

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

И.Д. Беспалова¹, Ю.А. Медянцев², В.В. Калюжин¹

¹ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздравсоцразвития России, Томск

²МУЗ "Томская центральная районная больница"

E-mail: innadave@mail2000.ru

SAFETY OF STATIN ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH SEVERE DISEASES ASSOCIATED WITH METABOLIC SYNDROME

I.D. Bepalova¹, Yu.A. Medyantsev², V.V. Kalyuzhin¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Tomsk Central District Hospital

В условиях поликлиники центральной районной больницы проведено ретроспективное когортное исследование безопасности применения статинов у лиц, страдающих полиморбидной патологией с тяжелым течением заболеваний и высоким коронарным риском, ассоциированных с метаболическим синдромом (МС). Исследовали 89 пациентов в возрасте от 39 до 80 лет, регулярно получавших статины от 1 до 3 лет в индивидуально подобранных дозах, которым проводился регулярный лабораторный контроль эффективности и безопасности данной терапии. У пациентов с полиморбидной патологией и высоким коронарным риском длительная терапия статинами даже в небольшой дозе способствовала статистически значимому снижению уровня общего холестерина и была безопасной. Об этом свидетельствовало отсутствие значимого увеличения на фоне лечения ряда биохимических показателей (трансаминаз, билирубина, мочевины, мочевой кислоты и креатинина). У больных, регулярно принимающих аторвастатин, достижение целевого уровня общего холестерина наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем у больных, получающих другие статины, при меньшей продолжительности лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, статины, аторвастатин.

A retrospective cohort study was carried out to elucidate the safety of statin administration in patients suffering from polymorbidity with high coronary risk and severe diseases associated with metabolic syndrome. The study included 89 patients aged 39–80 years who regularly took statins in individually selected doses for the period of 1–3 years and underwent routine laboratory monitoring of efficiency and safety of the therapy at the out-patient central regional hospital. A long-term statin therapy, even in small doses, contributed to statistically significant reduction in the total cholesterol level and was safe for polymorbid patients with high coronary risk. This was proven by the lack of significant increase in the number of biochemical indicators including level of transaminases, bilirubin, urea, uric acid, and creatinine during the treatment. Patients who regularly took atorvastatin achieved the target level of total cholesterol 1.5 times more often with shorter duration of treatment than those who took other statins.

Key words: metabolic syndrome, coronary artery disease, statins, atorvastatin.

Введение

В течение последних лет заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом (МС), являются ведущей причиной смертности в экономически развитых странах, в том числе в России. Это такие социально значимые заболевания, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет типа 2 (СД 2) и ряд других. Компоненты МС – абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия – относятся к модифицируемым клиническим факторам риска (ФР) этих заболеваний и составляют основу их тяжелого течения и осложнений [7, 8].

Дислипидемия является не только ФР развития и прогрессирования атеросклероза, но и представляет ключевое звено патогенеза других заболеваний – ангиопатии при СД 2, желчнокаменной болезни (ЖКБ), стеатоза пе-

чени. Поэтому один из современных принципов первичной и вторичной профилактики патологических процессов, объединенных рамками МС, медикаментозная коррекция гиперлипидемии и дислипидемии как ведущих предикторов неблагоприятных исходов [5–8]. Среди разных групп препаратов наиболее эффективными и популярными являются ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (статины), радикально изменившие подход к первичной и вторичной профилактике ИБС и мультифокальных поражений сосудов атеросклеротического генеза. Результаты контролируемых клинических исследований с использованием статинов свидетельствуют о том, что эти лекарственные средства, оказывая гиполлипидемическое действие, снижают сердечно-сосудистую и общую смертность, улучшают качество жизни и прогноз больных ИБС и атеросклерозом [1–4, 11–14].

В настоящее время предъявляются высокие требования к статинам, предусматривающие, помимо высокой эффективности, доказательства безопасности этих лекарственных средств. Наиболее распространенным и изученным препаратом из этой группы является аторвастатин. В крупных испытаниях изучена эффективность и безопасность разных доз препарата, в том числе и максимальной дозы – 80 мг. Современные положения о показаниях к применению статинов и целевых уровнях липидов основаны именно на результатах недавно закончившихся исследований, в основном, с использованием аторвастатина. Три крупных испытания аторвастатина при ИБС и сахарном диабете (PROVE-IT, TNT и CARDS), в которых достигнуто стойкое снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), предоставили широкий материал для характеристики безопасности препарата. Возможность развития угрожающих жизни побочных эффектов практически отсутствует при применении статинов даже у пожилых людей и пациентов с полиморбидной патологией (CORONA, GISSI-HF) [3, 9, 10, 15].

К сожалению, не только в России, но и во всем мире существует большой разрыв между официальными рекомендациями по лечению и реальной клинической практикой. Приблизительно из 200 млн человек, нуждающихся в гипохолестеринемическом лечении в мире, получают его менее 25 млн [1]. Можно назвать целый ряд факторов плохого лечения статинами в Российской Федерации. При этом стоимость препаратов имеет далеко не самое главное значение. К причинам низкой назначаемости и плохой приверженности к терапии статинами относятся большая занятость врачей и недостаток времени на первичную консультацию, концентрирование внимания медицинских работников на самых острых, по их мнению (нередко субъективному), проблемах, недостаточное знание фармакодинамики этой группы препаратов, в том числе, ихплейотропных эффектов, неуверенность в безопасности препаратов как со стороны врачей, так и со стороны пациентов, которые вынуждены принимать большое количество других лекарственных средств (антиангинальных, гипотензивных, антиаритмических и т.д.).

Поскольку статины являются препаратами первичной и вторичной профилактики заболеваний, ассоциированных с МС, то их назначение, контроль эффективности и безопасности должны осуществляться, прежде всего, в амбулаторных условиях.

Цель исследования: изучение безопасности статинов у больных с тяжелым течением заболеваний, ассоциированных с МС, в условиях поликлиники центральной районной больницы.

Материал и методы

Для решения целевого вопроса выполнено ретроспективное когортное сравнительное исследование. Объектом исследования стали 89 пациентов в возрасте от 39 до 80 лет, наблюдающихся в поликлинике Томской центральной районной больницы. Из них 41 мужчина (46,1%) и 48 женщин (53,9%). Средний возраст пациентов составил: мужчин – 59,94±9,88, женщин – 64,71±7,62 лет. МС

определяли у пациентов, согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов [6]. В исследование включали лиц, состоящих на диспансерном учете с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа, регулярно получающих статины, которым проводился своевременный лабораторный контроль эффективности и безопасности данной терапии.

Во всех руководствах и рекомендациях главным показателем, по величине которого судят о состоянии липидов крови и его изменениях под влиянием лечения, является ХС ЛПНП [6, 7]. Поскольку в условиях ЦРБ сложно организовать полноценный лабораторный контроль эффективности и безопасности медикаментозного лечения, в качестве показателя эффективности проводимой терапии статинами использовали статистически значимую динамику общего холестерина, а в качестве показателей, характеризующих безопасность, – трансаминазы, билирубин, креатинин, мочевую кислоту и мочевину. По данным амбулаторных карт, лабораторный контроль осуществлялся с интервалом от 3 до 6 мес. Забор крови для биохимического анализа производился в стандартных условиях утром натощак. Исследование выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе ABX Pentra 400 (Франция). Все вышеперечисленные лабораторные показатели анализировались дважды: до назначения статинов и на фоне их приема.

Всю выборочную совокупность больных разделили на две группы в зависимости от назначаемой гипохолестеринемической терапии: I группу составили пациенты (28,1%), получающие аторвастатин (липримар® – Pfizer Inc., Нью-Йорк, США). Это были пациенты, пожелавшие приобрести препарат за свой счет. Во II группу вошли пациенты (71,9%), принимавшие другие статины (симвастатин, ловастатин, дженерики аторвастатина), получавшие эти препараты в рамках программы льготного лекарственного обеспечения.

В таблице 1 представлены средние значения стартовой дозы и продолжительности лечения статинами. Обращал на себя внимание тот факт, что низкая стартовая доза препаратов не соответствовала высокому коронарному риску исследуемых лиц (у абсолютного большинства пациентов стартовая доза, независимо от препарата, составляла 10 мг).

Анализовалась база данных поликлиники и амбулаторные карты пациентов. Принимали во внимание наличие заболеваний, ассоциированных с МС, и их ослож-

Таблица 1

Средняя стартовая доза статинов и средняя продолжительность лечения (M±STD)

Показатели	I группа (n=25)	II группа (n=4)
Длительность лечения (годы)	1,68±0,75	2,03±1,08
Стартовая доза (мг)	14,8±5,1	13,81±6,52

Примечание: I группа – больные, получающие аторвастатин (липримар® – Pfizer Inc., Нью-Йорк, США), II группа – больные, получающие другие статины.

нений, сопутствующую патологию, предписанное лечение (intent-to-treat), в том числе, дозу и длительность лечения статинами, данные клинических, инструментальных и лабораторных исследований до лечения и на фоне терапии статинами в течение от 1 до 3 лет. Полученные в результате обработки амбулаторных карт фактические материалы в виде качественных и количественных признаков (44 показателя) регистрировались согласно протоколу и составили электронную базу данных.

Статистический анализ проводился с использованием компьютерных программ STATISTICA 6.0 и EXCEL 2007. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm STD$, где M – среднее выборочное, STD – стандартное отклонение. Проверка нормальности распределения производилась методом Шапиро–Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения при сравнении количественных признаков между группами применялся тест Манна–Уитни. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости “ p ” принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У всех пациентов отмечалось тяжелое течение ИБС с высоким риском сердечно-сосудистых событий. У абсолютного большинства пациентов (91%) диагностирована стенокардия напряжения III и IV функционального класса, у остальных – клинической формой ИБС являлось нарушение сердечного ритма (мерцательная аритмия). Гипертоническая болезнь III стадии диагностирована у 100% больных; 31,5% участников перенесли острый инфаркт миокарда; 21,4% имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения. Больше половины исследуемых пациентов (51,7%) – это лица с ожирением разной степени выраженности, а остальные 48,3% – с избыточной массой тела. У 39,2% больных имел место СД 2-го типа средней и тяжелой степени тяжести. Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей и атеросклероз аорты документально подтверждены у 37% и у 21,4% пациентов соответственно. ЖКБ установлена в 15,7% случаев. 69,7% пациентов являлись инвалидами, из них 42,7% – инвалиды II группы, а 27% – инвалиды III группы.

У больных обеих групп на фоне приема статинов отмечалось статистически значимое снижение уровня общего холестерина. Однако добиться снижения содержа-

ния общего холестерина до целевого уровня (4,1 ммоль/л), рекомендуемого для пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий, удалось не у всех. Таковые результаты достигнуты у 44% пациентов I группы и только у 27% пациентов – II группы.

Лабораторные показатели, характеризующие эффективность и безопасность лечения статинами, определяемые в условиях поликлиники, показаны в таблице 2. Клинически и статистически значимого увеличения значений изучаемых биохимических показателей по сравнению с исходными уровнями не происходило. Из всех пациентов только у одного на фоне лечения симвастатином имело место увеличение концентрации трансаминаз в сыворотке крови почти в 1,5 раза. Повышение исходного уровня мочевой кислоты обнаружено у двух пациентов с документально подтвержденным диагнозом подагры. На фоне лечения статинами значение этого показателя существенно не изменилось.

Опыт лечения статинами в Томской центральной районной больнице насчитывает около 4 лет. В течение последних трех лет на фоне роста первичной сердечно-сосудистой заболеваемости в Томском районе отмечается снижение смертности от данной патологии (с 7,5 до 6,8 случаев на 100 тыс. населения), что можно связать с успешной терапией статинами. К сожалению, в абсолютном большинстве случаев препараты данной группы назначаются врачами поликлиники пациентам с уже имеющейся, нередко тяжелой патологией, и почти не используются как средство первичной профилактики. Основная причина – высокая стоимость препаратов этой группы, что делает их малодоступными для пациентов сельской местности.

Заключение

У пациентов с полиморбидной патологией и высоким коронарным риском длительная терапия статинами даже в небольшой дозе (14,8±5,1 мг – для аторвастатина и 13,8±6,5 мг – для других статинов) способствовала статистически значимому снижению уровня общего холестерина и являлась безопасной. У больных, регулярно принимавших аторвастатин, достижение целевого уровня общего холестерина наблюдалось в 1,5 раза чаще, чем у больных, получавших другие статины, при меньшей продолжительности лечения.

Безусловно, пациенты этой категории нуждаются в

Таблица 2

Динамика лабораторных показателей у больных в процессе лечения статинами (M±STD)

Показатели	I группа (n=25)		II группа (n=64)	
	Исходно	На фоне лечения	Исходно	На фоне лечения
Общий холестерин, ммоль/л	5,92±1,32	4,6±1,4*	5,94±1,65	4,9±1,1*
АСТ, ед/л	22,56±13,5	24,6±19,44	21,55±12,86	28,12±22,22
АЛТ, ед/л	20,6±9,63	19,51±10,16	22,58±11,8	23,88±14,99
Билирубин, мкмоль/л	8,62±3,08	8,6±3,85	12,76±6,54	11,26±7,4
Креатинин, ммоль/л	60,74±34,17	71,78±36,71	67,87±39,72	74,32±42,27
Мочевина, ммоль/л	6,12±2,06	6,46±2,76	5,53±1,3	5,83±1,81
Мочевая кислота, ммоль/л	297,16±64,39	314,75±55,56	342,18±82,64	362,0±56,9

Примечание: * – $p < 0,05$.

более активном гиполипидемическом лечении и более качественном лабораторном контроле. Очевидно и то, что в эпоху доказательной медицины врач, заинтересованный в успешном лечении больного, должен максимально доверять рекомендациям, основанным на данных широкомасштабных клинических контролируемых исследований, в которых доказана эффективность и безопасность препарата выбора при его длительном применении.

Литература

1. Воронина В.П., Серажим А.А., Загребельный А.В. и др. Дженирики статинов: соотношение эффективности и безопасности // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 6. – С. 59–62.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации IV пересмотр. Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2010. – 88 с.
3. Карпов Ю.А. Статины в профилактике и лечении связанных с атеросклерозом заболеваний: эффективность и безопасность // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2005. – № 2. – С. 48–53.
4. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Факторы риска ИБС: когда и как проводить коррекцию? Повышение роли статинов // Российский медицинский журнал. – 2003. – № 11. – С. 1041–1045.
5. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // Сердце. – 2005. – № 5. – С. 236–241.
6. Национальные Рекомендации ВНОК и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. – М., 2010. – 74 с.
7. Рекомендации всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр. – М., 2010. – 17 с.
8. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕД-М54 пресс-информ, 2007. – 224 с.
9. Силуянов В.В. Исследование эффективности, безопасности и переносимости аторвастатина отечественного производства (“Липромак” – ЛФ) у пациентов ишемической болезнью сердца в амбулаторных условиях // Медицинские новости. – 2011. – № 2. – С. 87–90.
10. Calisto K.L., Caralho B.M., Ropello E.R. et al. Atorvastatin improves survival in septic rats: effect on tissue inflammatory pathway and on insulin signaling // PLoS One. – 2010. – Vol. 5 (12). – P. e14232.
11. De Baker G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen et al. European guidelines on cardiovascular in clinical practice // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1601–1610.
12. De Vries H. Raised liver enzymes in patients taking statins // Lancet. – 2011. – Vol. 377 (9771). – P. 1075–1076.
13. Galani V., Vyas M. In vivo and In vitro Drug Interactions Study of Glimepiride with Atorvastatin and Rosuvastatin // J. Young Pharm. – 2010. – Vol. 2 (2). – P. 196–200.
14. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // Circulation. – 2004. – Vol. 110 (2). – P. 227–239.
15. Athyros V.G., Yziomalos K., Gossios T.D. et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9756). – P. 1916–1922.

Поступила 21.05.2012

Сведения об авторах:

Беспалова Инна Давидовна, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической практики сестринского дела ГБОУ ВПО “СибГМУ” Минздравсоцразвития России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: innadave@mail2000.ru.

Медянцев Юрий Анатольевич, врач-терапевт МУЗ “Томская центральная районная больница”. Адрес: 634510, г. Томск, с. Тимирязевское, ул. Больничная, 27А. E-mail: medyantsev@hotmail.ru.

Калюжин Вадим Витальевич, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГБОУ ВПО “СибГМУ” Минздравсоцразвития России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: kalyuzhinvv@mail.ru.