

Анализ эффективности и безопасности терапии статинами в амбулаторных условиях полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска

Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М.

Цель. Анализ эффективности и безопасности терапии статинами у полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска в условиях текущей клинической практики.**Материал и методы.** В исследование включён 131 пациент с установленным очень высоким сердечно-сосудистым риском. Собран анамнез, проведена антропометрия. Рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон, пациенты разделены на группы умеренной (№ 1, ≤6 баллов) и высокой (№ 2, >6 баллов) полиморбидности. Оценена частота назначения статинов, диапазон используемых доз, достижение целевых показателей липидного обмена, частота развития побочных эффектов.**Результаты.** Медиана индекса Чарлсон составила 6 (5÷8) баллов. В группу 1 вошло 72 пациента, в группу 2 — 59. Статины получали 87 (66,4%) пациентов, причём чаще в группе № 1 (54 чел.), чем 2 (33 чел.), $p=0,026$. Минимальные дозы принимали 17 обследованных, средние — 66, максимальные — 4, пациенты группы № 2 получали более высокие дозировки ($\chi^2=9,3$, $p=0,010$). Целевой уровень общего холестерина сыворотки достигнут у 8 (6,1%) пациентов, холестерина липопротеидов низкой плотности — ни у одного больного (0,0%). Из 106 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 восстановить не удалось. Побочные эффекты зарегистрированы у 12 (11,3%) принимавших статины, с равной частотой в группах 1 и 2 ($p=0,118$).**Заключение.** Для пациентов группы крайне высокого сердечно-сосудистого риска характерна высокая полиморбидность. Статины реже назначались больным с выраженной полиморбидностью, однако 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 ассоциировано с возрастанием частоты побочных эффектов статинов.**Ключевые слова:** статины, сердечно-сосудистый риск, безопасность, эффективность, полиморбидность, коморбидность.**Отношения и деятельность:** нет.**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю благодарность Абрамовой К. Д., Бажину А. Д., Гордеевой А. Р., Даниловой В. А., Данилову А. Д., Липиной М. А., Малыгиной Ю. В., Масютиной Д. Д., Мельник А. А., Николаевой М. О., Ормонбек М., Пахотиной М. Н. за самоотверженный труд и высокое качество первичных данных.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Изможерова Н. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7826-9657, Попов А. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6216-2468, Бахтин В. М. — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7907-2629.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
nadezhda_izm@mail.ru

АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ОХС — общий холестерин, РЕКВАЗА — Регистр кардиоваскулярных заболеваний, ССР — сердечно-сосудистый риск, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ASCOT-LLA — Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm, DYSIS — Dyslipidemia International Study, EUROASPIRE — European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events.

Рукопись получена 29.10.2019**Рецензия получена** 16.12.2019**Принята к публикации** 23.12.2019**Для цитирования:** Изможерова Н. В., Попов А. А., Бахтин В. М. Анализ эффективности и безопасности терапии статинами в амбулаторных условиях полиморбидных пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(6):3578. doi:10.15829/1560-4071-2020-3578**Efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk**

Izmocherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M.

Aim. To analyze the efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk in actual clinical practice.**Material and methods.** The study included 131 patients with an established very high cardiovascular risk. History and anthropometric data were collected. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated; patients were divided into groups of moderate (№ 1, ≤6 points) and high (№ 2, >6 points) multimorbidity. The frequency of prescribing statins, the range of doses used, the achievement of lipid metabolism targets, and the incidence of adverse effects were evaluated.**Results.** The median of the CCI was 6 (5÷8) points. Group 1 included 72 patients, group 2 — 59 patients. Statins received 87 (66,4%) patients, more often in group 1 ($n=54$) than 2 ($n=33$), $p=0,026$. The minimum doses were taken by 17 patients, the mean — 66, the maximum — 4. Patients of group 2 received higher dosages ($\chi^2=9,3$, $p=0,010$). The target level of total cholesterol was achieved in 8 (6,1%) patients, low-density lipoprotein cholesterol — no one (0,0%). Of the 106 patients ever taking statins, they were withdrawn in 19 (17,9%) patients. The reason fordiscontinuation in 7 patients were adverse effects, in 5 — the high cost of therapy; in 7 patients, the reason was identified. Adverse effects were recorded in 12 (11,3%) patients; there were no differences between groups ($p=0,118$).**Conclusion.** Patients with a very high cardiovascular risk are characterized by high multimorbidity. Statins are less commonly prescribed for patients with severe polymorbidity, but at higher doses. Despite the sufficient prescribing statins and the use of mean doses, target lipid levels were not achieved. The presence of multimorbidity was not associated with an increase in the incidence of statin adverse effects.**Key words:** statins, cardiovascular risk, safety, efficacy, multimorbidity, comorbidity.**Relationships and Activities:** none.**Acknowledgments.** The authors are sincerely grateful to Abramova K. D., Bazhin A. D., Gordeeva A. R., Danilova V. A., Danilov A. D., Lipina M. A., Malygi-

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

Izmozherova N. V.* ORCID: 0000-0001-7826-9657, Popov A. A. ORCID: 0000-0001-6216-2468, Bakhtin V. M. ORCID: 0000-0001-7907-2629.

Received: 29.10.2019 Revision Received: 16.12.2019 Accepted: 23.12.2019

For citation: Izmozherova N. V., Popov A. A., Bakhtin V. M. Efficacy and safety of statin therapy in multimorbid outpatients with very high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3578. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3578

Приоритетной задачей здравоохранения является снижение смертности путём проведения первичной и вторичной профилактики. В крупных рандомизированных исследованиях показана высокая эффективность ингибиторов гидроксигидрокси-метилглутарилкоэнзим-А-редуктазы (статинов) в снижении как сердечно-сосудистой, так и общей смертности [1]. Однако успешность терапии напрямую зависит от приверженности пациента, рационального подбора доз и учёта сопутствующих заболеваний [2]. Результаты российской части исследования международного исследования DYSIS (Dyslipidemia International Study) продемонстрировали, что наименьший эффект терапия статинами имела у больных 3–4 категории сердечно-сосудистого риска (ССР) [3]. В условиях текущей клинической практики основную роль в ведении полиморбидных пациентов играют врачи амбулаторного звена.

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности терапии статинами у полиморбидных пациентов крайне высокого ССР в условиях текущей клинической практики.

Материал и методы

В одномоментном исследовании принял участие 131 амбулаторный пациент. Критерии включения: наличие информированного добровольного согласия пациента и установленный в соответствии с действующими рекомендациями [1] очень высокий ССР.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России на заседании № 5 от 15.05.2018.

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 [4, 5].

Оценивалась частота назначения статинов, диапазон используемых доз: среднетерапевтических (20-40 мг симvastатина и atorvastатина, 10-20 мг розувastатина), максимальных (80 мг atorvastатина, 40 мг

розувастатина) и минимальных (10 мг симвастатина и аторвастатина, 5 мг розувастатина) [1, 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 ЛНП) ниже 1,5 ммоль/л либо на 50% от исходного значения при его нахождении в интервале 1,5-3,5 ммоль/л [1].

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

Статистическая обработка проводилась в среде Statistica 13.0. (лицензия JPY904I805602ARCN25ACD-6). Представлены медианы и межквартильный размах 25÷75%. Различие признака по независимым выборкам оценивалось с помощью критерия Манна-Уитни. Таблицы сопряжённости анализировались с помощью двустороннего точного ф-критерия Фишера и χ^2 Пирсона. Ассоциации выявлялись R-критерием Спирмена.

Результаты

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 1.

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 высокие уровни артериальной гипертензии ($\chi^2=24,8$, $p<0,001$).

Таблица 1

Частота выявления сердечно-сосудистых заболеваний

Заболевание	Число пациентов			p
	Всего, n=131	Группа 1, n=72	Группа 2, n=59	
Артериальная гипертензия	118	63	55	0,382
Сахарный диабет 2 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

Примечание: * — различие между группами 1 и 2 значимо при $p < 0,05$ (двусторонний точный критерий Фишера).

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.), $p = 0,026$.

В обсуждаемой выборке симвастатин получали 24 чел., аторвастатин — 50, розувастатин — 13. Ни один пациент не принимал флувастатин, правастатин и лова-статин. Другие гиполипидемические средства, такие как фенофибрат, эзетимиб и эволокумаб, не назначались.

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 ЛНП — ни у одного больного. Уровень ОХС в первой группе составил 6,0 ($5,1 \div 6,8$) ммоль/л, во второй — 6,0 ($5,0 \div 6,9$) ммоль/л ($p = 0,795$), ХС ЛНП — 3,5 ($3,0 \div 3,9$) ммоль/л в первой и 3,2 ($3,0 \div 3,6$) ммоль/л во второй группе ($p = 0,178$), холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,7 ($1,3 \div 1,8$) ммоль/л в первой и 1,3 ($1,2 \div 1,5$) ммоль/л во второй группе (различие значимо, $p = 0,024$), триглицеридов — 1,5 ($1,3 \div 2,1$) ммоль/л в первой и 1,5 ($1,2 \div 2,0$) ммоль/л во второй группе ($p = 0,364$). Выявлена обратная ассоциация уровней ОХС и ХС ЛНП с величиной используемой дозы статина ($R = -0,37$ 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 раз-

личий в частоте развития нежелательных реакций у пациентов обеих групп ($p = 0,118$).

На момент обследования уровень АСТ у больных группы 1 составил 30 ($23 \div 40$) ЕД/л, группы 2 — 26 ($21 \div 32$) ЕД/л ($p = 0,009$); АЛТ в группе 1 — 30 ($25 \div 41$) ЕД/л, в группе 2 — 24 ($19 \div 31$) ЕД/л ($p < 0,001$).

Обсуждение

Для пациентов обследованной выборки характерна выраженная полиморбидность. Большая часть выборки имела индекс коморбидности Чарлсон равный 5 и более баллам, что говорит о снижении их годичной выживаемости до 85% [5].

Статины были показаны всем пациентам выборки, и их получали 2/3 респондентов, что отражает положительную тенденцию в их назначении пациентам крайне высокого риска в реальной клинической практике. Для сравнения, в конце 1990-х гг в исследовании EUROASPIRE, проводившемся в ряде стран Европы, статины получали только 32% перенесших острый инфаркт миокарда [7], а по данным регистра РЕКВАЗА за 2014г — лишь 28,7% больных с ишемической болезнью сердца [8].

Из статинов пациенты принимали симвастатин, аторвастатин и розувастатин. Именно для данных препаратов было показано максимальное снижение сердечно-сосудистой смертности и наиболее выраженный гиполипидемический эффект [6]. Четыре из пяти больных получали средние терапевтические или высокие дозы. Между тем целевой уровень ОХС был достигнут у невысокой доли обследованных (6,1%), а ХС ЛНП — ни у одного больного, что говорит о низкой эффективности проводимой терапии. Другие гиполипидемические средства не назначались. Вместе с тем рекомендации европейского общества кардиологов [9] по лечению нарушений липидного обмена за 2019г указывают на необходимость снижения ХС ЛНП у пациентов группы крайне высокого риска до уровня ниже 1,4 ммоль/л либо на 50%

от исходного значения. Приоритетной тактикой достижения данной цели рекомендации признают комбинированную гиполипидемическую терапию, включающую, помимо статинов, эзетимиб или ингибитор PCSK9 [9].

Повышение активности трансаминаз сыворотки крови является наиболее частым, изученным, обратимым и дозозависимым нежелательным явлением при применении статинов [10, 11]. Показатели находились в пределах нормы в обеих группах, что говорит о схожей безопасности терапии у пациентов умеренной и высокой полиморбидности. 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 [12].

В текущем исследовании наиболее часто выявляемыми побочными эффектами статинов явились головная боль и диспепсия. Результат не соответствует ранее опубликованным данным, согласно которым наиболее частой нежелательной реакцией являлось повышение активности в сыворотке АСТ и АЛТ [1, 10, 11]. Стоит отметить существование у статинов эффекта ноцебо, который был продемонстрирован при анализе результатов слепой и открытой частей исследования ASCOT-LLA [13]. Пациенты, знаящие, что получают статин, а не плацебо, чаще сообщали о развитии нежелательных явлений, чем принимавшие статин, но не знаящие об этом.

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

1. Для пациентов группы крайне высокого ССР характерна полиморбидность, являющаяся неблагоприятным прогностическим фактором.

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

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

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

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность Абрамовой К.Д., Бажину А.Д., Гордеевой А.Р., Даниловой В.А., Данилову А.Д., Липиной М.А., Малыгиной Ю.В., Масютиной Д.Д., Мельник А.А., Николаевой М.О., Ормонбек М., Пахотиной М.Н. за самоотверженный труд и высокое качество первичных данных.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations VI revision. The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;3:5-22. (In Russ.) Ехов М. В., Сергиенко И. В., Аронов Д. М. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;3:5-22.
- Rodriguez F, Maron DJ, Knowles JW, et al. Association of Statin Adherence With Mortality in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol. 2019;4(3):206-13. doi:10.1001/jamacardio.2018.4936.
- Oganov RG, Kukharchuk VV, Arutyunov GP, et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2012;11(4):70-8. (In Russ.) Оганов Р. Г., Кухарчук В. В., Арутюнов Г. П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70-8.
- Oganov RG, Simanenkova VI, Bakulin IG, et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) Оганов Р. Г., Симаненкова В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Nedogoda SV. Rosuvastatin: evidence base and importance for current clinical practice. Russian medical journal. 2015;15:886-90. (In Russ.) Недогода С. В. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики. Русский медицинский журнал. 2015;15:886-90.
- EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Eur. Heart J. 2001;22:554-72. doi:10.1053/eurhj.2001.2610.
- Boitsov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS, et al. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):44-50. (In Russ.) Бойцов С. А., Лукьянов М. М., Якушин С. С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):44-50. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-44-50.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal. 2019;00:1-78. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
- Petrov VI, Smuseva ON, Solovkina YuV. Statin safety. Journal of VolgSMU. 2012;4(44):9-14. (In Russ.) Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Безопасность статинов. Вестник ВолГМУ. 2012;4(44):9-14.
- Dyadyk AI, Kugler TE, Suliman EV. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;4:266-76. (In Russ.) Дядык А. И., Куглер Т. Е., Сулиман Е. В. и др. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение. Архив внутренней медицины. 2018;4:266-76. doi:10.20514/22266704-2018-8-4-266-276.
- Izmocherova NV, Popov AA. Results of simvastatin treatment of climacterics woman with atherogenic dyslipidemias. Russian Journal of Cardiology. 2008;(2):40-2. (In Russ.) Изможерова Н. В., Попов А. А. Результаты терапии симвастином женщин в климактерическом периоде с атерогенными дислипидопротеидемиями. Российский кардиологический журнал. 2008;(2):40-2.
- Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. The Lancet. 2017;389:2473-81. doi:10.1016/S0140-6736(17)31075-9.