

Литература

1. Ершов Ф.И. Пять десятилетий интерферона // Интерферону – 50 лет. – М., 2007. – С.11–34.
2. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 368 с.
3. Рафальский В.В. Клиническое применение препаратов интерферона. – Смоленск, 1997. – 120 с.
4. Регистр лекарственных средств. Энциклопедия лекарств. – 16-й вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: «РЛС–2008», 2007. – 1456 с.
5. Amato R., Jac J., Hernandez-McClain J. Interferon-alpha in combination with either imatinib (Gleevec) or gefitinib (Iressa) in metastatic renal cell carcinoma: a phase II trial // *Anticancer Drugs*. – 2008; 19 (5): 527–533.
6. Bajetta E., Del Vecchio M., Nova P. et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma // *Ann. Oncol.* – 2006; 17 (4): 571–577.
7. Bekisz J., Baron S., Balinsky C. et al. Antiproliferative Properties of Type I and Type II Interferon // *Pharmaceuticals (Basel)*. – 2010; 3 (4): 994–1015.
8. Bogdan Ch., Mattner J., Schleicher U. The role of type I interferons in non-viral infections // *Immunol. Rev.* – 2004; 202: 33–48.
9. Canil C., Hotte S., Mayhew L. et al. Interferon-alfa in the treatment of patients with inoperable locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: a systematic review // *Can. Urol. Assoc. J.* – 2010; 4 (3): 201–208.
10. Gresser I. The antitumor effects of interferon: A personal history // *Biochimie*. – 2007; 89: 723–728.
11. Guilhot F., Roy L., Guilhot J. et al. Interferon therapy in chronic myelogenous leukemia // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* – 2004; 18 (3): 585–603.
12. Moen M., McKeage K., Plosker G. et al. Imatinib: a review of its use in chronic myeloid leukaemia // *Drugs*. – 2007; 67 (2): 299–320.
13. Motzer R., Bacik J., Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience // *Clin. Cancer. Res.* – 2004; 10: 6302–6303.
14. Motzer R., Hutson T., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 356 (2): 115–24.
15. Parmar S., Platanius L. Interferons: mechanisms of action and clinical applications // *Curr. Opin. Oncol.* – 2003; 15: 431–439.
16. Pestka S. The Interferons: 50 Years after their discovery, there is much more to learn // *J. Biol. Chem.* – 2007; 282 (28): 20047–20051.
17. Pestka S., Krause C., Walter M. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors // *Immunol. Rev.* – 2004; 202: 8–32.
18. Talpaz M., Shah N., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias // *N. Engl. J. Med.* – 2006; 354 (24): 2531–2541.
19. Wagstaff J. Renal cell cancer: is immunotherapy dead? // *Ann. Oncol.* – 2007; 18 (9): 94–97.

INTERFERONS IN ONCOLOGY

E. Kosobokova, V. Kosorukov, Candidate of Biological Sciences, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Interferons (IFN) are one of the most common groups of protein drugs; they belong to the most important factors of innate immunity, broad-spectrum polyfunctional bioregulators, and homeostatic agents. The use of IFN in therapy for cancers is described.

Key words: interferons, antitumor therapy, mechanism of action.

СТАТИНЫ В ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М. Мельник, доктор медицинских наук, профессор,

А. Шилов, доктор медицинских наук, профессор,

А. Осия, кандидат медицинских наук, **Д. Грязнов**,

I МГМУ им. И.М. Сеченова

E-mail: melnik.m.v@gmail.com

Приводены данные ряда мета-анализов рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучена роль статинов в первичной и вторичной профилактике атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, гиперхолестеринемия, статины, розувастатин.

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald сформулировали понятие единого «сердечно-сосудистого континуума», которое в последние 20 лет XX и начале XXI века прочно вошло в научно-медицинскую практику. В практической медицине под «континуумом» (от англ. *continuous* – постоянный, непрерывный) понимают непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от наличия факторов риска (ФР) до летального исхода. Современные рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) большое внимание уделяют выявлению и коррекции ФР развития патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, т.е. характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. ФР подразделяют на: модифицируемые – ожирение, уровень холестерина (ХС), уровень АД, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) типа 2, курение; немодифицируемые – возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез; мягкие – низкий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), α -липопротеина и тканевого активатора плазминогена-1, высокий уровень С-реактивного белка (С-РБ), гомоцистеина, мочевой кислоты.

Каждый ФР вносит свой вклад в вероятность развития того или иного заболевания ССС. Совместное воздействие на пациента нескольких ФР существенно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – рис. 1. Основные ФР – ожирение, артериальная гипертензия (АГ), СД, атерогенная дислипидемия – представляют собой начальный этап в «сердечно-сосудистом континууме» – непрерывной последовательности патофизиологических событий, приводящих к прогрессирующему повреждению клеток разных органов, в частности к поражению артериальной стенки (ремоделирование) и в конечном счете – клиническим проявлениям ССЗ [1, 2].

Доказано, что нарушение спектра и уровня липидов плазмы крови является ФР развития атеросклероза.

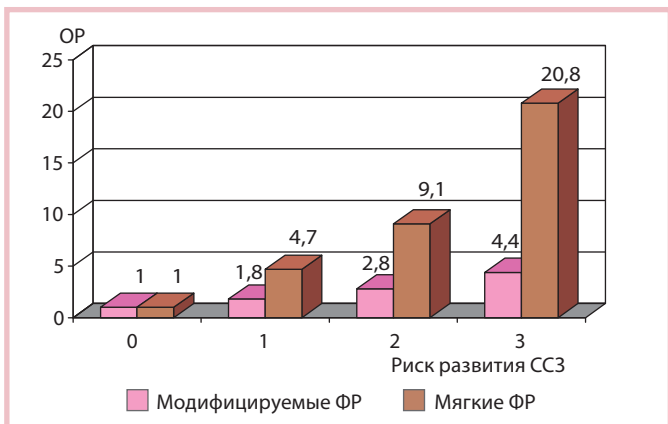


Рис. 1. Риск развития ССО в зависимости от частоты сочетания ФР

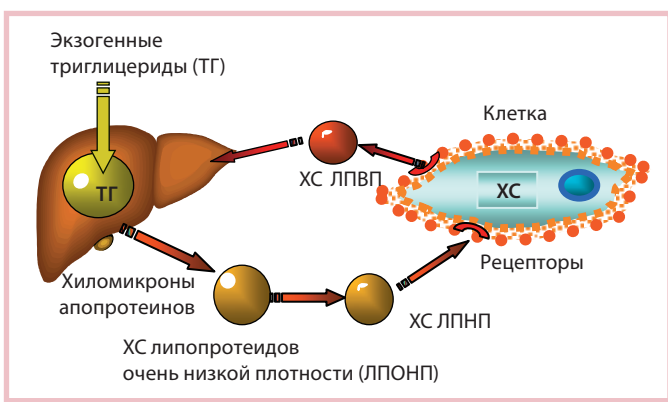


Рис. 2. Движение липопротеидов – носителей ХС

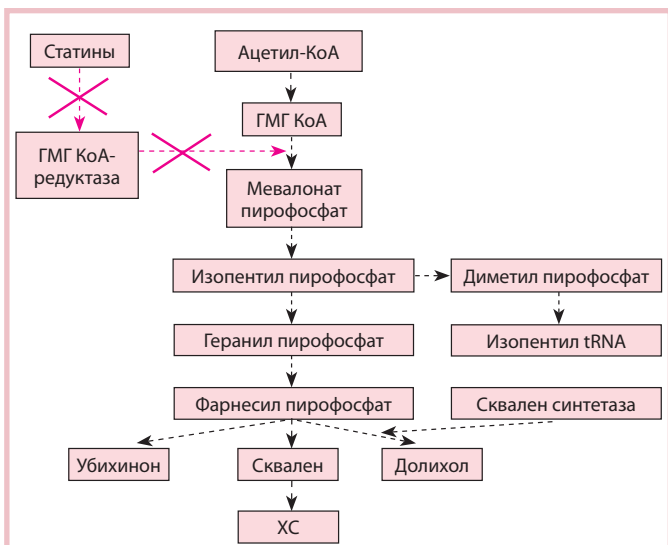


Рис. 3. Биосинтез ХС; ГМГ-КоА-редуктаза является точкой приложения статинов

Атеросклероз – распространенное хроническое заболевание, характеризующееся возникновением в стенках артерий очагов липидной инфильтрации и разрастания соединительной ткани с образованием фиброзных бляшек, суживающих просвет артерий и нарушающих их функции, что ведет к органам или общим расстройствам кровообращения. Атеросклеротические изменения артерий спо-

собствуют развитию ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических инсультов головного мозга, тромбозов сосудов брюшной полости и нижних конечностей, импотенции.

Заболеваемость атеросклерозом уже давно приобрела характер пандемии. Современной особенностью атеросклероза является рост его частоты у пациентов молодого возраста, женщин, лиц, испытывающих длительные стрессовые воздействия.

Успешное лечение атеросклероза стало возможным благодаря открытиям последних десятилетий, главное из которых – рецепторная теория обмена липидов и основанная на ней терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы – статинами. Статины были открыты японскими учеными в начале 1970-х годов и впервые применены при лечении гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии.

Поступление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в клетки в нормальных условиях происходит в результате захвата их специализированными рецепторами, которые синтезируются в клетке аппаратом Гольджи и находятся в специальных углублениях, получивших название окаймленной ямки. Избыток внутриклеточного ХС выводится ЛПВП. Процесс взаимодействия липопротеидов с рецепторами характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью. Дефицит ЛПВП снижает способность организма к удалению избытка ХС из клеток стенок сосудистого русла посредством обратного транспорта ХС в печень (рис. 2).

Гипохолестеринемическое действие статинов основано на их способности конкурентно ингибировать активность ГМГ-КоА-редуктазы, превращение которой в мевалоновую кислоту представляет собой ключевой этап синтеза эндогенного ХС (рис. 3). Снижение синтеза ХС в печени приводит к компенсаторной экспрессии гепатоцитами повышенного числа рецепторов ЛПНП, что увеличивает извлечение ХС ЛПНП из плазмы. Статины, подавляя синтез в печени ЛПОНП, являющихся предшественниками ЛПНП, способствуют снижению уровня последних, что суммарно снижает атерогенный эффект дислипидемии и ведет к уменьшению содержания как ХС ЛПНП, так и общего ХС крови. Кроме того, статины умеренно повышают уровень антиатерогенных ЛПВП, предположительно – вследствие прямого действия на их синтез. Влияние статинов на снижение уровня ХС ЛПНП является дозозависимым, однако эта зависимость носит не линейный, а экспоненциальный характер. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП на 6% – «правило шести».

Клинические результаты лечения статинами объясняются тем, что они дают не только антихолестеринемический, но и множество других полезных эффектов. Полезные свойства статинов, не зависящие от их влияния на липиды плазмы, получили название плеiotропных. Последние проявляются в первые 3–4 мес лечения; это – положительное влияние на функцию эндотелия, антиишемический, антитромботический, антиаритмический и другие эффекты.

Согласно рекомендациям АНА/АСС (2006) по вторичной профилактике ИБС и других атеросклеротических поражений коронарных артерий, уровень ХС ЛПНП должен составлять <2,6 ммоль/л, при этом целесообразно последующее его уменьшение до 1,8 ммоль/л у пациентов

группы высокого риска, что подтверждают результаты многочисленных крупных рандомизированных испытаний [10]. Однако в силу недостаточного числа участников каждое испытание в отдельности не способно доказать эффективность липидмодифицирующей терапии у разных категорий пациентов. Поэтому еще в 1994 г., до опубликования результатов первого крупного современного испытания 4S, было принято решение об организации Сотрудничества исследователей по терапии холестерина (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators), перед которым была поставлена задача проведения периодических мета-анализов всех впервые опубликованных рандомизированных клинических исследований (РКИ) липидмодифицирующих вмешательств.

Результаты первого такого мета-анализа были опубликованы в 2005 г. В него вошли 14 контролируемых испытаний статинов, собравших данные о 90 056 участниках (45 054 – в группе вмешательства и 45 002 – в группе контроля). У 47% из них была ИБС; 24% – женщины; 21% страдали СД и 55% – АГ. Средний уровень ХС ЛПНП в начале испытания составил 3,79 ммоль/л и через год наблюдения в группе вмешательства снизился на 1,09 ммоль/л. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,7 года. У участников, принимавших статины, общая смертность оказалась значительно ниже, чем в группе контроля (8,5 против 9,7%), что выразилось в 12% снижении смертности на 1 ммоль/л снижения ХС ЛПНП (относительный риск терапии – ОР – 0,88 при 95% доверительном интервале – ДИ – 0,84–0,91; $p < 0,0001$). Этот эффект был достигнут в основном благодаря 19% снижению смертности от ИБС (3,4% в группе статинов против 4,4% в контроле; ОР – 0,81 при 95% ДИ – 0,76–0,85; $p < 0,0001$). По данным мета-анализа, терапия статинами была безопасным и эффективным вмешательством, снизив 5-летний риск больших коронарных событий, коронарной реваскуляризации и инсульта примерно на 20% при уменьшении содержания ХС ЛПНП на 1,0 ммоль/л. Эти результаты подтвердили необходимость длительной терапии статинами для достижения значительного снижения ХС ЛПНП у всех пациентов с высоким риском любых сосудистых событий [5].

Для лучшего понимания места и роли статинов у лиц без установленного атеросклеротического заболевания E. Mills и соавт. в 2008 г. выполнили мета-анализ РКИ, в которых были прослежены общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и другие коронарные события. РКИ включали в анализ первичной профилактики, если в рассматриваемой популяции было более 50% лиц без анамнеза ИБС или с наличием менее 3 факторов сердечно-сосудистого риска (ССР).

Общая смертность, по объединенным данным 19 РКИ ($n=63\ 899$), в группе статина оказалась на 7% ниже, чем в контроле (группы плацебо, стандартной терапии или без лечения). ОР смерти от всех причин при терапии статином составил 0,93 (95% ДИ – 0,87–0,99).

Влияние статинов на сердечно-сосудистую смертность оценено по данным 17 РКИ ($n=59\ 469$). Риск данной конечной точки также оказался на 11% ниже в группе статина (ОР – 0,89; 95% ДИ – 0,81–0,98). В пользу статинов свидетельствует и их влияние на другие важные исходы: фатальный ИМ, нефатальный ИМ, основные сердечно-сосудистые события, частоту всех инсультов. Авторы сде-

лали вывод об эффективности и безопасности терапии статинами в целях первичной профилактики смерти от всех причин и основных сердечно-сосудистых событий, связанных с атеросклерозом. Отмечено, что, поскольку важную профилактическую роль статинов можно считать установленной, следует изучать и обсуждать клинические и фармакоэкономические критерии, важные для инициации терапии статином, а не ее глобальную эффективность как таковую. Кроме того, назрела необходимость исследований, непосредственно сравнивающих эффективность отдельных препаратов данного класса [6].

С целью более эффективного и безопасного снижения уровня ХС ЛПНП, достижения его целевого уровня у больных с гиперхолестеринемией, а также эффективного воздействия на маркеры воспаления создаются новые препараты. В 2003 г. начали применять синтетический препарат группы статинов – розувастатин. Первое сообщение об этом лекарственном средстве прозвучало на научных сессиях XII Международного общества атеросклероза в Стокгольме (июнь 2000 г.). За 10 лет клинических исследований использования розувастатина отмечены его хорошая переносимость, безопасность, а также способность значительно снижать уровень ХС ЛПНП (до 63%) в случае применения доз 5–40 мг/сут. Фармакокинетические характеристики розувастатина: после однократного приема его максимальная концентрация в крови наблюдается примерно через 5 ч; препарат имеет самый длительный период полувыведения – 19 ч. На фармакокинетические характеристики розувастатина не влияют возраст, пол, время приема лекарства или сопутствующий прием пищи, а также наличие умеренно выраженной печеночной недостаточности. Молекула розувастатина гидрофильна, что делает ее более селективной по отношению к гепатоцитам, чем к другим тканям. Еще один результат гидрофильности препарата – его существенно меньшее влияние на синтез ХС в миоцитах скелетных мышц. В исследованиях, проведенных на культуре клеток скелетной мускулатуры, розувастатин и правастатин снижали активность синтеза ХС значительно меньше (в 50–1000 раз), чем липофильные аторвастатин, симвастатин и церивастатин. Это позволяет считать розувастатин потенциально более безопасным, чем другие препараты из группы статинов. В отличие от большинства статинов (в частности, аторвастатина и симвастатина) розувастатин в минимальной степени взаимодействует с ферментами системы цитохрома P450. В целом профиль безопасности розувастатина сопоставим с таковым у других статинов.

В настоящее время терапию статинами рекомендуется назначать пациентам с установленной атеросклеротической патологией, СД и гиперлипидемией. Тем не менее половина всех случаев ИМ и инсульта возникают у лиц с уровнем ХС ЛПНП ниже рекомендуемого для начала терапии статином. В исследовании JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) проверяли гипотезу, согласно которой длительное лечение розувастатином может снижать риск первого сердечно-сосудистого события у практически здоровых лиц с нормальным уровнем ХС ЛПНП, но повышенным содержанием С-РБ – другого независимого предиктора долговременного риска развития основной сосудистой патологии. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое испытание JUPITER было про-

ведено в 1315 центрах 26 стран и включало 17 802 участника: мужчин в возрасте до 50 лет и женщин в возрасте до 60 лет без анамнеза ССЗ; уровень ХС ЛПНП составил $<3,4$ ммоль/л, а содержание С-РБ, измеренное методом высокой чувствительности, $\geq 2,0$ мг/л. После вводного периода приема плацебо участники, показавшие хорошую приверженность терапии, были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема розувастатина (20 мг/сут) или плацебо. Первичной конечной точкой испытания было первое большое сердечно-сосудистое событие: нефатальный ИМ; нефатальный инсульт; госпитализация в связи с нестабильной стенокардией, процедура артериальной реваскуляризации; смерть от подтвержденной сердечно-сосудистой причины. Вторичные конечные точки включали в себя отдельные компоненты первичных исходов плюс смерть от любой причины.

Исследование было остановлено досрочно в марте 2008 г. из-за явного преимущества розувастатина в отношении конечных точек. К этому времени (средний срок наблюдения — 1,9 года, максимум — 5 лет) 75% участников принимали препараты изучения. Через 12 мес в группе статина средний уровень ХС ЛПНП составил 1,4 ммоль/л, ТГ — 1,11 ммоль/л, С-РБ — 2,2 мг/л, что оказалось соответственно на 50, 17 и 37% ниже, чем в группе плацебо, а уровень ХС ЛПВП был на 4% выше в группе розувастатина (во всех случаях $p < 0,001$). Зарегистрировано 142 события первичной конечной точки в группе розувастатина против 251 в группе плацебо. Таким образом, частота первого большого сердечно-сосудистого события составила соответственно 0,77 против 1,36 на 100 человеко-лет (ОР — 0,56; 95% ДИ — 0,46–0,69; $p < 0,00001$). В соответствии с кривыми Каплана–Мейера число пациентов, которых следует лечить розувастатином в течение 2 лет для предотвращения события первичной конечной точки, составило 95 человек, в течение 4 лет — 31 человек. Терапия розувастатином сопровождалась снижением в сравнении с контролем риска отдельных компонентов первичной конечной точки: фатального и нефатального ИМ (ОР — 0,46), фатального и нефатального инсульта (ОР — 0,52), процедур реваскуляризации и нестабильной стенокардии (ОР — 0,53). Общая смертность в группе активной терапии также оказалась ниже, чем в контроле: 1,00 против 1,25 на 100 человеко-лет (ОР — 0,80; 95% ДИ — 0,67–0,97; $p = 0,02$). Эффективность розувастатина прослеживалась в зависимости от пола, расы и этнической группы, региона исследования, традиционных ФР, от счета по Фрамингемской шкале риска, у лиц с низким риском (некурящих, без ожирения, без метаболического синдрома, с риском по Фрамингемской шкале $<10\%$, с уровнем ХС ЛПНП $\leq 2,6$ ммоль/л). У лиц только с повышенным содержанием С-РБ без других факторов риска эффект розувастатина был практически сопоставим с эффектом у участников, имевших более высокий ССР: ОР — 0,63 (95% ДИ — 0,44–0,92; $p = 0,01$). Частота нежелательных побочных явлений, включая повреждение печени и миопатию, в группах не различалась ($p = 0,60$) [8].

Терапия статинами способствует снижению уровня С-РБ. Однако неясно, приведет ли такое снижение к лучшим клиническим исходам у пациентов, уже достигших низких значений ХС ЛПНП. Этот вопрос изучали в исследовании JUPITER. В группе розувастатина 5606 участников достигли концентрации ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л, 2110 пациентов не достигли данного уровня. В среднем ро-

зувастатин снизил уровень ХС ЛПНП на 50% ($p < 0,0001$) и уровень С-РБ на 37% ($p < 0,0001$). Однако корреляция между достигнутыми значениями ХС ЛПНП и С-РБ у участников оказалась слабой ($r = 0,10$). В противоположность группе плацебо у пациентов, не достигших уровня ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л, не отмечено снижения частоты сосудистых событий (ОР — 0,89). У больных с уровнем ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л, напротив, выявлена 55% редукция первичной конечной точки (ОР — 0,45). В сравнении с группой плацебо участники группы розувастатина с уровнем С-РБ ≥ 2 мг/л продемонстрировали 31% снижение риска (ОР — 0,69), с уровнем <2 мг/л — 62% снижение риска (ОР — 0,38). У лиц группы статина, не достигших ни 1 или достигших только 1 из целевых уровней (ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л или С-РБ <2 мг/л), ОР первичной конечной точки составил 0,64. У участников, у которых отмечены оба целевых уровня ($n = 2685$), ОР сосудистых событий был достоверно ниже ($p = 0,033$) — 0,35 (95% ДИ — 0,23–0,54). Еще большее снижение риска (на 79%) выявлено у пациентов группы розувастатина, достигших уровней ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л и С-РБ <1 мг/дл ($n = 944$): ОР — 0,21; 95% ДИ — 0,09–0,52. В дополнительных анализах достигнутые низкие значения С-РБ были предикторами более благоприятного прогноза.

Дальнейший анализ исследования JUPITER показал, что достижение целевых значений концентраций ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л и С-РБ <2 мг/л у практически здоровых лиц приводит к лучшей выживаемости и снижению частоты сердечно-сосудистых событий в сравнении с таковыми у участников, у которых эти уровни не достигнуты или произошло только снижение ХС ЛПНП. При этом наибольшее снижение ССР отмечено у лиц с концентрациями ХС ЛПНП $<1,8$ ммоль/л и С-РБ <1 мг/л. Приведенные данные свидетельствуют о том, что при выборе фармакологического вмешательства для первичной сердечно-сосудистой профилактики показатели ХС ЛПНП и С-РБ являются индикаторами успеха терапии розувастатином [9].

Однако имеются сомнения в клинической эффективности статинов у отдельных категорий больных (в пожилом возрасте, у женщин, при СД). В связи с этим международный коллектив ученых, возглавляемый J. Brugts [4], выполнил мета-анализ РКИ, в которых статины назначали лицам без ССЗ, связанных с атеросклерозом, но с факторами ССР. В мета-анализ включали РКИ, в которых статины сравнивали с плацебо, другой терапией или стандартным лечением. Участников этих исследований прослеживали на протяжении не менее 1 года; в качестве первичной конечной точки оценивали общую смертность или сердечно-сосудистые события. По крайней мере 80% участников не должны были иметь установленной сердечно-сосудистой патологии. Этот мета-анализ отличался от предыдущих тем, что в данное исследование были включены результаты недавно опубликованных РКИ (японское исследование MEGA, в котором 68% участников — женщины: 5356/7832; исследование ASPEN с большой группой больных СД2 — $n = 1905$; исследование JUPITER — $n = 17802$). Анализ не выявил существенных различий терапевтической эффективности статинов в отношении достижения конечных точек у мужчин и женщин; у лиц до 65 лет и старше; у больных СД и без него. Данный мета-анализ РКИ продемонстрировал эффективность статинов в первичной сердечно-сосудистой профилактике у лиц с факторами ССР, сопоставимую с таковой при вторичной про-

филаксии. Длительное применение статинов привело к статистически значимому снижению общей смертности на 12%. Снижение риска смерти от ИБС или нефатального ИМ составило 30%, цереброваскулярные события наблюдались на 19% реже. Мета-анализ подтвердил результаты исследования JUPITER, показавшего улучшение выживаемости у широкого круга пациентов с разными ФР, принимавших розувастатин, при отсутствии значительных различий его эффективности в отдельных группах (мужчины и женщины; пожилые люди; больные СД). Однако в данном анализе было невозможно точно определить группы пациентов с наибольшей долгосрочной эффективностью статинов. Точное определение таких групп – важная задача. Авторы заключают, что с учетом долгосрочной пользы статинов было бы неправильным отказывать в их назначении всем лицам с повышенным риском ССЗ [3].

Результаты последнего мета-анализа, посвященного оценке эффективности влияния на снижение общей смертности статинов как средств первичной профилактики, были опубликованы в августе 2010 г. Коллектив авторов University of Cambridge (England) выполнил мета-анализ всех опубликованных РКИ с целью оценки влияния статинов на общую смертность у лиц высокого ССР в условиях первичной профилактики. Была собрана информация об 11 РКИ (WOSCOPS, ALLHAT, AFCAPS/TextCAPS, MEGA, ASCOT, CARDS, ASPEN, JUPITER, PROSPER, HYRIM, PREVEND IT), 65 229 участников. Во всех РКИ, кроме MEGA, исследовали жителей западной популяции. Средний возраст участников варьировал от 51 года до 75 лет, доля женщин – от 0 до 68%. Два РКИ (CARDS и ASPEN) включали только больных СД. Напротив, в исследовании JUPITER больных диабетом не было. Во всех 11 РКИ наблюдение составило 244 000 пациенто-лет. В целом снижение общей смертности в группе статина оказалось статистически незначимым (ОР – 0,91; 95% ДИ – 0,83–1,01). После исключения исследований, в которые вошли только больные СД, эффективность статинов в отношении общей смертности не изменилась (ОР – 0,92; ДИ – 0,84–1,02). Не выявлено связи между снижением смертности и исходным уровнем ХС ЛПНП ($p=0,97$), а также его снижением в процессе наблюдения, выраженном в абсолютных ($p=0,62$) или относительных величинах ($p=0,46$). Настоящий мета-анализ 11 РКИ, включая ранее неопубликованные табличные данные ряда испытаний, показал, что терапия статинами в течение относительно краткосрочного периода (3,7 года) в популяции лиц высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии не приводит к снижению смертности от всех причин. Авторы публикации констатировали, что в действующих рекомендациях для лиц высокого риска развития ССЗ статины утверждены в качестве средства первичной профилактики фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, но данное положение следует проверить для популяций с меньшим риском развития ССЗ [7].

В условиях экономической доступности длительное применение статинов представляется рентабельным методом первичной и вторичной профилактики ССЗ, если учесть частоту госпитализаций в связи с ССЗ, стоимость дорогостоящих процедур, экономические потери от снижения трудоспособности и ее утраты [3]. В России поя-

вился первый генерик розувастатина – Мертенил (производитель – ЗАО «Гедеон Рихтер-РУС»). Мертенил – единственный розувастатин в России с полным спектром доз (5, 10, 20 и 40 мг), что обеспечивает их оптимальный подбор для разных категорий пациентов. Удобная упаковка, рассчитанная на 1 мес приема (30 таблеток), повышает приверженность больных лечению Мертенилом. Доступность цены имеет большое значение для долгосрочного применения препарата широкими слоями населения. Назначение Мертенила в эквивалентной дозе экономит больному до 40% стоимости лечения оригинальным препаратом.

В заключение необходимо отметить, что в России гипоплипидемическая терапия остается неиспользованным резервом первичной и вторичной профилактики ССЗ, включая ИБС.

Литература

1. Гендлин Г.Е. Статины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Сердце. – 2005; 4 (3): 170.
2. Кобалава Ж., Виллевалде С., Шаварова Е. Безопасность статинов: реальное и надуманное // Кардиоваскул. тер. и профилак. – 2007; 6 (2): 105–112.
3. Мамедов М.Н. Применение липидснижающей терапии в общетерапевтической практике: реалии и возможности // Лечащий врач. – 2008; 2: 18–21.
4. Brughts J., Yetgin T., Hoeks S. 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.b2376.
5. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators // Lancet. – 2005; 366: 1267–78.
6. Mills E., 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; 52: 1769–81.
7. Ray K., Seshasai S., Erqou S. 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; 170 (12): 1024–1031
8. Ridker P., Danielson E., Fonseca F. et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein // N. Engl. J. Med. – 2008; 359: 2195–2207.
9. Ridker P., Danielson E., Fonseca F. et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial // Lancet. – 2009; 373: 1175–1182.
10. Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease (AHA/ACC, 2006).

STATINS IN PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Professor **M. Melnik**, MD; Professor **A. Shilov**, MD; **A. Osiya**, Candidate of Medical Sciences; **D. Gryaznov**

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper gives a number of meta-analyses of randomized controlled trials studying the role of statins in primary and secondary prevention of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, coronary heart disease, dyslipidemia, hypercholesterolemia, statins, rosuvastatin.