

**Н. В. Изможерова<sup>1</sup>, А. А. Попов<sup>2</sup>, В. М. Бахтин<sup>1</sup>**

Уральский государственный медицинский университет,

<sup>1</sup> кафедра фармакологии и клинической фармакологии,

<sup>2</sup> кафедра госпитальной терапии и скорой медицинской помощи

## **АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ ПОЛИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ КРАЙНЕ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

УДК 615.272.4

В условиях текущей медицинской практики проведена одномоментная оценка эффективности и безопасности терапии статинами 131 пациента группы крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Установлено, что для таких больных характерна полиморбидность. Больным с выраженной полиморбидностью статины назначались реже, но в более высоких дозах. Целевые показатели липидного обмена не были достигнуты. Наличие сопутствующих заболеваний не ассоциировано с возрастанием частоты побочных эффектов терапии статинами.

*Ключевые слова: статины, фармакотерапия, сердечно-сосудистый риск, безопасность, эффективность, полиморбидность, коморбидность.*

**N. V. Izmozherova, A. A. Popov, V. M. Bakhtin**

## **ANALYSIS OF THE EFFICACY AND SAFETY OF STATIN THERAPY IN EXTREMELY HIGH-RISK POLYMORBID PATIENTS CARDIOVASCULAR RISK**

A cross-sectional current practice evaluation of statins treatment efficacy and safety has been performed in a sampling of 131 very-high cardiovascular risk outpatients. Polymorbidity has been found to be a characteristic feature of the sampling patients. In the higher polymorbidity patients statins were prescribed less frequently but in higher dosage than in moderately polymorbid ones. Target serum lipids levels were not achieved in most cases. The presence of concomitant conditions was not associated with statins adverse effects frequency increase.

*Key words: statins, pharmacotherapy, cardiovascular risk, safety, efficacy, polymorbidity, comorbidity.*

Приоритетной задачей здравоохранения является снижение смертности путём проведения первичной и вторичной профилактики.

В крупных рандомизированных исследованиях показана высокая эффективность ингибиторов гидрокси-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статинов) в снижении как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [2]. Однако успешность терапии напрямую зависит от приверженности пациента, рационального подбора доз и учёта сопутствующих заболеваний [10].

Результаты российской части исследования DYSIS продемонстрировали, что наименьший эффект терапия статинами имела у больных 3–4-й категории сердечно-сосудистого риска [7]. В условиях текущей клинической практики основную роль в ведении полиморбидных пациентов играют врачи амбулаторного звена.

### **ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Анализ эффективности и безопасности терапии статинами у полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска в условиях текущей клинической практики.

### **МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

В одномоментном исследовании принял участие 131 амбулаторный пациент. Критерии включения: наличие информированного добровольного согласия пациента и установленный в соответствии с действующими рекомендациями очень высокий сердечно-сосудистый риск [2].

Анамнез собран с помощью специально разработанного опросника, проведены антропометрия и измерение артериального давления (АД). Значения лабораторных показателей получены из амбулаторных карт. Рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон, на основании которого пациенты были разделены на группы умеренной (группа 1, ≤6 баллов) и высокой (группа 2, >6 баллов) полиморбидности [8].

Оценивалась частота назначения статинов, диапазон используемых доз: среднетерапевтических (20–40 мг симвастатина и аторвастатина, 10–20 мг розувастатина), максимальных (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина) и минимальных (10 мг симвастатина и аторвастатина, 5 мг розувастатина) [2, 6].

Эффективность терапии оценивалась по достижению целевых показателей липидного

обмена: снижение общего холестерина (ОХС) ниже 4,5 ммоль/л и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ниже 1,5 ммоль/л либо на 50 % от исходного значения при его нахождении в интервале 1,5–3,5 ммоль/л [2].

Безопасность терапии оценивалась по частоте развития побочных эффектов и уровню аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) трансаминаз.

Статистическая обработка проводилась в ПО Statistica 13.0. (лицензия JPZ904I805602A RCN25ACD-6). Представлены медианы и размах 25–75 %. Различие признака по независимым выборкам оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни. Таблицы сопряженности анализировались с помощью двустороннего точного  $\phi$ -критерия Фишера и  $\chi^2$  Пирсона. Ассоциации выявлялись R-критерием Спирмена.

Работа одобрена ЛЭК ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ на заседании № 5 от 15.05.2018.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В выборке из 131 респондента было 76 (58 %) женщин и 55 (42 %) мужчин. Медиана возраста обследованных составила 63 (57–73) года, возраст женщин оказался выше [65 (57,5–75) лет], чем мужчин [61 (55–68) год],  $p = 0,044$ .

Медиана индекса Чарлсон составила 6 (5–8) баллов. В группу умеренной полиморбидности вошло 72 пациента с баллом 5 (4–6), высокой – 59 с баллом 9 (7–9), различие значимо ( $p < 0,001$ ).

Частота выявления основных сердечно-сосудистых заболеваний приведена в таблице.

### Частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний

Заболевание	Число пациентов			P
	Всего (n = 1310)	Группа 1 (n = 72)	Группа 2 (n = 59)	
Артериальная гипертензия	118	63	55	0,382
Сахарный диабет 2-го типа	48	17	31	0,001*
Инфаркт миокарда	42	10	32	<0,001*
Ишемический инсульт	28	10	18	0,031*
Транзиторная ишемическая атака	18	5	13	0,020*
Нестабильная стенокардия	26	7	19	0,002*
Стенокардия напряжения	48	23	25	0,275
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	16	6	10	0,179

\*Различие между группами 1 и 2 значимо при  $p < 0,05$  ( $\phi$ -критерий).

Медиана индекса массы тела составила 28,7 (26,2–32,6), он ассоциирован с индексом Чарлсон ( $R = 0,21$ ,  $p < 0,05$ ). Ожирение диагностировано у 53 (40,5 %) пациентов, и чаще выявлялось в группе 2 (30 чел.), чем в группе 1 (23 чел.),  $p = 0,033$ .

Медиана систолического АД в группе 1 составила 140,0 (130,0–150,0) мм рт. ст., во второй – 137,5 (130,0–150,0),  $p = 0,479$ ; диастолического АД в первой группе – 86,8 (80,0–90,0) мм рт. ст., во второй – 80,5 (75–90) мм рт. ст., различие значимо ( $p < 0,001$ ). У пациентов высокой полиморбидности значимо чаще регистрировалась высокая уровни артериальной гипертензии ( $\chi^2 = 24,8$ ,  $p < 0,001$ ).

На момент обследования 87 (66,4 %) участников выборки получали статины, частота назначения была значимо выше в первой группе (54 чел.), чем во второй (33 чел.),  $p = 0,026$ , что отражает положительную тенденцию в назначении статинов пациентам крайне высокого риска в реальной клинической практике. В конце 1990-х гг. в исследовании EUROASPIRE, проводившемся в ряде стран Европы, статины получали только

32 % перенесших острый инфаркт миокарда [4], по данным регистра РЕКВАЗА за 2014 г. – 28,7 % больных с ишемической болезнью сердца [1].

В обсуждаемой выборке симвастатин получали 24 чел., аторвастатин – 50, розувастатин – 13. Именно для данных препаратов было показано максимальное снижение сердечно-сосудистой смертности и наиболее выраженный гиполипидемический эффект [5, 6]. Ни один пациент не принимал флувастатин, правастатин и ловастатин.

Минимальные дозы препаратов получали 17 обследованных, средние – 66, максимальные – 4, пациенты группы 2 получали значимо более высокие дозы ( $\chi^2 = 9,3$ ,  $p = 0,010$ ).

Целевой уровень ОХС достигнут у 8 (6,1 %) пациентов, ХС ЛПНП – ни у одного больного. Уровень ОХС в первой группе составил 6,0 (5,1–6,8) ммоль/л, во второй – 6,0 (5,0–6,9) ммоль/л ( $p = 0,795$ ), ХС ЛПНП – 3,5 (3,0–3,9) ммоль/л в первой и 3,2 (3,0–3,6) ммоль/л во второй группе ( $p = 0,178$ ), холестерин липопротеидов высокой плотности – 1,7 (1,3–1,8) ммоль/л в первой и 1,3 (1,2–1,5) ммоль/л во

второй группе (различие значимо,  $p = 0,024$ ), триглицеридов – 1,5 (1,3–2,1) ммоль/л в первой и 1,5 (1,2–2,0) ммоль/л во второй группе ( $p = 0,364$ ). Выявлена обратная ассоциация уровней ОХС и ХС ЛПНП с величиной используемой дозы статины ( $R = -0,37$  и  $-0,38$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

Из 106 чел., когда-либо принимавших статины, их приём был отменён у 19 (17,9 %) пациентов. Причиной отмены в 7 случаях стали побочные эффекты, в 5 – высокая стоимость терапии, в 7 – причину установить не удалось. Имелась тенденция более частой отмены препарата у пациентов группы 2 ( $p = 0,071$ ).

Побочные эффекты зарегистрированы у 12 (11,3 %) принимавших статины, в 4 случаях возникла головная боль, в 4 – диспепсия, в 3 – повышение трансаминаз (однако в первичной документации не удалось найти данных о степени повышения показателей) и в 1 – аллергическая реакция. Не обнаружено различий в частоте развития нежелательных реакций у пациентов обеих групп ( $p = 0,118$ ).

Повышение активности трансаминаз сыворотки крови является наиболее изученным обратимым и дозозависимым нежелательным явлением при применении статинов [9]. На момент обследования уровень АСТ у больных группы 1 составил 30 (23–40) ЕД/л, группы 2 – 26 (21–32) ЕД/л ( $p = 0,009$ ); АЛТ в группе 1 – 30 (25–41) ЕД/л, в группе 2 – 24 (19–31) ЕД/л ( $p < 0,001$ ). Показатели находились в пределах нормы в обеих группах.

Ранее мы не наблюдали повышения активности АЛТ и АСТ сыворотки до уровней, требующих отмены терапии, и у пациенток, получавших одновременно со статинами постменопаузальную гормональную терапию [3].

Таким образом, в условиях реальной клинической практики, несмотря на достаточно частое назначение и безопасность терапии статинами, целевые показатели уровней липидов

сыворотки крови, а значит и стратегические цели профилактики сердечно-сосудистых заболеваний остаются недостижимыми.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для пациентов группы крайне высокого сердечно-сосудистого риска характерна полиморбидность, являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором.

Больным с выраженной полиморбидностью статины назначались значительно реже, но в более высоких дозах.

Несмотря на достаточную частоту назначения статинов и использование средних терапевтических доз, целевые уровни липидных параметров не были достигнуты.

Наличие полиморбидности не ассоциировалось с возрастанием частоты побочных эффектов терапии статинами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Бойцов С. А.* [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13 (6). – С. 44–50.
2. *Ежов М. В.* [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017. – № 3. – С. 5–22.
3. *Измайлова Н. В., Попов А. А.* // Российский кардиологический журнал. – 2008. – Т. 13. – № 2. – С. 40–42.
4. *Марцевич С. Ю.* // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2006. – № 2. – С. 57–60.
5. *Недогода С. В.* // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7 (1). – С. 112–115.
6. *Недогода С. В.* // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 15. – С. 886.
7. *Оганов Р. Г.* [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 11 (4). – С. 70–78.
8. *Оганов Р. Г.* [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18 (1). – С. 5–66.
9. *Петров В. И., Смушева О. Н., Соловкина Ю. В.* // Вестник ВолГМУ. – 2012. – 4 (44). – С. 9–14.
10. *JAMA Cardiol / F. Rodriguez, [et al.]* // – 2019. – № 4 (3). – P. 2016–2213.