Мультидисциплінарний підхід до запобігання серцево-судинним ускладненням: місце статинотерапії

За матеріалами XXI Національного конгресу кардіологів України (22-25 вересня 2020 року)

За звітом ВООЗ, Україна є одним зі світових лідерів за показниками смертності населення. Згідно з даними Центру медичної статистики МОЗ України, летальні випадки через серцево-судинні захворювання (ССЗ) становлять 67%. Як відомо, зниження холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) попереджає розвиток ССЗ. Окрім того, контроль рівня артеріального тиску (АТ) та адекватна статинотерапія можуть суттєво поліпшити показники виживаності. Тож що саме заважає досягти кращих результатів у запобіганні ССЗ, та якою має бути тактика лікарів?

Застосування статинів у пацієнтів із ССЗ та неврологічною патологією

Як зауважила **лікарка-неврологиня, к. мед. н. Іванна Леонідівна Ревенько, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ)**, більш ніж 50% пацієнтів, яким показано статинотерапію, не застосовують її, при цьому зазначають, що лікар ніколи не пропонував їм дані препарати. Провідною причиною відмови від статинів або припинення їхнього приймання зазвичай є побоювання побічних ефектів (Bradley et al., 2019).

Відомо, що низький рівень ХС ЛПНЩ є одним із предикторів геморагічної трансформації інфаркту мозку. Отже, коли у гострому періоді інсульту найближчим часом хворому призначають пероральні антикоагулянти та додають статинотерапію, острахи із приводу геморагічних ускладнень є достатньо зрозумілими. Цілком імовірно, що їхнім підґрунтям стали результати дослідження SPARCL (n=4731), в якому для профілактики інсульту застосовували агресивне зниження рівня ХС.

За отриманими даними, щоденне використання аторвастатину (80 мг) у пацієнтів із недавно перенесеним інсультом або транзиторною ішемічною атакою знижувало частоту повторних фатальних та нефатальних ішемічних інсультів, при цьому підвищувався ризик внутрішньомозкових крововиливів (Amarenco et al., 2010). Проте слід звернути увагу на те, що при застосуванні аторвастатину геморагічний інсульт стався у семи пацієнтів, а в групі плацебо – у двох. Отже, якщо розглядати в абсолютних цифрах, ризик внутрішньомозкового крововиливу є мінімальним порівняно зі зниженням ризику фатального/нефатального, ішемічного інсультів та коронарних подій у хворих, що приймали статин.

В іншому дослідженні (n=8500) шукали зв'язок між попереднім застосуванням статинів і симптоматичними мозковими крововиливами, а також ініціацією статинотерапії у гострому періоді інсульту та внутрішньою геморагічною трансформацією. Було продемонстровано, що попередня статинотерапія (до розвитку інсульту) не впливала на імовірність геморагічної трансформації навіть при проведенні тромболізису, а рання ініціація лікування не викликала підвищення ризику внутрішньомозкових гематом і геморагічної трансформації, при цьому смертність протягом 90 днів серед таких пацієнтів знижувалася (Scheitz et al., 2006).

Своєю чергою за результатами Датського національного реєстру, в межах ретроспективного дослідження у період 2002-2016 рр. (2728 і 52 964 пацієнти з геморагічним та ішемічним інсультом відповідно) було підтверджено, що статини не збільшували ймовірності внутрішньомозкового крововиливу. Зокрема, серед хворих після геморагічного інсульту ризик не підвищився, а після ішемічного – знизився на 47% (Ribe et al., 2019).

Слід зазначити, що схильність до геморагічної трансформації, можливо, пов'язана із плейотропними властивостями статинів (як-то зменшення агрегації тромбоцитів, фібринолітична активність тощо). Але варто згадати також про поліпшення ендотеліальної функції, вплив на атеросклеротичну бляшку, зменшення запальної активації, особливо з огляду на той факт, що в реальній клінічній практиці лікарі мають справу з коморбідними пацієнтами, в яких можуть спостерігатися фібриляція передсердь (ФП), артеріальна гіпертензія (АГ) чи атеросклеротичне ураження судин. Так, атеросклероз сонних артерій є однією із провідних причин розвитку інсульту: до 43% церебральної емболії зумовлено наявністю бляшок у сонних артеріях, при цьому смертність хворих може сягати 35% упродовж перших днів після ішемічного інсульту.

Саме тому в разі призначення статинів потрібно прагнути досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ. За результатами дослідження, проведеного у Франції та Південній Кореї тривалістю 3,5 роки (2860 осіб з інсультом або транзиторною ішемічною атакою), ризик серцево-судинних (СС) ускладнень у пацієнтів після ішемічного інсульту при досягненні ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л був нижчим на 22%, ніж у групі хворих із ХС ЛПНЩ 2,3-2,8 ммоль/л (Amarenco et al., 2020).

Таким чином, тактика статинотерапії у пацієнтів після інсульту є такою (AHA/ASA, 2019):

1. У пацієнтів, що приймали статини за розвитку ішемічного інсульту, доцільно продовжити їхнє застосування під час гострого періоду інсульту (*IIa, B*).
2. Рекомендовано призначити або продовжити високоінтенсивну статинотерапію у хворих віком <75 років групи дуже високого СС-ризику (*I, A*).
3. У пацієнтів віком >75 років при виборі статинотерапії високої або помірної інтенсивності доцільно оцінити переваги та ймовірні ризики. За переносимості лікування рекомендовано його продовжити (*IIa, C*).
4. Пацієнтам із гострим ішемічним інсультом доцільно призначити статини у стаціонарі (*II, C*).

Окрім того, існує міф щодо застосування статинів та асоційованого з ним виникнення когнітивних порушень. Це хибна думка. Так, при ФП ризик когнітивних порушень і деменції підвищується у 3,3 й 2,5 рази відповідно (De Silva et al., 2019). Призначення статинів запобігає розвитку інсульту, який, своєю чергою, є одним з основних предикторів деменції. До того ж останні дослідження свідчать про те, що низький рівень ХС ЛПНЩ не пов'язаний із погіршенням когнітивної функції (Sabatine at al., 2017).

Тактика статинотерапії в межах первинної та вторинної профілактики

Старша наукова співробітниця, завідувачка відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н. Лариса Анатоліївна Міщенко засвідчила, що при прийнятті рішення стосовно призначення статинів із метою первинної профілактики насамперед слід визначити загальний ризик СС-ускладнень за шкалою SCORE у пацієнтів віком від 40 до 70 років. Але не слід забувати про доволі значну частку пацієнтів із вже перенесеними ССЗ або документованим атеросклерозом, наявним цукровим діабетом, які також отримують значну користь від застосування статинів з точки зору поліпшення прогнозу та подовження тривалості життя.

Відповідно до європейських рекомендацій з лікування дисліпідемій, цільовим рівнем ХС ЛПНЩ залежно від ризику ССЗ є (*I, A*) (ESC/EAS, 2019):

- низький ризик <1% – ХС ЛПНЩ 3,0 ммоль/л;
- помірний ризик від ≥1 до <5% – ХС ЛПНЩ 2,6 ммоль/л;
- високий ризик від ≥5 до <10 – ХС ЛПНЩ 1,8 ммоль/л.

Отже, тактика ведення пацієнтів включає інтенсивну статинотерапію (20-40 мг розувастатину, 40-80 мг аторвастатину), і тільки якщо у зазначених максимально переносимих дозах не вдається досягти цільового рівня, потрібно застосовувати препарати другої лінії (інгібітори PCSK9 тощо). Для вторинної профілактики у разі дуже високого ризику ССЗ (≥10%) цільовим показником ХС ЛПНЩ є 1,4 ммоль/л (*I, A*) або зниження на 50% від вихідного (Mach et al., 2019).

За результатами великого обсерваційного ретроспективного мультицентрового дослідження, проведеного в Іспанії (407 пацієнтів із перенесеним ССЗ, сім років спостереження), аторвастатин та розувастатин проявили себе однаково ефективно щодо виживання без СС-подій. Водночас, якщо звернути увагу на дози зазначених препаратів, аторвастатин призначали по 51 мг, а розувастатин – 21 мг (Perez-Calahorra et al., 2019). Із цього приводу слід зазначити, що не лише для більшості пацієнтів, але й для багатьох лікарів доза 20 мг є більш прийнятною. Адже застосування меншої дози дозволяє досягти такого ж ефекту, як і більшої, але з психологічної точки зору менша є значно привабливішою. Зокрема, призначення препарату **Розувастатин Сандоз®** у дозі 20 мг в реальній клінічній практиці дозволило отримати саме той ефект, на який очікувалося. **Розувастатин Сандоз®** – це препарат високої якості, що використовують не тільки у країнах Європи, але й у США.

Сьогодні з появою значної кількості генериків розувастатин стає все більш доступним. Лікар має не тільки призначити препарат, але й переконати пацієнта, що статинотерапія доцільна як для зниження рівня ХС, так і для довготривалого застосування з метою уповільнення прогресування атеросклерозу, а відтак, зменшення ризику розвитку ССЗ.

Фібриляція передсердь та деякі аспекти upstream-терапії статинами

Керівник відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, д. мед. н., професор Олег Сергійович Сичов зауважив, що факторами ризику розвитку постійної форми ФП є ревматичне ураження серця, застійна серцева недостатність (СН) та ішемічна хвороба серця (ІХС). Із цього приводу вельми показовим є манітобське обсерваційне дослідження ССЗ та старіння із безперервним періодом спостереження 44 роки. До когорти увійшли 3983 пілоти, середній вік яких на початок дослідження становив 31 рік, що не мали клінічних доказів ІХС. Протягом 65 років у ~35% учасників підтвердили ІХС, у 7,5% (n=299 осіб) розвинулася ФП. Було встановлено, що ФП вірогідно підвищувала ризик застійної СН та інсульту (Krahn, 1995).

Також відомо, що ФП має дуже високу коморбідність з іншими захворюваннями: АГ – 72%, хронічною СН – 46%, ІХС – 32%, цукровим діабетом – 21%, хронічною хворобою нирок – 15%, цереброваскулярними захворюваннями – 14% (Uchino et al., 2012).

У нових європейських рекомендаціях із діагностики та лікування ФП запропонований алгоритм «ABC»: A – антикоагуляція, профілактика інсульту, B – кращий контроль симптомів, C – супутні захворювання / управління факторами СС-ризику (ESC/EACT, 2020). Зокрема, етап «A» передбачає визначення пацієнтів із низьким ризиком (показник за CHA_2-DS_2-VAS_c 0 для чоловіків та 1 для жінок), профілактику інсульту (якщо бал за CHA_2-DS_2-VAS_c для чоловіків ≥1 та для жінок ≥2), оцінку ймовірності кровотечі та врахування модифікованих факторів ризику її розвитку, вибір оральних антикоагулянтів (ОАК), як-то прямі нові пероральні антикоагулянти або антагоністи вітаміну К (АВК) із добре контрольованим терапевтичним вікном антикоагуляції. На етапі «B» необхідно проаналізувати симптоми, якість життя та побажання пацієнта, а також розглянути стратегію контролю ритму (кардіоверсію, антиаритміки, катетерну абляцію). Своєю чергою етап «C» передбачає вплив на супутні захворювання, модифікацію способу життя.

Щодо неантиаритмічних препаратів із антиаритмічним ефектом (так звана upstream-терапія), до них відносять інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, β-блокатори та статини.

Доцільно зазначити, що загалом статини є оптимальними кандидатами для upstream-терапії, оскільки їхню протизапальну роль при ФП чітко встановлено. Підвищений рівень запального біомаркера високочутливого С-реактивного білка (СРБ) є предиктором СС-подій. Оскільки статини знижують концентрацію СРБ та ХС, було висунуте припущення, що особи з підвищеним рівнем СРБ, але без гіперліпідемії можуть отримати користь від лікування статинами. Цю гіпотезу було перевірено у дослідженні JUPITER, до якого увійшли 17 120 пацієнтів із вмістом ХС ЛПНЩ <130 мг/дл та СРБ ≥2 г/дл.

Протягом періоду спостереження п'ять років було встановлено, що серед хворих без аритмії в анамнезі підвищений рівень СРБ асоціювався зі зростанням імовірності розвитку ФП на 36%. Своєю чергою розувастатин продемонстрував зменшення ризику ФП порівняно із плацебо на 27%, при цьому рівень ХС ЛПНЩ знижувався на 50%, а СРБ – на 37%. Дослідники дійшли висновку, що у пацієнтів без гіперліпідемії, але з підвищеним рівнем високочутливого СРБ розувастатин значно зменшував частоту серйозних СС-подій (Ridker et al., 2008).

На додачу, ретроспективний аналіз дослідження GISSI-HF показав, що призначення розувастатину порівняно із плацебо корелювало зі зниженням ризику розвитку ФП на 12% в осіб із хронічною СН (Penna et al., 2012).

Із метою полегшення призначення оптимального лікування у США щорічно видається «Помаранчева книга» («Orange Book»). У ній генерикам, що затверджені Управлінням із санітарного нагляду за якістю продуктів харчування та медикаментів США (FDA) та підтвердили терапевтичну еквівалентність оригінальному лікарському засобу, присвоєно код «A», натомість лікам, які не можна вважати еквівалентними відповідним оригінальним препаратам, – код «B». **Розувастатин Сандоз®** – генерик коду «A» із доведеною терапевтичною еквівалентністю оригінальному препарату*.

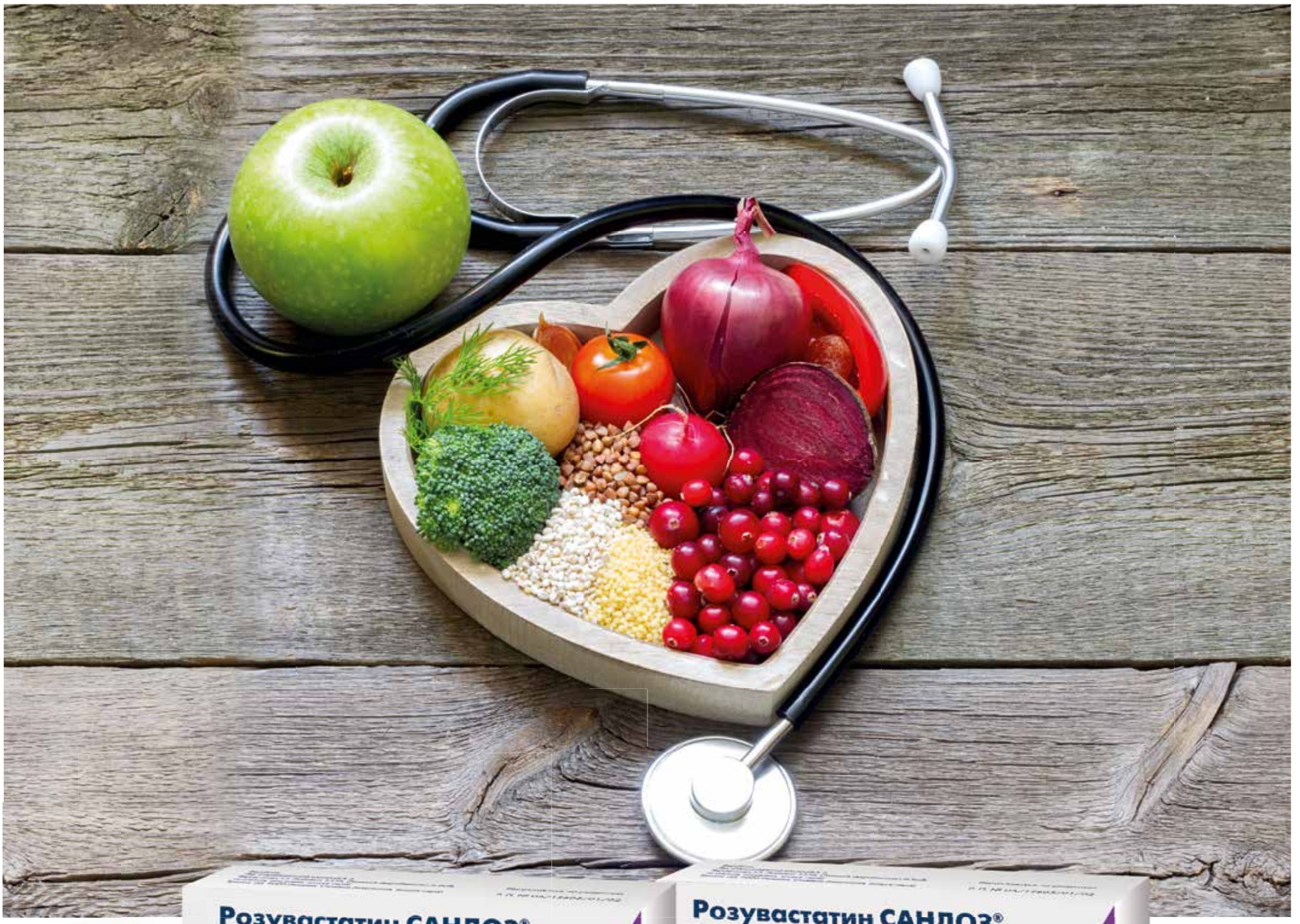
Підготувала ***Олександра Демецька***

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я

3-14-КРД-РЕЦ-1120

** Мається на увазі, що розувастатин кальцію виробництва Sandoz, таб. 10 та 20 мг, входить до Orange Book FDA та є терапевтично еквівалентним референтному препарату (код AB).*

Досконале лікування з **РОЗУВАСТАТИНОМ САНДОЗ®1***



РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ® генерик коду А, який може бути автоматичною заміною оригінального розувастатину[2**]

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РОЗУВАСТАТИН САНДОЗ®
Діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг або 20 мг розувастатину (у вигляді розувастатину кальцію). **Лікарська форма**. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ–КоА–редуктази. Код АТС С10А А07. **Показання**. *Лікування гіперхолестеринемії* Дорослим, підліткам та дітям віком від 10 років із первинною гіперхолестеринемією (типу IIa), (за винятком сімейної гетерозиготної гіперхолестеринемії) або змішаною дисліпідемією (типу IIb) як доповнення до дієтотерапії, коли дієта або інші немедикаментозні методи лікування (наприклад, фізичні вправи, зниження маси тіла) виявляються недостатніми. При гомозиготній сімейній гіперхолестеринемії, як доповнення до дієти та інших заходів для зниження вмісту ліпідів (наприклад аферезу ліпопротеїнів низької щільності) або у випадках, коли проведення такої терапії недоцільне. *Профілактика серцево-судинних порушень* Запобігання значним серцево-судинним порушенням у пацієнтів, яким, за оцінками, загрожує високий ризик першого випадку серцево-судинного порушення **Категорія відпуску**. За рецептом. UA/12605/01/01, UA/12605/01/02, UA/12605/01/03. **Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції**. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсуль- туватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

*Мається на увазі застосування молекули розувастатину для первинної та вторинної профілактики розвитку серцево-судинних подій
**Мається на увазі, що розувастатин кальцію виробництва Sandoz, таб. 10 та 20 мг, входять до Orange Book FDA та є терапевтично еквівалентним референтному ЛЗ (код АВ).
1. Brixius K et al. Br J Pharmacol. 2001 Aug;133(8):1330-8
2. U.S. Food and Drug Administration. Orange book: https://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/ob/search_product.cfm

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ СФЕРИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.

SANDOZ A Novartis Division

1-02-РОЗ-РЕЦ-0420