересов у авторов систематического обзора отсутствует [46]. Вопрос применения статинов в клинике остаётся открытым. Существующие на сегодняшний день исследования не могут на него ответить.

В заключение необходимо отметить, что мы не смогли экстрагировать данные по индивидуальным исходам в связи с тем, что о них исследования не сообщали. Только в трёх обзорах

из шести было показано снижение общей смертности при использовании статинов в первичной профилактике. Для исхода «смерть от всех причин» отношение пользы к отсутствию эффекта составило 3:3 по результатам шести включённых анализов. Четыре обзора из шести представили данные о смертности от ишемической болезни сердца, все они не обнаружили положительного эффекта статинов. Сердечно-сосудистые события и смертность оценивали в двух и трёх обзорах соответственно, в которых было показано положительное влияние статинов.

Таким образом, на основании проведённого нами третичного исследования по потенциальной эффективности статинов в первичной профилактике ССЗ можно сделать следующие практически ориентированные выводы.

1. Не существует прочной доказательной базы для проведения первичной профилактики ССЗ статинами.

2. Профилактику статинами у пациентов, не имеющих предшествующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, следует проводить с большой осторожностью (если и проводить вообще).

3. Существующие на сегодняшний день исследования не могут ответить на вопрос о целесообразности применения статинов для первичной профилактики. Необходимо проведение новых, долгосрочных исследований, включающих пациентов разного возраста и пола, с различным преморбидным фоном. Кроме того, будущие результаты, необходимо представлять более конкретно, избегая «сложных», комбинированных исходов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнова М.Г. Статины в профилактической терапии атеросклероза: современная стратегия и тактика назначения // Кардиоваск. терап. и профил. — 2009. — Т. 8, №3. — С. 94–102.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр, Москва, 2012) // Атеросклероз. — 2012. — №2. — С. 61–94.
3. Журавлёва М.В. Первичная и вторичная профилактика атеросклероза // Врач. — 2001. — №5. — С. 45–49.
4. Мамедов М.Н. Применение липидснижающей терапии в общетерапевтической практике: реалии и возможности // Леч. врач. — 2008. — №2. — С. 18–21.
5. Мельник М.В., Шилов А.М., Осия А.О., Грязнов Д.А. Статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Врач. — 2010. — №11. — С. 21–25.
6. Небиеридзе Д.В., Мелия А. Пациенты высокого риска: современная стратегия лечения // Кардиоваск. терап. и профил. — 2010. — Т. 9, №6. — С. 97–101.
7. Оганов Р.Г., Кахарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (Российская часть исследования DYSIS) // Кардиоваск. терап. и профил. — 2012. — Т. 11, №4. — С. 70–78.
8. Руководство ЕКО/ЕОА по лечению дислипидемий (перевод на русский язык последних Европейских рекомендаций) // Атеросклероз и дислипидемии. — 2011. — №4. — <http://noatero.ru/nao/jurnal/2011g-no4-5>.
9. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции // Кардиоваск. терап. и профил. — 2005. — Т. 4, №1. — С. 4–8.
10. Allender S., Scarborough P., Peto V. et al. European cardiovascular disease statistics 2008 ed. — European Heart Network, 2008. — <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html> (дата обращения: 01.10.13).
11. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT) // JAMA. — 2002. — Vol. 288, N 23. — P. 2998–3007.
12. Anderssen S.A., Hjelstuen A.K., Hjermann I. et al. Fluvastatin and lifestyle modification for reduction of carotid intima-media thickness and left ventricular mass progression in drug-treated hypertensives // Atherosclerosis. — 2005. — Vol. 178, N 2. — P. 387–397.
13. Asselbergs F.W., Diercks G.F., Hillege H.L. et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria // Circulation. — 2004. — Vol. 110. — P. 2809–2816.
14. Bareter P.J., Puranik R., Rye K.A. New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease // Curr. Cardiol. Rep. — 2007. — Vol. 9. — P. 493–498.
15. Brugs J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardio-vascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials // BMJ. — 2009. — Vol. 338. — P. 2376.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. — 2012. — Vol. 366. — P. 1267–1278.
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // Lancet. — 2010. — Vol. 376. — P. 1670–1681.
18. Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2004. — Vol. 364, N 9435. — P. 685–696.
19. Collins R., Armitage J., Parish S. et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 2005–2016.
20. Derosa G., Mugellini A., Ciccarelli L., Fogari R. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the action of fenofibrate, fluvastatin, or both on anthropometric measurements, blood pressure, and lipid profile in obese patients with hypercholesterolemia prescribed a standardized diet // Clinical Therapeutics. — 2003. — Vol. 25, N 4. — P. 1107–1122.
21. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atheroscle-

- rosis Prevention Study // JAMA. — 1998. — Vol. 279. — P. 1615–1622.
22. *Furberg C.D., Adams H.P.Jr., Applegate W.B. et al.* Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group // *Circulation.* — 1994. — Vol. 90. — P. 1679–1687.
23. *Gotto Jr.A.M.* High-density lipoprotein cholesterol and triglycerides as therapeutic targets for preventing and treating coronary artery disease // *Am. Heart J.* — 2002. — Vol. 144. — P. 33–42.
24. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360, N 9326. — P. 7–22.
25. *Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. et al.* Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) // *Circulation.* — 2001. — Vol. 103, N 13. — P. 1721–1726.
26. *Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G. et al.* Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361. — P. 2024–2031.
27. *Knopp R.H., d'Emden M., Smilde J.G., Pocock S.J.* Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN) // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1478–1485.
28. *LaRosa J.C., He J., Vupputuri S.* Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* — 1999. — Vol. 282, N 24. — P. 2340–2346.
29. *Lindholm L.H., Ekblom T., Dash C. et al.* The impact of health care advice given in primary care on cardiovascular risk // *Brit. Med. J.* — 1995. — Vol. 310. — P. 1105–1109.
30. *Lindholm L.H., Ekblom T., Dash C. et al.* For the CELL Study Group. Changes in cardiovascular risk factors by combined pharmacological strategies: the main results of the CELL Study // *J. Intern. Med.* — 1996. — Vol. 240. — P. 13–22.
31. *McBride P.* Triglycerides and the risk for coronary artery disease // *Curr. Atheroscler. Rep.* — 2008. — Vol. 10. — P. 386–390.
32. *Mercuri M., Bond M.G., Sirtori C.R. et al.* Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study // *Am. J. Med.* — 1996. — Vol. 101. — P. 627–634.
33. *Mills E.J., Rachlis B., Wu P. et al.* Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 52. — P. 1769–1781.
34. *Mohler E.R.3rd, Hiatt W.R., Creager M.A.* Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease // *Circulation.* — 2003. — Vol. 108. — P. 1481–1486.
35. *Nakamura H., Arakawa K., Itakura H. et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial // *Lancet.* — 2006. — Vol. 368. — P. 1155–1163.
36. Pravastatin use and risk of coronary events and cerebral infarction in Japanese men with moderate hypercholesterolemia: the Kyushu Lipid Intervention Study // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 110–121.
37. *Ray K.K., Sreenivasha R.K.S., Sebat E. et al.* Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants // *Arch. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 170, N 12. — P. 1024–1031.
38. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.* JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, N 21. — P. 2195–2207.
39. *Rosenberg H., Mascitelli L., Pezzetta F. et al.* Statin therapy in women: concerns and caution // *Int. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 144, N 1. — P. 145–147.
40. *Salonen R., Nyyssnen K., Porkkala E. et al.* Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS). A population-based primary preventive trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 1758–1764.
41. *Sawayama Y., Shimizu C., Maeda N. et al.* Effects of probucol and pravastatin on common carotid atherosclerosis in patients with asymptomatic hypercholesterolemia. Fukuoka Atherosclerosis Trial (FAST) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 610–616.
42. *Sever P.S., Dahlfors B., Poulter N.R. et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* — 2003. — Vol. 361, N 9364. — P. 1149–1158.
43. *Shah P.K., Kaul S., Nilsson J., Cercek B.* Exploring the vascular protective effects of high-density lipoprotein and its apolipoproteins: an idea whose time for testing is coming, part I // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 2376–2383.
44. *Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B. et al.* Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial // *Lancet.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1623–1630.
45. *Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333, N 20. — P. 1301–1307.
46. *Taylor F., Ward K., Moore T.H.M. et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. — *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2011. — Issue 1. — Art. N CD004816.
47. *Thavendiranathan P., Bagai A., Brookhart M.A., Choudhry N.K.* Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 166. — P. 2307–2313.
48. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 72, N 14. — P. 1031–1037.
49. The WSJ debate should healthy people take cholesterol drugs to prevent heart disease? — [http://online.wsj.com/article/SB10001424052970203471004577145053566185694.html?grec=015b9dc3084d5a991babce3457c7a635Z9&mod=WSJ\\_hps\\_sections\\_health](http://online.wsj.com/article/SB10001424052970203471004577145053566185694.html?grec=015b9dc3084d5a991babce3457c7a635Z9&mod=WSJ_hps_sections_health)
50. *Zanchetti A., Crepaldi G., Bond M.G. et al.* Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS — a randomized double-blind trial // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 2807–2812.