<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-180-182>

ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: КОГДА БЕЗОПАСНОСТЬ ВАЖНА ТАК ЖЕ КАК ЭФФЕКТИВНОСТЬ (НА ПРИМЕРЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ)?

Янишевский С.Н.^{1,2}, Скиба Я.Б.¹, Пучек В.Д.³, Бучин И.М.³

¹ВМедА им. С.М. Кирова, ²НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

³Филиал №3 З ЦВКГ им. А.А. Вишневого, Одинцово

Нет никаких сомнений, что гиполипидемическая терапия у пациентов очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) снижает вероятность развития сердечно-сосудистых событий. Это в полной мере справедливо и для пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) в тех случаях, когда его патогенез которого связан с нарушением липидного обмена. Целый ряд рандомизированных контролируемых исследований и результаты их субанализов, а также данные мета-анализов и регистров указывают на взаимосвязь между степенью снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и снижением риска сердечно-сосудистых событий, а также их повторений. На основании этих данных, а также с учетом известного дозозависимого снижения уровня ЛПНП при применении гиполипидемических препаратов различной эффективности, сформулировано основное положение назначаемой терапии: в качестве первой линии терапия статинами различной степени интенсивности (легкая, умеренная и высокоинтенсивная), а также необходимость добавления к терапии препаратов других групп (эзетемиб, ингибиторы PCSK-9 и ряд других препаратов) при ее недостаточной эффективности.

Согласно отечественных и зарубежным клиническим рекомендациям пациентам, перенесшим ИИ показана высокоинтенсивная терапия статинами для достижения целевых значений, которая может осуществляться аторвастатином 40-80 мг/сут. и розувастатином 20-40 мг/сут. В то же время, клинические рекомендации дают обоснованную возможность в ряде случаев осознанно применять терапию статинами умеренной интенсивности [7]. Эта позиция становится особенно актуальной, когда речь идет о безопасности проводимого лечения у пациентов отдельных групп и в определенных клинических ситуациях. Такая необходимость формирует правило: у пациентов очень высокого риска мы не должны обосновывать терапию статинами высокой интенсивности, а должны обосновывать выбор терапии умеренной интенсивности. В таких клинических ситуациях у врача появляются новые возможности, в частности назначение препаратов, не имеющих показаний для проведения терапии в режиме высокоинтенсивной терапии – питавастатина, флувастатина, правастатина, симвастатина и ловастатина. Отсутствие вышеперечисленных препаратов в группе «высокоинтенсивная терапия» обусловлено отсутствием исследований, показавших их способности снижать уровень ЛПНП более чем на 50 %, однако данная цифра в определенной степени является условной с учетом весьма значительной индивидуальной чувствительности к проводимой терапии и как следствие – различного уровня снижения ЛПНП [17]. Условиями, при которых не стоит делать выбор в пользу высокоинтенсивной терапии, являются нижеперечисленные клинические ситуации.

1. Пациентам, имеющим противопоказания для проведения высокоинтенсивной терапии статинами, должна быть назначена терапия умеренной интенсивности со снижением уровня ЛПНП в диапазоне 30-49 % (Класс I; Уровень А) [7].

2. При наличии кардиоваскулярного заболевания атеросклеротического генеза у пациентов старше 75 лет, рекомендуется начинать терапию статинами умеренной или высокой интенсивности после оценки потенциальной пользы от такой терапии, риска побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, а также с учетом предпочтений самого пациента и его общего физического состояния (Класс I; Уровень А) [7].

3. У пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, развившейся на фоне ишемической болезни сердца, которые имеют ожидаемую продолжительность жизни от 3 до 5 лет и ранее не принимали статины по поводу сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза, целесообразно рассматривать назначение терапии статинами умеренной интенсивности (Класс IIb; Уровень В) [7].

4. При возникновении статин-ассоциированных мышечных симптомов рестарт терапии статинами возможен в режиме умеренно интенсивности (алгоритм гиполипидемической терапии при развитии статин-ассоциированных мышечных симптомов) [3].

5. Рекомендовано начинать терапию статинами в пониженной дозировке при наличии значимого снижения функции почек или высокого риска лекарственных взаимодействий с последующей титрацией препарата до достижения целевых значений (Класс I; Уровень С) [3].

6. Применение статинов, являющихся препаратами первой линии у пациентов, перенесших трансплантацию, должно начинаться с пониженных доз с постепенной титрацией с учетом высокого риска лекарственных взаимодействий (прежде всего с циклоспорином) (Класс IIa; Уровень В) [3].

Как видно из представленного списка, основная причина применения пониженной дозы статинов – безопасность, особенно с учетом возрастающих рисков развития побочных эффектов у определенных групп паци-

ентов. Из вышеперечисленных клинических ситуаций обращает на себя внимание возможность назначения пониженной дозы статинов у пожилых пациентов и при высоком риске лекарственных взаимодействий. Сами по себе эти ситуации (а также их сочетание) могут часто наблюдаться у пациентов, перенесших ИИ, поэтому требуют особо рассмотрения.

Пожилый пациент. С учетом широкой распространенности в этой возрастной группе пациентов с цереброваскулярной патологией, ишемической болезнью сердца, с другими не сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, хронической обструктивной болезнью легких, с сахарным диабетом, гиполипидемические препараты – одни из наиболее частых компонентов медикаментозной терапии. Тем удивительней, что исследований, прицельно посвященных вторичной профилактике у пожилых пациентов, не так много. Субанализы ряда РКИ (4S, HPS, и TNT) сфокусированные на проведении гиполипидемической терапии у пожилых пациентов, показали схожую эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий в сравнении с более молодыми пациентами. Между тем, в исследовании LIPID было продемонстрировано предотвращение 45 смертей и 47 коронарных событий на 1000 пациентов старшей возрастной группы и возможность предотвращения 22 смерти и 32 коронарных события у более молодых пациентов [9]. Метаанализ СТТ, включавший в себя результаты 26 РКИ, показал что пациенты старшей возрастной группы (старше 75 лет) могут иметь на большую пользу от приема статинов по профилактике больших кардиоваскулярных событий в сравнении с более молодыми пациентами [4]. Более выраженный эффект питавастатина у пожилых пациентов был продемонстрирован в исследовании Sponseller C.A. et al. (2014): питавастатин 4 мг/сут в сравнении с правастатином 40 мг/сут значимо больше снижал уровень ЛПНП именно у лиц старше 65 лет (41,9 против 27,6 % соответственно; $p=0,02$) [15].

В дополнение к этим данным следует указать, что безопасность приема статинов особенно важна у ослабленных больных (группа пациентов с пониженной массой тела на фоне соматической патологии, обозначаемая в англоязычной литературе термином «frailty»), у которых существенно возрастает риск развития побочных эффектов гиполипидемической терапии, включая развитие мышечных симптомов и нарушения углеводного обмена [5, 16]. В настоящее время отсутствуют исследования по прямому сравнению влияния различных статинов на обмен глюкозы, поэтому однозначно сформулировать позицию по данному вопросу не представляется возможным. Однако можно учитывать мнение экспертов ESC (2018): в отдельно опубликованной согласованной позиции указано, что данные, представляемые регуляторными органами [11], дают возможность выделить ряд статинов с «нейтральным» влиянием на риск развития СД – прежде всего питавастатин [6]. Таким образом, у пациентов пожилого возраста гиполипидемическая терапия может приносить большую пользу по профилактике сердечно-сосудистых событий, однако именно в данной группе значительно возрастают риски побочных эффектов, способных препятствовать стойкому достижению целевого уровня ЛПНП. Одним из факторов риска развития побочных эффектов у данной группы больных может рассматриваться высокий риск лекарственных взаимодействий.

Лекарственные взаимодействия. В исследовании Linton et al. (2007), в которое были включены 126 000 человек в возрасте старше 65 лет, получающих медицинскую помощь в системе TRICARE, показали, что у пациентов, получающих большое количество лекарственных средств, число принимаемых препаратов неуклонно растет с возрастом, составляя в среднем 5-6 препаратов 4 классов лекарственных средств на 1 пациента [12]. Высокий риск лекарственных взаимодействий один из классических примеров, заставляющих в определенных ситуациях делать выбор в пользу метаболически нейтральных препаратов [2]. Целый ряд потенциально возможных взаимодействий между статинами и препаратами других групп подробно описан в соответствующих главах рекомендаций [1, 3]. Так например, взаимодействия между аторвастатином и варфарином хорошо известны и на практике могут приводить к срыву контроля за уровнем коагуляции. С позиции безопасности у пожилого пациента очевидно преимущество метаболически нейтральных препаратов, снижающих риск лекарственных взаимодействий, например питавастатина. И действительно, результаты анализа в подгруппах нескольких исследований свидетельствуют о том, что большинство побочных эффектов питавастатина были слабо выраженными, а частота их развития была меньше, чем при использовании аторвастатина и симвастатина [8, 13, 14]. Важно добавить, что по нашему мнению, факт отсутствия зарегистрированных показаний не должен являться препятствием для назначения питавастатина у пациентов очень высокого риска. Мировая практика говорит именно об этом: при анализе базы данных VOYAGER было показано, что розувастатин, в реальной клинической практике применяется более чем у половины пациентов в рамках вторичной профилактики, формально не имея таких показаний [10].

Таким образом, при коррекции дислипидемий в рамках вторичной профилактики ИИ при определенных клинических ситуациях возможно назначение статинов в пониженных дозах. Такой подход не является рутинным и должен быть обоснован в каждом конкретном случае. При таких ситуациях (пожилой пациент, ослабленный больной, высокий риск лекарственных взаимодействий, рестарт терапии после развившихся статин-ассоциированных мышечных симптомах, при наличии ХСН с ожидаемой продолжительностью жизни 3-5 лет, сниженная функция почек, пациенты, перенесшие трансплантацию) возможно назначение препаратов из группы умеренной интенсивности. Среди этой группы потенциальным преимуществом обладает питавастатин за счет метаболической нейтральности, низкого риска лекарственных взаимодействий и низкого риска развития побочных эффектов, включая влияние на углеводный обмен.

Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр // Российский кардиологический журнал. – №3. – 2017. – 5-22.
2. Кузьмина И.М., Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Захарова Г.Ю., Сеницина И.И. Применение питавастатина у лиц пожилого и старческого возраста: оптимальное соотношение пользы и риска // Атеротромбоз. – 2016. – №2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-pitavastatina-u-lits-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-optimalnoe-sootnoshenie-polzy-i-riska>.
3. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // European Heart Journal. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L.E. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials // Lancet. – 2010. – № 376. – 1670-1681.
5. Clegg A., Young J., Liffie S. Frailty in elderly people // Lancet. – 2013. – № 381. – 752-762. Пожилой пациент 4-5
6. Francois M. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract // European Heart Journal. – 2018. – № 39. – 2526-2539
7. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., Beam C., Birtcher K.K., Blumenthal R.S., Braun L.T., de Ferranti S. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. – 2018; DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
8. Gumprecht J., Goshu M., Budinski D. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia // Diabetes Obes. Metab. – 2011. – № 13. – 1047-1055.
9. Hunt D., Young P., Simes J. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial // Ann. Intern. Med. – 2001. – № 134. – 931-940. LIPID
10. Karlson B.W., Palmer M.K., Nicholls S.J. To what extent high-intensity statins reduce low-density lipoprotein cholesterol in each of the four statin benefit groups identified by the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines? A VOYAGER meta-analysis // Atherosclerosis. – 2015; doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.029.
11. Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. Livazo Consolidated SmPC. Summary of Product Characteristics. http://www.kowapharmaceuticals.eu/de/assets/dl/Livazo_Consolidated_SmPC_05-12-16.pdf (29 March 2018).
12. Linton A., Garber M., Fagan N.K., Peterson M.R. Examination of multiple medication use among TRICARE benefit ciaries aged 65 years and older // J. Manag. Care Pharm. – 2007. – №13. – 155-162.
13. Ose L., Budinski D. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – № 25. – 2755-2765.
14. Ose L., Budinski D., Hounslo N. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia // Atherosclerosis. – 2010. – № 210. – 202-208.
15. Sponseller C.A., Morgan R.E., Kryzhanovski V.A. et al. Comparison of the lipid-lowering effects of pitavastatin 4 mg versus pravastatin 40 mg in adults with primary hyperlipidemia or mixed (combined) dyslipidemia: a phase IV, prospective, US, multicenter, randomized, double-blind, superiority trial // Clin. Ther. – 2014. – № 36. – 1211-1222.
16. Strandberg T.E., Kolehmainen L., Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review // JAMA. – 2014. – № 312. – 1136-1144. Пожилой пациент 4-5
17. Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins // J. Clin. Pharm. Ther. – 2010. – № 2 (35). – 139151.