

Доцільність, ефективність, прихильність — відповідь на вимоги профілактики серцево-судинних захворювань

За довоєнними даними Громадського центру здоров'я України, рівень смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) становив близько двох третин загальної смертності, сягаючи 64,3%. Із них 68,8% — смертність від усіх форм ІХС; 19,6% — від цереброваскулярних захворювань. На жаль, в абсолютних цифрах смертності Україна лишається в лідерах серед європейських країн за показником років життя, втрачених через передчасну смерть від ССЗ на 100 тис. населення, незалежно від віку та статі, випереджаючи майже вдвічі сусідню Польщу [1].



Олена Акіндівна Коваль, д.мед.н., професорка, Дніпровський державний медичний університет (м. Дніпро).

Структура серцево-судинної смертності беззаперечно свідчить про її залежність саме від розвитку та виходів атеросклеротичного (АС) процесу в різних судинних басейнах із суттєвим переважанням коронарних проблем. Головною складовою безпосередньої мети ефективної профілактики ССЗ є запобігання прогресуванню АС процесу та його ускладненням. За останніми міжнародними рекомендаціями, також адаптованими українськими кардіологами, головними засобами базисної фармакотерапевтичної профілактики з доведеним позитивним впливом на прогноз на популяційному рівні залишаються статини, ефективні гіполіпідемічні препарати зі знаними плейотропними властивостями, а серед препаратів для постійної профілактики атеротромботичних ускладнень — ацетилсаліцилова кислота (АСК) у малих дозах (75-100 мг/добу) [2-5].

Навіть якщо використовувати оновлену 2022 року Американською асоціацією серця (АНА) концепцію розрахунку ідеального серцево-судинного (СС) здоров'я із восьми пунктів (від 0 до 100 в ідеалі), попри останні дослідження, що дуже скоротили використання АСК у первинній профілактиці ССЗ, зокрема з хворими на цукровий діабет (ЦД), через переважання ризику кровотеч над потенціальною користю, додавши до розрахунку показника ще рівень коронарного кальцію >100 пунктів та/або підвищений рівень Ір(а), то однаково отримуємо індивідуальний профіль пацієнта, якому комбінація статин+АСК, рекомендована і для первинної профілактики ССЗ [6-8]. Для вторинної профілактики АС ССЗ така комбінація є безсумнівно доведеною (клас рекомендації I, рівень доказовості А).

Хоча ефективність і доцільність використання статин+АСК теоретично не викликає сумнівів, практичне популяційне втілення цієї базової терапії в Україні є вкрай недостатнім. І тут уже відіграють роль інші чинники, а саме прихильність до постійного лікування і пацієнтів, і лікарів. Загалом кожна нова концепція лікування дуже повільно і обережно сприймається суспільством, що наочно продемонструвала нещодавня світова кампанія антиваксерів щодо інфекції COVID-19. На популяційне прийняття і вживання АСК знадобилося близько 40 років. Концепція постійної популяційної статинотерапії перебуває в стадії боротьби до 20 років. Якщо подивитися на результати нещодавніх українських досліджень та реєстрів, зокрема найпоширенішої СС патології — АГ та ХІХС, то побачимо чітке відзеркалення вищезазначеного. Так, в українському реєстрі гострих коронарних синдромів (ГКС) за пів року після події частота застосування статинів знизилася з 93,5 до 58,8%, зокрема статини серед хворих з АГ із супутнім діагнозом ХІХС (11%) приймали тільки 37%, а з діагнозом ХІХС та симптомами стенокардії (1529 хв), хоча й вживала більшість згаданих пацієнтів — 78,14%, ефективність цієї терапії була недостатньою (середній рівень ХСЛПНЩ становив 3,16 ммоль/л [8-10]. У тих самих дослідженнях застосування АСК майже не знизилася після гострого періоду ГКС: із 85,8 до 70,9%; АСК у хворих із АГ+ХІХС (11%) приймали 71%, а із діагнозом ХІХС і симптомами стенокардії АСК застосовували майже всі учасники — 91,08% [8-10]. Водночас прихильність до тривалого лікування (висока+помірна) серед 1798 осіб з АГ становила 4,0+22,1%, а серед 1529 хворих із ХІХС та симптомами стенокардії високу прихильність спостерігали у 18,8%, а середню — у 28,9%.

Які з наявних варіантів постійної базової терапії можна запропонувати пацієнтам для вторинної (первинної) профілактики ССЗ?

Усім хворим рекомендовані статини, але, своєю чергою, статинотерапія окремо потребує високої прихильності пацієнта до лікування, тож розраховувати можна, виходячи з реалій загалом десь на 18,8%; для призначення комбінованого препарату статин+АСК ситуація вже є набагато кращою, можливо, врахування і хворих із середньою прихильністю, оскільки приймання комбінованого препарату підвищує останню до високої — 30%. Зрештою, для всіх варіантів прихильності може бути розглянуто поліпіл (Триномія®, ТОВ «Асіно Україна»). Тут теж є обмеження, але дещо інші. Зокрема, це переносимість ІАПФ, достатність ІАПФ для корекції АГ. Тому для хворих із тяжкою АГ може бути застосовано підхід із двох комбінованих препаратів: один — статин+АСК, другий — комбінована антигіпертензивна терапія в одній таблетці. Підсумовуючи наукові докази, дані реальної практики тривалості терапії та компоненти з найкращою прихильністю хворих, можна зробити висновок, що використання комбінації статин+АСК є раціональним у популяційному сенсі завдяки найбільшій прихильності до АСК і найбільшій прогностичній користі супутньої їй статинотерапії.

Щодо вибору статину, він має бути потужним і відповідати новим цілям профілактики. Крім того, враховуючи, що це популяційна стратегія, то для її економічної ефективності та постійної досяжності можливо вибрати генерик вітчизняного виробництва, для якого наявні дані щодо високої терапевтичної ефективності. Таким вимогам відповідає розувастатин. Він є найпотужнішим із широко досліджених статинів, має дозозалежне збільшення рівня ХСЛПВЩ, оскільки зараз цільові рівні виходять саме з показника рівня ХС не ЛПВП більшою мірою, ніж із рівня ХСЛПНЩ [12, 5, 6].

Серед вітчизняних розувастатинів слід звернути увагу на те, що щодо розувастатину — Клівас® Дуо (ТОВ «Асіно Україна») — є дослідження ефективності в терапевтичній практиці та дані щодо найбільш ефективного досягнення ліпідних цілей у програмі «Чисті судини» [13]. Ба більше, зараз в Україні врешті-решт з'явилася потрібна комплексна форма Клівас® Дуо (ТОВ «Асіно Україна») (розувастатин+АСК), у різноманітному діапазоні дозування, поєднаного зі 100 мг АСК: від 5 до 20 мг, тобто від низьких до високих терапевтичних доз.

По за межами показань і доказів компонентів комбінованої терапії статин+АСК постає ще одне дуже важливе запитання — чи матиме одночасне вживання цієї комбінації додаткові позитивні властивості, або вона є просто корисною завдяки прихильності через механічну суміш окремих ефектів препаратів. Наразі отримати сучасні клінічні докази кардіологічних досліджень неможливо з етичних причин, бо обидва компоненти терапії мають обов'язково призначатися. Але є ретроспективний аналіз класичного дослідження з вторинної профілактики у хворих із ХІХС із використанням статину та АСК у різних варіантах. Власне, це аналіз даних дослідження GREACE за участю 1600 хворих із ХІХС, які протягом трьох років отримували терапію статином (аторвастатином) порівняно з плацебо; також не всі приймали АСК.

Усі учасники були розподілені на чотири групи:

- 1) А — статин+АСК (787 хворих);
- 2) В — отримували тільки статин;
- 3) С — приймали тільки АСК;
- 4) D — не отримували ані статин, ані АСК (121 хворий).

Клінічно значущі несприятливі серцево-судинні події (НССП) у групі А сягали 12% і були мінімальними з-поміж груп. Порівняння з групою, що отримувала

тільки АСК: А-С, продемонструвало зниження НССП проти застосування тільки АСК на 51% ($p < 0,0001$). У групі В, у якій пацієнти отримували тільки статин, мали 15% НССП. Порівняння групи А з об'єднаною групою В+С також засвідчило майже ідентичне зниження НССП на 49% ($p < 0,0001$). У групі С (тільки АСК) частота НССП становила 24%, а в групі D (фактично подвійне плацебо) — 35%, тобто НССП фіксували у понад третини хворих за 3 роки спостереження.

Не дивно, що найбільшу різницю щодо клінічної користі встановлено за порівняння груп А та D (А-D) зі зниженням на 71% частоти НССП за поєднання статин+АСК ($p < 0,0001$). Дослідники дійшли логічного висновку, що поєднання одночасного приймання статину та АСК має адитивний ефект для зниження кількості НССП, основою є агресивна статинотерапія. Комбінація статин+АСК має і додатковий якісний адитивний ефект. Зокрема, визнано, що постійна терапія АСК, безумовно, покращує клінічні результати, але не так потужно, як у поєднанні з одночасним застосуванням статину.

Поєднання статин+АСК підтримують також і судинні хірурги. За даними M. Veneggo (2018) використання низької дози АСК і статинів є чітко протективним для судинних хворих, запобігаючи ампутаціям, водночас зазначається, що частота приймання статинів є недостатньою — тільки 64% [15]. Крім того, попри традиційні побоювання постійного використання АСК+статин у жінок, така комбінація не мала більшого ризику щодо негативних наслідків.

У подальшому терапія статином, АСК і прихильність, залежно від часу настання першої серйозної НССП АС генезу вивчали в нещодавньому великому дослідженні [16]. Як ранню подію НССП АС генезу розглядали настання першої події у віці <55 років для чоловіків і <65 років для жінок; «звичайна» за часом настання подія кваліфікувалася як така, що сталася у чоловіків у віці >55 років і для жінок у віці >65 років; дуже ранніми вважали настання першої події у віці <40 років. Серед 1 248 158 залучених до дослідження хворих 89,1% мали «звичайний» вік розвитку НССП; ранню (у віці 49,6 років) спостерігали у 10,9%. АСК у першій групі отримували 77,4 проти 71,1% хворих, аналогічно статин 80,5 проти 72,9%; прихильність до лікування в групі з раннім початком клінічного АС була нижчою (57,9 проти 72,0%), хоча хворі з «ранішньої» групи отримували інтенсивнішу статинотерапію: 36,4 проти 29,9% (усі порівняння $p < 0,001$). Можливо, ці хворі починали, хоча і не дуже прихильно, лікуватися тільки після першої значної серцево-судинної катастрофи. Це підтверджують і дані групи пацієнтів із дуже ранніми клінічними ознаками наслідків АС. Середній вік цих хворих становив 34,2 року (0,6% у дослідженій популяції), АСК щодо «звичайної» вікової групи вони вживали тільки в 27%; будь-який статин — 25% частоти основної групи; абсолютно невиправданою була менша інтенсивність статинотерапії (0,78) та прихильність (0,44). Щодо необхідності статинотерапії у всіх хворих із ризиком АС ССЗ сумнівів немає. Вони є лише для певних категорій хворих для вживання АСК.

Також нещодавній сумісний аналіз досліджень TIPS-3, NOPE-3, PolyIran (усі первинна профілактика) надав дуже цікаві результати із цього приводу [17]. База даних охоплювала 18162 хворих із середнім віком близько 63 роки; 49,8% — жінок. Пацієнти мали АГ і застосовували комбіноване антигіпертензивне лікування із супутнім прийманням малих доз АСК або без неї. Зокрема, 10-річний ризик НССП у популяції становив у середньому 17,7%, спостереження тривало 5 років. Ризик НССП від одного до трьох років у групі комбінованої антиАГ терапії+АСК достовірно знизився на 51% і залишався таким майже протягом >3 роки (на 49%), тоді як група комбінованого антиАГ без АСК проти контролю продемонструвала від одного до трьох років зниження частоти НССП на 34%, зі збереженням на рівні — 32% упродовж >3 років.

Позитивний ефект додавання АСК до комбінованої антиАГ терапії не залежав від рівня АТ, ліпідів, наявності ЦД, куріння, ваги. Шлунково-кишкові кровотечі (ШКК) були дуже нечастими в обох групах (0,4 проти 0,2%; $p=0,15$), виразкову хвороба виявлено також однаково рідко (0,7 проти 0,8%). За даними детального аналізу окремих НССП, додавання АСК до антиАГ терапії привело до достовірного зменшення частоти ІМ (0,47 проти 0,59), ще більше до зменшення частоти інсульту (0,49 проти 0,62), СС смертності (0,51 проти 0,73), і навіть частоти реваскуляризації (0,39 проти 0,55).

Оскільки значну частку СС смертності становлять церебро-васкулярні захворювання, важливими є дані щодо застосування комбінації статин+АСК у неврологічних хворих. До результатів дослідження SPARCL і після призначення статинів на додаток до традиційної АСК зросло в 4 рази, досягнуло майже 90% хворих, що виписуються [18].

До SPARCL статини отримувала мала група хворих, переважно з високою гіперхолестеринемією. Рекомендації АНА / ASA (1999) наполягали на запровадженні трьох кроків дієти, а саме: <30% жиру, <7% насиченого жиру, <200 мг/добу холестерину). Ситуація якісно покращилася після SPARCL: статинотерапія із 5% 2000 року зросла до 70% – 2006-го і навіть до 75% – до 2014-го, але без суттєвих змін щодо інтенсивності терапії (58,7 проти 62,6%) [18].

Настанови АНА / ASA (2014) щодо вторинної профілактики інсультів уже рекомендували високу інтенсивність статинотерапії (клас рекомендації I, рівень доказовості B). Ще більше доказів додав субаналіз дослідження SPARCL. Так, рівень ХСЛНЩ <70 мг/дл асоціювався із 28% зниженням ризику інсульту (ВР: 0,72; $p=0,0018$) без значного зростання ризику геморагічного, а також зниженням будь-якого інсульту / ТІА на 31% навіть за умов зниження на 50% вихідного рівня ХСЛПНЩ. Нова ціль у АС СС3 із НССП, зокрема хворих з ІшІнс/ТІА, ХСЛПНЩ <55 мг/дл не відрізняється від суто кардіологічних хворих з АС. Ба більше, наголошується, що треба активно лікувати і хворих старшого віку (за даними субаналізу SPARCL, середній вік успішно пролікованих статинами хворих становив 72,4 року). Як і для коронарних хворих користь комбінованої терапії статин+АСК лежить набагато глибше, ніж наочне зниження рівня ліпідів та активності тромбоцитів. Відомо, що гострий ішемічний інсульт зумовлює вторинну запальну реакцію, що є дуже шкідливою і призводить до вторинного ушкодження мозку. Ефекторними клітинами цієї реакції є активовані моноцити. У нещодавніх дослідженнях прямих експериментів доведено, що АСК та статин (у терапевтичних концентраціях) знижують рівень рецепторів до ІЛ-1альфа, ІЛ-6, що є прозапальними.

Це спричиняє зменшення кінцевих розмірів мозкового інфаркту, а також активує Т-регуляторні лімфоцити, що мають репаративний потенціал [19]. Коли АСК і статин приймали одночасно, це призводило також до зменшення рівней ІФ-гама, ІЛ-8 та моноцитарного хемоатрактантного протеїну (МХП), тобто до потужної протизапальної відповіді, яка покращувала неврологічний статус та репаративний потенціал. Зокрема, на потенціалі різноспрямованих плейотропних протизапальних ефектах базуються і позитивні дані щодо користі комбінації статин+АСК у лікуванні та запобіганні розриву мозкових аневризм. Так, серед 408 пролікованих аневризм (68,6% – жінки; середній вік 53 роки; частота розривів – 47,5%) мультівариантний регресійний аналіз підтвердив, що застосування статин+АСК і множинний характер аневризм були асоційовані з відсутністю розриву (ВР 5,01; $p=0,015$ і ВР 2,72; $p<0,001$). Особливо важливо в контексті застосування комбінованої терапії те, що цієї асоціації не мала монотерапія АСК або статином окремо [20].

Додатковою рисою щодо клінічної значущості та потенціалі різних протизапальних дій за комбінованої терапії є асоціація її використання і позитивних виходів у хворих із різними формами раку: простати, гепатоцелюлярної карциноми, кишківника, жовчного міхура та ін. [21]. Це не означає, що таке лікування входить до базисної програмної онкологічної терапії. Натомість це означає, що обов'язкове збереження цієї терапії у серцево-судинних хворих або у пацієнтів високого серцево-судинного ризику здатне покращувати виходи обох патологічних процесів.

Отже, комбінована терапія статин+АСК є варіантом комбінованого лікування, патогенетично обґрунтованого для запобігання НССП у хворих з АС СС3. Доцільним варіантом такої терапії є розувастатин+АСК як комбінація, що відповідає сучасним цілям гіполіпемічної терапії. Власне, терапією вибору може бути застосування Клівас® Дуо (ТОВ «Асіно Україна») в різних дозуваннях розувастатину (5–20 мг) у поєднанні зі 100 мг АСК. Терапія статин+АСК, імовірно, має додаткові позитивні властивості, крім підвищення прихильності, що сприятиме загальній ефективності лікування, зокрема щодо подовження якості життя.



Наталія Володимирівна Бездітко, д.мед.н., професорка, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків).

Багато років лікарі та пацієнти мріють про чарівну пігулку, яка може відразу вилікувати від усіх хвороб. На жаль, попри всі досягнення науково-технічного прогресу,

така пігулка досі залишається казковою мрією. Проте розвиток сучасних технологій у сфері фармації зробив цілком реальним створення таких таблеток, які можуть одночасно чинити вплив на різні ланки патогенезу того чи іншого захворювання та завдяки цьому суттєво підвищувати ефективність фармакотерапії. Зокрема, ідеться про комбіновані лікарські препарати (КЛП), які містять дві або більше діючі речовини, об'єднані в одній лікарській формі.

Нині КЛП із фіксованими дозами активних речовин успішно застосовують для лікування пацієнтів із кардіоваскулярними захворюваннями. Вони добре себе зарекомендували, бо мають цілу низку переваг. Передусім КЛП суттєво підвищують прихильність пацієнта до лікування завдяки здатності зменшувати кількість таблеток, які приймає пацієнт, і в такий спосіб знижувати лікарське навантаження. Доцільно згадати, що лікарське навантаження це не лише кількість таблеток, які необхідно прийняти, але й кількість інструкцій, які слід ретельно вивчити. Спрощення фармакотерапії та її більша зручність сприяють покращенню дотримання пацієнтом загальної схеми лікування. Застосування КЛП особливо рекомендоване у випадках, коли пацієнтові потрібна довгострокова фармакотерапія.

Крім того, завдяки явищу фармакологічного синергізму можлива покращена терапевтична ефективність та нижча частота побічних ефектів внаслідок поєднання потенційно менших дозувань різних видів активних компонентів. Наявні дані, які свідчать, що завдяки підвищенню комплаєнтності та, відповідно, ефективності лікування, КЛП здатні економити кошти системи охорони здоров'я [22].

До недоліків КЛП належать хіба обмежені можливості підбору індивідуальної дози кожного з компонентів. Але це питання досить легко вирішується через створення кількох варіантів КЛП із вмістом різної кількості кожної з активних речовин, що входять до комбінації.

Набагато складніше розв'язати проблему створення КЛП у разі, коли активні діючі речовини мають фізико-хімічні властивості та фармакокінетичні параметри, які істотно різняться. Втім, навіть найсучасніші фармацевтичні технології не здатні повністю виключити взаємодію між активними інгредієнтами потенційного КЛП, які внаслідок своєї хімічної структури здатні вступати у хімічну взаємодію один з одним. Значною проблемою є також сумісність між активними інгредієнтами та допоміжними речовинами, що чинять вплив на розчинність таблетки, розчинення та всмоктування кожної активної речовини [23]. Допоміжні речовини, які ідеально підходять до фізико-хімічних особливостей одного активного інгредієнта можуть бути абсолютно невідповідними для іншого активного інгредієнта потенційного КЛП, який дуже бажано створити з позиції клінічної медицини.

Сучасна концепція вторинної профілактики серцево-судинних катастроф у пацієнтів з ішемічною хворобою серця рекомендує постійне приймання статинів для нормалізації ліпідного спектра та низьких доз ацетилсаліцилової кислоти як антиагреганта. Обидва напрями фармакопрофілактики важливі, проте застосування щодня двох препаратів створює умови щодо зниження комплаєнтності пацієнта.

Розв'язання цієї проблеми за допомогою класичного КЛП стикається з низкою суттєвих суто технологічних аспектів створення такого лікарського засобу. Наприклад, до складу допоміжних речовин для молекули розувастатину доцільно додавати залужнювачі. Це пов'язано з фізико-хімічними властивостями розувастатину, який має вкрай малу розчинність як у воді, так і в рідинях шлунково-кишкового тракту, низьку швидкість розчинення та всмоктування, які залежать від рН середовища. Оптимально всмоктування відбувається при рН 4,5–6,8 і потребує 5 год для створення в крові терапевтичної концентрації. Завдяки залужнювачам під час розчинення таблетки рН навколо діючої речовини змінюється в лужний бік і всмоктування розувастатину відбувається набагато краще, біодоступність зростає майже вдвічі.

Навпаки, АСК, яка має високу розчинність, оптимально всмоктується за рН 1,5–2,0 і за таких умов потрапляє у кров уже через 15–20 хв. Постає питання, як поєднати в одній таблетці дві активні речовини з такими різними фізико-хімічними властивостями та майже альтернативними вимогами до допоміжних речовин? Така комбінація можлива лише за використання сучасної технології дуопілу.

Дуопіл – сучасна високотехнологічна лікарська форма комбінованого засобу. Вона являє собою желатинову капсулу, всередині якої є дві окремі таблетки – АСК та розувастатин. Кожна з таблеток створена згідно із запатентованою технологією дає змогу досягнути оптимальних умов всмоктування та досягнення максимально можливої біодоступності діючої речовини. Тобто пацієнт приймає одну капсулу, а після її розчинення всередині шлунково-кишкового тракту отримує дві окремі таблетки. Завдяки сучасній технології дуопілу успішно вирішуються питання щодо принципово різних допоміжних речовин і їх кількості, потенційної взаємодії різних активних і допоміжних речовин, урахування особливостей фармакокінетики кожного активного інгредієнта.

Клівас® Дуо (ТОВ «Асіно Україна») – сучасний високотехнологічний дуопіл, одна капсула якого містить 5, 10 або 20 мг розувастатину та 100 мг АСК. Доцільність застосування комбінації статин+АСК обґрунтована насамперед наявними даними щодо підвищення прихильності постійного базисного лікування і вторинної профілактики атеросклеротичних ССЗ. До складу дуопілу Клівас® Дуо (ТОВ «Асіно Україна») входить потужний статин – розувастатин. Його порівняння з іншими статинами в дослідженні STELLaR у пацієнтів із метаболічним синдромом, засвідчило дозозалежне підвищення рівня ХСЛПВЩ при застосуванні розувастатину (10–40 мг) з одночасним позитивним впливом на тригліцериди [24].

Наявність декількох варіантів дозування розувастатину в дуопілі Клівас® Дуо (ТОВ «Асіно Україна») дає змогу здійснювати індивідуалізовану терапію: 5/100 мг раціонально використовувати для особливих груп хворих, 10/100 мг – пацієнтам із помірною дисліпідемією з багатьма коморбідностями, 20/100 мг – основній групі хворих.

Сучасні дослідження в країнах із різним рівнем доходів продемонстрували не лише підвищення прихильності пацієнтів до лікування, а й зниження смертності, а також економічну доцільність застосування дуопілу, до складу якого входить АСК та статин, що дає змогу економити кошти системи охорони здоров'я.

У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні спостерігали 2499 пацієнтів після ІМ упродовж 36 міс. Учасники отримували дуопіл (АСК 100 мг+раміприл 2,5; 5 або 10 мг+аторвастатин 20 або 40 мг) або звичайне лікування. Дослідники дійшли висновку, що застосування дуопілу зумовлювало значно нижчий ризик розвитку серйозних несприятливих серцево-судинних подій, ніж звичайне лікування [23].

Отже, сучасна фармація забезпечує високотехнологічну підтримку новітніх напрямів фармакотерапії та фармакопрофілактики серцево-судинних захворювань. Клівас® Дуо (ТОВ «Асіно Україна») – один із сучасних високотехнологічних препаратів, що наявний на вітчизняному фармацевтичному ринку. Препарат призначений для здійснення комбінованої терапії, яка сприяє підвищенню комплаєнтності пацієнтів та ефективності лікування. Вибір стратегії лікування і лікарських засобів належить лікарям.

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CLID-PUB-072023-005

