

Статины, фибраты и венозная тромбоземболия: метаанализ

*А. Сквиззато, М. Галли, Э. Ромуалди, Ф. Дентали, П.В. Кэмфуйзен,
Л. Гвасти, А. Венко, В. Эйджено*

К гипополипидемическим средствам относятся различные химические вещества, в частности ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины), фибраты, ингибиторы абсорбции холестерина, секвестранты желчных кислот, ниацин и рыбий жир. Эти препараты широко применяются для коррекции гиперлипидемии, а также в целях первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза [1]. Помимо способности модифицировать липидный профиль, данным средствам также приписывают ряд других биохимических эффектов, в том числе взаимодействие с антитромбоцитарными средствами и непосредственное влияние на систему гемостаза [2]. Тем не менее клиническая значимость этих свойств гипополипидемических препаратов до конца не ясна [3]. Обсервационные исследования показали, что у пациентов, принимающих статины, риск венозной тромбоземболии (ВТЭ), то есть тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), снижается, тогда как у больных, получающих фибраты, вероятность ВТЭ возрастает [4]. Хотя эти эффекты, если они действительно существуют, могут быть следствием изменений липидного профиля, привлекательность гипотезы о клинически значимом воздействии гипополипидемических средств на систему гемостаза не уменьшается [5].

Основная цель представленного систематического обзора состоит в оценке влияния гипополипидемических средств, в частности статинов и фибратов, на риск возникновения ВТЭ.

Методы

Поиск исследований

Мы попытались найти все опубликованные исследования по оценке влияния гипополипидемических препаратов на риск развития ВТЭ. Для этого были использованы электронные базы данных MEDLINE (с 1966 г. по первую неделю апреля

2009 г.) и EMBASE (с 1980 г. по вторую неделю апреля 2009 г.). Поиск в базе MEDLINE (по терминам, встречающимся в тексте, либо терминам MeSH или Emtree) осуществляли с помощью следующих ключевых слов: ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, антихолестеринемические агенты, клофибровая кислота, антилипидемические агенты, статины, фибраты, эмболия и тромбоз, ВТЭ, венозный тромбоз. Поиск в базе EMBASE производили по таким ключевым словам: ингибитор гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы, эзетимиб, фибровая кислота, антилипидемический агент, омега-3 жирная кислота, венозный тромбоз, ВТЭ.

Стратегия поиска не предусматривала языковых ограничений. Для дополнительного поиска интересных нас работ изучался список литературы всех исследований, включенных в данный систематический обзор. Если полный текст рукописи был недоступен, просьбу о его предоставлении посылали почтовым и/или электронным письмом контактному автору соответствующего исследования.

Отбор исследований

Два исследователя независимо друг от друга изучали все названия найденных работ и их резюме. Исследования исключали, если их названия и/или резюме не соответствовали цели данного систематического обзора. Полный текст работы изучался, если исследование признавали подходящим либо его соответствие было неопределенным. Расхождение мнений о соответствии исследования цели обзора устранялось на основе консенсуса либо с учетом мнения третьего исследователя (при необходимости). Выбранные исследования считали соответствующими цели, если они удовлетворяли следующим критериям: возраст пациентов ≥ 18 лет; количество пациентов, включенных в исследование, ≥ 100 . Исключали обзоры литературы, описания отдельных случаев и экспериментальные исследования.

Выборка данных и оценка качества исследования

Для проверки качества рандомизированных контролируемых клинических исследований (РККИ) мы применяли шкалу Jadad, с помощью которой оценивали метод рандомизации, метод «ослепления», дизайн наблюдения [6]. Для классификации РККИ по качеству использовали следующие параметры: высокое качество исследования – 5 баллов; среднее качество исследования – 3-4 балла; низкое качество исследования – ≤ 2 балла.

Как известно, применение балльных систем или шкал для оценки качества обсервационных работ является достаточно спорным [7]. Тем не менее с их помощью мы оценивали: тип исследования (проспективное или ретроспективное), методы отбора пациентов (последовательное включение без потенциальных источников систематической ошибки) и контрольной группы (последовательное включение или подбор по возрасту и полу). Для каждой характеристики была выбрана одна точка разделения. Балльную шкалу адаптировали таким образом, чтобы использовать все характеристики качества. Наличие 3 баллов указывало на высокое качество исследования, ≤ 2 баллов – на низкое качество. Общее количество пациентов, выбывших из наблюдения (<5%, 5-20%, >20%), служило дополнительным критерием качества работы.

Для исследований типа «случай-контроль» анализировали методы отбора больных (последовательное включение без потенциальных источников систематической ошибки) и контрольной группы (последовательное включение или подбор по возрасту и полу). При позитивной оценке обоих методов устанавливали высокое качество исследования. Положительная оценка ≤ 1 метода указывала на низкое качество.

Отобранные данные одним исследователем заносились в специальные формы, другой исследователь проверял правильность их заполнения. Регистрировались следующие данные:

- общее количество пациентов, включенных в исследование;
- длительность РККИ или когортного исследования;
- диагностика ВТЭ (клиническая или с помощью инструментальных методов);
- включение или исключение пациентов с наличием ВТЭ в анамнезе;
- принимаемые гипохлипидемические средства – их химическая структура, дозировка, цель приема (первичная либо вторичная кардиоваскулярная профилактика);

– исходы: для РККИ и когортных исследований – общее количество случаев ВТЭ, ТГВ и ТЭЛА; для исследований типа «случай-контроль» – прием какого-либо гипохлипидемического средства.

В метаанализ включали данные только о текущей гипохлипидемической терапии без учета ее приема в прошлом. Если в работе не указывались абсолютные значения, у автора запрашивались дополнительные данные.

Статистический анализ

Вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). ОШ объединяли, используя модель с фиксированными эффектами (метод Мантеля-Хэнзеля) [8]. Эти результаты, особенно при значительной статистической неоднородности, сопоставляли с данными, полученными методом Дер-Симоняна-Лэрда (модель со случайными эффектами) [9]. При высокой статистической неоднородности результаты представляли согласно методу Дер-Симоняна-Лэрда. Статистическую неоднородность выявляли посредством статистического показателя I^2 , с помощью которого оценивали возможность объединения результатов каждого исследования [10]. Значение I^2 указывало на вариабельность, обусловленную не случайными факторами, которые могли воздействовать в процессе исследования, а неоднородностью его результатов. При $I^2 < 30\%$ неоднородность считали малой, при 30-50% – умеренной, при >50% – выраженной. Для идентификации источника неоднородности выполняли повторный анализ, исключая одно исследование за одну процедуру.

Наличие систематической ошибки (из-за отклонения работ с отрицательным результатом) выясняли посредством графического сопоставления ОШ с их стандартными ошибками [11]. Анализ выполняли с помощью программного обеспечения RevMan (версия 5.0.16 для Windows, Оксфорд, Великобритания; Кокрановское сотрудничество, 2008 г.).

Результаты**Поиск и отбор исследований**

Было найдено 1552 потенциально релевантных исследования в базах данных EMBASE (977) и MEDLINE (575). Изучив названия работ и текст их резюме, мы исключили 1526 исследований, используя при этом заранее заданные критерии включения и исключения. Детальная оценка оставшихся 26 исследований состояла в их повторном полном анализе. Кроме того, еще 3 работы были найдены посредством изучения списков литературы к статьям. Из 29 повторно проанализированных исследований 15

работ были исключены по следующим причинам: несоответствие критериям включения (8 работ), тип редакционной статьи или обзора литературы (5 работ), дублирование результатов (2 работы) [12, 13]. Таким образом, систематический обзор был построен на анализе 14 исследований [14-27]. Схема поиска и последовательного отбора работ представлена на рисунке.

исследования, посвященные изучению аналогичного эффекта у ингибиторов абсорбции холестерина, секвестрантов желчных кислот и рыбьего жира.

Качество исследований

Показатели качества исследований представлены в таблице 2. Два из трех РККИ оценены как исследования высокого качества. В то же время ни в



Рис. Последовательный отбор исследований, включенных в метаанализ

Характеристика исследований

Исходные характеристики больных, включенных в исследования, приведены в таблице 1. Все работы были англоязычными. Размер выборок составлял от 228 [23] до 614 тыс. пациентов [19]. В общей сложности анализ охватил 863 805 больных. При этом наш систематический обзор основывался на 3 РККИ, 3 когортных исследованиях и 8 исследованиях типа «случай-контроль» [14-27]. 12 работ (1 РККИ, 3 когортных исследования и 8 исследований типа «случай-контроль») с участием 850 118 пациентов оценивали влияние статинов на риск развития ВТЭ [16-27]. В 3 работах (2 РККИ и 1 исследование типа «случай-контроль») с участием 15 041 больного было изучено влияние на риск развития ВТЭ фибратов, причем в одном РККИ (5100 пациентов) дополнительно изучали соответствующий эффект ниацина [14, 15, 22]. В 5 работах (61 971 больной), помимо изучения статинов, также оценивали воздействие на риск возникновения ВТЭ других гиполипидемических препаратов, однако без специфического анализа по каждой группе препаратов [17, 20, 21, 25, 26]. Нам не удалось найти

одном из них возникновение ВТЭ не служило первичной конечной точкой [15, 16]. Все 3 когортных исследования были низкого качества. 4 исследования типа «случай-контроль» (50%) отнесены к высококачественным [22, 24, 26, 27].

Статины

Согласно анализу модели со случайными эффектами применение статинов достоверно снижало риск ВТЭ (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,66-0,99; рис. 2). Работы были неоднородны ($I^2 > 80\%$, $p < 0,05$), что объяснялось включением исследований типа «случай-контроль» и когортных исследований. Исключение одного исследования за одну процедуру достоверно не влияло на общую неоднородность. Среди когортных исследований основным источником гетерогенности была работа L. Smeeth и соавт [19]. На основании оценки результатов и неоднородности (в соответствии с дизайном работ) было установлено, что между когортными исследованиями и исследованиями типа «случай-контроль» достоверных отличий по ОШ и I^2 нет (рис. 2). Графическое сопоставление ОШ и SE (рис. 3) не выявило систематической

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Количество обследованных больных	Объективизация диагноза (специфические инструментальные исследования)	Критерий исключения в виде ранее перенесенной ВТЭ	Изучаемые препараты	Кардиоваскулярная профилактика
Рандомизированные контролируемые клинические испытания					
Coronary Drug Project [14]	5011 (1103 – клофибрат, 1119 – ниацин, 2789 – плацебо)	Данные не представлены	Нет	Клофибрат – 1,8 мг/сут Ниацин – 3,0 г/сут Плацебо	Вторичная
FIELD [15]	9795 больных сахарным диабетом 2 типа, не получавших статины (4895 – фенофибрат, 4900 – плацебо)	Данные не представлены	Нет	Фенофибрат – 200 мг/сут Плацебо	Первичная и вторичная
JUPITER (2009) [16]	17 802 (8901 – розувастатин, 8901 – плацебо)	Венография, УЗИ, ангиография и скенирование легких, КТ	Нет	Розувастатин – 20 мг/сут Плацебо	Первичная
Когортные исследования					
J. Ray и соавт. [17]	125 862 – первичная когорта, 89 508 – вторичная когорта (женщины)	Данные не представлены (код регистра)	Да (в течение последних 36 мес)	Статины или другие гиполипидемические средства (без указания, какие именно)	Данные не представлены (из исследования исключали пациентов с сердечно-сосудистым событием в последние 36 мес)
D. Herrington и соавт. [18]	2471 женщина в постменопаузальном периоде, получающая эстроген/прогестеронсодержащие препараты либо плацебо	Данные не представлены	Да	Статины (без указания, какие именно)	Вторичная
L. Smeeth и соавт. [19]	614 000 (59 000 – статины, 555 000 – без статинов)	Данные не представлены (код регистра)	Нет	Розувастатин – 0,9% Симвастатин – 20,6% Правастатин – 5,3% Флувастатин – 1,0% Церивастатин – 0,5% Комбинация – 32,7%	Данные не представлены
Исследования типа «случай-контроль»					
C. Yang и соавт. [20]	84 093 больных, среди которых у 72 пациентов отмечалась ВТЭ (у 37 – подтвержденная, у 35 – вероятная)	У 37 из 72 – имеется У 35 из 72 – нет	Да	Статины или другие гиполипидемические средства (без указания, какие именно)	Данные не представлены
C. Doggen и соавт. [21]	465 женщин в постменопаузальном периоде с ВТЭ в анамнезе (у 348 – ТГВ, у 42 – ТЭЛА, у 75 – ТГВ + ТЭЛА) и 1962 лица контрольной группы	В 93% случаев (венография, УЗИ, ангиография и скенирование легких, КТ)	Да	Симвастатин Правастатин Прочие гиполипидемические средства	Данные не представлены
D. Freeman [23]	76 – с ВТЭ, 152 – контрольная группа	Данные не представлены	Нет	Правастатин	Первичная и вторичная
C. Yang и C. Kao [25]	173 – с ВТЭ, 546 – подобранная контрольная группа	Да (венография, УЗИ, ангиография и скенирование легких, КТ)	Да	Гиполипидемические средства (без указания, какие именно)	Данные не представлены
C. Huerta и соавт. [24]	6550 – с ВТЭ (3544 – с ТГВ, 3006 – с ТЭЛА), 10 000 – подобранная контрольная группа	Данные не представлены (код регистра)	Да	Статины (без указания, какие именно)	Данные не представлены

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Количество обследованных больных	Объективизация диагноза (специфические инструментальные исследования)	Критерий исключения в виде ранее перенесенной ВТЭ	Исследуемые препараты	Кардио-васкулярная профилактика
K. Lacut и соавт. [22]	677 – с ВТЭ, 677 – подобранная контрольная группа	Да (УЗИ, ангиография и скенирование легких, КТ)	Да	Статины и фибраты (без указания, какие именно)	Данные не представлены
H. Sorensen и соавт. [27]	5 824 – с ВТЭ (3823 – с ТГВ, 2001 – с ТЭЛА), из которых спонтанная ВТЭ отмечалась у 2310 больных с ТГВ и у 1 056 больных с ТЭЛА	Данные не представлены (код регистра)	Да	Статины (без указания, какие именно)	Данные не представлены
A. Ramcharan и соавт. [26]	4 538 – с ВТЭ (2 670 – с ТГВ, 1 583 – с ТЭЛА, 285 – с ТГВ + ТЭЛА), 5914 – подобранная контрольная группа	Да (госпитальный код + обязательная объективизация диагноза)	Да	Симвастатин Аторвастатин Правастатин Розувастатин Флувастатин Прочие гиполипидемические средства	Данные не представлены

Примечание: ВТЭ – венозная тромбоэмболия; КТ – компьютерная томография; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии; УЗИ – ультразвуковое исследование.

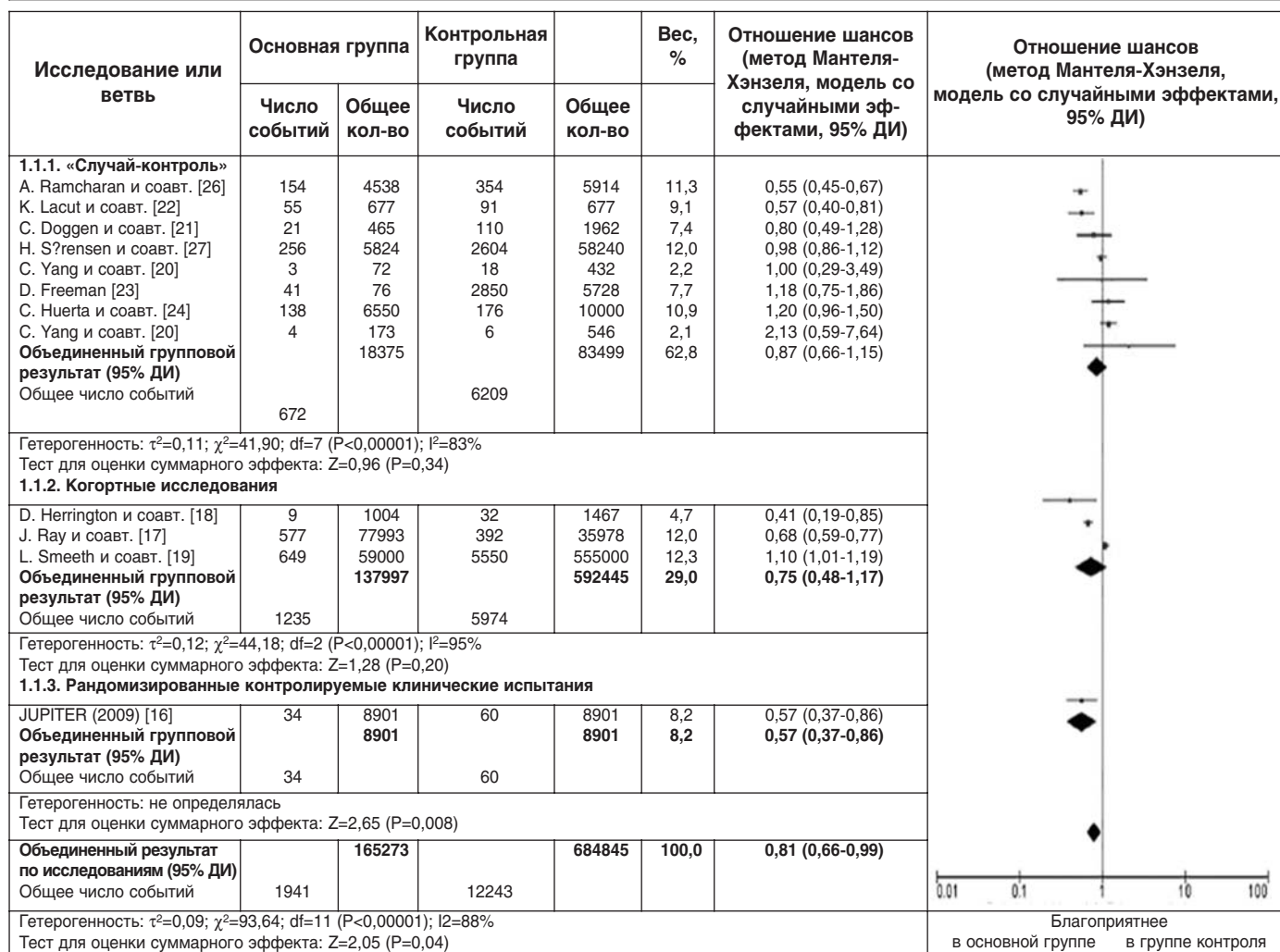


Рис. 2. Отношение шансов для взаимосвязи между приемом статинов и развитием венозной тромбоэмболии

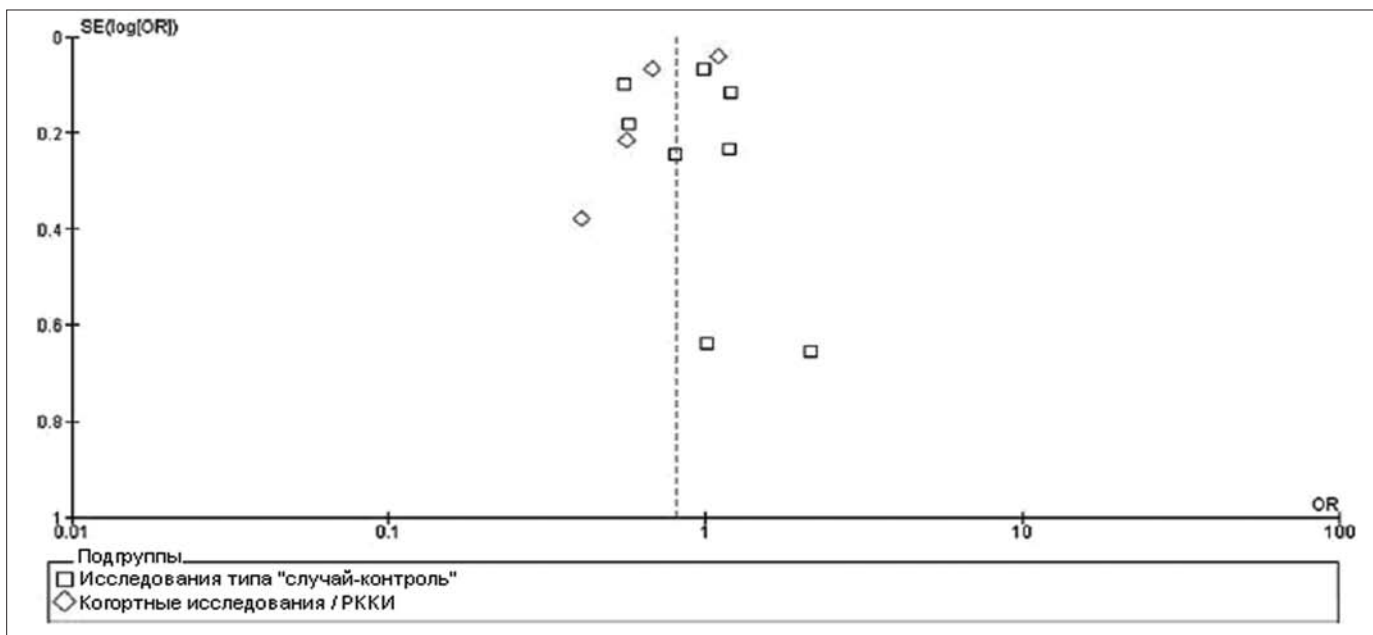


Рис. 3. Графическое изображение результатов исследований взаимосвязи между приемом статинов и развитием венозной тромбоземболии

ошибки, обусловленной преимущественным опубликованием работ с положительными результатами.

Выделение данных 5 исследований высокого качества значения ОШ не изменяло (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,54-1,04 согласно модели со случайными эффектами), тогда как выраженная неоднородность сохранялась ($I^2 > 80\%$) [16, 22, 24, 26, 27]. Достоверная оценка изолированных рисков достигалась для ТЭЛА в 2 исследованиях, для ТГВ – в 3 исследованиях [16, 17, 24]. Отдельный анализ каждой работы статистически значимых отличий не показал (в модели со случайными эффектами ОШ 1,12; 95% ДИ 0,63-1,99 для ТЭЛА и ОШ 0,72; 95% ДИ 0,50-1,03

для ТГВ). В 2 работах были приведены данные о спонтанном возникновении ВТЭ: согласно модели со случайными эффектами (ОШ 0,83; 95% ДИ 0,56-1,25) [16, 27]. Анализ возможных отличий между статинами, а также дозозависимости их эффекта не проводили, поскольку данные о правастатине, розувастатине и симвастатине были доступны только в 1, 2 и 1 исследовании соответственно [16, 21, 23].

Фибраты

Применение фибратов повышало риск ВТЭ (ОШ 1,66; 95% ДИ 1,35-2,04 в модели с фиксированными эффектами, рис. 4), причем использование модели

Исследование или ветвь	Основная группа		Контрольная группа		Вес, %	Отношение шансов (метод Мантеля-Хэнзеля, модель со случайными эффектами, 95% ДИ)	Отношение шансов (метод Мантеля-Хэнзеля, модель со случайными эффектами, 95% ДИ)	
	Число событий	Общее кол-во	Число событий	Общее кол-во				
1.1.1. «Случай-контроль» К. Lасut и соавт.22	4	677	48	677	30,9	1,86 (1,28-2,69)		
Объединенный групповой результат (95% ДИ)	8	677		677	30,9	1,86 (1,28-2,69)		
Общее число событий	84		48					
Гетерогенность: не определялась Тест для оценки суммарного эффекта: Z=3,26 (P=0,001)								
1.1.2. Рандомизированные контролируемые клинические испытания								
CDP14	26	1103	37	2789	16,7	1,80 (1,08-2,98)		
FIELD15	120	4895	80	4900	52,4	1,51 (1,14-2,01)		
Объединенный групповой результат (95% ДИ)		5998		7689	69,1	1,58 (1,23-2,02)		
Общее число событий	146		117					
Гетерогенность: $\tau^2=0,00$; $\chi^2=0,33$; $df=1$ (P=0,57); $I^2=0\%$ Тест для оценки суммарного эффекта: Z=3,59 (P=0,0003)								
Объединенный результат по исследованиям (95% ДИ)		6675		8366	100,0	1,66 (1,35-2,04)		
Общее число событий	230		165					
Гетерогенность: $\tau^2=0,00$; $\chi^2=0,84$; $df=2$ (P=0,66); $I^2=0\%$ Тест для оценки суммарного эффекта: Z=4,80 (P=0,00001)								

Рис. 4. Отношение шансов для взаимосвязи между приемом фибратов и развитием венозной тромбоземболии

Таблица 2. Оценка качества исследований, включенных в метаанализ

Исследование	Дизайн исследования	Последовательное включение больных	Контрольная группа	Наблюдение		Балльная оценка качества
				длительность (месяцы)	доля выбывших (%)	
Рандомизированные контролируемые клинические испытания						
Coronary Drug Project [14]	РККИ	Да	Да	74	7,4 – клофибрат 10,7 – ниацин 8,0 – плацебо	3 (среднее)
FIELD [15]	РККИ	Да	Да	60	2,2	5 (высокое)
JUPITER (2009) [16]	РККИ	Да	Да	22,8	0	5 (высокое)
Когортные исследования						
J. Ray и соавт. [17]	Ретроспективное когортное	Да	Да	13,2-16,8	Данные не представлены	2 (низкое)
D. Herrington и соавт. [18]	Проспективное когортное	Нет	Да	49,2	Данные не представлены	2 (низкое)
L. Smeeth и соавт. [19]	Ретроспективное популяционное когортное	Да	Да	52,8	Данные не представлены	2 (низкое)
Исследования типа «случай-контроль»						
C. Yang и соавт. [20]	Популяционное ретроспективное типа «случай-контроль»	Нет	Да			1 (низкое)
C. Doggen и соавт. [21]	Популяционное типа «случай-контроль»	Нет	Да			1 (низкое)
D. Freeman [23]	Типа «случай-контроль»	Нет	Да			1 (низкое)
C. Yang и С. Као [25]	Типа «случай-контроль»	Нет	Да			1 (низкое)
C. Huerta и соавт. [24]	Проспективное когортное с анализом «случай-контроль»	Да	Да			2 (высокое)
K. Lacut и соавт. [13,22]	Типа «случай-контроль»	Да	Да			2 (высокое)
H. Sorensen и соавт. [27]	Популяционное типа «случай-контроль»	Да	Да			2 (высокое)
A. Ramcharan и соавт. [26]	Популяционное типа «случай-контроль»	Нет	Да			2 (высокое)

Примечание: РККИ – рандомизированное контролируемое клиническое испытание.

со случайными эффектами продемонстрировало сходные результаты (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,23-2,02). Исследования были однородны ($I^2=0\%$). В соответствии с результатами клинического исследования FIELD фенофибрат повышает риск развития ВТЭ, в основном ТЭЛА [15]. Ограниченное количество доступных исследований и полученных в них данных не позволяет корректно оценить отличия

в исходах (ТЭЛА и ТГВ), а также в типах применявшихся фибратов и их доз.

Прочие гиполипидемические средства

Мы провели отдельный анализ результатов исследований, в которых изучался риск ВТЭ на фоне приема гиполипидемических средств, не относящихся к статинам. При этом какого-либо

воздействия этих препаратов на ВТЭ не обнаружили (в модели со случайными эффектами ОШ 0,88; 95% ДИ 0,72-1,07) [17, 20, 21, 25, 26]. В единственном исследовании, посвященном ниацину, также не выявили влияния на риск ВТЭ [14].

Обсуждение

Насколько нам известно, представленная работа является первым систематическим обзором (мета-анализом), в котором оценивалось влияние гиполипидемических средств на риск возникновения ВТЭ. Результаты нашего исследования указывают на то, что применение статинов понижает риск ВТЭ, тогда как прием фибратов, напротив, его увеличивает. Сведения об аналогичном эффекте других гиполипидемических средств (за исключением ниацина, которому посвящено единственное исследование) отсутствуют.

Статины – наиболее изученные и эффективные препараты, способствующие уменьшению уровня холестерина [1, 28]. Тем не менее снижение сердечно-сосудистого риска на фоне терапии статинами нельзя объяснить только их влиянием на холестерин липопротеинов низкой плотности. Известно, что эти препараты обладают и другими механизмами действия [2]. В частности, продемонстрированы такие вазопротекторные эффекты статинов, как способность повышать биодоступность оксида азота, стабилизировать атеросклеротическую бляшку, регулировать ангиогенез, уменьшать воспалительную реакцию, а также оказывать антитромботическое действие [2, 3]. Угнетение коагуляционного каскада, вероятно, является следствием сниженной экспрессии тканевого фактора, что в свою очередь служит причиной подавления синтеза тромбина [3]. Действительно, прием статинов изменяет ряд тромбинзависимых реакций коагуляционного каскада, например образование фибрина. Существуют доказательства того, что статины, повышая экспрессию тромбомодулина на эндотелии, активируют тем самым антикоагулянтные механизмы, опосредованные протеином С [29]. Это достигается в основном за счет нарушений процесса изопренилизации сигнальных белков, поскольку их ковалентное связывание является важной предпосылкой для взаимодействия с клеточной мембраной [3]. Также у статинов выявлены антитромбоцитарный и профибринолитический эффекты [30].

Перечисленные свойства статинов могут объяснять их потенциальную способность предупреждать развитие ВТЭ. Результаты указанного метаанализа исследований с участием свыше 850 тыс. больных свидетельствуют о том, что статины существенно (примерно на 20%) снижают риск ВТЭ. Этот вывод

имеет важное практическое значение. Во-первых, тем самым обосновывается необходимость проведения РККИ, специально спланированных для оценки эффектов терапии статинами у пациентов с высоким риском ВТЭ, например у больных с ВТЭ в анамнезе [16, 31]. Во-вторых, это делает необходимым во всех последующих клинических испытаниях статинов рассматривать ВТЭ как одну из конечных клинических точек. В-третьих, данный вывод подтверждает существование тесной взаимосвязи между атеросклерозом и ВТЭ [32, 33]. Независимо от того чем именно объясняется способность статинов снижать риск ВТЭ (гиполипидемическим эффектом либо влиянием на тромбоз и воспаление), эти препараты эффективны как при болезнях, обусловленных атеросклерозом, так и при склонности к тромбоэмболии [33, 34].

Фибраты активируют α -рецепторы, стимулирующие пролифератор пероксисом. В некоторых исследованиях было показано, что данные средства ослабляют прокоагулянтный потенциал и облегчают фибринолиз [35]. Кроме того, при ишемической болезни сердца фибраты повышают проницаемость плазменного сгустка и увеличивают его чувствительность к фибринолизу. Влияние фибратов на тромбоцитарную функцию не выявили, однако была продемонстрирована их способность вызывать гипергомоцистеинемию [22, 36]. Несмотря на то что фибраты теоретически должны обладать полноценным антитромботическим эффектом, полученные данные свидетельствуют о том, что эти препараты увеличивают риск ВТЭ. Причина такого эффекта неясна. Единственным, однако далеко не исчерпывающим объяснением этому может служить повышение в крови уровня гомоцистеина [22]. В настоящее время этот вопрос изучается в хорошо спланированных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Предстоящие клинические испытания фибратов должны обязательно учитывать случаи ВТЭ, рассматривая их как одну из главных конечных точек.

Важными достоинствами представленного обзора являются систематический подход, оценка качества анализируемых данных, а также большое количество включенных пациентов. Тем не менее может создаться впечатление, что эта работа имеет ряд ограничений. Во-первых, представленный метаанализ почти полностью основан на результатах наблюдательных (в основном типа «случай-контроль») исследованиях. В то же время применимость формальной методологии метаанализа к наблюдательным исследованиям считается спорной, поскольку систематическая ошибка, обусловленная дизайном работы, может исказить силу связи

между отдельными показателями [7, 37]. Поэтому, если это было возможно, до объединения данных мы отдельно анализировали результаты когортных исследований, исследований типа «случай-контроль» и РККИ. Однако дизайн работы не позволял выяснить, почему, несмотря на близкие значения ОШ, рассмотренные исследования оказались неоднородны. Во-вторых, в анализируемых исследованиях использовались различные критерии включения и исключения, вследствие чего объединенные результаты могли не соответствовать действительности. В то же время при повторном анализе, основанном на модели со случайными эффектами (подход, учитывающий некоторые отличия между исследованиями), мы получили аналогичные результаты. В-третьих, следует учитывать недостаток, присущий метаанализу как методу: изучалось лишь изолированное влияние факторов риска. Таким образом, весьма вероятно, что по результатам многофакторного регрессионного анализа выявленные нами взаимосвязи могут оказаться более слабыми из-за потенциального влияния вмешивающихся факторов, которые мы не имели возможности ни стандартизировать, ни стратифицировать. В частности, не нужно забывать о воздействии факторов сердечно-сосудистого риска и о включении в исследования не только больных, но и здоровых лиц [33]. В-четвертых, учитывая в среднем невысокое качество работ, включенных в систематический обзор, интерпретировать представленные результаты необходимо с осторожностью. Так, во всех 3 проанализированных РККИ случаи ВТЭ рассматривались лишь в качестве вторичного исхода. В-пятых, вследствие ограниченного количества опубликованных данных мы не можем ответить на вопрос, какова природа снижения риска ВТЭ под действием статинов: эффект ли это класса либо специфическое влияние молекулы того или иного препарата. Наконец, поскольку до сих пор проведено небольшое количество исследований, оценивающих действие фибратов, нельзя исключить наличие систематической ошибки, обусловленной преимущественным опубликованием работ с положительными результатами. Кроме того, отсутствует удовлетворительное объяснение эффекта фибратов на риск развития ВТЭ. В то же время, принимая во внимание силу связи и согласованность между собой данных, которые были получены в отобранных исследованиях, представляется крайне маловероятным, что неопубликованные работы с противоположными результатами (если таковые действительно существуют) смогут сколь-нибудь существенно изменить наши выводы.

Таким образом, применение статинов уменьшает риск ВТЭ, тогда как назначение фибратов, напротив, его увеличивает. Однако перед тем как применить этот вывод в клинической практике, желательнее осуществить ряд РККИ, направленных на изучение этого эффекта статинов у больных с высоким риском ВТЭ. Также необходимо проведение новых исследований по оценке механизмов воздействия гиполипидемических средств на систему гемостаза, в частности выяснению причины негативных эффектов фибратов.

Литература.

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. – 2001; 285: 2486-2497.
2. Vaughan C.J., Murphy M.B., Buckley B.M. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet*. – 1996; 348: 1079-1082.
3. Undas A., Brummel-Ziedins K.E., Mann K.G. Statins and blood coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2005; 25: 287-294.
4. Squizzato A., Romualdi E., Ageno W. Why should statins prevent venous thromboembolism? A systematic literature search and a call for action. *J Thromb Haemost*. – 2006; 4: 1925-1927.
5. Eichinger S., Pecheniuk N.M., Hron G., Deguchi H., Schemper M., Kyrle P.A., Griffin J.H. High-density lipoprotein and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Circulation*. – 2007; 115: 1609-1614.
6. Jadad A.R., Moore A.R., Carrol D., Jenkinson C., Reynolds A.J.M., Gavaghan D.J., McQuay H.R. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials*. – 1996; 17: 1-12.
7. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., Olkin I., Williamson G.D., Rennie D., Moher D., Becker B.J., Sipe T.A., Thacker S.B. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. – 2000; 283: 2008-2012.
8. Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. – 1959; 22: 719-748.
9. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. – 1986; 7: 177-188.
10. Higgins J.P., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. – 2003; 327: 557-560.
11. Sterne J.A., Egger M., Smith G.D. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*. – 2001; 323: 101-105.
12. Grady D., Wenger N.K., Herrington D., Khan S., Furberg C., Hunninghake D., Vittinghoff E., Hulley S. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. – 2000; 132: 689-696.
13. Lacut K., Oger E., Le Gal G., Couturaud F., Louis S., Leroyer C., Mottier D. Statins but not fibrates are associated with a reduced risk of venous thromboembolism: a hospital-based case-control study. *Fundam Clin Pharmacol*. – 2004; 18: 477-482.
14. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. *JAMA*. – 1975; 231: 360-381.
15. The FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. – 2005; 366: 1849-1861.
16. Glynn R.J., Danielson E., Fonseca F.A.H., Genest J., Gotto A.M., Kastelein J.J.P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A.J., MacFadyen J.G., Nordestgaard B.G., Shepherd J., Willerson J.T., Ridker P.M. A randomised trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. – 2009; 360: 1851-1861.
17. Ray J.G., Mamdani M., Tsuyuki R.T., Anderson D.R., Yeo E.L., Laupacis A. Use of statins and subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med*. – 2001; 161: 1405-1410.
18. Herrington D.M., Vittinghoff E., Lin F., Fong J., Harris F., Hunninghake D., Bittner V., Schrott H.G., Blumenthal R.S., Levy R., HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and

- Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*. – 2002; 105: 2962-2967.
19. Smeeth L., Douglas I., Hall A.J., Hubbard R., Evans S. Effect of statins on a wide range of health outcomes: a cohort study validated by comparison with randomized trials. *Br J Clin Pharmacol*. – 2008; 67: 99-109.
 20. Yang C.C., Jick S.S., Jick H. Statins and the risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol*. – 2002; 53: 101-105.
 21. Doggen C.J.M., Lemaitre R.N., Smith N.L., Heckbert S.R., Psaty B.M. HMG CoA reductase inhibitors and the risk of venous thrombosis among postmenopausal women. *J Thromb Haemost*. – 2003; 2: 700-701.
 22. Lacut K., Le Gal G., Abalain J.H., Mottier D., Oger E. Differential associations between lipid-lowering drugs, statins and fibrates, and venous thromboembolism: role of drug induced homocysteinemia? *Thromb Res*. – 2008; 122: 314-319.
 23. Freeman D.J., Robertson M., Ford I., Gaw A., Greer I.A., Stott D.J., Lowe G.D. Risk factors for the development of incident venous thrombotic events in the prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER). (Abstract). *Platelets*. – 2007; 18 (Suppl. 1), S18.
 24. Huerta C., Johansson S., Wallander M.A., Garcia-Rodriguez L.A. Risk factors and short-term mortality of venous thromboembolism diagnosed in the primary care setting in the United Kingdom. *Arch Intern Med*. – 2007; 167: 935-943.
 25. Yang C.C., Kao C.C. Cardiovascular diseases and the risk of venous thromboembolism: A hospital-based case-control study. *J Chin Med Assoc*. – 2007; 70: 103-109.
 26. Ramcharan A.S., van Stralen K.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Rosendaal F.R., Doggen C.J.M. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with a reduced risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost*. – 2009; 7: 514-520.
 27. Sorensen H.T., Horvath-Puho E., Sogaard K.K., Christensen S., Johnson S.P., Thomsen R.W., Prandoni P., Baron J.A. Arterial cardiovascular events, statins, low dose aspirin and subsequent risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost*. – 2009; 7: 521-528.
 28. Vaughan C.J., Gotto A.M. Update on statins: 2003. *Circulation*. – 2004; 110: 886-892.
 29. Sen-Banerjee S., Mir S., Lin Z., Hamik A., Atkins G.B., Das H., Banerjee P., Kumar A., Jain M.K. Kruppel-like factor 2 as a novel mediator of statin effects in endothelial cells. *Circulation*. – 2005; 112: 720-726.
 30. Haramaki N., Ikeda H., Takenaka K., Katoh A., Sugano R., Yamagishi S., Matsuoka H., Imaizumi T. Fluvastatin alters platelet aggregability in patients with hypercholesterolemia: possible improvement of intraplatelet redox imbalance via HMG-CoA reductase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2007; 27: 1471-1477.
 31. Cushman M. A new indication for statins to prevent venous thromboembolism? Not yet. *J Thromb Haemost*. – 2009; 7: 511-513.
 32. Prandoni P., Bilora F., Marchiori A., Bernardi E., Petrobelli F., Lensing A.W.A., Prins M.H., Girolami A. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med*. – 2003; 348: 1435-1441.
 33. Ageno W., Becattini C., Brighton T., Selby R., Kamphuisen P.W. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. – 2008; 117: 93-102.
 34. Ray J. Dyslipidemia, statins and venous thromboembolism: a potential risk factor and a potential treatment. *Curr Opin Pulm Med*. – 2003; 9: 378-384.
 35. Undas A., Celinska-Lowenhoff M., Domagala T.B., Iwaniec T., Dropinski J., Lowenhoff T., Szczeklik A. Early antithrombotic and anti-inflammatory effects of simvastatin versus fenofibrate in patients with hypercholesterolemia. *Thromb Haemost*. – 2005; 94: 193-199.
 36. Undas A., Celinska-Lowenhoff M., Domagala T.B., Iwaniec T., Dropinski J., Lowenhoff T., Szczeklik A. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2009; 29: 706-711.
 37. Hayden G.F., Kramer M.S., Horwitz R.I. The case-control study. A practical review for the clinician. *JAMA*. – 1982; 247: 326-331.

European Heart Journal (2010) 31, 1248-1256

Перевод с англ. Глеба Данина ■