

**За матеріалами VIII науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти клінічної неврології»
(28 лютого – 2 березня 2019 року, м. Яремче)**

Відповідно до даних J. Beltowski (2009), у 3% пацієнтів на першому році відмічають підвищення рівня аланінамінотрансфери/аспартатамінотрансфери. За результатами системного огляду, більшість випадків гепатотоксичності є поодинокими з серіями по ≥ 4 (Russo M.W., 2009). У популяційному дослідженні гострої печінкової недостатності у США, яке тривало впродовж 10 років, встановлено 131 випадок гепатотоксичності, з яких шість асоціювалися зі статинами. У популяційному дослідженні, проведеному в Ісландії протягом двох років, спостерігалось три випадки гепатотоксичності (Björsson E.S., 2013). Інший 12-річний реєстр у Швеції виявив 73 пацієнтів з ураженням печінки при прийомі статини, 34% з яких були біліарними та 4% – фатальними (Björnsson E.S., 2012).

Результуючи вищевикладене, Геннадій Сергійович звернув увагу аудиторії на той факт, що **викликана статинами гепатотоксичність є нечастим ускладненням**, різним за механізмом (холестатичний та цитотоксичний); 18% випадків хронічного/персистуючого характеру, більшість з яких мають автоімунний компонент. Таким чином, загальна картина безпеки статинів цілком прийнятна. Для цієї групи препаратів існує порогова добова доза, тривале перевищення якої впливає на збільшення ризику розвитку побічних ефектів, нівелюючи при цьому користь лікарського засобу. Статини належать до стратегічної групи препаратів із доведеною ефективністю у зниженні ризику серцево-судинної смерті та частоти розвитку тяжких атеротромботичних ускладнень.



Дисліпідемія — це вроджена чи набута патологія обміну жирів, яка супроводжується порушенням синтезу, транспорту та їхнього виведення із крові. Самостійно або у взаємодії з іншими факторами ризику вони можуть спричиняти маніфестацію атеросклеротичного процесу, субстратом якого є атеросклеротична бляшка, що звукує провісін артерій, нерідко з наступним тромбуванням її, як наслідок, розвитком серцево-судинних катастроф.

Необхідність застосування статинів у пацієнтів, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, до недавнього часу залишалася неоднозначною. З одного боку, ці препарати неодноразово демонстрували високу ефективність у попередженні серцево-судинних подій і зниженні смертності кардіологічних хворих. З іншого – превентивний ефект ліпідознижувальної терапії безпосередньо для прогнозу інсультів не був доведений. У проспективних дослідженнях, опублікованих у виданні *Lancet* (1995), та метааналізі S. Lewington et al. (2007) не було показано кореляції між рівнем загального холестерину та ризиком фатального інсульту, також не встановлено чіткої залежності між рівнем холестерину та фатальним інфарктом міокарда. Прямий зв'язок між концентрацією холестерину та ризиком розвитку ішемічного інсульту (особливо атеротромботичного) і зворотний зв'язок відносно геморагічного було визначено у дослідженнях H. Iso (1989), E. Lindstrom (1994), T. Imamura (2009).

Геннадій Сергійович підкреслив, що сьогодні первинна і вторинна профілактика мозкових інсультів справедливо вважається одним із пріоритетних завдань сучасної медицини.

Дані численних випробувань свідчать, що існує тісний взаємозв'язок концентрації холестерину, артеріального тиску та ризику виникнення інсульту. **Необхідність застосування статинів із метою профілактики інсультів було підтверджено у численних випробуваннях.** Метааналіз P. Amarenco (2009) на основі результатів 23 досліджень за участю 165792 пацієнтів показав, що кількість випадків інсульту на тлі статинотерапії зменшилася на 18% (95% довірчий інтервал [ДІ] 13-23%, $p < 0,0001$). Число випадків фатальних інсультів зменшилося на 13% (від -3 до 27, $p = 0,10$), але не досягло статистичної достовірності. Зниження рівня холестерину на 1 ммоль/л (39 мг/дл) впливало на скорочення ризику виникнення інсульту на 21,1% (6,3-33,5, $p = 0,009$).

Згідно з даними G. Tsigoulis (2016), використання статинів незалежно асоціюється з раннім неврологічним відновленням, кращим функціональним виходом, зниженням ризику повторного 30-денного інсульту та летальності при інсультах у басейні великих артерій.

Статини є потужними протизапальними препаратами. Доведено їхню здатність знижувати

адгезію лейкоцитів з ендотелієм, зменшуючи експресію спеціальних ендотеліальних і лейкоцитарних адгезивних молекул та швидкість міграції запальних клітин у зону запалення. Крім того, вплив статинів на систему гемостазу сприяє активації факторів, що перешкоджають тромбоутворенню або беруть участь у розчинненні фібринового тромбу. Статини знижують активність тромбоцитів, рівень експресії інгібітора активатора плазміногену 1-го типу. Враховуючи те, що клінічно цей ефект проявляється зниженням частоти венозних тромбозів у хворих, що постійно одержують статини, можна припустити, що зменшення ризику інсульту на тлі терапії цими препаратами хоча б частково відбувається за рахунок запобігання тромбоемболічним порушенням мозкового кровообігу. З іншого боку, необхідно підкреслити, що ця антитромботична дія не призводить до зростання частоти геморагічних інсультів. Серед можливих механізмів профілактичного впливу статинів на частоту інсультів розглядаються деякі плейотропні ефекти препаратів. **Наявні дані свідчать про те, що статини можуть чинити пряму нейропротекторну дію.**

Оксидативний стрес, головним наслідком якого є генерація агресивних супероксид-радикалів, відіграє провідну роль у розвитку пошкодження мозкової тканини при інсульті. Ще одним важливим нейропротекторним механізмом дії статинів може бути їхня антиоксидантна дія. Крім зниження рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), як одного з основних субстратів окислення, статини модулюють активність багатьох ферментних систем, що беруть участь у формуванні оксидативного стресу, істотно знижуючи його виразність. Більш того, статини мають здатність безпосередньо взаємодіяти з вільними радикалами, інактивуючи їх.

В останніх рекомендаціях Європейської інсультної організації (ESO) увагу акцентовано на важливості регулярного контролю концентрації холестерину. Адже високий його рівень (ЛПНЩ >3,9 ммоль/л [150 мг/дл]) слід лікувати шляхом модифікації стилю життя (клас IV, рівень доказовості C) та використання статинів (клас I, рівень доказовості A). Статини рекомендовані для вторинної профілактики некардіоемболічного інсульту (клас I, рівень доказовості A).

Дослідження ASCOT-LLA, проведене P.S. Sever et al. (2003), було присвячене частоті виникнення нефатального інфаркту міокарда та фатальної ішемічної хвороби серця на тлі терапії аторвастатином. Автори дійшли висновку, що аторвастатин знижував частоту розвитку перших серйозних кардіоваскулярних подій. Препарат ефективний із 30-го дня прийому (1/6 подій; $p=0,058$).

Інше важливе, на погляд доповідача, дослідження PROVE IT, проведене С.Р. Cannon et al. (2004), в якому вивчали ранні та тривалі переваги атростатину в дозі 80 мг, призначеного в межах 24-96 годин після епізоду гострого коронарного синдрому відносно смертності від серйозного серцево-судинного захворювання. За отриманими результатами, загальний ризик виникнення раптової смерті, нефатального гострого інфаркту знижувався на 16%, що доводить антиішемічну дію статинів.

Антиоксидантний ефект статинів насамперед пов'язують із редукцією синтезу вільних кисневих радикалів. Це приводить до зниження утворення окислених ЛПНЩ, а отже, уповільнює акумуляцію холестерину в макрофагах, гальмує утворення пінистих клітин, знижує їхню цитотоксичність, зменшує рівень активності запальних процесів, що також гальмує атерогенез.

На ранніх етапах лікування статинами проявляється їхня антитромбогенна активність: активація фібринолізу, пригнічення прокоагуляційної активності крові. Було показано позитивний вплив статинів на показники гемостазу і вазорегуляторну здатність судинної стінки у хворих на нестабільну стенокардію. На тлі терапії аторвастатином

спостерігали достовірне зниження агрегації тромбоцитів вже через 2 тижні його застосування.

У дослідженні В. Wolozin (2000) отримані дані про те, що **ризик виникнення хвороби Альцгеймера був на 60% меншим при прийомі статинів, ніж у загальній популяції. Вірогідність розвитку деменції на 70% нижча у пацієнтів, які використовували статини**, порівняно з тими, хто мав нормальний рівень ліпідів або не застосовував ліпідознижувальної терапії. На противагу, у двох інших контрольованих плацебо випробуваннях не спостерігалося достовірної залежності між прийомом статинів та виникненням деменції (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002; Shepherd J., 2002).

Важливим моментом є потенційний ризик виникнення пов'язаних зі статинотерапією ускладнень, що стають реальними за наявності супутніх захворювань, одночасного проведення іншого активного медикаментозного лікування, гострих змін стану, наприклад хірургічних втручань, травм.

Лівостор – перевірений часом
аторвастатин виробництва АТ «Київський
вітамінний завод».

Підготувала **Тетяна Антонюк**

[illegible]

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. 2016 ESC Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058.
2. Митроенко О.П., Попова С.Ю. Отравление минопридилом: опыт работы сестринского персонала в кардиологическом отделении. Российский медицинский журнал. 2017; 16(5): 503–505. <https://doi.org/10.17801/2404-1545.2017.05.05> аю 17.01.2017