

Можливості статинотерапії у хворих на COVID-19

Ми не можемо обійтися без надлишкового, але не звертаємо жодної уваги на життєдайне
О. Вайлд «Портрет Доріана Грея»

Незважаючи на загрозу епідеміологічних викликів сьогодення, не варто забувати, що Україна лишається на першому місці у Європі щодо рівня серцево-судинної (СС) смертності, яка сягає 67% від загальної. Середня летальність безпосередньо через COVID-19 становить 1,66-1,76% в Україні та 2,26% у світі. Проте не варто протиставляти ці проблеми, оскільки вони не сумуються, а потенціюють одна одну.

Чи мають статини переваги в осіб із COVID-19 та ССЗ або ризиком СС-подій?

За даними ретроспективного когортного дослідження Zhou et al. (2020), на початку епідемії (у березні 2020 р.) наявність у пацієнтів супутньої ішемічної хвороби серця (ІХС) підвищувала летальність у 21,4 раза (але невірогідно відповідно до багатофакторного аналізу). Більш пізні результати оцінки смертності в основних клініках США та Великої Британії (станом на листопад 2020 р.) засвідчили, що в осіб без серцево-судинних захворювань (ССЗ) частота летальних випадків становила 7,6%, тоді як 13,6% пацієнтів із ССЗ померли від ускладнень коронавірусної хвороби (Wu, McGoogan, 2020).

Ще 1994 р. результати класичного дослідження 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), в якому вивчали ефективність препарату групи статинів симвастатину, продемонстрували зниження ризику смертності через ССЗ на 42% та загальної — на 30%. Із того часу статини розглядаються як найефективніші препарати для первинної та вторинної СС-профілактики.

Слід зауважити, що епіграф наведений не випадково. Адже у сучасних реаліях масово продаються вітаміни й метаболіки, неконтрольовано споживаються антибіотики, чого не скажеш про статини, які не лише все ще рідко призначають, але й часто безпідставно відмінюють. Тому проблеми із призначенням статинів та дотриманням режиму терапії залишаються вкрай актуальними.

На сьогодні досі бракує чітких клінічних доказів (що зрозуміло) у вигляді спеціально спланованих рандомізованих випробувань стосовно користі статинів у хворих на COVID-19. Але нещодавно опублікований високоякісний метааналіз наявних даних із прискіпливим відбором кожного включеного дослідження був вельми актуальним, тим паче що охоплював когорту із 8990 хворих на COVID-19 (Kow, Hasan, 2020). Об'єднаний аналіз виявив зниження ризику смерті або тяжкого перебігу коронавірусної хвороби при застосуванні статинів на 30%: відносний ризик (ВР) 0,70; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,53-0,94.

Наведені дані ще не означають, що статинами необхідно лікувати COVID-19. Однак результати метааналізу підкріплюють раніше сформоване розуміння важливості статинотерапії для певних категорій пацієнтів. До того ж результати ще одного обсерваційного дослідження продемонстрували зниження ризику смерті від COVID-19 у хворих на цукровий діабет (ЦД), які приймали статини (Saeed et al., 2020).

Чому важливо дотримуватися статинотерапії під час пандемії?

Можна виділити чотири групи причин необхідності дотримання статинотерапії у період пандемії (Kwak et al., 2000; Vandermeer et al.; Copsel et al., 2020; Gupta et al., 2020; Frost et al., 2007):

1. Наявне ССЗ або ЦД. Ці хвороби є найбільш значимими факторами ризику ускладненого перебігу та несприятливих наслідків від COVID-19. Тому хворі, які мають показання для застосування статинів, обов'язково повинні продовжувати їх приймати під час коронавірусної хвороби.

2. Більшість несприятливих СС-ускладнень в осіб із ССЗ та COVID-19 можуть бути попереджені статинами.

3. Вже доступні попередні дані глибоких досліджень та спостережень, починаючи з 2000 р., щодо можливостей статинів впливати на імунну відповідь при респіраторних вірусних інфекціях, включно із SARS-CoV, а також інших тяжких вірусних інфекціях, як-то ВІЛ/СНІД та лихоманка Ебола.

4. Наявні епідеміологічні дані, які свідчать про те, що базисна терапія статинами знижує частоту розвитку вірусних пневмоній.

Додатково потрібно відзначити факт прийнятного профілю безпеки сучасних потужних статинів та наявність на фармринку їхніх якісних генериків (наприклад, препарату **Роксера**), що дозволяє ефективно та раціонально використовувати дуже обмежені ресурси охорони здоров'я під час пандемії.

Розглянемо наведені аргументи докладніше.

ССЗ та ЦД. Дані багатьох випробувань доводять негативний вплив супутнього ССЗ, особливо ІХС, та ЦД на перебіг і наслідки COVID-19. Так, у дослідженні D. Wang et al. (2019) взяли участь 138 тяжкохворих, що були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії з COVID-19. Серед цих пацієнтів 25% мали ССЗ порівняно з 10,8% — у звичайних відділеннях, та ЦД — 22,2 і 5,9% відповідно. В іншому дослідженні з-поміж померлих хворих на коронавірусну хворобу ЦД мали 31% порівняно із 14% серед тих, що вижили. Аналогічно з ІХС: 24 та 1% відповідно (Zhang et al. 2020).

Отримані дані наразі підтверджено у ще більшій когорті з 1099 хворих. Так, 16,2% пацієнтів, у яких спостерігався тяжкий перебіг COVID-19, мали ЦД порівняно з 5,7% в осіб із легким його перебігом; у хворих на ІХС показник становив

5,8 та 1,8% відповідно (Lui et al., 2020). Останні дані чотирьох клінік Нью-Йорка (станом на листопад 2020 р.) свідчать, що серед 2626 хворих у групі, де пацієнти отримували статини (n=33%), зниження ризику 30-денної летальності або потреби у штучній вентиляції легень склало 53%.

Подібні дані було надано Mount Sinai Hospital System щодо результатів лікування 2736 хворих, 36% з яких отримували статини. У групі статинотерапії відзначали суттєво меншу летальність, чітку тенденцію до зниження поліорганної недостатності та інтубації, а також нижчі рівні запальних маркерів і D-димеру порівняно з тими пацієнтами, які не приймали ці препарати.

Статини та інфекційні захворювання. За результатами великого когортного дослідження (n=76 232), доведене зниження ризику смерті від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) і грипу в пацієнтів, які отримували статини, порівняно з тими, хто їх не приймав (Young et al., 2009). Аналіз даних госпіталізованих осіб із сезонним грипом (2007-2008 рр., n=3043) показав незначний, але статистично достовірний захисний ефект статинів у зниженні смертності через грип (Sever et al., 2008). У госпіталізованих пацієнтів із пандемічним грипом H1N1 (2009 р., n=1520) також спостерігався невеликий, але клінічно значимий протективний ефект статинів під час захворювання (Brett et al., 2009).

Наразі відсутні спеціальні клінічні дослідження щодо позитивного впливу статинотерапії на перебіг та наслідки вірусної пневмонії. Але багато експертів стверджують, що наявних даних щодо легшого перебігу вірусної пневмонії у хворих, що вже отримували статини, достатньо для надання рекомендації категорії С. Вони базуються на помірному, але вірогідному протективному ефекті статинів і зниженні ризику смерті від ХОЗЛ та грипу у хворих, які отримували статинотерапію порівняно з тими, хто не приймав цих препаратів.

У 2014 р. під час епідемії лихоманки Ебола в Африці була спроба лікування статинами, зокрема генеричним розувастином. Статини у комбінації з блокаторами рецепторів ангіотензину (БРА) отримували 100 пацієнтів із лихоманкою Ебола у вогнищій епідемії в Сьєрра-Леоне, після чого лікарі відмічали значне покращення їхнього стану. Незважаючи на те що контрольованого дослідження не проводилося, дані були опубліковані як клінічні спостереження (Fedson et al., 2015).

На сьогодні на тлі пандемії COVID-19 все більшу увагу стала привертати імунологічна протидія впливу вірусу SARS-CoV2 не лише за допомогою специфічних імуноотропних препаратів спрямованої дії (як-то тоцилізумаб, довенні імуніглобуліни тощо), але й усіх можливих ліків. Чи є підстави вважати такими і статини?

Так, підстави є. Ще 2000 р. група імунологів S.S. Kwak et al. із Базельського інституту (Швейцарія) виявила, що статини як клас впливають на інтенсивність експресії молекул ГКС II типу і прямо залучені в активацію Т-лімфоцитів. Також вони є своєрідними супресорами-модуляторами клітинної імунної відповіді, але саме за умов її активації вірусами або антигенами трансплантату. За цим же механізмом відбувається активація ендотеліальних клітин та макрофагів.

Таким чином, ці особливості статинів наразі можуть бути використані як зменшення гіперактивності імунної відповіді на SARS-CoV-2, а також подолання запальних автоімунних розладів (наприклад синдрому Кавасакі, про що вже доповідали британські лікарі).

Нещодавно S. Copsel et al. (2020) продемонстрували вплив статинів на регуляторну субпопуляцію Т-лімфоцитів (T-reg), активність яких є необхідною для запобігання розвитку автоімунних захворювань та сприяє протизапальному потенціалу тканинного середовища. Не останню роль відіграє ефект статинів щодо класичного шляху активації гуморальної відповіді через нуклеарний фактор транскрипції NF-κB і, певною мірою, цитокінового шторму із пригніченням експресії гена мієлоїдного диференціювання первинної відповіді (MYD88). Останній суттєво активується при впливі вірусу SARS-CoV-2 із продукцією великої кількості інтерлейкіну-1 та розвитком подальшого нерегульованого системного запалення.

Особливо значущим є той факт, що вплив статинів на перелічені механізми відбувається за умов їхньої активації, без пригнічення за відсутності подразників, тобто є імуномодулювальним.

Слід звернути увагу також на додаткові механізми, а саме безпосередній вплив на основну протеазу вірусу SARS-CoV-2 — Мрго, що відіграє ключову роль в опосередкуванні реплікації та транскрипції вірусів. Деякі статини демонструють навіть більше пригнічення Мрго, ніж інгібітори протеаз, що є можливим механізмом дії статинів стосовно інгібування реплікації вірусу (Reiner et al., 2020).

Є ще один дуже важливий механізм впливу, максимально виражений у розувастину, — це протидія утворенню тромболокоцитарних агрегатів і роз'єднання тим самим процесів запалення та тромбоутворення, що є дійсно критичним

для перебігу і наслідків COVID-19. Дані механізми антитромботичного впливу розувастину стали відомі не так давно (Sexton et al., 2015, 2019). Але клінічні підтвердження були отримані значно раніше — у випробуванні JUPITER (2004) та найбільшому метааналізі Kunutsor et al. (2017), який включав 13 когортних досліджень із загальною за участю 3 148 259 хворих та 21 плацебо-контрольоване із 118 464 пацієнтами, в яких спостерігалось зниження венозного тромбоемболізму до 25% із максимальним впливом розувастину до 43%.

При цьому найбільші американські бази даних хворих на COVID-19 з ураженням печінки та гіперферментемією не виключають призначення статинів у гострому періоді, якщо немає підвищення рівня трансаміназ більш ніж утричі від норми. З цих міркувань найбезпечнішим є призначення розувастину, оскільки він демонструє мінімальний метаболізм у печінці та низький ризик взаємодії з іншими ліками. Може здатися незрозумілим, чому в протокол лікування COVID-19 Університету Західної Вірджинії від 28.09.2020 і МОЗ України потрапив аторвастатин. Це пояснюється максимальною кількістю хворих саме на аторвастатині у США. Але варто звернути увагу, що у протоколах лікування рекомендоване застосування статинів у середніх або високих дозах. Це, знову ж таки, свідчить на користь розувастину, якісний генерик якого ми маємо у вигляді препарату **Роксера** з максимально широким діапазоном дозувань.

Терапевтичні підходи щодо застосування статинів

Відповідно до наведених вище даних можна сформувати наступні підходи до статинотерапії в період пандемії:

1. Рекомендовано призначати статини всім пацієнтам, що потребують лікування даною групою препаратів та, особливо, мають високий ризик несприятливого перебігу COVID-19.

2. Бажано призначати статини із клінічно підтвердженою ефективністю та безпекою. Прикладом може слугувати препарат **Роксера**, ефективність та безпека якого доведені у клінічних дослідженнях за участю більш ніж 13 тис. пацієнтів із 8 країн. Зокрема, у міжнародному дослідженні ROSU-PATH було продемонстровано ефективність та високу безпеку не лише стандартних режимів дозування, але й додаткових доз 15 та 30 мг (Smrekar, 2015).

3. Рекомендувати негайно відновити приймання статинів для пацієнтів, що припинили лікування.

На сьогодні дуже важливими залишаються суто практичні запитання, пов'язані з особливостями епідеміологічної ситуації: зазвичай пацієнти із ССЗ або високою імовірністю їхнього розвитку не мають можливості зробити ліпідограму.

Як розрахувати СС-ризик та яку дозу статину застосовувати у таких умовах?

Не пропагуючи призначення статинів за відсутності ліпідограми, але з огляду на високі ризики, що має наслідком відсутність або припинення статинотерапії у період пандемії та локдауну, можна рекомендувати наступний підхід:

- для пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надмірною вагою (але без СС-ускладнень) буде достатнім застосування **Роксери** у дозі 10 мг;

- для осіб груп високого та дуже високого СС-ризiku, куди відноситься більшість пацієнтів із ЦД, у рекомендаціях вказано на необхідність зниження рівня холестерину (ХС) ліпопротейнів низької щільності (ЛПНЩ) на $\geq 50\%$; мінімальна доза **Роксери** в цих хворих має становити 15 мг;

- для пацієнтів зі стабільним перебігом ІХС доцільно використовувати не менш ніж 20 мг **Роксери**.

- пацієнти після перенесеного інфаркту або інсульту, коронарної реваскуляризації повинні отримувати високоінтенсивну статинотерапію: 30-40 мг розувастину; але слід пам'ятати, що за першої можливості слід отримати дані ліпідограми та скорегувати дозу препарату відповідно до рівнів ліпідів із метою досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

Чи варто призначати статинотерапію, якщо хворий вже переніс COVID-19?

Якщо пацієнт вже перебуває у періоді реконвалесценції після COVID-19, слід брати до уваги наступне:

- ССЗ та фактори СС-ризiku нікуди не поділися, а компенсаторні механізми виснажилися;
- зберігається тривалий прозапальний і протромботичний «шлейф».

Тому призначення статинотерапії за наявності відповідних показань або її відновлення у разі припинення з підходами до дозування, що зазначені вище, є вкрай необхідним.

Висновки

Таким чином, дуже важливо продовжувати статинотерапію, якщо хворий вже її отримує. За наявності показань слід призначити статини якомога раніше. У гострому періоді доцільно застосовувати середні, а краще високі дози статинів, що становлять 40-80 мг для аторвастатину і 30-40 мг для розувастатину. Якщо існує ризик взаємодії з іншими ліками, навіть за умов попередньої терапії аторвастатином, потрібно не припиняти лікування, а розглянути можливість переходу на розувастатин.

Роксера®

розувастатин

таблетки по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг та 40 мг



Доведена ефективність,
унікальні дози,
доступна ціна^{1,2}



10
РОКІВ
КЛІНІЧНОГО
ДОСВІДУ³



Роксера®. Склад. 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг або 40 мг розувастатину. **Фармакотерапевтична група.** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Код АТХ С10А А07. **Показання.** Лікування гіперхолестеринемії: первинна гіперхолестеринемія або змішана дисліпідемія, гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до розувастатину чи будь-якого неактивного інгредієнта; захворювання печінки в активній фазі, у тому числі невідомої етіології; стійке підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові та підвищення рівня будь-якої трансамінази більше ніж у 3 рази понад верхню межу норми; тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв); міопатія, при вже існуючих факторах для міотоксичних ускладнень; супутній прийом циклоспорину; вагітність, годування груддю та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції; дітям віком до 10 років. **Спосіб застосування та дози.** Дозу слід підбирати індивідуально, залежно від мети терапії та ефективності лікування, застосовуючи діючі рекомендації. Підбираючи початкову дозу, слід враховувати індивідуальний рівень холестерину в пацієнта та серцево-судинний ризик, а також потенційний ризик розвитку побічних реакцій. Роксеру можна приймати в будь-який час дня, незалежно від прийому їжі. Таблетку не слід розжовувати або дробити. **Побічні реакції.** Побічні реакції, що спостерігаються при застосуванні Роксери, зазвичай, слабкі та транзиторні. Загальний стан. Астенія. З боку імунної системи. Реакції гіперчутливості, у тому числі ангіоневротичний набряк. З боку ендокринної системи. Цукровий діабет (залежить від наявності факторів ризику). З боку нервової системи. Головний біль, запаморочення. З боку травної системи. Запор, нудота, біль у животі, панкреатит. З боку шкіри та підшкірної клітковини. Свербіж, висип та кропив'янка. З боку скелетно-м'язової системи. Міалгія, міопатія та рабдоміоліз. З боку нирок. Протеїнурія. З боку печінки. Збільшення рівня трансаміназ. Лабораторні показники. Як і з іншими інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, можливе дозопропорційне зростання рівня печінкових трансаміназ та креатинінази. Також можливе підвищення рівня HbA1c. **Фармакологічні властивості.** Розувастатин знижує підвищені концентрації ХС ЛПНЩ, ЗХС та тригліцеридів і збільшує концентрації ХС ЛПВЩ. Терапевтичний ефект досягається протягом 1 тижня після початку лікування, а 90 % максимального ефекту досягається через 2 тижні. Максимальний ефект, як правило, досягається через 4 тижні та підтримується протягом лікування. Розувастатин проходить обмежений метаболізм (приблизно 10 %). Він піддається тільки мінімальному метаболізму на основі P450, і цей метаболізм не є клінічно важливим. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 30 або 90 таблеток в упаковці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Виробник: КРКА, д.д., Ново место, Шмар'єшка цеста, 6, 8501 Ново место, Словенія.

Посилання: 1. Brus S. Clinical evidence of the efficacy of Krka's rosuvastatin in the treatment of hyperlipidemia with focus on additional doses. Krka Med Farm 2014; 26 (38): 62-71. 2. Інформаційно-аналітична база Системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармексплорер» ТОВ «Проксима Пісерч», 2019. 3. Sorvasta (rosuvastatin, 5 mg) Marketing Authorisation No:5363-I-1464/10, Sorvasta (rosuvastatin, 10 mg) Marketing Authorisation No:5363-I-1466/10, Sorvasta (rosuvastatin, 20 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1468/10, Sorvasta (rosuvastatin, 40 mg) Marketing Authorisation No: 5363-I-1470/10, Slovenia.

ТОВ «КРКА УКРАЇНА», 01015, Україна,
м. Київ, вул. Старонаводницька, 13,
офіс 127, п/с 42
Тел.: +380 44 354-26-68,
факс: +380 44 354-26-67;
e-mail: info.ua@krka.biz, www.krka.ua



Наші знання та прагнення присвячені здоров'ю. Рішучість,
наполегливість та майстерність поєднані єдиною метою –
створення ефективних та безпечних препаратів найвищої якості.

2020-0036674