

DOI: 10.29296/25877305-2018-04-10

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В. Шишкова, кандидат медицинских наук,

А. Ременник, кандидат медицинских наук,

Л. Зотова,

Е. Зотова

Центр патологии речи и нейрореабилитации, Москва

E-mail: veronika-1306@mail.ru

Изучены эффективность и безопасность питавастатина в дозах 2 и 4 мг/сут и розувастатина в дозе 10 мг/сут у коморбидных пациентов, перенесших первый ишемический инсульт.

Ключевые слова: кардиология, неврология, ишемический инсульт, коморбидные пациенты, гиполипидемическая терапия, питавастатин.

Для цитирования: Шишкова В., Ременник А., Зотова Л. и др. Эффективность и безопасность гиполипидемической терапии у коморбидных пациентов // Врач. – 2018; 29 (4): 54–58. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-10

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные (ЦВЗ) заболевания, представленные в официальной международной статистике как болезни системы кровообращения, являются ведущими причинами смерти населения практически во всех странах мира, в том числе и в Российской Федерации; на их долю в числе умерших от всех причин приходится >55% смертей как мужчин, так и женщин [1, 2].

Атерогенная дислипидемия – важнейший фактор риска (ФР) развития и прогрессирования ССЗ, в основе которых лежит атеросклероз. Нарушения липидного обмена являются модифицируемым ФР, что при комплексном подходе к их лечению позволяет значительно снизить риск развития ССЗ и ЦВЗ. Спектр современных гиполипидемических средств довольно широк, однако «золотым стандартом» для лечения ССЗ и ЦВЗ во всем мире являются статины [3].

За последние десятилетия в связи с увеличением численности коморбидных пациентов общий профиль безопасности применения статинов существенно изменился и усложнился. Коморбидные атерогенной дислипидемии состояния – артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП) и, конечно, сахарный диабет (СД) – усиливают взаимное влияние на прогноз, а их терапия связана с определенным риском ухудшения метаболических показателей. Поскольку СД рассматривается в качестве эквивалента ИБС, вопрос о частоте и риске развития СД на фоне терапии статинами имеет важное значение для клинической практики.

Подавляющее большинство руководств по ведению пациентов с СД содержат рекомендации, обосновывающие необходимость назначения статинов, снижающих уровень холестерина (ХС) с целью уменьшения риска развития ССЗ. Между тем результаты клинических исследований и метаанализов, проведенных в последнее время, свидетельствуют о том, что терапия статинами сопровождается достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД, причем она варьирует от 9 до 18% [4]. Риск развития СД, связанный с использованием статинов, может зависеть от дозы препарата, исходного статуса пациента (наличие метаболического синдрома, ожирения и т.д.) и химической природы статинов [5]. Риск развития СД на фоне приема ловастатина, симвастатина, аторвастатина и розувастатина был показан в крупных клинических исследованиях, результаты которых многократно анализировались [5, 6]. Механизм влияния статинов на развитие СД состоит в их возможном негативном действии как на секрецию инсулина β -клетками, так и на чувствительность к нему периферических тканей, т.е. через усиление патологической инсулинорезистентности [6]. Появление в клинической практике нового статина — питавастатина — впервые прервало печальную статистику негативных побочных метаболических эффектов препаратов этого класса в целом. Исследования по применению питавастатина у пациентов с СД показали отсутствие его негативного влияния на контроль уровня глюкозы в крови, в то время как под влиянием других статинов гликемический контроль ухудшался [5–7].

Согласно данным клинических наблюдений, число препаратов, применяемых пациентами, увеличивается с возрастом. Они могут применять по 5–6 препаратов разных групп одновременно [8, 9]. Следовательно, при выборе лекарственных средств для пациентов, которым показано комплексное лечение, следует учитывать вероятность взаимодействия между препаратами, и препараты, отличающиеся низкой способностью к взаимодействию, должны назначаться чаще [9].

Учитывая, что гиполипидемическая терапия, как правило, является постоянным компонентом терапии и профилактики ССЗ, при выборе оптимального статина для коморбидных пациентов или лиц с высоким риском развития СД необходимо, чтобы при приеме препарата выбора одновременно улучшался липидный профиль и снижался общий риск развития ССЗ, но при этом не увеличивался риск развития СД, а уровень взаимодействия с другими лекарственными средствами оставался низким. Питавастатин обладает всеми этими характеристиками. Способность питавастатина снижать уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови общепризнана [10]. По данным систематического обзора и метаанализа, в которых сравнивали эффективность 6 статинов, применяемых для снижения уровня ХС ЛПНП, все препараты продемонстрировали терапевтическую эффективность в сопоставимых дозах [11].

Эффективность питавастатина зависит от дозы; при введении 2 или 4 мг питавастатина уровень ХС ЛПНП снижается более чем на 40% [10]; действие питавастатина сопоставимо с действием аторвастатина и розувастатина. Влияние препарата отмечается у значительной части пациентов, при этом уровень ХС ЛПНП в крови достигает целевого значения [12]. С клинической точки зрения сопоставимость эффективности питавастатина и розувастатина представляет интерес при их назначении коморбидным пациентам.

Целью данного открытого сравнительного рандомизированного исследования явилось изучение эффективности и безопасности питавастатина в дозах 2 и 4 мг/сут и розувастатина в дозе 10 мг/сут у коморбидных пациентов, перенесших 1-й ишемический инсульт (ИИ).

Всего в исследование были включены 60 человек (31 мужчина и 29 женщин) в возрасте на момент развития 1-го ИИ от 45 до 75 лет, поступивших на реабилитацию в стационарное отделение с круглосуточным пребыванием Центра патологии речи и нейрореабилитации (ЦПРИН). Показатель медианы (*Me*) возраста составил 64 года (интерквартильный размах — от 56 до 69 лет).

Критерии включения в исследование:

- 1-й ИИ в левом полушарии головного мозга (базейн левой средней мозговой артерии); диагноз был верифицирован по анамнестическим, клиническим данным, данным нейровизуализации (магнитно-резонансная томография — МРТ, компьютерная томография — КТ) головного мозга; допускались наличие признаков хронической ишемии головного мозга, перенесения транзиторных ишемических атак;
- поступление на реабилитацию в восстановительный период после инсульта в срок от 1 мес до 1 года.

Критерии исключения из исследования:

- геморрагический инсульт либо субарахноидальное кровоизлияние;
- приверженность алкоголизации и наркомании;
- установленная гиперчувствительность к питавастатину или розувастатину;
- тяжелые нарушения функции печени;
- ХБП IV–V стадии.

В отделении все пациенты были осмотрены и динамически наблюдались на протяжении всего периода реабилитации неврологом, терапевтом, психиатром, эндокринологом, кардиологом.

Всем пациентам, включенным в исследование, были выполнены инструментальные исследования:

- антропометрические измерения — масса тела, рост, расчет индекса массы тела, измерение объема бедер, объема талии;
- ЭКГ в 12 стандартных отведениях;
- электроэнцефалография по стандартной методике;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;

- МРТ головного мозга для верификации его очагового поражения, анализа топики и размеров постинсультных изменений, наличия признаков хронической ишемии.

Проводилось двукратное исследование крови – клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ (глюкоза крови, липидограмма – уровень ХС, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, уровень аполипопротеина-А1 – АроА1, аполипопротеина-В – АроВ, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинина) – в начале курса лечения и по его завершении.

Курс нейрореабилитационного лечения, характеризующийся комплексным, междисциплинарным подходом, составлял 45 дней для каждого пациента. Все пациенты ежедневно получали базовую медикаментозную терапию основных ССЗ, эндокринных, неврологических заболеваний. Ежедневно проводились занятия лечебной физкультурой, массаж, физиопроцедуры, индивидуальные и групповые занятия с нейродефектологами и нейропсихологами.

Таблица 1

Лекарственные препараты, получаемые пациентами после инсульта; n (%)

Препараты	Число пациентов
ИАПФ	55 (92)
β-Адреноблокаторы	16 (27)
Статины	15 (25)
Сердечные гликозиды	5 (8)
Антагонисты рецепторов ангиотензина	5 (8)
Блокаторы кальциевых каналов	50 (83)
Диуретики	20 (33)
Ноотропы	30 (50)
Блокаторы протонной помпы	17 (28)
НПВП	15 (25)
Антиаритмические препараты	5 (8)
Антиагреганты	50(83)
Антикоагулянты	5 (8)
Нитраты и нитратоподобные средства	3 (5)
Гипогликемические средства	10 (17)
Антидепрессанты	16 (27)
Антиконвульсанты	27 (45)
Препараты железа	6 (10)
Гепатопротекторы	18 (30)
Длительно действующие β ₂ -агонисты	10 (17)
Ингаляционные глюкокортикостероиды	5 (8)

Примечание. ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия). От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета анализа Microsoft Excel, а также с помощью пакета программ Statistica 6.0. Распределения количественных данных, отличных от нормальных, описывались с указанием *Me* и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го процентилей. Достоверность различий оценивалась методом вариационной статистики с использованием критериев Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и Данна для независимых выборок и критерия Уилкоксона для парных случаев непараметрических распределений. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Сопутствующая коморбидная патология у включенных в исследование пациентов была представлена следующим образом: АГ – у 60 (100%) пациентов, СД типа 2 – СД2 – у 10 (17%), фибрилляцией предсердий – у 5 (8%), ИБС и постинфарктным кардиосклерозом – у 16 (27%), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I функционального класса (ФК) по NYHA – у 2 (3%), II ФК – у 5 (8%), III ФК – у 3 (5%), ожирением – у 50 (83%), висцеральным ожирением – у 60 (100%), подагрой – у 15 (25%), парезами после перенесенного инсульта и частичной обездвиженностью – у 60 (100%), гипотиреозом – у 5 (8%), остеоартрозом – у 55 (92%), хронической обструктивной болезнью легких – у 18 (30%), хроническим бронхитом – у 10 (17%), язвенной болезнью желудка – у 5 (8%), язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки – у 12 (20%), анемией – у 6 (10%), постинсультной депрессией – у 16 (27%), афазией/дизартрией – у 60 (100%), гепатитом В – у 5 (8%), гепатитом С – у 7 (12%), микст-гепатитом В/С – у 6 (10%), симптоматической эпилепсией – у 27 (45%).

Терапия, которую на момент поступления в ЦПРИН получали пациенты, представлена в табл. 1. При ее оценке обращает на себя внимание то, что, несмотря на указание в анамнезе на недавно перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения, статины получали постоянно лишь 15 пациентов.

Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в 3 группы по 20 человек. Всем пациентам были назначены статины в качестве средства вторичной профилактики: в лечебный комплекс нейрореабилитации пациентам 1-й и 2-й групп был включен препарат питавастатин (Ливазо) – соответственно 2 и 4 мг/сут, больным 3-й группы – розувастатин 10 мг/сут. Все пациенты продолжали получать антигипертензивную, антиагрегантную и (или) антикоагулянтную терапию, препараты для контроля уровня глюкозы в крови, антидепрессанты, дофаминергические, глутаматергические и холинергические препараты для коррекции когнитивных нарушений, ноотропные препараты, ан-

Таблица 2

Динамика уровня липидов крови в исследуемых группах; Ме (Q25, Q75)

Показатель	Питавастатин, 2 мг/сут (n=20)		Питавастатин, 4 мг/сут (n=20)		Розувастатин, 10 мг/сут (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (3,9; 5,8)	3,5 (2,7; 4,4)	4,6 (3,8; 5,9)	3,0 (2,4; 3,6)	4,5 (3,7; 5,8)	3,8 (2,6; 2,9)
Триглицериды, ммоль/л	1,79 (1,22; 2,36)	1,56 (1,08; 2,08)	1,83 (1,24; 2,31)	1,55 (1,03; 1,92)	1,80 (1,25; 2,42)	1,60 (1,10; 2,17)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,50 (1,75; 3,49)	1,38 (0,93; 1,89)	2,47 (1,65; 3,35)	1,21 (0,81; 1,67)	2,46 (1,85; 3,41)	1,45 (1,11; 3,00)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,31 (1,09; 1,55)	1,39 (1,15; 1,71)	1,30 (1,05; 1,60)	1,41 (1,14; 1,78)	1,31 (1,11; 1,59)	1,35 (1,14; 1,62)
АpoA1, г/л	1,22 (1,08; 1,32)	1,29 (1,14; 1,39)	1,20 (1,12; 1,30)	1,28 (1,20; 1,39)	1,19 (1,05; 1,31)	1,20 (1,07; 1,31)
АpoB, г/л	1,26 (1,03; 1,49)	0,73 (0,60; 0,88)	1,24 (1,05; 1,34)	0,64 (0,52; 0,68)	1,21 (1,06; 1,40)	0,74 (0,65; 0,86)

тиконвульсанты, другую базовую и симптоматическую терапию всех сопутствующих заболеваний. Длительность исследования составила 12 нед. Динамика изменений липидного спектра на фоне разных вариантов гиполипидемической терапии представлена в табл. 2 и на рисунке. Из представленных данных видно, что фоне терапии питавастатином в дозе 2 мг/сут отмечался гиполипидемический эффект, сопоставимый с таковым у розувастатина в дозе 10 мг/сут, однако в дозе 4 мг/сут питавастатин достоверно превышал гиполипидемическую эффективность розувастатина в дозе 10 мг/сут.

У 2 пациентов группы розувастатина 10 мг/сут к концу 10-й недели приема препарата был зарегистрирован впервые выявленный СД, других неблагоприятных событий за время наблюдения, связанных с приемом розувастатина, не отмечено.

Переносимость питавастатина (Ливазо) в дозах 2 и 4 мг/сут была оценена пациентами и врачами как хорошая. За время наблюдения ни один из пациентов в группах, получавших питавастатин в дозе 2 или 4 мг/сут, не выбыл из исследования; отсутствовали также случаи непереносимости препарата или отказа от терапии. Побочные эффекты или аллергические реакции также не зарегистрированы.

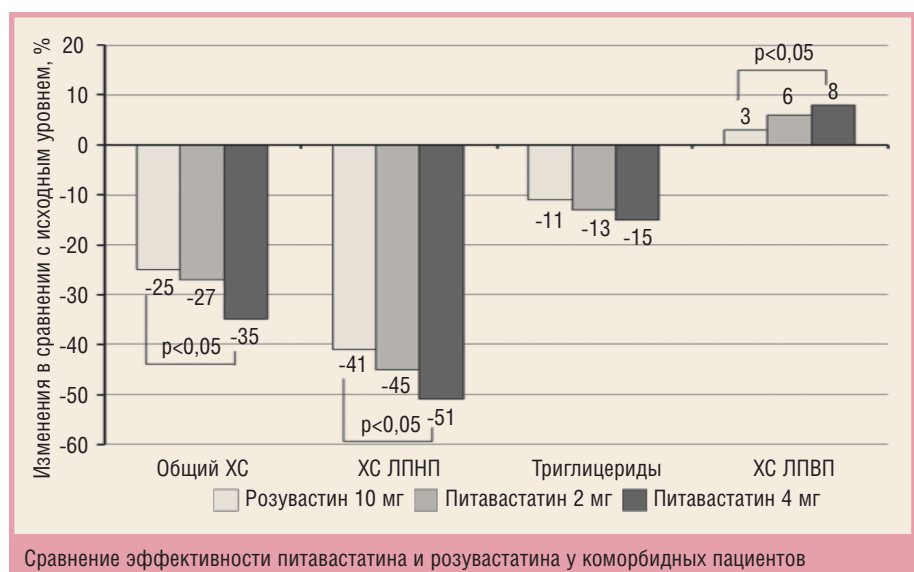
Проведенные за последнее время исследования показали, что питавастатин – одно из наиболее эффективных и безопасных гиполипидемических лекарственных средств [12–16]. Результаты нашего исследования согласуются с ранее полученными данными и показывают эффективность и безопасность питавастатина (Ливазо) в дозах 2 и 4 мг/сут у пациентов с коморбидностью [12–16]. По результатам одного из недавних исследований REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease), в которое вошли 13 054 пациентов с коморбидностью (АГ, СД2, перенесенный инсульт,

ИБС и операции по реваскуляризации), подтверждены эффективность и безопасность дозы питавастатина 4 мг/сут, которая обеспечила достоверное снижение относительного риска развития всех сердечно-сосудистых осложнений на 19% и риска смерти от всех причин на 19% без увеличения риска развития рабдомиолиза или новых случаев СД.

Таким образом, правомерен вывод о клинической эффективности применения питавастатина в дозе 2 мг/сут соответствующей липидснижающей способности розувастатина в дозе 10 мг/сут, а в дозе 4 мг/сут – превышающей эффективность розувастатина 10 мг/сут.

Согласно заключению экспертов, наличие у питавастатина оптимального гипохолестеринемического действия и плейотропных свойств, а также доказанных эффектов в профилактике ССЗ и осложнений позволяет рекомендовать препарат для пациентов любой категории риска, включая очень высокий, и в случае осложнений при применении высоких доз или непереносимости ранее традиционно используемых статинов [17].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2011; 10 (6): 5–10.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2012; 11 (2): 5–10.
3. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 // Рос. кардиол. журн. – 2017; 5 (145): 7–77.
4. Barylski M., Nikolic D., Banach M. et al. Statins and New-Onset Diabetes // Current Pharmaceutical Design. – 2013; 19: 1–8.
5. Sattar N., Preiss D., Murray H. et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // Lancet. – 2010; 375: 735–42.
6. Ishikawa M., Okajima F., Inoue N. et al. Distinct effects of pravastatin, atorvastatin and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells // J. Atheroscler. Thromb. – 2006; 13 (6): 329–35.
7. Yamakasava T., Takano T., Tanaka S. et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Atheroscler. Thromb. – 2008; 15: 269–75.
8. Boyd C. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance // JAMA. – 2005; 294 (6): 716–24.
9. Шишкова В.Н. Коморбидность и полипрагмазия // Врач. – 2017; 7: 26–30.
10. Mukhtar R., Reid J., Reckless J. Pitavastatin // Int. J. Clin. Pract. – 2005; 59: 239–52.
11. Weng T., Yang Y., Lin S. et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins // J. Clin. Pharm. Ther. – 2010; 35: 139–51.
12. da Silva P. Are all statins the same?: Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin // Am. J. Cardiovasc. Drug. – 2011; 11: 93–107.
13. Corsini A., Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins 'Achilles' heel? // Curr. Med. Res. Opin. – 2011; 27: 1551–62.
14. Kurihara Y., Douzono T., Kawakita K. et al. A large-scale, long-term, prospective postmarketing surveillance of pitavastatin (LIVALO® Tablet) – LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study // Jpn. Pharmacol. Ther. – 2008; 36: 709–31.
15. Шишкова В.Н., Капустина Л.А. Проблемы коморбидного пациента: как выбрать правильный статин // Фармакотерапия. – 2017; 17: 14–23.
16. Takayama K., Taki W., Toma N. et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study – EPOCH-CAS Study // Cardiovasc. Intervent. Radiol. – 2014; 37: 1436–43.
17. Катапано А., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Питавастатин – современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета // Атеросклероз и дислипидемии. – 2017; 2: 104–6.

EVALUATION OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF LIPID-LOWERING THERAPY IN COMORBID PATIENTS

V. Shishkova, Candidate of Medical Sciences; **A. Remennik**, Candidate of Medical Sciences; **L. Zotova**; **E. Zotova**

Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow

The efficacy and safety of pitavastatin at doses of 2 and 4 mg daily and rosuvastatin at a dose of 10 mg daily were investigated in comorbid patients with first-time ischemic stroke.

Key words: cardiology, neurology, ischemic stroke, comorbid patients, lipid-lowering therapy, pitavastatin.

For citation: Shishkova V., Remennik A., Zotova L. et al. Evaluation of the efficiency and safety of lipid-lowering therapy in comorbid patients // *Vrach.* – 2018; 29 (4): 54–58. DOI: 10.29296/25877305-2018-04-10