

## ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ: РОЛЬ СТАТИНОВ

С.Ю. Марцевич<sup>1,2\*</sup>, Н.П. Кутишенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

**Первичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений: роль статинов**

С.Ю. Марцевич<sup>1,2\*</sup>, Н.П. Кутишенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отдел профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

<sup>2</sup> Кафедра доказательной медицины Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова. 119991 Москва, Большая Пироговская ул., 6

В статье дается определение понятию первичной профилактики и анализируется роль статинов в предупреждении осложнений у лиц с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний. Кратко упоминаются отдельные рандомизированные контролируемые исследования, в которых изучалась роль статинов в первичной профилактике. Затрагивается вопрос о соответствии дженериков статинов оригинальным препаратам.

**Ключевые слова:** первичная профилактика, сердечно-сосудистые осложнения, статины.

**РФК 2009;4:80–84**

**Primary prevention of cardiovascular complications: value of statins**

S.Y.Martsevich<sup>1,2\*</sup>, N.P.Kutishenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of preventive pharmacotherapy, State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

<sup>2</sup> Chair of Evidence Based Medicine, Moscow Medical Academy named after I.M.Setchenov. Bolshaya Pirogovskaya ul. 6, Moscow, 119991 Russia

The definition of primary prevention of cardiovascular diseases is presented. Statins preventive value in patients without cardiovascular diseases is analyzed. Randomized controlled studies on primary prevention with statins are briefed. Therapeutic equivalence of statin generics with originator is discussed.

**Key words:** primary prevention, cardiovascular complications, statins.

**Rational Pharmacother. Card. 2009;4:80–84**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): smartsevich@gnicpm.ru

Предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний является важнейшей государственной задачей, так как именно эти заболевания составляют основу смертности населения. Эту проблему решает профилактика, которая в самом общем виде определяется как «действие, направленное на предупреждение события» [1]. Современная медицинская наука пока еще не всегда способна однозначно определить конкретные причины основных сердечно-сосудистых заболеваний, однако ей хорошо известны те факторы, наличие которых свидетельствует о высокой вероятности развития заболевания. Эти факторы называются факторами риска (ФР), они далеко не всегда являются непосредственной причиной заболевания, однако совершенно четко доказано, что воздействие на них может дать значительный эффект в отношении риска развития заболевания и его осложнений [1, 2].

В зависимости от того, на каком этапе осуществляется профилактическое воздействие, выделяют различные уровни профилактики. Первичная профилактика предупреждает само развитие болезни, устраняя ее причины. Однако поскольку, как говорилось выше, основные причины большинства сердечно-сосудистых заболеваний до сих пор неясны, современная первичная профилактика в кардиологии направлена, в первую очередь, на борьбу с ФР этих заболеваний [2]. Первичная

профилактика часто осуществляется на государственном уровне, вне системы здравоохранения и подразумевает воздействие на все население в целом (популяционная стратегия). Примером может служить фторирование воды, борьба с курением и пр.

Однако первичная профилактика может быть направлена и более точно, на определенные группы людей, имеющих отдельные ФР или их набор, т.е. имеющих высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений (стратегия высокого риска). Обязательным этапом такой профилактики является скрининг — идентификация у человека не распознанного ранее заболевания или ФР. Дальнейшие действия заключаются в борьбе с установленными ФР. Такой вариант первичной профилактики в значительной степени осуществляется системой здравоохранения.

Для осуществления вторичной профилактики в первую очередь необходимо выявлять уже заболевших людей (в том числе лиц с доклиническими, ничем не проявляющимися себя признаками заболевания) и затем использовать весь комплекс мероприятий, направленных на замедление прогрессирования заболевания и снижение риска осложнений. Вторичная профилактика проводится в первую очередь органами здравоохранения, самое непосредственное участие в ней (в отличие от первичной профилактики) принимают

лечащие врачи.

Поскольку многие ФР могут быть скорректированы с помощью лекарственных препаратов, возникает вопрос, может ли длительное использование таких препаратов повлиять на течение заболевания, снизить риск развития осложнений и в конечном счете продлить жизнь больного. Эту проблему можно рассмотреть на примере классического ФР — повышенного уровня холестерина в крови — гиперлипидемии. В ряде крупных эпидемиологических исследований (в частности, во Фремингемском исследовании) было доказано, что в популяции существует прямая связь между смертностью населения (в первую очередь, от ишемической болезни сердца) и уровнем холестерина в крови [3]. Еще раньше было доказано, что повышенный уровень холестерина лежит в основе атеросклеротического процесса. Появилась вполне логичная идея снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений, понизив уровень холестерина в крови. Первоначально для этой цели использовались методы немедикаментозного воздействия (в первую очередь, диеты).

Такие исследования дали вполне обнадеживающий результат и в принципе подтвердили, что любое снижение уровня холестерина в крови способно положительно повлиять на вероятность сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее убедительным из таких исследований было, по-видимому, Oslo Study, в котором было показано, что соблюдение строгой диеты в сочетании с отказом от курения приводило к снижению уровня холестерина в крови в среднем на 13%, что сопровождалось уменьшением вероятности инфаркта миокарда на 47% [4]. Очевидно, однако, что любые меры, связанные с достаточно радикальным изменением образа жизни внешне здорового человека, потребуют очень больших усилий для их реализации, пропаганда таких мер является не столько медицинской, сколько общегосударственной задачей.

Весьма привлекательным для решения задачи снижения уровня холестерина в крови с целью первичной профилактики стало назначение лекарственных препаратов самого различного механизма действия, начавших появляться с середины XX века. С этой целью использовали эстрогены, никотиновую кислоту, препараты, относящиеся к группе фибратов (клофибрат), препараты, тормозящие всасывание холестерина в кишечнике. В ряде этих исследований удавалось добиться определенных результатов в отношении снижения вероятности сердечно-сосудистых осложнений, однако нередко это было сопряжено с плохой переносимостью используемых гиполипидемических препаратов. Весьма поучительными оказались результаты исследования WHO (в нем участвовало более 15000 человек), в котором было показано, что назначение клофибрата существенно снижало уровень хо-

лестерина в крови, приводило к уменьшению вероятности развития инфаркта миокарда, однако достоверно повышало общую смертность, по-видимому, из-за побочных действий препарата [5]. Таким образом, несмотря на достаточную очевидность фактов, свидетельствующих о возможностях снижения уровня холестерина в крови как средства первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, практическое использование этих методов представлялось весьма проблематичным.

В конце XX века в клиническую практику были предложены так называемые статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзима А). В клинике их стали использовать задолго до того, как появились данные доказательной медицины, продемонстрировавшие способность этих препаратов существенно повлиять на показатели смертности больных. Это было сделано в первую очередь в исследованиях по вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений, классическим примером является исследование 4S. В дальнейшем в ряде рандомизированных контролируемых исследований и в крупных мета-анализах было убедительно показано, что назначение статинов в качестве вторичной профилактики может значительно улучшить прогноз жизни больного в самых различных ситуациях (при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, после перенесенного нарушения мозгового кровообращения).

Пожалуй, первым исследованием, которое можно назвать изучением роли статинов в первичной профилактике, было исследование WOSCOPS, в которое включали мужчин в возрасте 45-64 лет с существенно повышенным уровнем холестерина в крови ( $7,0 \pm 0,6$  ммоль/л) и отсутствием признаков перенесенного инфаркта миокарда [6]. Назначение правастатина в дозе 40 мг в течение 5 лет достоверно снижало риск смерти от ИБС и нефатального инфаркта миокарда на 35%. Интересно, что при дальнейшем наблюдении (уже в рамках нерандомизированного исследования) этих же больных в течение 10 лет различия в смертности от ИБС и частоте нефатального инфаркта миокарда сохранялись [7].

В исследование AFCAPS/TexCAPS включали лиц обоего пола (средний возраст 58 лет) с незначительным (по сегодняшним меркам) повышением уровня холестерина или даже нормальным уровнем холестерина, не имеющих признаков атеросклеротических заболеваний [8]. Через 5 лет назначения ловастатина в дозе 20-40 мг в дополнение к жесткой гиполипидемической диете наблюдали существенное снижение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда, внезапной смерти и нестабильной стенокардии (комбинированная первичная конечная точка). В исследовании ASCOT-LLA назначение аторвастатина в дозе 10 мг

(средняя продолжительность лечения 5,5 лет) лицам с артериальной гипертонией, нормальным или незначительно повышенным уровнем холестерина крови, а также наличием по крайней мере 3 других ФР привело к существенному снижению вероятности смерти от ИБС или нефатального инфаркта миокарда [9]. В исследование CARDS включали больных с сахарным диабетом 2-го типа и отсутствием признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Назначение аторвастатина в дозе 10 мг (средняя продолжительность лечения 4 года) привело к существенному снижению (на 37%) частоты основных коронарных событий [10]. В исследование MEGA включали лиц с гиперхолестеринемией (средний уровень холестерина липопротеидов низкой плотности 4,0 ммоль/л) и отсутствием признаков ИБС или инсульта в анамнезе [11]. Назначение правастатина в дозе 10-20 мг (низкая доза препарата объясняется тем, что исследование проводилось в Японии, население которой имеет повышенную чувствительность к статинам) в течение 5 лет приводило к достоверному снижению вероятности новых случаев ИБС.

Наконец, в исследование JUPITER включали лиц с нормальным уровнем холестерина и нормальным АД, не имевших признаков сердечно-сосудистых заболеваний (из всех упоминавшихся исследований это исследование включало наиболее здоровых лиц) [12]. Этим людям по существующим на сегодняшний день методам оценки риска трудно отнести даже к пациентам высокого риска, так как и другие ФР (в частности, курение) регистрировались у них нечасто. Наиболее часто встречающимся среди них изменяемым ФР было ожирение, а среди неизменяемых — возраст (средний возраст больных составил 66 лет). Главным критерием включения в исследование JUPITER был повышенный уровень С-реактивного белка, однако этот показатель, несмотря на доказанную в ряде клинических исследований его связь с тяжестью состояния больных, не может пока еще рассматриваться как классический ФР сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование JUPITER показало, что назначение розувастатина в дозе 20 мг в течение 1,9 лет приводило к достоверному уменьшению вероятности основных сердечно-сосудистых событий.

К оценке роли статинов в первичной профилактике обращались в ряде мета-анализов [13]. Они в целом благоприятно оценивали роль статинов в первичной профилактике, однако не выявляли их достоверного влияния на главные показатели — смертность от ИБС и общую смертность. Особый интерес представляют результаты совсем недавно опубликованного мета-анализа Brugts et al., наиболее полно охватившего накопленные на сегодняшний день данные доказательной медицины о влиянии статинов на вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц без явных при-

знаков сердечно-сосудистых заболеваний [14], т.е. роль статинов в первичной профилактике. В этот мета-анализ вошли все перечисленные выше исследования, а также несколько исследований, в которых имелись подгруппы лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний (PROSPER, HPS, ASPEN). Всего в этот мета-анализ вошли 10 исследований, в которых участвовали в общей сложности 70388 человек, женщины составили 34%. Отсутствие сахарного диабета отмечено у 23%. Средний период наблюдения составил 4,1 года.

Мета-анализ Brugts et al. показал, что назначение статинов существенно снижает риск смерти от любых причин, риск основных коронарных событий и риск основных цереброваскулярных событий. Не обнаружено увеличения частоты онкологических заболеваний при применении статинов. Интересно, что когда из этого мета-анализа исключили исследование JUPITER, то статины все равно давали благоприятный эффект на все упомянутые выше показатели.

Упомянутый выше мета-анализ позволяет сделать некоторые принципиальные выводы, касающиеся вопросов первичной профилактики с помощью статинов. Во-первых, он в целом подтвердил тенденции, наблюдавшиеся в каждом из исследований, в него включенных. Там, где в отдельных исследованиях присутствовала лишь тенденция, в мета-анализе она превратилась в статистически достоверный факт. Так случилось с показателем общей смертности — самым жестким критерием эффекта в доказательной медицине. Ни в одном из отдельных исследований не было показано значимого влияния статинов на общую смертность, в мета-анализе это влияние стало очевидным (коэффициент риска 0,88, доверительный интервал 0,81-0,96). Иными словами, есть все основания утверждать, что первичная профилактика с использованием статинов позволит снизить общую смертность лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Мета-анализ еще раз подтвердил, что именно степень снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности должна являться главной мишенью терапии, при этом нет оснований утверждать, что какой-либо из статинов обладает определенными преимуществами перед другими препаратами этого класса: в исследованиях, включенных в мета-анализ, использовались практически все существующие на сегодняшний день препараты этой группы (за исключением флувастатина). Было еще раз подтверждено, что длительное применение статинов относительно безопасно и что нет явных оснований утверждать, что при применении статинов повышается вероятность онкологических заболеваний.

Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что, назначая статины внешне здоровым, но имеющим высокий риск сердечно-со-

судистых осложнений людям, мы можем существенно повлиять на их судьбу в дальнейшем. Безусловно, статины должны быть лишь частью терапии больных высокого риска (как медикаментозной, так и немедикаментозной), и назначение других лекарственных препаратов может иметь не меньшее значение.

Рассматривая вопрос о первичной профилактике с помощью лекарственных препаратов вообще и статинов в частности, нельзя не остановиться на тех проблемах, которые, безусловно, будут возникать в этой связи. Во-первых, это психологическая готовность населения принимать лекарства в отсутствие каких-либо жалоб. Хорошо известно, что и уже заболевшие люди, имеющие клинические признаки заболевания, часто неохотно принимают даже абсолютно необходимые им лекарственные препараты. Приверженность же терапии лекарственными препаратами, назначаемыми в качестве первичной профилактики, очевидно, будет очень невысокой. Во-вторых, это проблема доступности существующих препаратов для проведения первичной лекарственной профилактики, в частности статинов. Все исследования, о которых говорилось выше, проводились с использованием оригинальных препаратов, стоимость которых велика и которые никак не могут считаться доступными для большинства населения (особенно в нашей стране).

Проблема доступности статинов может в определенной степени быть решена с помощью дженериков — препаратов-копий, которые по стоимости значительно ниже оригинальных препаратов. Отчасти в этом убеждают результаты недавнего исследования TIPS с комплексным препаратом полипил, содержащим набор лекарственных препаратов, воздействующих на риск сердечно-сосудистых осложнений [15]. Все входившие в состав полипила препараты (аспирин, тиазидный диуретик, бета-блокатор, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и статин) использовались в виде дженериков. Это исследование продемонстрировало, что применение полипила было весьма эффективным в плане достижения целевых цифр АД и липидов, при этом лечение было вполне безопасным.

На сегодняшний день в нашей стране дженерики существуют для большинства статинов (кроме розувастатина). Однако, несмотря на декларируемую терапевтическую эквивалентность дженериков оригинальным препаратам, есть достаточно оснований сомневаться в том, что эта терапевтическая эквивалентность свойственна всем существующим дженерикам — соответственно, есть основания сомневаться в том, будут ли дженерики при длительном применении так же влиять на риск сердечно-сосудистых осложнений, как это делали оригинальные препараты [16].

Проблема соответствия дженериков оригинальным препаратам и их взаимозаменяемости неодно-

кратно обсуждалась в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии». Для того чтобы судить о качестве конкретного дженерика, как минимум, должны быть доступны данные его доклинических испытаний, доказывающие его фармацевтическую и фармакокинетическую эквивалентность оригинальному препарату. Кроме того, большинство исследователей однозначно признают, что для суждения о качестве дженерика необходимо проведение ограниченных клинических испытаний. Анализ немногочисленных клинических исследований, проведенных с препаратами — дженериками статинов, показывает, что далеко не всегда они даже по основным фармакодинамическим характеристикам копируют оригинальный препарат. Так, некоторые дженерики симвастатина, обладая таким же, как оригинальный препарат, влиянием на общий холестерин, по-иному действуют на разные его фракции, в частности на холестерин липопротеидов высокой плотности [17]. Если оригинальный симвастатин достоверно повышает этот показатель (за счет чего снижается индекс атерогенности), то некоторые дженерики не влияют на него или даже снижают [18].

Не менее актуальна и проблема безопасности применения дженериков. К сожалению, статины не являются исключением. Так, например, для некоторых препаратов симвастатина описаны побочные действия (обострение язвенной болезни, возникновение язвенного кровотечения) [16, 18], не описанные вообще для оригинального препарата, что дает право утверждать, что эти побочные действия связаны не самим действующим веществом, а иными компонентами таблетки — примесями, наполнителями и т.д.

Все это свидетельствует о том, что для длительной профилактики (в том числе и первичной) допустимо использовать лишь дженерики, имеющие четкие данные доклинических испытаний, а также доказавшие клиническую эквивалентность оригинальному препарату в коротких, но грамотно спланированных сравнительных рандомизированных исследованиях с оригинальным препаратом. В качестве примера можно привести европейское исследование Inter-Ars, в котором сравнивалась эффективность оригинального аторвастатина и самого часто используемого в Европе его дженерика — аториса, продемонстрировавшее их эквивалентность. Необходимо отметить, что далеко не всегда такие исследования демонстрируют одинаковую эффективность и безопасность оригинального препарата и его дженерика [17].

Весьма интересным может оказаться обобщение результатов ряда исследований, проведенных с конкретным дженериком (примером может служить мета-анализ, обобщивший опыт оценки эффективности и безопасности наиболее часто используемого дженерика

симвастатина — вазилипа). В этом мета-анализе на 1637 больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений была продемонстрирована способность вазилипа снижать уровень холестерина липопротеидов низкой плотности до целевых значений, а также показана безопасность его применения [19].

Таким образом, данные доказательной медицины свидетельствуют о принципиальной возможности использования лекарственных препаратов вообще и статинов в частности для эффективной первичной

профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При грамотном назначении такая профилактика может существенно снизить вероятность сердечно-сосудистых осложнений у лиц высокого риска, а значит, в конечном итоге продлить жизнь людей. Однако для того, чтобы такая профилактика стала реальностью, необходимо решить множество проблем, часть из которых связана непосредственно с лекарственными препаратами — доказанностью их действия и качеством.

## Литература

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М. 1998.
2. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007;28:2375-414.
3. Kannel W., Dawber T., Friedman G. et al. Risk factors in coronary heart disease: an evaluation of several serum lipids as predictors of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Intern Med 1964;61: 888-99.
4. Hjermann I., Velve Byre K., Holme I., Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. Report from the Oslo Study Group of a randomised trial in healthy men. Lancet 1981;2(8259):1303-10.
5. Oliver M.E. Cholesterol, coronaries, clofibrate and death. N Engl J Med 1978;299:1360-2.
6. 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;333: 1301-7.
7. Ford I., Murray H., Packard C.J. et al. Long-term follow-up of the West Scotland Coronary Prevention Study. N Engl J Med 2007;357:1477-86.
8. Downs J.R., Clearfield M., Weis S. et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998;279:1615-22.
9. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or low-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
10. 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;364:685-96.
11. 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;368:1155-63.
12. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
13. Thavandiranathan 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;166: 2307-13.
14. Brugts J.J., Yetgin T., Hoeks S. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376. doi:10.1136/bmj.2376.
15. The Indian Policap Study (TIPS), Yusuf S, Pais P, Afzal R, et al. Effects of a polypill (Policap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. Lancet 2009;373(9672):1341-51.
16. Марцевич С.Ю. Проблема лечения статинами в России: помогут ли дженерики? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2006;(2):57-60.
17. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Никитин Ю.П. и др. Эффективность и безопасность применения симло (симвастатина) у больных коронарной болезнью сердца с гиперхолестеринемией (результаты многоцентрового клинического исследования). РМЖ 2003;11(19):1088-1092.
18. Марцевич С.Ю., Перова Н.В., Кутишенко Н.П. и др. Открытое клиническое исследование эффективности и безопасности нового дженерики симвастатина — симвастола. Клиническая фармакология и терапия 2005;14(3):55-7.
19. Reiner Ž, Barbič-Žagar B. Efficacy and safety of simvastatin (Vasilip) in high-risk patients with hyperlipidemia and with or without cardiovascular disease: the results of a meta-analysis. Liječ Vjesn 2005;127 Suppl 3:62-3.