



*В.А. Гриб,
Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ;
М.Ю. Дельва,
Вищий державний навчальний заклад України
«Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава;
Н.В. Романюк,
Ланчинська міська лікарня, смт. Ланчин*

Попередження інсульту: акценти на статинотерапію

Заданими Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) на першому місці серед причин смертності знаходяться серцево-судинні захворювання (ССЗ). Від цієї патології за рік у світі помирає близько 17 млн осіб, тобто 30% від загального числа смертей. З них 7,6 млн смертей обумовлені серцевою патологією, а 5,7 мільйона – інсультом (ВООЗ, 2008). Понад 80% випадків смерті від ССЗ відбувається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. У країнах, що розвиваються, цей показник у два рази більше смертей, ніж сумарно від ВІЛ, малярії та туберкульозу (Gaziano, 2007).

Основною стратегією щодо зниження захворюваності та смертності від інсульту є чітка організація його профілактики, заснована на виявленні та стратифікації факторів ризику.

Загальновизнаним є твердження, що профілактика будь-якого захворювання ефективніша за його лікування як в медичному, соціальному, так і в економічному плані. Відносно ж такої важкої за наслідками патології, як ішемічний інсульт, питома вага якого серед мозкових інсультів складає 80-85%, профілактичні заходи мають бути на першому місці (рис. 1).

Фактори ризику ССЗ

Впродовж життя людини кількість чинників виникнення ССЗ та їх ускладнень – інсульту, зокрема коронарних катастроф, постійно зростає. Деякі з причин неминуче супроводжують кожну особу: вік, стать, расова приналежність, мала маса тіла при народженні (< 2500 г), генетична схильність. Проте значно більше факторів зумовлені способом життя людини, а тому є модифікованими. До основних чинників розвитку ССЗ зараховують артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, надлишкову масу тіла/ожиріння, дисліпідемію, гіподинамію, серцеву недостатність, паління, надмірне вживання алкоголю, стрес, депресію (рис. 2).

За даними проведених досліджень, серед здорового населення виявлено 55% безсимптомних факторів ризику інсульту (GCNKSS, FHS, ARIC, NHLBI). Та рано чи пізно компенсаторні механізми організму виснажуються, що призводить до цереброваскулярних, кардіальних катастроф та різноманітних ускладнень.

У ході Оксфордського судинного дослідження (Oxford Vascular Study, 1981–2004) було встановлено, що при зниженні рівня холестерину, досягненні цільових цифр артеріального тиску, уникненні паління та вживанні ацетилсаліцилової кислоти ризик виникнення першої цереброваскулярної події (ЦВП) зменшується на 30%. Згідно з даними Багатонаціонального моніторингу тенденцій та факторів, що зумовлюють розвиток серцево-судинної патології (MONICA), в європейських країнах зниження смертності від ССЗ на 2/3 зумовлено корекцією загальновідомих факторів ризику і лише на 1/3 – вдосконаленням терапевтичних підходів (Bonita, 2004). За більш ніж 20-ти літній період спостереження було помічено зниження частоти інсульту на 40% завдяки впровадженню превентивної терапії і популяційному зменшенню впливу факторів ризику.

Актуальність профілактики ССЗ

Головним напрямом уникнення розвитку інсульту є первинна профілактика, що ґрунтується на результатах масштабних клінічних досліджень. Перш за все вона передбачає підвищення обізнаності населення щодо здорового способу життя й контроль факторів 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 факторів ризику та вміння переконати пацієнта їх модифікувати: помірна фізична активність,

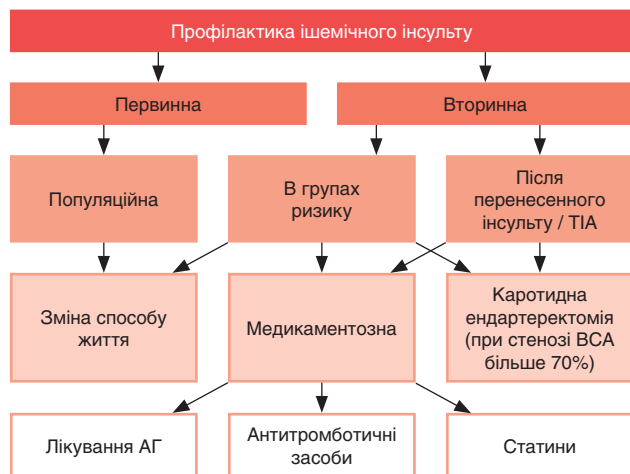


Рис. 1. Профілактика інсульту

контроль артеріального тиску, дисліпідемії із визначенням стану судин шії та голови, діагностика гіперглікемії та ін.

На сьогодні існують чіткі настанови з первинної профілактики інсульту, запропоновані Американською асоціацією серця (AHA) та Американською асоціацією інсульту (ASA), що базуються на даних серцево-судинної епідеміології й доказової медицини (Meschia, Bushnell, 2014).

В адаптованих клінічних настановах надаються рекомендації для практичного лікаря щодо корекції факторів ризику інсульту, які вже є відомими, детально розписаними та які можна модифікувати: артеріальна гіпертензія (АГ), паління, ЦД, дисліпідемія, захворювання серцево-судинної системи, фібриляція передсердь, безсимптомний стеноз сонних артерій, серповидно-клітинна анемія, гормональна терапія в постменопаузі, оральні контрацептиви, неправильне харчування, недостатня фізична активність, ожиріння. Також приділяється увага й тим факторам інсульту, які детально поки що не характеризуються: мігрень, метаболічний синдром, зловживання алкоголем, наркоманія, апное уві сні, гіпергомоцистеїнемія, гіперкоагуляція, запалення й інфекції.

Оцінка ризику виникнення первинного інсульту

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/АІА (<http://www.cvriskcalculator.com>), в який у режимі онлайн вводяться наступні дані пацієнта:

1. Вік.
2. Стать.
3. Расова приналежність.
4. Рівень загального холестерину.
5. Рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ).
6. Систолічний АТ.
7. Діастолічний АТ.
8. Застосування гіпотензивних препаратів.
9. Дані про ЦД.
10. Чи є курцем пацієнт.

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.

Отримані дані калькулятора попереджають клініцистів і пацієнтів про можливий ризик, а також рекомендують лікування, яке все ж таки має розглядатися в контексті загального профілю ризиків пацієнта (II A, B).

Для кращого розуміння роботи вказаного методу, нижче наводимо приклади застосування CV Risk Calculator.

Клінічний випадок 1

Чоловік білої раси віком 51 рік, у якого показник рівня загального холестерину становить 4,8 ммоль/л (4,8×38,7=186 мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ – 1,1 ммоль/л (1,1×38,7=43 мг/дл), рівень систолічного АТ – 130 мм рт.ст., а діастолічного АТ – 90 мм рт.ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, не хворіє ЦД, курить.

Коментарі до клінічного випадку. Таким чином, 10-річний ризик виникнення ЦВП для даного респондента становить 8,8%. Хворому не слід застосовувати аспірін. Враховуючи вік (більше 40 років), рекомендовано помірно- або високоінтенсивну статинотерапію, незважаючи на нормальний показник рівня загального ХС. Рівень артеріального тиску відповідає високим нормальним нормам, згідно з класифікацією гіпертонічної хвороби, що передбачає необхідність застосування м'яких гіпотензивних препаратів. Тому бажано розпочати із використання тiazидних діуретиків або іАПФ/БРА (блокатори рецепторів ангіотензину II), або антагоністів кальцію.

Варто зазначити, що пацієнтам віком 50-59 років із високим ризиком за CV Risk Calculator (> 10%) рекомендована АСК у дозі 81 мг/добу (I, B).

У наш час профілактика інсультів базується на абсолютно новій стратегії – відмові від цільових значень ліпідограми. У США принцип застосування статинів ґрунтується на виборі інтенсивності статинотерапії, яка визначається середнім очікуваним зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у порівнянні з початковим значенням.

Показники ХС ЛПНЩ, що визначають тактику статинотерапії у первинній профілактиці інсультів, мають такі значення: 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 з лікування холестеринемії для зниження атеросклеротичного кардіоваскулярного ризику в дорослих (Stone) виділено три режими статинотерапії (високо-, помірно- 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).

Помірноінтенсивна 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.

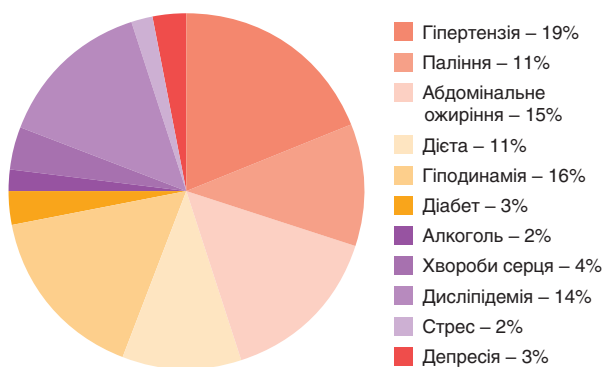


Рис. 2. Розподіл факторів ризику серцево-судинних захворювань

У разі, якщо неможливо визначити ХС ЛПНЩ, згідно з Європейськими рекомендаціями (2007) слід використовувати такі цільові рівні загального ХС: < 195 мг/дл (5 ммоль/л) – для загальної популяції; < 175 мг/дл (4,5 ммоль/л) – для пацієнтів із високим ризиком та < 155 мг/дл (4,0 ммоль/л) – для пацієнтів із дуже високим ризиком за шкалою оцінки ризику смерті від ССЗ (SCORE).

Клінічний випадок 2

Жінка білої раси віком 45 років, у якої показник рівня загального ХС становить 4,2 ммоль/л (4,8×38,7=163 мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ – 1,3 ммоль/л (1,3×38,7=50 мг/дл), систолічний АТ – 120 мм рт.ст., діастолічний АТ – 80 мм рт.ст.; не застосовує гіпотензивні препарати, має ЦД 1 типу, не курить.

Коментарі до клінічного випадку. Отже, 10-річний ризик виникнення інсульту для даного респондента дуже низький – 1,1%. Аспірин і гіпотензивні препарати не рекомендовані. Однак, враховуючи наявність ЦД, рекомендовано помірної інтенсивну статинотерапію.

Клінічний випадок 3

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

Коментарі до клінічного випадку. Результати комп'ютерного підрахунку: 10-річний ризик виникнення інсульту для цього респондента становить 6,2%. Аспірин та статини не рекомендовані (незважаючи на дисліпідемію), що пояснюється низьким рівнем ризику ЦВП (< 7,5%). Для попередження ЦВП пропонується застосування гіпотензивної терапії (тіазидні діуретики, іАПФ/БРА або антагоністи кальцію).

Оцінка ризиків розвитку первинних атеротромботичних інсультів

Американська колегія кардіологів запропонувала аналог вище представленого калькулятора – ASCVD Risk Estimator для оцінки ризику розвитку первинного атеротромботичного інсульту (II A, B) (Stone et al., 2013). Калькулятор наочно демонструє клініцисту і пацієнту в скільки разів можна зменшити ризик виникнення

інсульту, скорегувавши спосіб життя та дисліпідемію статинами (<http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/>). До уваги приймається:

1. Вік.
2. Стать.
3. Раса.
4. Показники загального холестерину.
5. ХС ЛПВЩ.
6. Рівень систолічного АТ.
7. Факт застосування гіпотензивних препаратів.
8. Наявність ЦД.
9. Чи хворий курить.

Продемонструємо застосування ASCVD Risk Estimator на прикладі.

Клінічний випадок 4

Хворий П. віком 56 років білої раси, у якого показник рівня загального ХС становить 6,9 ммоль/л (6,9×38,7=270 мг/дл), рівень ХС ЛПВЩ – 0,7 ммоль/л (0,7×38,7=27 мг/дл), систолічний АТ – 140 мм рт.ст., не застосовує гіпотензивні препарати, немає ЦД, не палить.

Коментарі до клінічного випадку. Калькуляція наступна: 10-річний ризик виникнення атеротромботичної події, зокрема інсульту, становить 16,2%, впродовж життя цей ризик – 50%. При корекції факторів ризику, які рекомендуються (представлено нижче), 10-річний ризик знижується до 3,9%, а впродовж життя – до 5%.

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

Якщо все ж таки пацієнт П. не може прийняти рішення з рекомендованої терапії, слід розглянути додаткові фактори для його переконання в лікуванні. Так, вагомим моментом може бути ХС ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), інші докази генетичної 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 індекс Агатстона або ≥ 75 процентиль за віком, статтю та етнічною приналежністю), гомілково-плечовий індекс < 0,9 або ж при підвищенні ризику атеротромботичної події впродовж життя, що прослідковується в динаміці (IIb, C).

Настанови із лікування дисліпідемії (Stone et al., 2013), залежно від отриманих результатів калькуляції 10-річного ASCVD ризику, рекомендують пацієнтам, у яких рівень ХС ЛПНЩ 1,8-4,8 ммоль/л, наступне:

- якщо 10-річний ASCVD ризик складає 0-4,9%, статини не призначаються, але якщо у хворого є ЦД, рекомендується помірної інтенсивна статинотерапія (I, A);
- якщо ризик складає 5,0%-7,4% – помірної інтенсивна статинотерапія (IIa, B);
- при ризикі ≥ 7,5% – високоінтенсивна статинотерапія (I, A).

Сучасні дані клінічних досліджень щодо статинотерапії

Після підрахунку ризику виникнення інсульту рекомендовано застосування 3-х опцій (залежно від результатів – гіпотензивні, статини, антитромботичні засоби): ходити пішки на роботу, зменшити порції їжі та вживати якісні продукти. Дотримання цих вимог у 30-40% випадків допомагає людині уникнути інсульту. Чому ж кількість інсультів зростає?

Окрім вищезазначених факторів, існують й інші аспекти, що впливають на зріст даної патології. Це й низька поінформованість населення, і неоднозначне ставлення лікарів до медикаментозного втручання, особливо щодо статинотерапії, що, перш за все, зумовлене неможливістю швидкої оцінки позитивного впливу препарату, а також існуючим міфом про гепатотоксичність статинів та інші побічні впливи.

У наш час 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 (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, розрахованого за шкалою SCORE.

Чимало досліджень проведено і щодо визначення безпеки статинотерапії. Їхні результати свідчать, що користь статинів у групах помірного і високого ризику виникнення ССЗ значно переважає над шкодою при їх застосуванні.

Відомо, що впродовж року близько 50% хворих припиняють прийом призначених статинів (Мищенко, 2016). За результатами одного з опитувань, проведеного у США, поміж тих, хто припинив лікування, більшість пацієнтів не були впевнені в користі цих лікарських засобів (81,7%) та не усвідомлювали їх значення для прогнозу (72,5%), а також не знали про необхідність їх тривалого застосування (97,7%) (McGinnis et al., 2007). Дані цього анкетування свідчать про потребу більш тісної та ефективної взаємодії між лікарем та 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 (Сохор, 2016) при ретроспективному аналізі профілактики інсульту у хворих, які поступили в неврологічний стаціонар з кардіоемболічним інсультом, виявили, що лише 44,8% отримували антиагреганти постійно, 28,8% – епізодично, 5,6% – приймали антикоагулянти, 32,8% постійно приймали гіпотензивні засоби, 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 препарати, 12,3% – епізодично. І тільки 14,8% застосовували статини.

Подібне дослідження було проведено на базі відділення судинної неврології Івано-Франківської обласної клінічної лікарні з вересня 2015 р. по червень 2016 р. Матеріали

ретроспективного аналізу 25 карт стаціонарних хворих з діагнозом атеротромботичний ішемічний інсульт дали можливість охарактеризувати якість первинної профілактики захворювання. Враховуючи дані пацієнтів, зокрема дуплексного дослідження судин шиї, ліпідограми, визначений тип інсульту за критеріями TOAST, було зазначено, що всі хворі мали б отримувати високоінтенсивну статинотерапію, що б дало можливість уникнути інсульту у 21% випадків, тобто у 5 хворих з 25 досліджених. Ефективність високоінтенсивної терапії у осіб з ризиком атеротромботичного інсульту було доведено в таких масштабних дослідженнях як ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT, PROSPER, HPS, GREACE, MIRACL, LIPID, CARE, WOSCOPS, 4S і низки дрібніших проектів, в яких загальна кількість учасників склала 90 000 пацієнтів. Крім того, зниження концентрації ХС ЛПНЩ на кожні 10% асоціюється зі зниженням ризику розвитку первинних інсультів на 15,6% (Amarengo et al., 2004). Виявилось, що до інсульту помірноінтенсивну (не високоінтенсивну) статинотерапію отримувало тільки 3 (12%) пацієнти, у яких був інфаркт міокарда в анамнезі.

Враховуючи отриману інформацію, далі ми розглянемо основні акценти та спробуємо змінити пріоритети щодо статинотерапії.

Холестерин вперше був виділений з жовчних каменів у 1784 р., і з того часу вчені намагалися зрозуміти як і чому нормальний продукт метаболізму печінки може викликати так багато проблем.

Перші повідомлення про гіполіпідемічну дію статинів з'явилися у 1976 р. Вченими було проведено дослідження з вивчення впливу одного з продуктів життєдіяльності цвілевих грибків *Penicillium citrinum* – ML-236B або мевастатину – на рівень зниження ХС ЛПНЩ. Подальші наукові пошуки стали підґрунтям для вивчення синтезу нових препаратів.

Випробування інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглютарил-коензим А (ГМГ КоА) редуктази, які називали статинами, почалося на початку 1990-х рр. В літературі були опубліковані огляди з лікування статинами, де підкреслювалися переваги її використання.

Скандинавське дослідження 4S із вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) (The Scandinavian Simvastatin) було першим масштабним дослідженням, яке радикально змінило ставлення клініцистів до терапії дисліпідемій. У ньому взяли участь 4444 особи із ІХС та гіперхолестеринемією. Пацієнти були рандомізовані в дві групи: плацебо та групу прийому симвастатину. Початкова доза препарату становила 20 мг/добу, під контролем показників ліпідного обміну у 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 вихідного рівня ХС, статі й віку хворих. Раніше таких переконливих доказів ефективності гіполіпідемічної терапії не вдалося досягти жодним з методів впливу на атеросклероз.

Великий інтерес представляють дані дослідження 4S щодо впливу симвастатину на хворих, у яких наявні ІХС та ЦД 2 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 (Pedersen et al., 2000). За 2 роки додаткового періоду спостереження після завершення основного дослідження виявилось, що 82,2% хворих, які почали прийом симвастатину під час 4S, в подальшому його продовжили, а понад 70% пацієнтів з групи плацебо після завершення основного дослідження почали приймати симвастатин. Разом з тим показник смертності в основній групі за період після завершення дослідження виявився достовірно нижчим, ніж у контрольній: 3,6% проти 4,9% відповідно ($p < 0,001$).

Пізніше було доведено, що статини ефективно впливають на зниження ризику серцево-судинних подій у людей без попередніх доказів ССЗ (СТТ Collaboration, 2010). Подальші дослідження продемонстрували 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 (СТТ Collaboration, 2012). Ці дані підтверджують ефективність статинів для первинної профілактики.

Фактичні результати про ефективність статинів сприяли використанню їх в глобальному масштабі, особливо в розвинених країнах світу (Canadian Cardiovascular Society, 2009). Наприклад, в європейських країнах призначення статинів збільшилося з 11,12 добових доз на 1000 осіб у 1997 р. до 41,80 на 1000 осіб в 2002 р., тобто приріст в середньому на 31% в рік (Walley, Folino-Gallo, 2004). У 1993 р. витрати на статини в Англії становили 20 млн £, у 1997 р. – 113 млн £ (Ебра, 1998), і зросли до більш, ніж 500 млн £ у 2006 р. (НН, 2006).

Найбільш поширені побічні явища статинотерапії

В науковій літературі є досить контроверсійні думки 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. Проте попри позитивні ефекти вказаних препаратів, варто звернути увагу й на основні побічні ефекти статинотерапії.

1. Передусім це вплив на функцію печінки. У статті Н. Vays et al. (2014) з оцінки безпеки функціонального стану печінки вказано 122 причини асимптомного підвищення трансаміназ (АСТ/АЛТ). Застосування статинів займає 69 місце, а серед основних причин зазначені кардіоміопатія, гіпо- та гіпертиреоз, прийом алкоголю, гемахроматоз та інші. Автори метааналізу прийшли до висновку, що не існує серйозних обґрунтувань для моніторингу АСТ/АЛТ після початку терапії статинами, але доцільно визначити АСТ/АЛТ перед їх призначенням. Статини є безпечними у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки та з аутоімунним гепатитом, навіть можуть використовуватися хворими

з пересадженою печінкою. Хоча є попередження щодо ризику лікарської взаємодії з препаратами для лікування вірусних та інших інфекцій (гепатит В, С), що потребує зміни дози або режиму антивірусної терапії.

Існує 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 не перевищили верхню межу норми в 3 рази. Якщо ж ферменти підвищилися більше, ніж в 3 рази, треба продовжити лікування, а повторний аналіз провести через 4-6 тижнів. Якщо ферменти підвищилися більше, ніж в 3 рази, то краще відмінити статини або ж знизити дозу з їх контролем через 4-6 тижнів (ESC/EAS Guidelines).

2. Рамбдоміоліз – остання стадія міопатії, що може бути серйозним ускладненням статинотерапії, якщо вчасно не виявити і не лікувати це захворювання на ранній стадії. Однак пацієнти з даною патологією трапляються дуже рідко (Beers et al., 2013). Більш поширеним ускладненням при суттєвому зниженні рівня ХС є міозит, наприклад, при подвоєнні звичайних доз статинів (Cheung et al., 2010).

3. Геморагічний інсульт реєструвався при застосуванні статинів з річним ризиком 0,5 випадків на 1000 пацієнтів, які отримували статини впродовж п'яти років. Проте відмічалися переваги від використання статинів щодо зниження ризику розвитку ішемічного інсульту (СТТ, 2012). За даними метааналізу рандомізованих досліджень, в групі статинотерапії не було виявлено збільшення частоти геморагічного інсульту (BP -1,08 [95%: 0,88-1,32]) (McKinney, 2012).

4. Одним із можливих побічних ефектів, асоційованих із прийомом статинів, вважали розвиток онкологічних захворювань. У 2013 р. F. Taylor et al. провели аналіз ризику розвитку раку при первинній профілактиці і виявили, що не було достовірної різниці між групами прийому статинів та плацебо. Ризик розвитку побічних ефектів також не відрізнявся.

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

6. Широко обговорюється питання еректильної дисфункції у хворих, які застосовують статини. Причому дискусія ведеться не в науковій літературі, а серед лікарів, які не признають ці препарати у зв'язку із побічними ефектами. За даними метааналізу 11 рандомізованих досліджень визначено, що міжнародний індекс еректильної функції (ІЕФ) збільшився на 3,4 пункти (95% ДІ 1,7-5,0; $p = 0,0001$) у групі хворих, які застосовували статини

у порівнянні з контрольною групою. Тобто статинотерапія навпаки чинить позитивний ефект. Вік учасників і ступінь зниження холестерину не впливали на ПЕФ.

Систематичний огляд п'яти досліджень із застосування статинів (n = 30817) не виявили жодних доказів того, що статини підвищують ризик смерті від нещасних випадків або суїциду (Muldoon et al., 2001), що заперечує вплив статинотерапії на психічний стан пацієнтів.

Також не було доведено факту, що лікування статинами пов'язане з підвищеним ризиком розвитку хвороби Паркінсона, ревматоїдного артриту, венозної тромбоемболії, деменції, остеопорозу або інфекції (Hippisley-Cox, 2010).

Докази безпечності, ефективності та плейотропних властивостей статинотерапії

Результати більшості досліджень ефективності й безпечності статинотерапії переконливо свідчать про те, що переваги від застосування статинів набагато більші, ніж будь-які можливі серйозні негативні наслідки, навіть при дуже низькій частоті подій ССЗ (СТТ Collaboration, 2012).

Відомі на сьогодні і плейотропні властивості статинів (Wang et al., 2008), які можна згрупувати таким чином:

- антиоксидантні властивості;
- антитромботична дія: знижують рівень інгібітора активатора плазміногену 1 типу (PAI-1), який, як відомо, негативно впливає на фібриноліз і перешкоджає розчиненню тромбів; крім того, статини пригнічують агрегацію тромбоцитів, знижуючи продукцію тромбоксану A2 і збільшуючи продукцію простагліну (Inhibition of thromboxane), а також зміцнюють структуру фібринового «покрива» атеросклеротичної бляшки;
- мають судинні протективні властивості: сприяють вазодилатації, підвищуючи рівень оксиду нітрогену; пригнічують взаємодію лейкоцитів з ендотелієм; прискорюють трансмембранний транспорт оксиду нітрогену (Statins suppress);
- покращують ангиогенез: 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 2-х з яких застосували аторвастатин, у ще у 2-х – 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 (Statins for multiple sclerosis). На жаль, статини, призначені особам похилого віку, схильних до ризику судинних захворювань, все ж не перешкоджають зниженню когнітивних функцій та виникненню в них деменції (Statins for the prevention of dementia).

На відміну від переконання, що зниження холестерину статинами зменшує прояви атеросклерозу, низка авторів

із Каліфорнійського університету (Сан-Дієго) (Statins stimulate atherosclerosis) вважають, що статини, пригнічуючи синтез вітаміну K2, що є кофактором для активації матриці Gla-білка, який, своєю чергою, захищає артерії від кальцифікації, можуть бути етіологічними чинниками кальцифікації коронарних артерій. Також ці засоби можуть функціонувати як мітохондріальні токсини через виснаження коензим Q10 і гему та таким чином зменшувати енергетичний потенціал клітини. Статини пригнічують біосинтез селенвісних білків, один з яких є глутатіонпероксидаза – відомий антиоксидант. Порушення біосинтезу селенопротеїнів може бути фактором застійної серцевої недостатності. Отже, епідемія серцевої недостатності і атеросклерозу, які «отрують» сучасний світ, може посилитися за рахунок використання статинів. Автори вважають, що в наш час рекомендації з лікування статинами мусять бути критично перевірені ще раз (Effects of Statins on Energy).

Щодо аналізу економічної ефективності застосування медикаментозних превентивних заходів, то культурі харчування, фізичній активності, відмові від паління потрібно надавати перше місце, заважаючи на результати останніх даних великого проспективного когортного дослідження (Kokkinos et al., 2012). 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 необхідно враховувати для поліпшення прихильності до лікування.

Висновки

Незважаючи на наявність переконливих доказів того, що профілактичні заходи, спрямовані на корекцію факторів ризику розвитку ССЗ, сприяють зміцненню здоров'я, зниженню смертності й інвалідності, в Україні, на жаль, не існує загальнодержавної політики щодо них. Проведене нами дослідження тільки підтвердило цей невтішний факт. Проте дана ситуація має вирішення. Профілактика інсульту вимагає значно більше організаційних зусиль, ніж фінансових витрат. Тому просвітницька робота, мотивація населення до здорового способу життя, контроль і адекватна корекція факторів ризику ССЗ, в зокрема й медикаментозна, дадуть змогу суттєво знизити рівень виникнення інсульту в подальшому.

Наведені дані багатьох досліджень свідчать, що застосування статинів для первинної профілактики ССЗ є необхідним компонентом та доведеним фактом.

Нині дуже важливим є питання про тривалість лікування статинами, оскільки досить часто при повторному огляді після виписки зі стаціонару з'ясовується, що пацієнт приймав препарат курсом в 2-3 місяці. Лікарі повинні знати, що не існує поняття про курсове призначення вказаних ліків. Використовуючи результати досліджень, відомості про успіхи лікування в інших країнах, необхідно пояснювати пацієнтам, що мета тривалого або навіть пожиттєвого лікування є попередження інфарктів, інсультів та інших серйозних ускладнень атеросклерозу.

Список літератури знаходиться в редакції.