

## **Особливості проведення терапії статинами в осіб із захворюваннями серцево-судинної системи у військовому лікувальному закладі**

**П.В. ФІЛІПШЕН, Н.М. СИДОРОВА, Л.П. АНТОНЕНКО**

**Резюме.** У статті висвітлено особливості ліпідограми та проведення статинотерапії в осіб із захворюваннями серцево-судинної системи, які перебувають на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у різних підрозділах Головного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України. Наведено дані щодо найбільш поширених препаратів, середньодобові дози та значення маркерів ефективності та безпеки статинотерапії у таких хворих. На підставі отриманих результатів запропоновано картку обліку ефективності та безпеки статинотерапії у військовому лікувальному закладі.

**Ключові слова:** *серцево-судинні захворювання, статинотерапія, ефективність, безпека, військовий лікувальний заклад.*

Статини мають доведену здатність зменшувати частоту ускладнень та смертність при ішемічній хворобі серця (ІХС), разом з антитромбоцитарними препаратами, блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи і блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів [1, 2]. Висока прогностично значуща ефективність цих лікарських засобів пов'язана не лише з ефективною корекцією атерогенної дисліпідемії, але й з комплексним впливом на інші механізми розвитку і дестабілізації ІХС завдяки так званим плейотропним ефектам цих засобів, що є помітними вже від початку терапії статинами [3]. До таких ефектів належать нормалізація функції ендотелію; протизапальна, антиоксидантна та антиагрегантна дії; гальмування неліпідних механізмів атерогенезу; стабілізація атеросклеротичної бляшки тощо. Саме тому в пацієнтів з доведеним діагнозом ІХС статини є обов'язковою складовою фармакотерапії, незалежно від вихідного рівня атерогенних фракцій ліпідів крові [4, 5].

У низці досліджень доведено незаперечна користь статинів у зниженні кардіоваскулярного ризику навіть у хворих із цільовими і нижчими за цільові рівнями ліпідів крові [5, 6].

Сьогодні у світі не обговорюється питання необхідності застосування статинів при ІХС. Найважливішими проблемами такої терапії є прихильність пацієнтів до тривалої статинотерапії та вибір конкретного

препарату з найкращим профілем терапевтичних властивостей, безпеки та економічною доступністю для широкого кола пацієнтів.

Якщо в економічно розвинених країнах широко використовують унікальні властивості статинів, які дозволяють зробити суттєвий внесок у збільшення середньої тривалості життя, то відповідно до даних спеціального дослідження Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України у м. Києві та великих містах частота призначення статинів становить 1% [7]. Утім, ці дані слід вважати застарілими, а посилання на них спекулятивними, бо останнім часом частота призначення статинів, безперечно, підвищується. Слід також зазначити, що в розвинених країнах Західної Європи кількість хворих ІХС із гіполіпідемічною терапією також не досягає 100%.

Серед військовослужбовців Збройних сил України значно поширені захворювання серцево-судинної системи [8, 9], які посідають друге місце серед причин інвалідації військовослужбовців України (18,75%) [10]. Відомо, що забезпечення ліками військовослужбовців, які проходять лікування у військових лікувальних закладах (ВЛЗ), суттєво відрізняється від забезпечення в державних закладах. Але зараз невідомо, яка частота призначення статинів особам, які мають прямі показання до отримання статинів за відсутності протипоказань, чи є особливості статинотерапії у цього контингенту, та не визначено шляхи щодо оптимізації первинної та вторинної профілактики серцево-судинних захворювань за допомогою застосування статинів. Вирішенню цих питань присвячено цю роботу.

### **Матеріали і методи**

Відповідно до попередньо визначеного дизайну дослідження було заплановано набір хворих у трьох підрозділах ВЛЗ: у клініці кардіології, загально-терапевтичній клініці та клініці амбулаторно-поліклінічної допомоги для визначення особливостей контингенту та особливостей проведення статинотерапії у цих закладах.

*Критеріями включення* до дослідження були хворі, які мають прямі показання до призначення статинів за відсутності протипоказань до такої терапії: хворі із ІХС та особи із високим та надзвичайно високим ризиком розвитку серцево-судинної події. *Критеріями виключення* були протипоказання до призначення статинів у осіб означеної групи, зокрема порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше ніж 30 мл/хв); захворювання печінки в активній стадії; стійке підвищення рівня аланінової амінотрансферази (АЛТ) та аспарагінової амінотрансферази (АСТ) у сироватці крові утричі від норми (гепатопатія) та креатинфосфокінази (КФК) – у 10 разів та більше (міопатія); зловживання алкоголем; одночасне вживання певних препаратів: циклоспорину (у разі

застосування розувастатину), ітраконазолу, кетоконазолу, інгібіторів протеази вірусу імунодефіциту людини, еритроміцину, кларитроміцину, телітроміцину та нефазодону (у разі застосування симвастатину); гіпотиреоз; спадкові захворювання м'язів; міотоксичність унаслідок попереднього прийому інших статинів та/або фібратів; відсутність адекватної контрацепції у жінок; важкий загальний стан; значні хірургічні втручання; вагітність; годування груддю; вік до 15 років.

Діагноз ІХС та ступінь ризику розвитку серцево-судинної патології визначали за наявними регламентуючими документами: Наказом МОЗ України № 54 від 14.02.2002, Наказом МОЗ України № 436 від 03.07.2006, Наказом МОЗ України № 816 від 23.11.2011, рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування дисліпідемій, стабільної стенокардії [4, 11].

Відповідно до визначеного плану було відібрано 90 хворих – військовослужбовців Збройних сил України, які задовольняли критеріям включення/виключення: з кардіологічного відділення Головного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (ГВМКЦ «ГВКГ») 30 хворих; із загально-терапевтичної клініки ГВМКЦ «ГВКГ» 30 хворих; із клініки амбулаторно-поліклінічної допомоги ГВМКЦ «ГВКГ» 30 хворих, які проходили лікування впродовж 2008–2011 рр. Набір хворих проводили методом суцільної вибірки.

Під час проведення аналізу було встановлено, що особливостей у призначенні статинів (як стосовно режимів та частот призначення статинів, так і обраних для терапії препаратів) в означених групах не було, тому від порівняльного аналізу груп утримались, натомість поєднавши всі три групи у одну велику когорту задля забезпечення більшої репрезентабельності вибірки. Після об'єднання груп отримана популяція була представлена переважно чоловіками (84 особи, 93,3%), середній вік хворих становив  $64,8 \pm 1,2$  роки (35–75 років).

Спочатку оцінювали показники фізикальних, лабораторних та спеціальних методів дослідження. На підставі отриманих результатів розраховували індивідуальний ризик розвитку фатальної серцево-судинної події у кожного хворого за системою SCORE [5], а також для хворих із АГ – додатковий ризик для хворого на АГ відповідно до чинних стандартів [4]. Проводили також аналіз наявності даних щодо індивідуального ризику розвитку серцево-судинної події у медичній документації хворого.

Вимірювали систолічний та діастолічний артеріальний тиск (відповідно САТ та ДАТ), здійснювали контроль показників електрокардіограми та ехокардіографічного дослідження, виконаних за стандартною методикою.

Окремо аналізували лабораторні показники: ліпідного профілю (рівень загального холестеролу (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності

(ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів) з метою контролю ефективності лікування статинами. Як маркери безпечності статинів використовували лабораторну оцінку функції печінки із визначенням рівнів білірубіну, АСТ та АЛТ та рівня КФК/КФК-МВ як маркера можливого розвитку міопатії. Додатково визначали рівні креатиніну крові для визначення функції нирок.

Статистичне оброблення результатів проведено за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Excel 2003». Показники представлено як середнє значення та похибку середньої величини або як абсолютні числа та відносну частку.

### Результати та їх обговорення

Особливості клінічної характеристики групи, що вивчали, наведено в табл. 1.

Таблиця 1

#### Клініко-епідеміологічна характеристика хворих

Показник	Група хворих з дисліпідемією (n = 90)
Середній вік, років	64,8 ± 1,2
Стать, чоловіки, абс (%)	84 (93,3)
САТ, мм рт. ст.	138,6 ± 2,5
ДАТ, мм рт. ст.	84 ± 1,6
Сімейний анамнез серцево-судинного захворювання, абс (%)	Н. Д.
Тютюнопаління, абс. (%)	19 (21,1%)
ІХС, абс. (%)	87 (96,7%)
Стенокардія напруги I–II ФК, абс. (%)	23 (25,5%)
Стенокардія напруги III–IV ФК, абс. (%)	28 (31,1%)
Інфаркт міокарда в анамнезі, абс. (%)	25 (27,8%)
Інсульт чи транзиторна ішемічна атака в анамнезі, абс. (%)	н/д
Атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, абс. (%)	н/д
Дисциркуляторна енцефалопатія, абс (%)	48 (53,3%)
Фракція викиду ЛШ, %	57 ± 1
Кінцево-діастолічний об'єм ЛШ, мл	132,3 ± 4,5
Кінцево-систолічний об'єм ЛШ, мл	59,9 ± 3,8
Діастолічна дисфункція ЛШ, тип	1 ± 0,04
Ризик пацієнта за системою SCORE, %	7 ± 1
Додатковий ризик хворого на АГ, од	1,7 ± 0,1

**Примітки.** ФК – функціональний клас; SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation; ЛШ – лівий шлуночок серця; н/д – нема даних у медичній документації.

Відповідно до отриманих даних пацієнти, які згідно із сучасними стандартами мали отримувати терапію статинами у військовому лікувальному закладі, були переважно чоловіками немолодого віку, серед яких майже дві третини мали симптомну форму ІХС, а близько третини вже перенесли інфаркт міокарда. При цьому для зазначеної популяції хворих не були притаманними ураження артерій нижніх кінцівок та наявність гострих цереброваскулярних подій у анамнезі, утім діагноз дисциркуляторної енцефалопатії мали більше половини хворих. Також цікавою знахідкою були добре контрольовані рівні АТ у обстежених хворих. Незважаючи на це, середній рівень індивідуального ризику за системою SCORE визначено як високий, а середній рівень додаткового ризику для хворих на АГ – як помірний. Недостатньо було враховано чинники ризику в медичній документації через технічні обмеження (визначення товщини комплексу «інтима-медіа» каротидних артерій або індексу АТ голілка/плечова артерія) та не дуже ретельне заповнення документації (наприклад, відсутність даних щодо сімейного анамнезу та шкідливих звичок, відсутність розрахованих показників SCORE та додаткового ризику хворого на АГ).

Наші дані дещо не збігаються із результатами іншого дослідження [12]. Його автори оцінювали чинники ризику серцево-судинних подій у хворих схожої популяції: 60 хворих на АГ військовослужбовців, які перебували на стаціонарному лікуванні в кардіологічному відділенні Центру реабілітації та санаторного лікування «Пуща-Водиця» у період з листопада 2010 р. по січень 2011 р. Ця популяція мала певні відмінності від нашої: хворі були молодші (середній вік  $61 \pm 1$  рік), середня величина показника індивідуального ризику за шкалою SCORE становила  $8,2 \pm 1,0$  од., середня величина додаткового ризику для хворих на АГ дорівнювала  $2,6 \pm 0,13$ , суттєво вищими були показники САТ та ДАТ. Тобто за обома показниками серцево-судинний ризик хворих був високим. У цій популяції тютюнопаління виявляли частіше (35% випадків), значно частіше виявляли обтяжений сімейний анамнез стосовно серцево-судинного захворювання (70% випадків), ураження центральної нервової системи атеросклеротичного генезу (інсульт/транзиторна ішемічна атака/дисциркуляторна енцефалопатія – 60% випадків). Саме тому отримані нами дані щодо деяких чинників ризику та ускладнень атеросклерозу слід розглядати з позицій неповного їх висвітлення у медичній документації, що становить додаткові можливості для оптимізації роботи сімейного лікаря.

Всупереч загальноприйнятій думці про те, що статини у хворих із дисліпідеміями в Україні призначають дуже рідко, хворим із дисліпідеміями у ГВМКЦ «ГВКГ», незалежно від лікувального

підрозділу, за відсутності протипоказань статини призначають у 100% випадків. Статином, що призначали найчастіше, є аторвастатин (78,9% випадків). Ловастатин застосовують у 8,9% випадків, симвастатин – у 7,8% випадків, значно рідше використовують інші статини. Середні дози статинів, які призначали, були переважно невисокими та становили для аторвастатину  $14,4 \pm 1$  мг на добу, для ловастатину 20 мг на добу, для симвастатину –  $11,3 \pm 1,3$  мг на добу.

Отже, відповідно до проведеного аналізу оптимальним препаратом гіполіпідемічної терапії у ВЛЗ є аторвастатин; ловастатин та симвастатин призначають переважно хворим, які розпочинали терапію з цих препаратів, добре їх переносили та не бажають змінювати звичний та доступний засіб. Використання дорожчих засобів (розувастатину та флувастатину) відкладала до ситуацій, коли виникала непереносимість або розвивались побічні дії на інші статини, що можна вважати економічно обґрунтованим.

Виявлено особливості супутнього лікування хворих, які отримують статини. Всі хворі із показами до статинотерапії отримують ацетилсаліцилову кислоту, при цьому майже чверть хворих додатково отримують клопідогрел та варфарин. Значно вищою є середня добова доза амлодіпіну, яка могла стати у 9 хворих, які отримували цей препарат, причиною певних змін лабораторних показників. Препарати не першого ряду в лікуванні симптомної ІХС (триметазідин, івабрадин, ізосорбіту мононітрат) загалом приймає майже чверть хворих.

У табл. 2 наведено показники лабораторного обстеження крові, які дозволяють зробити висновки про ефективність та безпеку проведеної статинотерапії.

Відповідно до отриманих даних, стан ліпідного обміну в осіб, які отримують статини у ВЛЗ, залишається за межами оптимального, а цільові значення загального ХС, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів – недосягнутими. Враховуючи, що середній показник серцево-судинного ризику у хворих перебував у межах високого та дуже високого показників, середня величина рівня ХС ЛПНЩ (менше ніж  $1,8$  ммоль/л).

Також дані лабораторного обстеження свідчать про незначні порушення функції печінки: середній рівень АСТ  $41 \pm 2,8$  Од/л, АЛТ –  $45,4 \pm 11,7$  Од/л. Виявлено граничні показники деяких маркерів міопатії: КФК-МВ  $28,1 \pm 4,3$  од/л при КФК  $160,4 \pm 23,9$  од/л.

Отже, призначені дози статинів не є достатніми для забезпечення контролю загального ХС, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів, утім подальше титрування дози обмежено даними про початкові зміни у рівнях маркерів ураження печінки (АСТ, АЛТ) та міопатії (КФК-МВ). Статинотерапію у групі дослідження проводять у цілому коректно, титрація дози препаратів

є задовільною і відповідає ситуації із наявним мінімальним негативним впливом статинів на печінку та мускулатуру.

Таблиця 2

**Показники ліпідного профілю, а також маркери гепато- та міопатії**

Показник	Значення
Рівень ЗХС, ммоль/л	5,9 ± 0,2
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,2 ± 0,4
Рівень ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 ± 0,1
Рівень тригліцеридів, ммоль/л	2,4 ± 1,2
Рівень загального білірубіну, мкмоль/л	14,7 ± 0,8
Рівень АСТ, Од/л	41 ± 2,8
Рівень АЛТ, Од/л	45,4 ± 11,7
Рівень креатиніну, мкмоль/л	97,1 ± 4,1
Рівень КФК, Од/л	160,4 ± 23,9
Рівень КФК-МВ, Од/л	28,1 ± 4,3

**Висновки**

1. При плануванні статинотерапії потрібно призначати статини переважно останніх поколінь, починаючи з аторвастатину, який є зазвичай доступним у військових лікувальних закладах. Це підвищить безпеку за умов кращої ефективності, ніж у разі використання ловастатину та симвастатину.

2. При проведенні статинотерапії треба ретельно контролювати маркери гепато- та міопатії, оскільки можливі ознаки несимптомної прихованої патології, які на тлі неконтрольованої терапії статинами можуть прогресувати до клінічної маніфестації.

3. Титрування статину слід проводити обережно і тільки після контролю рівнів АЛТ, АСТ та КФК. Ми також вважаємо за доцільне проводити контроль КФК-МВ задля виявлення прихованої кардіоміопатії та/або міопатії переважно гладенько-м'язової тканини.

4. При досягненні максимально переносимої дози статину та недостатній гіполіпідемічній ефективності такої терапії потрібно уточнити, чи було вжито заходів немедикаментозного лікування (дієта, зміна способу життя тощо) та заохочувати пацієнтів приділяти більше уваги цим заходам. Також слід розглядати альтернативні стратегії (комбінована гіполіпідемічна терапія з езетимібом, використання препаратів омега-3-поліненасичених жирних кислот у терапевтичних дозах) задля забезпечення принаймні 50% зниження показнику ХС ЛПНЩ.

5. Заповнення запропонованої нами «Карти врахування ефективності та безпечності призначення статину на амбулаторному етапі» дозволить

полегшити контроль статинотерапії – лікування, що, окрім беззаперечної переваги, має також певні побічні дії.

6. Лікарі-практики повинні враховувати особливості супутньої патології хворих, які отримують статини, зокрема те, що чверть їхніх пацієнтів отримують комплексну антитромботичну терапію, яка, окрім ацетилсаліцилової кислоти, містить клопідогрел або варфарин. Треба враховувати можливість щодо збільшення частоти використання інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту. Сімейні лікарі мають бути застережені від використання амлодипіну в дозах, що перевищують 10 мг на добу.

### Література

1. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1341–1381.

2. Сімейна медицина: у 5 т. / ред. В.Г. Передерій, Є.Х. Заремба. – Т. 1. Внутрішні хвороби. – К.: Здоров'я, 2005. – 768 с.

3. Карпов Ю.А. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов / Ю.А. Карпов, Е.В. Сорокин. – РМЖ. – 2001. – 9 (10). – С. 418–422.

4. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. – К., 2011. – 96 с.

5. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування: метод. рекомендації / О.І. Мітченко, М.І. Лутай. – К., 2007. – 56 с.

6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 553 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2002. – V. 360. – P. 7–22.

7. Амосова Е.Н. Актуальное интервью: реалии и перспективы внедрения статинов в украинскую кардиологию (плюс несколько советов практикующим врачам) / Е.Н. Амосова // *Медична газета «Здоров'я України», 2008.* – березень, № 4. – С. 18–19. <http://health-ua.com/articles/2434.html> [Переглянуто 06.09.2012]

8. Киричук В.Ф. К вопросу о психологических факторах риска возникновения болезней сердечно-сосудистой системы у военнослужащих молодого возраста / В.Ф. Киричук, А.И. Кодочигова, Ю.А. Тужилкин // *Военно-медицинский журнал* – 2003. – № 5. – С. 25–28.

9. Кравченко А.М. Епідеміологічні аспекти артеріальної гіпертонії у військовослужбовців / А.М. Кравченко // *Військова медицина України* – 2002. – № 3. – С. 35–39.

10. Романюк Ю.А. Основні тенденції показників інвалідності в Збройних силах України / Ю.А. Романюк, О. В. Набойченко, І.Г. Заковоротна // *Сучасні аспекти військової медицини: зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України.* – Вип. 14, 2009. – С. 87–93.

11. Наказ МОЗ України від 23.11.2011 № 816 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини»: стабільна стенокардія напруги // [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20111123\\_816.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20111123_816.html) [Переглянуто 17.02.2012]



12. Дегтяр Л.С. Поширеність та контроль факторів ризику серцево-судинних подій у військовослужбовців з артеріальною гіпертензією та оптимізація заходів із вторинної профілактики в амбулаторних умовах / Л.С. Дегтяр, Н.М. Сидорова // Тези Наукової конференції молодих вчених, 20–21 травня. – К., 2011. – С. 32–34.

**Особенности проведения терапии статинами  
у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы  
в военном лечебном учреждении**

**П.В. ФИЛИПИШЕН, Н.Н. СИДОРОВА, Л.П. АНТОНЕНКО**

**Резюме.** В статье освещены особенности липидограммы и проведения статинотерапии у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, которые находятся на амбулаторном и стационарном лечении в различных подразделениях Главного военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь» МО Украины. Представлены данные о наиболее часто назначаемых препаратах, их средних суточных дозах и значения маркеров эффективности и безопасности статинотерапии у таких пациентов. На основании полученных результатов предложена карта учета эффективности и безопасности статинотерапии в военном лечебном учреждении.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистые заболевания, статинотерапия, эффективность, безопасность, военное лечебное учреждение.

**Features of statinotherapy  
among patients with cardiovascular diseases in the military hospital**

**P. FILIPISHEN, N. SYDOROVA, L. ANTONENKO**

**Summary.** In the article features of the lipid profile and statinotherapy among patients with cardiovascular diseases, who are treated at different in- and out-patient clinics of Main military medical clinical center «Main military clinical hospital» by Ministry of Defense of Ukraine are demonstrated. Information about more common medicines, mean doses and efficacy and safety markers during statinotherapy in such patients are presented. On the basis of our findings obtained, there was offered a card for account of effectiveness and safety of statinotherapy in the military hospital.

**Key words:** cardiovascular diseases, statinotherapy, effectiveness, safety, military hospital.