

В.А. Гриб, М.Ю. Купновицька-
Сабадош, О.О. Дорошенко,
Л.Т. Максимчук

Івано-Франківський національний
медичний університет

ВИКОРИСТАННЯ СТАТИНОТЕРАПІЇ ДЛЯ ПЕРВИННОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ІНСУЛЬТУ: АРГУМЕНТИ «ЗА» І «ПРОТИ»

Резюме

В оглядовій статті наведено аргументи «за» й «проти» використання статинотерапії для первинної профілактики інсульту. Зі збільшенням і поширенням сучасних інструментальних методів оцінки атеросклеротичного ураження судин наочно доведено зменшення в розмірі («стабілізація») атеросклеротичних бляшок під дією статинів. Чимало досліджень проведено й щодо визначення безпеки статинотерапії. Їхні результати свідчать про те, що користь статинотерапії в групах помірного й високого ризику виникнення ССЗ значно переважає шкоду при їх застосуванні. Дані багатьох досліджень свідчать, що застосування статинів для первинної профілактики серцево-судинних захворювань є необхідним компонентом і доведеним фактом.

Ключові слова

Інсульт, серцево-судинні чинники ризику, статинотерапія.

Щороку Американська асоціація серця (АНА) спільно із Центрами контролю й профілактики захворювань, Національними інститутами охорони здоров'я та іншими державними установами США об'єднує в єдиному документі [20] найсучасніші (2018) статистичні дані стосовно захворювання серця, інсульту й серцево-судинних чинників ризику, які включають основні поведінкові чинники (паління, фізичні навантаження, дієта, вага тіла), а також рівень холестеролу (ХС), артеріального тиску (АТ) й глюкози, що впливають на стан серцево-судинного здоров'я (ССЗ). Наводимо деякі положення документа:

- щороку в США приблизно 795 000 людей страждають на перший або повторний інсульт; приблизно 610 000 із них — це інсульт, який стався вперше, а 185 000 — повторні випадки;
- у США інсульт трапляється кожні 40 секунд;
- серед 19 смертей одна смерть припадає на інсульт;
- смерть від інсульту настає приблизно що 3 хвилини 45 секунд. Це майже 133 000 випадків на рік;
- із 2005 по 2015 рік коефіцієнт смертності від інсульту зменшився на 21,7%, а фактична кількість смертей від інсульту скоротилася на 2,3% смертей у всьому світі;
- інсульт є провідною причиною тривалої втрати працездатності в США;

- 21% молодих людей віком від 6 до 19 років мають принаймні 1 відхилення від норми серед показників ліпідограми.

Метою програми «Здорові люди 2010» за показником загального ХС усього населення (чоловіки, жінки, расові та етнічні підгрупи, а також люди різної сексуальної орієнтації) було досягнення його рівня ≤ 200 мг/дл (5,17 ммоль/л).

Однак мета цільової програми «Здорові люди 2020», яка полягає в досягненні середнього загального рівня ХС у крові ≤ 178 мг/дл (4,6 ммоль/л) для дорослих, ще не виконана для будь-якої з підгруп популяції.

Люди в США, яким за 40 (56,0 млн), що беруть участь у терапії статинами, дотримуються рекомендацій АСА/АНА 2013 року. Проте використання статинів і середнє значення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХЛНЩ) залишилися незмінними. Це свідчить про те, що необхідні більші зусилля для розуміння та впровадження цих рекомендацій.

Упродовж життя людини кількість чинників виникнення ССЗ та інсульту, зокрема, зростає. Одні з причин неминуче супроводжують кожного — це чинники, що не модифікуються: вік, стать, расова приналежність, мала маса тіла при народженні (<2500 г), генетична схильність. Проте значно більше чинників зумовлено способом життя людини, а тому є модифікованими. Основні чинники ССЗ — це артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, надлишкова маса тіла/ожиріння, дисліпідемія, гіподинамія, серцева недостатність, паління,

© В.А. Гриб, М.Ю. Купновицька-Сабадош, О.О. Дорошенко,
Л.Т. Максимчук

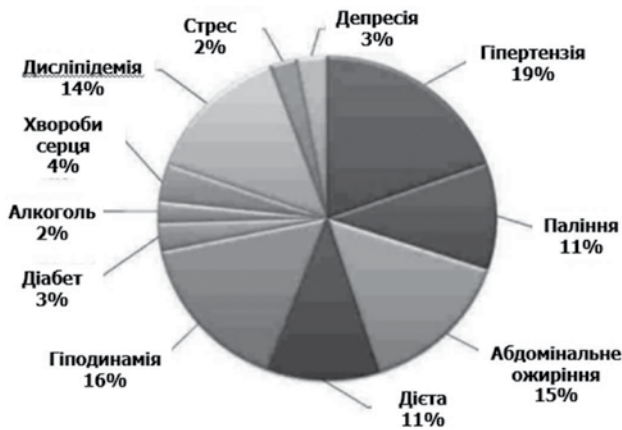


Рис. Розподіл чинників ризику серцево-судинних захворювань

надмірне вживання алкоголю, стрес, депресія (рис.). За даними проведених досліджень, серед здорового населення виявляють 55% безсимптомних чинників ризику інсульту (GCKSS, FHS, ARIC, NHLBI). Із часом усе приховане стає явним і може завершитися інсультом і/або інфарктом.

За результатами Оксфордського судинного дослідження (Oxford Vascular Study, UK from 1981 to 2004) було встановлено, що при зниженні рівня ХС, досягненні цільових цифр артеріального тиску, уникненні паління та вживанні ацетилсаліцилової кислоти ризик виникнення першої цереброваскулярної події (ЦВП) зменшується на 30% [30]. Згідно з даними дослідження MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases — Багатонаціональний моніторинг тенденцій та чинників, що зумовлюють розвиток серцево-судинної патології), зниження смертності від ССЗ на 2/3 в європейських країнах зумовлено корекцією загальновідомих чинників ризику і лише на 1/3 — удосконаленням терапевтичних підходів [9]. За більше ніж 20-річний період спостереження відмітили зниження частоти інсульту на 40% завдяки впровадженню превентивної терапії й популяційному зниженню впливу чинників ризику.

Інсульт — катастрофа, але їй можна запобігти. Повторюючись, констатуємо, що головним напрямком є первинна профілактика, яка ґрунтується на результатах масштабних клінічних досліджень. *Насамперед вона передбачає підвищення обізнаності населення щодо здорового способу життя й контроль чинників ризику ССЗ. Тут важливу роль відіграє позиція керівників вищих інстанцій охорони здоров'я з організації соціальної реклами засобами масової інформації та діяльність первинної ланки, завданням якої є скринінг пацієнтів на наявність чинників ризику та вміння перекопати пацієнта їх модифікувати: помірна фізична активність, контроль артеріального тиску, дисліпідемії з визначенням стану судин шиї та голови, діагностика гіперглікемії тощо.*

На сьогодні існують чіткі настанови з первинної профілактики інсульту, запропоновані Американською асоціацією серця (AHA) та Американською асоціацією інсульту (ASA, перегляд 2014 р.), що базуються на серцево-судинній епідеміології й доказовій медицині [27]. У вітчизняній літературі ці настанови розписані у вигляді огляду [2, 4].

У настановах надаються рекомендації для практикуючого лікаря щодо чинників ризику інсульту, які вже є відомими, детально розписаними та які можна модифікувати: артеріальна гіпертензія, паління, ЦД, дисліпідемія, захворювання серцево-судинної системи, фібриляція передсердь, безсимптомний стеноз сонних артерій, серпоподібноклітинна анемія, гормональна терапія в постменопаузі, оральні контрацептиви, неправильне харчування, недостатня фізична активність, ожиріння. Крім того, у настановах приділяється увага й тим чинникам інсульту, які детально поки що не характеризуються: мігрень, метаболічний синдром, зловживання алкоголем, наркоманія, апное уві сні, гіпергомоцистеїнемія, гіперкоагуляція, запалення та інфекції.

Визначальною в рекомендаціях є оцінка ризику виникнення первинного інсульту за допомогою CV Risk Calculator. Пропонується використання інструменту з оцінки ризику, як, наприклад, калькулятора ризику ССЗ АНА/АСА (<http://my.americanheart.org/cvriskscalculator>). Online вводяться такі дані пацієнта:

- Вік
- Гендер
- Расова приналежність
- Рівень загального ХС
- Рівень холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)
- Систолічний АТ
- Діастолічний АТ
- Застосування гіпотензивних препаратів
- Дані про цукровий діабет (ЦД)
- Чи пацієнт є курцем

Калькулятор розраховує 10-річний ризик виникнення цереброваскулярної події — інфаркту чи інсульту. Визначає потребу в застосуванні: аспірину, статинів (помірно- чи високоінтенсивної терапії), а також у необхідності гіпотензивної терапії.

Дані калькулятора корисні, оскільки попереджають клініцистів і пацієнтів про можливий ризик, а також рекомендується лікування, яке все ж таки повинно розглядатися в контексті загального профілю ризиків пацієнта (IIA, B).

Пропонуємо застосування CV Risk Calculator на прикладах:

І. Чоловік білої раси віком 51 рік, у якого показник рівня загального ХС становить 4,8 ммоль/л ($4,8 \times 38,7 = 186$ мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ — 1,1 ммоль/л ($1,1 \times 38,7 = 43$ мг/дл), його систолічний АТ — 130 мм рт. ст., діастолічний

АТ — 90 мм рт. ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, не має ЦД, палить.

Результати наведеної калькуляції такі: 10-річний ризик виникнення ЦВП для даного респондента становить 8,8%. Аспірин цьому хворому не рекомендують. Враховуючи вік (понад 40 років), високий ризик ЦВП (>7,5%), рекомендовано помірної- або високоінтенсивну статинотерапію, незважаючи на нормальні показники рівня загального ХС. Зроблено висновок про те, що АТ — погано контрольований. Тому бажано розпочати застосування гіпотензивних засобів, починаючи з тіазидних діуретиків або іАПФ/БРА (блокатори рецепторів ангіотензину II) або антагоністів кальцію.

Необхідно зазначити, що пацієнтам віком 50-59 років із високим ризиком за CV Risk Calculator ($\geq 10\%$) рекомендована АСК у дозі 81 мг/добу (I, V).

Відзначимо й те, що на сьогодні профілактика інсультів базується на принципово новій стратегії — відмові від цільових значень ліпідограма. У США принцип застосування статинів ґрунтується на виборі інтенсивності статинотерапії, яка визначається середнім очікуваним зниженням ХС ЛПНЩ порівняно з початковим значенням.

Значення ХС ЛПНЩ, що визначають тактику статинотерапії в первинній профілактиці інсультів:

- 1) ≥ 190 мг/дл (4,9 ммоль/л);
- 2) 70-190 мг/дл (1,8-4,9 ммоль/л);
- 3) < 70 мг/дл (1,8 ммоль/л).

У настановах із лікування холестеролемії для зниження атеросклеротичного кардіоваскулярного ризику в дорослих [42] виділено три режими статинотерапії (високо-, помірної- та низькоінтенсивний режим) залежно від здатності знижувати рівень ХС ЛПНЩ.

Високоінтенсивна терапія: щоденне застосування статину знижує рівень ХС ЛПНЩ $\geq 50\%$ (аторвастатин — 40-80 мг, розувастатин — 20-40 мг).

Помірноїінтенсивна терапія: щоденне застосування статину знижує рівень ХС ЛПНЩ на 30-50%: аторвастатин — 10-20 мг, розувастатин — 5-10 мг, симвастатин — 20-40 мг, пітавастатин — 2-4 мг, правастатин — 40-80 мг, ловастатин — 40 мг, флувастатин — 40 мг.

Низькоінтенсивна терапія: щоденне застосування статину знижує рівень ХС ЛПНЩ $< 30\%$: симвастатин — 10 мг, пітавастатин — 1 мг, правастатин — 10-20 мг, ловастатин — 20 мг, флувастатин — 20-40 мг.

За неможливості визначення ХС ЛПНЩ слід використовувати такі цільові рівні загального ХС згідно з Європейськими рекомендаціями (2007): < 195 мг/дл (5 ммоль/л) — для загальної популяції; < 175 мг/дл (4,5 ммоль/л) — для пацієнтів із високим ризиком і < 155 мг/дл (4,0 ммоль/л) — для пацієнтів із дуже високим ризиком за шкалою SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation).

II. Жінка білої раси віком 45 років, у якої по-

казник рівня загального ХС становить 4,2 ммоль/л ($4,8 \times 38,7 = 163$ мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ — 1,3 ммоль/л ($1,3 \times 38,7 = 50$ мг/дл), її систолічний АТ — 120 мм рт. ст., діастолічний АТ — 80 мм рт. ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, має ЦД 1-го типу, не палить.

Отримуємо результати підрахунку: 10-річний ризик виникнення інсульту для даного респондента дуже низький — 1,1%. Аспірин і гіпотензивні середники не рекомендовані. Але, враховуючи наявність ЦД, рекомендовано помірноїінтенсивну статинотерапію.

III. Чоловік білої раси віком 26 років, у якого показник рівня загального ХС становить 6,9 ммоль/л ($6,9 \times 38,7 = 270$ мг/дл), ХС ЛПВЩ — 0,8 ммоль/л ($0,8 \times 38,7 = 32$ мг/дл), його систолічний АТ — 130 мм рт. ст., діастолічний АТ — 90 мм рт. ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, не має ЦД, палить.

Результати комп'ютерного підрахунку: 10-річний ризик виникнення інсульту для даного респондента становить 6,2%. Аспірин та статини не рекомендовані (незважаючи на дисліпідемію!!!), пояснюючи низьким рівнем ризику ЦВЗ ($< 7,5\%$). І для попередження ЦВП пропонують застосування гіпотензивної терапії (тіазидні діуретики, іАПФ/БРА або антагоністи кальцію).

Американською колегією кардіологів запропоновано аналог представленого вище калькулятора — ASCVD Risk Estimator для оцінки ризику розвитку первинного атеротромботичного інсульту (IIA, B) [42]. Калькулятор наочно демонструє клініцисту і пацієнту, у скільки разів можна зменшити ризик виникнення інсульту, скоригувавши спосіб життя та дисліпідемію статинами (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>). До уваги беруться:

- Вік
- Гендер
- Раса
- Показники загального ХС
- ХС ЛПВЩ
- Рівень систолічного АТ
- Факт застосування гіпотензивних середників
- Наявність ЦД
- Чи хворий палить

Продемонструємо застосування ASCVD Risk Estimator на прикладі:

Хворий П. віком 56 років білої раси, показник рівня загального ХС становить 6,9 ммоль/л ($6,9 \times 38,7 = 270$ мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ — 0,7 ммоль/л ($0,7 \times 38,7 = 27$ мг/дл), його систолічний АТ — 140 мм рт. ст., він не застосовує гіпотензивні препарати, не має ЦД, не палить.

Калькуляція така: 10-річний ризик виникнення атеротромботичної події, у тому числі інсульту, становить 16,2%, упродовж життя цей ризик — 50%. При корекції чинників ризику, які рекомендуються (представлено нижче), 10-річний ризик знижується до 3,9%, а впродовж життя — до 5%.

Рекомендації: пацієнту пропонується помірною- або високоінтенсивна статинотерапія. Дано роз'яснення: дорослим особам від 40 до 75 років із ХС ЛПНЩ = 70-189 мг/дл (1,8-4,9 ммоль/л), без діабету і приблизним 10-річним ASCVD ризиком $\geq 7,5\%$ слід починати помірною- або й високоінтенсивну терапію статинами (I, A).

Якщо все ж таки пацієнт П. не може прийняти рішення з рекомендованої терапії, слід розглянути додаткові чинники для його переконання в лікуванні. Ці чинники можуть включати: ХС ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), інші докази генетичних гіперліпідемії, сімейної історії атеротромботичного інсульту або ж інфаркту міокарда з початком до 55 років у родича чоловічої статі першого ступеня або до 65 років жіночої статі першого ступеня спорідненості, рівень С-реактивного білка ≥ 2 мг/л. Враховується ступінь кальцинозу коронарних артерій за даними мультиспіральної КТ (≥ 300 Агатстон або ≥ 75 процентиль за віком, статтю та етнічною приналежністю), гомілково-плечовий індекс $< 0,9$ або ж при підвищенні ризику атеротромботичної події впродовж життя, що простежується в динаміці (IIb, C).

Настанови з лікування дисліпідемії [42] залежно від отриманих результатів калькуляції 10-річного ASCVD ризику рекомендують пацієнтам, у яких рівень ХС ЛПНЩ становить 1,8-4,8 ммоль/л, таке:

- якщо 10-річний ASCVD ризик становить 0-4,9%, статини не призначаються, але, якщо у хворого є ЦД, рекомендується помірноюінтенсивна статинотерапія (I, A);
- якщо ризик 5,0-7,4% — помірноюінтенсивна статинотерапія (IIa, B);
- у разі ризику $\geq 7,5\%$ — високоінтенсивна статинотерапія (I, A).

Тобто, усе просто: після підрахунку ризику виникнення інсульту рекомендовано застосування 3 опцій (залежно від результатів — гіпотензивні, статини, антитромботичні засоби), ходити пішки на роботу, менше їсти і їсти якісно, і в 30-40% випадків людині вдається уникнути інсульту. Чому ж кількість інсультів зростає?

Це низька інформованість населення й *неоднозначне ставлення лікарів до медикаментозного втручання, особливо щодо статинотерапії, що насамперед зумовлено неможливістю швидкої оцінки позитивного впливу препарату, а також існуючим міфом про гепатотоксичність статинів та інші побічні впливи.*

У наш час ця концепція мусить категорично змінитися. Зі збільшенням і поширенням сучасних інструментальних методів оцінки атеросклеротичного ураження судин наочно доведено зменшення в розмірі («стабілізація») атеросклеротичних бляшок під дією статинів. За результатами дослідження захисту серця (Heart Protection Study, HPS), при застосуванні симвастатину в дозі

40 мг/добу впродовж 5 років було отримано вірогідне зниження серцево-судинної смертності (на 24%), загальної смертності (на 13%), кількості інсультів (на 25%) у осіб із високим ризиком ССЗ, розрахованим за шкалою SCORE.

Чимало досліджень проведено й щодо визначення безпеки статинотерапії. Їхні результати свідчать, що користь статинотерапії в групах помірною та високого ризику виникнення ССЗ значно переважає шкоду при їх застосуванні.

Відомо, що впродовж року близько 50% хворих припиняють приймання призначених статинів [1]. За результатами одного з опитувань, проведеного в США поміж тих, хто припинив лікування, більшість пацієнтів не були впевнені в користі цих лікарських засобів (81,7%) і не усвідомлювали їх значення для прогнозу (72,5%), а також не знали про необхідність їх тривалого застосування (97,7%) [26]. Дані цього анкетування свідчать про потребу більш тісної та ефективної взаємодії між лікарем і пацієнтом для поширення знань та усвідомлення необхідності застосування статинів.

За даними проведеного дослідження в рамках науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського [3] при ретроспективному аналізі профілактики інсульту у хворих, які надійшли до неврологічного стаціонару з кардіо-емболічним інсультом, виявили, що лише 44,8% отримували антиагреганти постійно, 28,8% — епізодично, 5,6% — приймали антикоагулянти, 32,8% — постійно приймали гіпотензивні середники, а 20,8% — епізодично. Щодо хворих з атеротромботичним інсультом: до інсульту 55,7% пацієнтів отримували антиагреганти постійно, 19,7% — епізодично, 41,8% — постійно приймали гіпотензивні середники, 12,3% — епізодично. І тільки 14,8% (!!!) приймали статини.

Подібне дослідження було проведено на базі відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з вересня 2015 по червень 2016 року. Матеріали даних ретроспективного аналізу 25 карт стаціонарних хворих із діагнозом «атеротромботичний ішемічний інсульт» дали можливість охарактеризувати якість первинної профілактики інсульту. Ураховуючи дані дослідження пацієнтів, зокрема дуплексного дослідження судин шиї, ліпідограми, визначений тип інсульту за критеріями TOAST, було зазначено, що всі хворі до інсульту мали б отримувати високоінтенсивну статинотерапію, і це б дало можливість уникнути цієї мозкової катастрофи у 21% пацієнтів, тобто в 5 хворих із 25 досліджених. Ефективність високоінтенсивної терапії у хворих із ризиком атеротромботичного інсульту було доведено в таких масштабних дослідженнях, як ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT,

PROSPER, HPS, GREACE, MIRACL, LIPID, CARE, WOSCOPS, 4S, і в низці дрібніших проєктів усього за участю 90 000 пацієнтів. А, крім того, зниження концентрації ХС ЛПНЩ на кожні 10% асоціюється зі зниженням ризику розвитку первинних інсультів на 15,6% [5]. Виявилось, що до інсульту помірноінтенсивну (не високоінтенсивну!!!) статинотерапію отримували тільки 3 (12%) пацієнти, у яких був інфаркт міокарда в анамнезі.

Тобто, у цій статті хотілося б зробити акценти і змінити пріоритети щодо статинотерапії.

Отже, ХС був уперше виділений із жовчних каменів у 1784 році, з того часу зачарував учених, які не розуміли, як і чому нормальний продукт метаболізму печінки може викликати так багато проблем. Пошук відповіді на ці питання завершувався у свій час Нобелівською премією, яких усього було тринадцять і які були вручені вченим, що присвятили основну частину своєї кар'єри дослідженню ХС [24].

Перші повідомлення про гіполіпідемічну дію статинів з'явилися у 1976 р., і почалося все з вивчення впливу одного з продуктів життєдіяльності грибів *Penicillium citrinum* — ML-236В або мевастатину — з дослідження, яке довело ефективність мевастатину щодо зниження рівня ХС ЛПНЩ. Подальші клінічні дослідження прискорили науковий пошук і стали підґрунтям для вивчення синтезу нових препаратів.

А випробування інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А (ГМГ КоА) редуктази, званих статинами, почалося на початку 1990-х років. Були опубліковані огляди використання статинотерапії, де підкреслювалися переваги її використання.

Скандинавське дослідження 4S із вторинної профілактики ІХС [43] було першим масштабним дослідженням (опубліковані дані в 1994 році), яке радикально змінило ставлення клініцистів до терапії дисліпідемій. У ньому взяли участь 4444 пацієнти з ІХС та гіперхолестеролемією. Пацієнти були рандомізовані у 2 групи: плацебо та групу симвастатину. Початкова доза препарату становила 20 мг на добу, під контролем показників ліпідного обміну в частини хворих її підвищували до 40 мг. Спостереження за хворими тривало в середньому до 5,4 року. Основним результатом дослідження стало зниження під впливом терапії симвастатином показника загальної смертності на 30% і серцево-судинної — на 42%. **Сприятливий ефект лікування спостерігався незалежно від початкового рівня ХС, статі й віку хворих.** Таких переконливих доказів ефективності гіполіпідемічної терапії не вдавалося досягти раніше жодним із методів впливу на атеросклероз.

Великий інтерес мають дані дослідження 4S про вплив симвастатину на хворих із поєднанням ІХС та ЦД 2-го типу (n=202). Позитивний ефект лікування симвастатином у цієї групи хворих був більш вираженим, ніж у хворих на ІХС без діабету:

загальна смертність знизилася на 43%, смертність від ІХС — на 36%, ризик основних коронарних подій — на 55% (p=0,002), інсульту — на 54%.

Через 10 років після завершення Скандинавського дослідження було представлено віддалені результати спостереження за хворими, що брали участь у 4S [31]. За 2 роки додаткового періоду спостереження після завершення основного дослідження виявилось, що 82,2% хворих, які почали приймання симвастатину під час 4S, у подальшому його продовжили, а понад 70% пацієнтів із групи плацебо після завершення основного дослідження почали приймати симвастатин. Водночас показник смертності в основній групі за період після завершення дослідження виявився вірогідно нижчим, ніж у контрольній: 3,6% проти 4,9% відповідно (p<0,001).

Пізніше було доведено, що статини ефективні в зниженні ризику серцево-судинних подій у людей без попередніх доказів ССЗ [15]. Далі продемонстровано зниження відносного ризику основних серцево-судинних подій на 20% при застосуванні статинів і зниженні при цьому ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л незалежно від вихідного ризику та наявності ССЗ, статі, віку. Результати цих 27 рандомізованих досліджень підтверджують ефективність статинів для первинної профілактики.

Фактичні дані про ефективність статинів сприяли використанню їх у глобальному масштабі, особливо в розвинених країнах світу [11]. Наприклад, у європейських країнах призначення статинів збільшилося з 11,12 добових доз/1000 в 1997 році до 41,80/1000 у 2002 році; а це приріст у середньому на 31% на рік [44]. Витрати на статини в Англії в 1993 році були 20 млн £, у 1997 році — 113 млн £ і зросли до більш ніж 500 млн £ у 2006 році [29].

Навряд чи дієтою можна відкоригувати рівень ХС у крові, адже приблизно три чверті холестеролу організм синтезує сам, переважно в печінці й стінці кишківника, а чверть надходить з їжею.

У науковій літературі є досить контраверсійні заяви щодо потреби застосування статинів через їх побічні дії, але все ж таки результати досліджень останніх років переконливо довели переваги від застосування статинів у профілактиці інсульту.

Наводимо основні побічні ефекти статинотерапії.

1. Насамперед вплив на функцію печінки. У статті Bays H. et al. (2014) з оцінки безпеки функціонального стану печінки [7] вказано 122 причини асимптомного підвищення АСТ/АЛТ. Застосування статинів посідає 69-е місце, а серед основних причин зазначені кардіоміопатія, гіпотагіпертиреоз, вживання алкоголю, гемахроматоз тощо. Наступні висновки метааналізу: не існує яких-небудь серйозних обґрунтувань для моніторингу АСТ/АЛТ після початку терапії статинами, але потрібно аналізувати рівень АСТ/АЛТ перед їх призначенням. Статини є безпечними у хворих

із неалкогольною жиривою хворобою печінки та з автоімунним гепатитом, навіть можуть використовуватися хворими з пересадженою печінкою. Хоча є упередження щодо ризику лікарської взаємодії з препаратами для лікування вірусних та інших інфекцій (гепатити В, С), що потребує зміни дози або режиму антивірусної терапії.

Існує така інформація щодо моніторингу рівня АСТ/АЛТ у хворих із статинотерапією: слід проводити його через 8 тижнів після початку лікування або підвищення дози статинів, а потім 1 раз на рік, якщо ферменти перевищують верхню межу норми в 3 рази. Якщо ж ферменти підвищилися менше ніж у 3 рази, треба продовжити лікування, а повторний аналіз провести через 4-6 тижнів. Якщо ферменти підвищилися більше ніж у 3 рази, слід відмінити статини або ж знизити дозу з їх контролем через 4-6 тижнів [18].

2. Рамбдоміоліз — остання стадія міопатії, що може бути серйозним ускладненням статинотерапії, якщо вчасно не виявити і не лікувати на ранній стадії. Трапляється дуже рідко [8]. Міозит є більш поширеним при агресивному підвищенні рівня ХС, наприклад при подвоєнні звичайних доз статинів [12].

3. Геморагічний інсульт реєструвався при застосуванні статинів із річним ризиком 0,5 випадку на 1000 пацієнтів, які отримували статини впродовж п'яти років. Але в них відмічені переваги від використання статинів щодо зниження ризику розвитку ішемічного інсульту [13]. А за даними метааналізу рандомізованих досліджень, у групі статинотерапії не відмічали збільшення частоти геморагічного інсульту (OR – 1,08 (95%: 0,88-1,32)) [25].

4. Одним із можливих побічних ефектів, асоційованих із прийманням статинів, вважали розвиток онкологічних захворювань. Taylor F. et al. (2013) провели аналіз ризику розвитку раку при первинній профілактиці в дослідженнях і виявили, що не було вірогідної різниці між групами статинів та плацебо. Ризик розвитку побічних ефектів також не відрізнявся між групами [41].

5. Останнім часом широко обговорюється зростання ризику ЦД при тривалому застосуванні статинів, яке, згідно з даними метааналізу N. Sattar та співавт. (2010), становить 9% [35], а Priess D. et al. (2011) — 12% [33]. Проте експерти одностайно переконані, що користь від застосування статинів, що полягає в суттєвому зменшенні серцево-судинних ускладнень (зниження рівня ХС ЛПНЩ на 3 ммоль/л асоціюється зі зниженням ризику серцево-судинної смерті на 50%), значно перевершує їх потенційний діабетогенний ефект. І щоб виник 1 випадок ЦД 2-го типу, необхідно пролікувати 498 хворих високими дозами статинів протягом 5 років [33]. Механізм, за допомогою якого статини збільшують ризик діабету, поки що невідомий.

6. Широко обговорюється питання еректильної дисфункції у хворих, яким застосовують статини.

Причому обговорення ведеться не в науковій літературі, а серед лікарів, які мають острах призначити ці середники у зв'язку з побічними ефектами. Звертаємося до доказової бази: MEDLINE, Web of Knowledge, the Cochrane Database, ClinicalTrials.gov [23]. За даними метааналізу 11 рандомізованих досліджень визначено, що Міжнародний індекс еректильної функції (IIEF) збільшився на 3,4 пункту (95% ДІ 1,7-5,0, $p=0,0001$) у групі хворих, яким застосовували статини, порівняно з контролем. Вік учасників і ступінь зниження ХС не впливали на IIEF.

Систематичний огляд п'яти досліджень із застосування статинів ($n=30\ 817$) не виявив жодних доказів того, що статини підвищують ризик смерті від нещасних випадків або суїциду [28], що заперечує вплив статинотерапії на психічний стан пацієнтів.

Не доведено факту, що лікування статинами було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, венозної тромбоемболії, деменції, остеопорозу або інфекції [21].

Результати більшості досліджень ефективності й безпечності статинотерапії переконливо свідчать про те, що вигоди від застосування статинів переважають будь-які можливі серйозні негативні наслідки, навіть при дуже низькій частоті подій ССЗ [10, 13].

Опубліковані дані дослідження [14] продемонстрували відсутність відмінностей між хрономодульованим лікуванням статинами в людей із гіперліпідемією, тобто вживання статинів у вечірній час не впливає на поліпшення рівня ліпідів порівняно з ранковим вживанням препарату.

На сьогодні відомі плейотропні властивості статинів [17, 32, 34, 38, 45], які можна згрупувати таким чином:

- антиоксидантні властивості;
- антитромботична дія: знижують рівень інгібітору активатора плазміногену 1 (PAI-1), який, як відомо, негативно впливає на фібриноліз і перешкоджає розчиненню тромбів; окрім того, статини пригнічують агрегацію тромбоцитів, знижуючи продукцію тромбоксану A_2 і збільшуючи продукцію простагліцину [19], а також зміцнюють структуру фібринового «покрива» атеросклеротичної бляшки;
- мають судинні протективні властивості: підвищуючи рівень оксиду нітрогену, сприяють вазодилатації; пригнічують взаємодію лейкоцитів з ендотелієм; підвищують трансмембранний транспорт оксиду нітрогену [37];
- покращують ангіогенез: сприяють утворенню колатеральних судин у відповідь на формування зони ішемії в мозку.

Статини настільки зацікавили науковців, що, враховуючи їх потенційну можливість імунної регуляції, було проведено 4 дослідження, у двох

з яких застосували аторвастатин, у двох — симвастатин, причому у всіх роботах як аддиктивну терапію до інтерферону бета-1α із залученням 458 пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом. Дослідження тривали 1 та 2 роки відповідно. Бажаного ефекту із зниження числа загострень або сповільнення прогресування досягнути не вдалося в жодному з них. Але було встановлено, що статинотерапія виявилася безпечною, без виражених побічних ефектів [39]. Існує доказ того, що статини, призначені наприкінці життя людини, схильної до ризику судинних захворювань, все ж не перешкоджають зниженню когнітивних функцій та виникненню в них деменції [40].

На відміну від переконання, що зниження ХС статинами зменшує прояви атеросклерозу, низка авторів із Каліфорнійського університету (Сан-Дієго) [36] висловлюють точку зору, що статини, пригнічуючи синтез вітаміну K_2 , що є кофактором для активації матриці GLA-білка, який, у свою чергу, захищає артерії від кальцифікації, можуть бути етіологічними кальцифікації коронарних артерій. До того ж можуть функціонувати як мітохондріальні токсини через виснаження коензиму Q_{10} і гему та, таким чином, зменшувати енергетичний потенціал клітини. Статини пригнічують біосинтез селеномісних білків, один з яких є глутатіонпероксидаза — відомий антиоксидант. Порушення біосинтезу селенопротеїнів може бути чинником застійної серцевої недостатності. Таким чином, епідемія серцевої недостатності й атеросклерозу, які отруюють сучасний світ, як це не парадоксально, може посилюватися з використанням статинів. Автори вважають, що на сьогодні рекомендації з лікування статинами мусять бути критично перевірені ще раз [16].

Щодо аналізу економічної ефективності застосування медикаментозних превентивних заходів, звичайно, культурі харчування, фізичній активності, відмові від паління надавалося б перше місце і було б у пріоритеті з урахуванням останніх даних великого проспективного когортного дослідження [22]. Автори вказують на виражений ефект при поєднанні статинотерапії та занять фітнесом щодо зниження смертності серед осіб із дисліпідемією.

Вивчення досвіду пацієнтів і їх поглядів на довгострокове використання статинів також є необхідним для поліпшення прихильності до лікування.

Незважаючи на наявність переконливих доказів того, що профілактичні заходи, спрямовані на корекцію чинників ризику розвитку ССЗ, сприяють зміцненню здоров'я, зниженню смертності й інвалідності, в Україні не існує загальнодержавної політики щодо них. Проведене нами дослідження тільки підтверджує цей невтішний факт. Проте ситуація має рішення! Профілактика інсульту вимагає значно більше організаційних зусиль, ніж фінансових затрат. Тому просвітницька робота, мотивація населення до здорового способу життя, контроль та адекватна корекція чинників ризику ССЗ, у тому числі й медикаментозна, дадуть змогу суттєво знизити рівень виникнення інсульту в майбутньому.

Наведені дані багатьох досліджень свідчать, що застосування статинів для первинної профілактики серцево-судинних захворювань є необхідним компонентом і доведеним фактом, хоча лікарі надають перевагу призначенню «менш» шкідливих засобів, переконливо вірячи в їх ефективність, зокрема препарату омега-3. Метааналіз результатів 10 досліджень із залученням 77 917 осіб із високим ступенем ризику серцево-судинних захворювань, що тривали приблизно 4,5 роки, не підтримують рекомендацій щодо застосування 1 г/д омега-3-поліненасичених жирних кислот в осіб з анамнезом ІХС для профілактики фатального, нефатального інфаркту міокарда або будь-яких інших судинних подій. І, можливо, необхідно проводити подальші дослідження із застосуванням вищих доз омега-3 (3-4 г/добу) для оцінки впливу омега-3 на ризик серйозних судинних подій [6].

На цей час дуже важливим є питання про тривалість лікування статинами, оскільки часто при повторному огляді після виписки зі стаціонару з'ясовується те, що пацієнт приймав препарат курсом у 2-3 місяці. Лікарі повинні знати, що **не існує поняття про курсове призначення цих середників**. Використовуючи результати досліджень, відомості про успіхи лікування в інших країнах, необхідно пояснювати пацієнтам, що мета тривалого (ні! пожиттєвого) лікування — попередження інфарктів, інсультів, інших серйозних ускладнень атеросклерозу. «*Найбільший побічний ефект при застосуванні статинів — продовження життя*» (Alan Mitchell, АНА, 2007), до того ж якісного життя!

Список використаної літератури

1. Міщенко Л.А. Ефективність розувастатину (Клівас) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини») // Український медичний часопис. — 3 (13). — 2016.
2. Рекомендації по первинній профілактиці інсульту. Краткий обзор // Газета «Новини медицини та фармації». Неврологія. Нейрохірургія. Психіатрія. (Тематичний номер). — 2015. — № 12.
3. Сохор Н.Р. Клініко-патогенетична характеристика підтипів ішемічного інсульту у гострому періоді [Текст]: дис... д-ра мед. наук, спец.: 14.01.15 — нервові хвороби / Н.Р. Сохор. — К.: Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика, 2016.
4. Стандартизовані підходи до призначення статинів (за матеріалами клінічних настанов) / І.М. Гідзинська, Г.З. Мороз, Т.С. Ласиця, О.О. Дзівінська // Therapia. Український медичний вісник. — 2016. — № 9 (112). — С. 21-26.

5. Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul P. — J. Statin in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 2902-2909.
6. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks / T. Aung, J. Halsey, D. Kromhout, H.C. Gerstein et al. // *JAMA Cardiol.* — 2018, Mar 1. — Vol. 3 (3). — P. 225-234.
7. Bays H, Cohen D.E., Chalasani N., Harrison S.A. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update / *J. Clin. Lipidol.* — 2014, May — June. — Vol. 8 (3 Suppl.). — P. 47-57.
8. Beers M.H., Berkow R. et al. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. — 2013. Режим доступу: www.merck.com
9. Bonita R. The MONICA project comes of age // *BMJ*. — 2004. — Vol. 309. — P. 684-685.
10. Bruckert E., Ferrieres J. Evidence supporting primary prevention of cardiovascular diseases with statins: Gaps between updated clinical results and actual practice // *Arch. Cardiovasc. Dis.* — 2014, Mar. — Vol. 107 (3). — P. 188-200.
11. Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult — 2009 recommendations / J. Genest, R. McPherson, J. Frohlich, T. Anderson, N. Campbell, A. Carpentier, et al. // *Canadian Journal of Cardiology*. — 2009. — Vol. 25 (10). — P. 567-79.
12. Cheung B.M.Y., Lam K.S.L. Is intensive LDL — cholesterol lowering beneficial and safe? // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 1622-24.
13. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta — analysis of individual data from 27 randomised trials // *Lancet*. — 2012. — Vol. 378.
14. Chronotherapy versus conventional statins therapy for the treatment of hyperlipidaemia / J.M. Izquierdo-Palomares, J.M. Fernandez-Tabera, M.N. Plana, A.A. Alba et al. // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2016. — Vol. 11. — P. Cd009462.
15. CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials // *Lancet*. — 2010. — Vol. 376. — P. 1670-81.
16. Effects of Statins on Energy and Fatigue With Exertion: Results From a Randomized Controlled Trial / B.A. Golomb, M.A. Evans, J.E. Dimsdale, H.L. White // *ARCH INTERN MED*. — Vol. 172. — P. 1180-1182.
17. Effect of atorvastatin versus rosuvastatin on levels of serum lipids, inflammatory markers and adiponectin in patients with hypercholesterolemia / H.Y. Qu, Y.W. Xiao, G.H. Jiang et al. // *Pharmaceutical Research*. — 2009. — Vol. 26 (4). — P. 958-964.
18. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *European Heart Journal*. — 2011. — Vol. 32. — P. 1769-1818.
19. Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia / A. Notarbartolo, G. Davi, M. Averna, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 247-51.
20. Heart Disease and Stroke Statistics — 2018 Update. A Report from the American Heart Association / E.J. Benjamin, C.S.S. Virani, C.W. Callaway, A.M. Chamberlain et al. // *Circulation*. — 2018. — Vol. 137. — P. e67-e492.
21. Hippisley-Cox J., Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database // *BMJ*. — 2010. — Vol. 340. — P. c2197.
22. Kokkinos P.F., Faselis C., Myers J., Panagiotakos D., Daumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study // *Lancet*. — 2012: Online publication: 28 November 2012. [DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61426-3].
23. Kostin J.B., Dobrynski J.M. The Effect of Statins on Erectile Dysfunction: A Meta-Analysis of Randomized Trials // *J. Sexual Medicine*. — 2014. — Vol. 11 (7). — P. 1626-1635
24. Lefer A.M., Scalia R., Lefer D.J. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease // *Cardiovasc. Res.* — 2001. — Vol. 49. — P. 281-287.
25. McKinney J.S., Kostis W.J. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage a meta-analysis of 31 randomized controlled trials // *Stroke*. — 2012. — Vol. 43. — P. 2149-56.
26. McGinnis B., Olson K.L., Magid D. et al. Factors related to adherence to statin therapy // *Ann. Pharmacother.* — 2007. — Vol. 41 (11). — P. 1805-1811.
27. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B., Braun L.T. et al. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. — 2014. — Vol. 45. — P. 3754-3832.
28. Muldoon M.F., Manuck S.B., Mendelsohn A.B., Kaplan J.R., Belle S.H. Cholesterol reduction and nonillness mortality: metaanalysis of randomised clinical trials // *BMJ*. — 2001. — Vol. 322. — P. 11-15.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal TA94: Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease. — 2006. Режим доступу: <http://www.nice.org.uk/TA094> [accessed 10.10.2010]
30. Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case — fatality and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 / P.W. Rothwell et al. // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 1925-33.
31. Pedersen T.R., Berg K. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during years in the Scandinavian simvastatin survival study // *Arch. Int. Med.* — 2000. — Vol. 176. — P. 1976-1984.
32. Prospective, randomized, single-blind comparison of effects of 6 months' treatment with atorvastatin versus pravastatin on leptin and angiogenic factors in patients with coronary artery disease / Y. Takahashi, M. Satoh, T. Tabuchi [et al.] // *Heart and Vessels*. — 2012. — Vol. 27 (4). — P. 337-343.
33. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis / D. Pries, S.R. Seshasai, P. Welsh et al. // *JAMA*. — 2011. — Vol. 305 (24). — P. 2556-2564.
34. Sadowitz B., Maier K.G., Gahtan V. Basic science review: Statin therapy — Part I: The pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease // *Vasc. Endovascular Surg.* — 2010, May. — Vol. 44 (4). — P. 241-51.
35. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials / N. Sattar, D. Preiss, H.M. Murray et al. // *Lancet*. — 2010. — Vol. 375 (9716). — P. 735-742.
36. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms / H. Okuyama, P.H. Langsjoen, T. Hamazaki, Y. Ogushi et al. // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* — 2015, Mar. — Vol. 8 (2). — P. 189-99.
37. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells / M. Jougasaki, T. Ichiki, Y. Takenoshita, M. Setoguchi // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 159 (6). — P. 1294-303.
38. Statin therapy, part II: Clinical considerations for cardiovascular disease / B. Sadowitz, K. Sevmour, M.J. Costanza, V. Gahtan // *Vasc. Endovascular Surg.* — 2010, Aug. — Vol. 44 (6). — P. 421-33.
39. Statins for multiple sclerosis / J. Wang, Y. Xiao, M. Luo, H. Luo // *Cochrane Database of Systemic Reviews*. — 2011.
40. Statins for the prevention of dementia / B. McGuinness, D. Craig, R. Bullock, P. Passmore // *Cochrane Database of Systemic Reviews*. — 2016.
41. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease / F. Taylor, K. Ward, T.H. Moore, M. Burke et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2013. — Vol. 1. — P. CD004816.
42. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Merz C.N.B. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 63, Issue 25. — P. 2889-2934.
43. The Scandinavian Simvastatin Survival Study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 1383-1389.
44. Walley T., Folino-Gallo P., Schwabe U., Van Ganse E. Variations and increase in use of statins across Europe // *BMJ*. — 2004. — Vol. 328. — P. 385-86.
45. Wang C.Y. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results / C.Y. Wang, P.Y. Liu, J.K. Liao // *Trends in Molecular Medicine*. — 2008. — Vol. 14. — P. 37-44.

Надійшла до редакції 12.05.2018