

Сприятливі наслідки профілактичної статинотерапії у пацієнтів із фібриляцією передсердь після кардіоемболічного інсульту

Захворюваність на ішемічний інсульт, який є провідною причиною смерті та інвалідності серед дорослого населення, зростає з віком. Фібриляція передсердь (ФП) може виникати у 20-25% пацієнтів, що перенесли інсульт, а її частота в осіб після 80 років становить до 36% (Sienkiewicz-Jarosz et al., 2011; Kotłęga et al., 2012; Gołąb-Janowska et al., 2014). Статини – це група препаратів, які широко застосовують у хворих після інсульту. Сприятливий вплив препаратів зумовлений їхніми гіполіпемічними та плейотропними властивостями. D. Kotłęga et al. провели дослідження, метою якого було встановити потенційну користь застосування статинів у пацієнтів із ФП, які перенесли ішемічний інсульт. До вашої уваги представлено огляд отриманих результатів, опублікованих у журналі Archives of Medical Science (2019; 15 (2): 385-392).

За доступними даними, наявність ФП підвищує частоту розвитку інсульту в п'ять разів; цей показник більший, ніж у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю. Для осіб з емболічними інсультами характерний вищий ризик смерті, втрати працездатності та внутрішньомозкового крововилив при тромболітичній терапії (Saposnik et al., 2013).

Терапія статинами сприяє зниженню частоти розвитку інсульту (відносний ризик 0,80; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,74-0,87; $p < 0,00001$) (Wang, Zhang, 2014). Відповідно до рекомендацій Національної освітньої програми з виявлення, оцінки та лікування високого рівня холестерину в дорослих у США, у первинній профілактиці інсульту доза статинів для осіб без будь-яких факторів ризику має становити $< 4,1$ ммоль/л (NCEP, 2001). У настановах Американської асоціації кардіологів та Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2014) йдеться про доцільність застосування інтенсивної терапії статинами у пацієнтів з інсультом унаслідок атеросклеротичного ураження судин мозку, навіть якщо рівень холестерину (ХС) ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) становить $< 2,59$ ммоль/л, та з/без будь-яких інших серцево-судинних факторів ризику (Kernan et al., 2014). Відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019), **рекомендований початковий та цільовий рівень ХС ЛПНЩ на даний час знижений до 1,4 ммоль/л у хворих із дуже високим ризиком**. Пацієнти з кардіоемболічним інсультом не є кандидатами для призначення такого лікування. Наявні дані свідчать про те, що на початку терапії статинами при визначенні цільових значень ХС ЛПНЩ слід також брати до уваги такі чинники, як ФП, товщина комплексу інтима-медіа, стрес, хронічне захворювання нирок тощо (Zanchetti et al., 2014; Banach et al., 2009; Cheng et al., 2016).

Автори зазначають: із часом все очевиднішим стає те, що чим нижчий рівень ХС ЛПНЩ, тим більшими є переваги для пацієнтів, які перенесли інсульт. Незважаючи на сприятливі ефекти інтенсивної терапії статинами для профілактики інсульту, доведені у випробуванні SPARCL, такий підхід до лікування не слід узагальнювати, поширюючи на хворих із неатеросклеротичним ураженням, адже особи з кардіоемболічним інсультом були виключені з дослідження (Collins et al., 2004; Amarengo et al., 2006). Автори також припустили, що не слід розпочинати застосування статинів у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, якщо немає інших серцево-судинних показань (Furie, 2012).

Frustaci et al. (1997) провели перші спостереження, що пов'язували гістологію та наявність запалення при ФП. Було встановлено, що маркери запалення, серед яких С-реактивний білок, корелюють із ФП та прогнозують майбутній розвиток аритмій. Проте достеменно не відомо, чи розвиток ФП активує прямі запальні ефекти, а чи виникле раніше системне запалення сприяє подальшій персистенції ФП [19]. До того ж наявні дані досліджень, в яких оцінювали ефективність терапії статинами у хворих на ФП. Потенційно сприятливі ефекти препаратів щодо смертності та рецидиву ФП не спостерігалися у пацієнтів із пароксизмальною ФП (Watanabe et al., 2011). Після 5-річного

спостереження хворі з неатеросклеротичними змінами, яким при виписці призначали статини, мали нижчий ризик смерті та майбутніх серцево-судинних подій (Ntaios et al., 2014). Також був доведений позитивний вплив цих лікарських засобів у первинній профілактиці інсульту. Так, масштабний метааналіз даних щодо застосування статинів показав, що поліпшення результатів мало місце через 30 та 90 днів, але оцінку підгрупи осіб із ФП не проводили (Ní Chroíinín et al., 2013). Крім того, наявні обмежені докази ефективності статинотерапії для профілактики інсульту в пацієнтів, що перенесли емболічний інсульт (Snarska et al., 2017).

Мета дослідження D. Kotłęga et al. (2019) полягала в аналізуванні впливу застосування статинів з метою профілактики інсультів на клінічні наслідки та госпітальну смертність у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом.

Матеріали й методи дослідження

Характеристики пацієнтів

У дослідженні було ретроспективно проаналізовано медичні дані пацієнтів з ішемічним інсультом ($n=2000$), обстежених на підставі анамнезу ФП. Додатковий критерій включення/виключення: наявність/відсутність інформації щодо використання статинів перед інсультом. Усі пацієнти були представниками європеїдної раси. Із 565 хворих, що перенесли кардіоемболічний інсульт, 334 приєднали до спостереження після виключення інших відомих причин розвитку інсульту та кардіоемболії.

Учасників розподілили на дві групи: до першої увійшов 181 пацієнт, який лікувався статинами безпосередньо перед епізодом інсульту, до другої – 153 особи, які не отримували такої терапії. Розмір вибірки був достатнім для проведення аналізу з очікуваною частотою розвитку ФП 25%, рівнем достовірності 95% і ДІ 5%. Смерть як кінцеву точку використовували в основній групі лікування, яка передбачала наявність даних щонайменше 536 пацієнтів.

Аналіз проводили на основі інформації, наявної в анамнезі пацієнтів, результатів додаткових тестувань та інших медичних записів. Історії хвороби отримували з медичної документації та самозвітів хворих. Учасники пройшли стандартний фізикальний огляд, лабораторні й додаткові обстеження. Пацієнти отримували лікування згідно з тими ж рекомендаціями, що й у звичайній клінічній практиці. Смертність і неврологічний дефіцит на госпітальному етапі та після виписки були проаналізовані за допомогою шкали інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (NIHSS). Поняття «інсульт» використовували відповідно до термінології BOO3 (Adams et al., 2007). ФП визначали як будь-який тип ФП, виявлений під час госпіталізації або підтверджений попередніми медичними записами. Були застосовані три типи статинів: аторвастатин, симвастатин та розувастатин.

Статистичний аналіз

Мета випробування полягала у дослідженні гіпотези про те, що використання статинів для профілактики інсульту позитивно впливає на клінічні наслідки та смертність пацієнтів із кардіоемболічним інсультом у стаціонарі. Для оцінки рівності дисперсій змінних, як-от вік, вміст

загального ХС, ХС ЛПНЩ, ХС ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ), бал за NIHSS, перед їхнім порівнянням використовували тест Брауна – Форсайта. Дані обох груп порівнювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні та точного критерію Фішера. Моделі логістичної регресії, що включали вік, стать пацієнта, артеріальну гіпертензію, ІХС, цукровий діабет, куріння, попередні інфаркти міокарда, інсульт або транзиторну ішемічну атаку, використання антикоагулянтів у минулому, вихідний ліпідний профіль та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) як незалежні змінні, були взяті для визначення незалежних предикторів відсутності поліпшення, прогресування погіршення чи смерті. Значення $p < 0,05$ вказувало на статистичну значимість результатів. Статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 12.

Результати дослідження

Значно нижчий рівень ХС ЛПНЩ, загального ХС і ТГ у плазмі крові спостерігався у групі терапії статинами. Різниця у концентрації ХС ЛПВЩ між групами виявилася незначущою. Відмінностей щодо інших серцево-судинних факторів ризику в групах не було. Статинотерапію продовжували у всіх пацієнтів, що отримували ці препарати раніше, а також розпочали у 60,3% пацієнтів із групи порівняння, які потребували її згідно з їхніми ліпідними профілями. У 93,6% хворих групи терапії статинами і 93,9% пацієнтів, що не отримували такої профілактики, показники за шкалою для прогнозування ризику ішемічного інсульту та системної тромбоемболії при фібриляції передсердь (CHA₂DS₂-VASc) становили принаймні 2 бали (різниця незначуща).

Суттєво нижчий неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS при госпіталізації та виписці з лікарні мав місце у пацієнтів, що приймали статини профілактично, ніж у групі порівняння (таблиця). Учасники, що не отримували профілактику статинами, мали вищі бали за NIHSS на початку та при виписці (10 проти 11,9, $p < 0,05$; 7,6 проти 9,5, $p < 0,05$ відповідно). Поліпшення показника за NIHSS було суттєвішим у групі профілактичного лікування статинами (73,5% проти 59,5%, $p < 0,01$). **Ступінь відновлення хворих після інсульту на госпітальному етапі, з урахуванням зіставної оцінки за NIHSS на початку та при виписці, виявився значно вищим у пацієнтів із ФП, які отримували статини до розвитку інсульту (риснок). Госпітальна летальність становила 9,9 та 18,3% у групах профілактичної терапії статинами і порівняння.**

Був також проведений багатофакторний логістичний регресійний аналіз для визначення незалежних предикторів відсутності поліпшення, погіршення неврологічних показників або смерті. Так, жіноча стать та ІХС виявилися предикторами відсутності змін або погіршення неврологічного стану за NIHSS під час госпіталізації у групі профілактики статинами, тоді як вік та попередній інсульт – серед пацієнтів, що не отримували такого лікування. Предикторами смерті під час госпіталізації були вік, ІХС, цукровий діабет у хворих групи профілактичної статинотерапії та вік – у групі порівняння.

Обговорення

Автори зауважують, що в контексті дослідження ефективності статинотерапії основну увагу загалом приділяли вивченню патогенезу атеросклерозу. Однак наявні дані, що дозволяють припустити потенційно важливу роль цих препаратів у хворих на кардіоемболічний інсульт. Їхній сприятливий вплив може бути зумовлений плейотропними властивостями, які відображають взаємодію клітин імунної системи та молекул запалення. **Плейотропний ефект статинів, імовірно, був причиною значного поліпшення неврологічного стану серед пацієнтів, які приймали ці препарати** (Heart Protection Study Collaborative Group, 2002). Такий вплив на функціональні результати виявився особливо

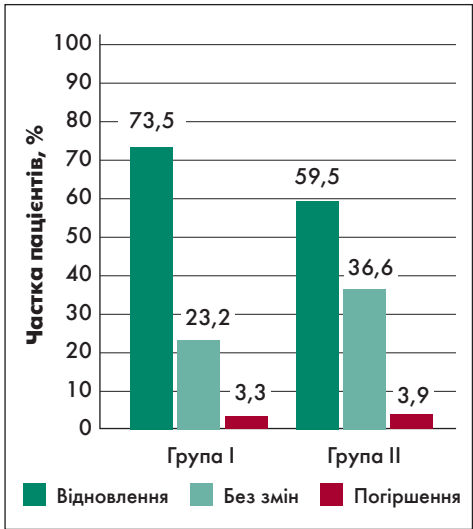


Рисунок. Ступінь відновлення на госпітальному етапі у пацієнтів із ФП, які застосовували статини до епізоду інсульту (група I), порівняно з тими, що не отримували профілактичної статинотерапії (група II)

Примітки: група I vs група II – відновлення: $p=0,0067$; без змін: $p=0,0074$; погіршення: $p=0,7666$. Адаптовано за D. Kotłęga et al., 2019.

помітним у хворих після інсульту з низьким вихідним рівнем ХС ЛПНЩ, які пізніше стали отримувати статини, порівняно із групою осіб, що не застосовували цих ліків (Stead et al., 2009).

У процесі дослідження D. Kotłęga et al. (2019) відзначали нижчу частоту госпітальної смертності серед хворих групи профілактичної статинотерапії, ніж у групі порівняння (різниця виявилася статистично значущою). Також до цих результатів можна додати дані, отримані після проведення аналізу даних пацієнтів з інсультом, за якими спостерігали протягом 22,2 місяця (Choi et al., 2014). Частка летальних наслідків була меншою у пацієнтів, що приймали статини, ніж у тих, хто не отримував такого лікування (Ntaios et al., 2014). Крім того, D. Kotłęga et al. (2019) виявили, що профілактичне застосування статинів пацієнтами, у яких згодом розвинувся інсульт, корелювало з нижчою частотою недостатності кровообігу як причини смерті, що може бути пов'язане з кардіопротекторним ефектом статинів. Варто зауважити, що дія статинів не залежала від застосування оральних антикоагулянтів, адже відмінностей між групами щодо частоти досягнутого терапевтичного МНВ не виявлено. Лікування антикоагулянтами до госпіталізації хворих у групі профілактичної статинотерапії використовували дещо частіше, але без суттєвої різниці.

Обмеженням представленого дослідження автори вважають відсутність аналізу впливу на результати тривалості приймання статинів, дозувань та типів використовуваних препаратів. Різниця у фармакокінетиці статинів та дозах могла вплинути на результати. Розмір груп також був імовірно причиною недостатньо достовірних даних аналізу смертності. Розмір вибірки, можливо, зумовив появу деяких факторів, що впливали на отримані показники.

Висновки

З-поміж численних факторів, які можуть чинити вплив на виживання пацієнтів після перенесеного інсульту та його наслідки, виділяють і терапію статинами. D. Kotłęga et al. (2019) довели, що використання статинів із метою профілактики інсульту знижує ризик неврологічного дефіциту та смерті у гострій фазі інсульту. Незважаючи на частіше використання статинів у осіб з атеротромботичним інсультом, **продемонстровано їхній позитивний ефект у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом**. Показано, що ця група препаратів чинить різноспрямовану фармакологічну дію, зокрема, щодо утворення активних форм кисню, запобігання тромбоутворенню та поліпшення пластичності мозку (Kotłęga et al., 2015). Автори вважають, що всі пацієнти з фібриляцією передсердь потребують детального аналізу серцево-судинних показників для визначення необхідності в терапії статинами з метою первинної та вторинної профілактики інсульту.

Підготувала **Олена Коробка**

Таблиця. Показники за шкалою NIHSS на початку спостереження та на момент виписки у пацієнтів досліджуваних груп			
NIHSS	Група профілактичної терапії статинами (n=181)	Група порівняння (n=153)	Значення p
На початку (мін.-макс.; середнє±СВ)	3-38; 10,0±8,58	4-33; 11,9±8,40	0,024*
У день виписки з лікарні (мін.-макс.; середнє±СВ)	0-38; 7,6±8,59	0-33; 9,5±8,92	0,035*
Примітки: * Двобічковий t-критерій; СВ – стандартне відхилення. Адаптовано за D. Kotłęga et al., 2019.			

1,2



Основа інструкції лікарського засобу ЛВІОСТОР:
Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить атростатину кальцію тригідрату, що еквівалентно атростатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг; поверхню, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що заховорюванням. Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, а це декількома факторами ризику Лівістор показаний для: зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення інсульту; зменшення ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, албумінурія, нефропатія, атеросклероз гіпертензії, лікарський засіб Лівістор виникнення нелетального інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту; зменшення ризику ризику загального холестерину, холестерину ЛПНП, аполіпопротеїнів В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПНП у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типу ІІа та ІІb за класифікацією Фредріксона). — Як доповнення до діє для лікування пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів у сироватці крові (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона). — Для лікування пацієнтів з первинною дисліпідемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним. — Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНП у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНП), або якщо такі методи лікування недоступні. — Як доповнення до діє для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНП і аполіпопротеїнів В у чоловіків, а також дівчат після початку менструації віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі: а) холестерин ЛПНП залишається ³ 190 мг/дл (або б) холестерин ЛПНП ³ 160 мг/дл; у сімейною анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання (або два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячої віку). **Протипоказання.** Активне захворювання печінки, може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансамінів незвідомої етіології. Перенутримість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип ІІа та ІІb за класифікацією Фредріксона). **Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівістор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу.** Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНП (більш ніж на 45%), терапія може бути розпочата із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу Лівістор знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна примати разовою дозою у будь-якій годині та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримуюча дози лікарського засобу Лівістор слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Після початку лікування та/або після титрування дози лікарського засобу Лівістор слід проаналізувати рівні ліпідів протягом періоду від 2 до 4 тижнів та відповідно чинити коригувальні дії. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячої віку (віком 10–17 років). Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лівістор становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (доза лікарського засобу, що перевищує 20 мг, у цієї групи пацієнтів не досліджувалися). Дози лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригувальні дії слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Доза лікарського засобу Лівістор для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. Лівістор слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНП), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні. Одночасна гіполіпідемічна терапія. Лівістор можна використовувати з сесквантними жовчаними кислот. Комбінація інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фіbrate слід загалом використовувати з обережністю (див. розділ «Специфічності застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші відомі взаємодії»). Дозування для пацієнтів з порушеннями функцій нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНП при застосуванні лікарського засобу Лівістор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів з порушеннями функцій нирок не потрібні. **Побічні реакції.** 3 року нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, алгедонія, паросмія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія. 3 року шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит, блювота; шлунково-кишковий дискомфорт, відражка, метеоризм; біль у животі. 3 року скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міогіт, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у ший, набрякання суглобів, тенісний тенісний (ноді ускладнена розривом сухожилья); артралгія. 3 року метаболізму та харчування: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперліпемія. 3 року печінки та жовтого міура: печінкова недостатність; гепатит, холестаз. 3 року шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алергія; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Органу гортані клітки та середостіння: біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиційного захворювання легень (особливо в ході довготривалого лікування). 3 року системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. 3 року імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія. 3 року органів зору: затуманення зору, порушення зору. 3 року органів слуху та рівноваги: шум у вухах. 3 року сечостовової системи: лейкоцитурія. 3 року репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія. Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферична набригання, нудота, втомлюваність, прієсія, втоми. Зміни результати лабораторних аналізів: підвищення результату функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансамінів у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізів на вміст лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази в сечі; підвищення активності креатинфосфокінази в крові. 3 окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованого некротичного міопатії, пов'язані із застосуванням статинів (див. розділ «Специфічності застосування»). Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у бістері; по 3 або 7 бістерів у паці. Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у бістері; по 3 або 7 бістерів у паці. Таблетки по 40 мг: 10 таблеток у бістері; по 3 бістерів у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Основа інструкції лікарського засобу ЛВІОСТОР:
Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить атростатину кальцію тригідрату, що еквівалентно атростатину 10 мг або 20 мг, або 40 мг; поверхню, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що заховорюванням. Для дорослих пацієнтів без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, а з декількома факторами ризику ЛВіостор показаний для: зменшення ризику виникнення інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення інсульту; зменшення ішемічної хвороби серця, такими як ретинопатія, албумінурія, нефропатія, атеросклероз гіпертензії, лікарський засіб ЛВіостор виникнення нелетального інфаркту міокарда; зменшення ризику виникнення летального та нелетального інсульту; зменшення ризику загального холестерину, холестерину ЛПНД, аполіпопротеїнів В та тригліцеридів, а також для підвищення рівня холестерину ЛПНД у пацієнтів з первинною гіперхолестеринемією (гетерозиготною сімейною та несімейною) та змішаною дисліпідемією (типу ІІа та ІІb за класифікацією Фредріксона). — Як доповнення до діє для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у сироватці крові (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона). — Для лікування пацієнтів з первинною дисліпідемією (тип ІІІ за класифікацією Фредріксона), у випадках, коли дотримання дієти є недостатньо ефективним. — Для зменшення загального холестерину та холестерину ЛПНД у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНД), або якщо такі методи лікування недоступні. — Як доповнення до діє для зменшення рівнів загального холестерину, холестерину ЛПНД і аполіпопротеїнів В у чоловіків, а також дівчат після початку менструації віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією, якщо після відповідної дієтотерапії результати аналізів такі: а) холестерин ЛПНД залишається ³ 190 мг/дл (або б) холестерин ЛПНД ³ 160 мг/дл; у сімейною анамнезі наявні ранні серцево-судинні захворювання (або два або більше інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань присутні у пацієнта дитячої віку). **Протипоказання.** Активне захворювання печінки, може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансамінів незвідомої етіології. Перенутримість до будь-якого з компонентів цього лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Гіперліпідемія (гетерозиготна сімейна та несімейна) і змішана дисліпідемія (тип ІІа та ІІb за класифікацією Фредріксона). **Рекомендована початкова доза лікарського засобу ЛВіостор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу.** Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня холестерину ЛПНД (більш ніж на 45%), після початку повинні розпочати із дозування 40 мг 1 раз на добу. Дозовий діапазон лікарського засобу ЛВіостор знаходиться у межах від 10 до 80 мг 1 раз на добу. Лікарський засіб можна примати разовою дозою у будь-якій годині та незалежно від прийому їжі. Початок та підтримку дози лікарського засобу ЛВіостор слід підбирати індивідуально залежно від мети лікування та відповіді. Термія початку лікування та/або після титрування дози лікарського засобу ЛВіостор слід проаналізувати після півлітця поточного періоду від 2 до 4 тижнів та відповідно чинити відповідні коригувати дозу. Гетерозиготна сімейна гіперхолестеринемія у пацієнтів дитячої віку (віком 10–17 років). Рекомендована початкова доза лікарського засобу ЛВіостор становить 10 мг/добу; максимальна рекомендована доза – 20 мг/добу (доза лікарського засобу, що перевищує 20 мг, у цієї групи пацієнтів не досліджувалися). Дозу лікарського засобу слід підбирати індивідуально відповідно до рекомендованої мети лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалом 4 тижні або більше. Гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія. Доза лікарського засобу ЛВіостор для пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеринемією становить від 10 до 80 мг на добу. ЛВіостор слід використовувати в якості доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування (наприклад аферез ЛПНД), або якщо гіполіпідемічні методи лікування недоступні. Одночасна гіполіпідемічна терапія. ЛВіостор можна використовувати з сесквантними жовчаних кислот. Комбінація інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та фіbrate слід загалом використовувати з обережністю (див. розділ «Специфічності застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Дозування для пацієнтів з порушеннями функції нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНД при застосуванні лікарського засобу ЛВіостор; отже, коригування дози лікарського засобу для пацієнтів з порушеннями функції нирок не потрібні. **Побічні реакції.** 3 року нервової системи: головний біль; запаморочення, парестезія, гіпестезія, дисгевзія, алгезія; периферичні нейропатії; кошмарні сновидіння; депресія. 3 року шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит, блювотина; шлунково-кишковий дискомфорт, відрижка, метеоризм; біль у животі. 3 року скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у суглобах, біль у спині; міопатія, міозит, рабдоміоліз; м'язово-скелетний біль, підвищена втомлюваність м'язів, біль у ший, набрякання суглобів, тенісний запалення (ноді ускладнена розривом сухожиль); артралгія. 3 року метаболізму та харчування: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, анорексія; гіперліпемія. 3 року печінки та жовтого міура: печінкова недостатність; гепатит, холестаз. 3 року шкіри та сполучної тканини: шкірні висипання, свербіж, алергія; ангіоневротичний набряк, бульозний дерматит (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. 3 року органів крові та середостіння: біль у горлі та гортані; носова кровотеча; виняткові випадки інтерстиційного захворювання легень (особливо в ході довготривалого лікування). 3 року системи крові та лімфатичної системи: тромбоцитопенія. 3 року імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія. 3 року органів зору: затуманення зору, порушення зору. 3 року органів слуху та рівноваги: шум у вухах. 3 року сечостовової системи: лейкоцитурія. 3 року репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія. Загальні порушення: астенія, біль у грудях, периферична набригання, нудота, втомлюваність, прієкса, втоми. Зміни результати лабораторних аналізів: підвищення результату функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення рівня трансаміназ у крові, відхилення від норми функціональних проб печінки, підвищення рівня лужної фосфатази в крові, підвищення активності креатинфосфокінази, позитивний результат аналізів на висмі лейкоцитів у сечі; підвищення активності аланінамінотрансферази в сечі; підвищення активності креатинфосфокінази в крові. 3 окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованого некротичного міопатії, пов'язані із застосуванням статинів (див. розділ «Специфічності застосування»). Наявні окремі повідомлення про когнітивні розлади (наприклад, втрата пам'яті, порушення пам'яті, сплутаність свідомості), пов'язані із застосуванням статинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у бістері; по 3 або 7 бістерів у паці. Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у бістері; по 3 або 7 бістерів у паці. Таблетки по 40 мг: 10 таблеток у бістері; по 3 бістерів у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Лікарська форма. Таблетки, крихітки ліпкоровою оболонкою. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею і тригіллями для укріплень кроку. Інші групи ІМГ-КОА-редуктори. **Код АТХ C10A 04. Показання.** Захороjenня серцево-судинним типом, таким як жін, гіпертонія, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, стенокардія. Для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку захворювання ризику виникнення інсульту. Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Лістор показаний для зменшення ризику постійного серцевого недуги; зменшення ризику виникнення стенокардії. Гіперліпемія. – Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені ліпидів (тип IIIa та IIb за класифікацією Фредеріксона). – Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у крові пацієнтів на холестерині ЛПНУ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеролемією доповнення до інших гіполіпідемічних методів лікування віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією, після підтвердження діагностики результату аналізу такі: а) у пацієнта дитячого віку. **Протопоказання.** Активне захворювання печінки, яке може викликати стійке підвищення рівнів печінкових трансамінів **Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лістор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу.** Для пацієнтів, які потребують значного зниження рівня загальної жирової дозу в будь-якій годині та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримувальна дози лікарського засобу Лістор слід лібувати Гетерозиготна сімейна гіперхолестеремія у пацієнтів дитячого віку [віком 10–17 років]. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лістор отримати метли лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалами 4 тижнів або більше. Гомозиготна сімейна гіперхолестеремія. Доза лікарського гіполіпідемічного методи лікування недостатні. Одночасно гіполіпідемічна терапія. Лістор можна використовувати з сесквантерними жовчачих кислот. нтів з порушенням функцій нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрації у плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЦ при дислипемії, анемії; периферичний нейропат; кошари сповниджені; депресія. З боку шлунково-кишкового тракту: запор; панкреатит; блювання; біль у шиі, набрякання судів, тендітності (можливо ускладнена розривом сухожиль); артрит; з боку метаболізму та харчування: гіогікемія, (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, кропів'янка. З боку діяльності системи. з боку імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія; з боку органів зору: затуманення зору; порушення зору. з боку органів слуху та рівноваги: втрату слуху лабораторний аналізи: виділення результатів функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення щільності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові. Ескрем повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої аутоімунної статтини. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статтинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у блистері; по 3

Лікарська форма. Таблетки, крихітки ліпкової оболонки. **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки круглої форми з двоюполюсним рисом; холестерин у тригліцеридів у скороваті крові. Інбітори ТМГ-КоА-редуктази. Код АТХ C10A.04. **Показання.** Захворіння серцево-судинним шляхом, таким як ішемічна хвороба, гіпертензія, артеріальна гіпертензія, низький рівень ЛПВЩ або наявність ранньої ішемічної хвороби серця у сімейному анамнезі, стенокардія. Для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та без клінічно вираженої ішемічної хвороби серця, але з кількома факторами ризику розвитку захворювання ризику виникнення інсульту. Для пацієнтів з клінічно вираженою ішемічною хворобою серця Лістор показаний для зменшення ризику повторного інсульту середовищем розчинення; зменшення ризику виникнення стенокардії. Гіперліпемія. – Як доповнення до дієти, щоб зменшити підвищені ліпідні рівні (тип IIIa та ІІb за класифікацією Фредеріксона). – Як доповнення до дієти для лікування пацієнтів з підвищеними рівнями тригліцеридів у ліпідній фракції та холестерину ЛПНЦ у пацієнтів із гомозиготною сімейною гіперхолестеролемією доповнення до інших гіполіпемічних методів лікування віком від 10 до 17 років із гетерозиготною сімейною гіперхолестеролемією, після підтвердження діагностики результатів аналізу такі: а) у пацієнта дитячого віку. **Протипоказання.** Активне захворювання печінки, яке може включати стійке підвищення рівнів печінкових трансамінів. **Нерекомендована початкова доза лікарського засобу Лістор становить 10 або 20 мг 1 раз на добу.** Для пацієнтів, які потребують значного впливу розовою дозою у будь-якій годині та незалежно від прийому їжі. Початкова та підтримувальна дози лікарського засобу Лістор слід лібувати Гетерозиготною сімейною гіперхолестеремією у пацієнтів дитячого віку [віком 10–17 років]. Рекомендована початкова доза лікарського засобу Лістор отримати метли лікування. Коригування дози слід проводити з інтервалами 4 тижні або більше. Гомозиготною сімейною гіперхолестеремією. Доза лікарського гіполіпемічного методи лікування недоступні. Одноразова гіполіпемічна терапія. Лістор можна використовувати з сесквантерними жовчаних кислот. нтів з порушенням функцій нирок. Захворювання нирок не впливає ні на концентрацію в плазмі крові, ні на зниження рівня холестерину ЛПНЦ при дислипемії, анемії; периферичний нейропат; кошари сповнидіння; депресія. З боку шлунково-кишкового тракту: запори; панкреатит; блювання; біль у шиї, набрякання губовіт, тендітності (можливо ускладнена розвитком сухожилля); артриталгі. З боку метаболізму та харчування: гіогіеміємія, (у тому числі мультиформна еритема), синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, кроплі яєць. З боку діяльності системи кровообігу: з боку імунної системи: алергічні реакції; анафілаксія; з боку органів зору: затуманювання зору; порушення зору. З боку органів слуху та рівноваги: з боку лабораторних аналізів: виділення результату функціональних проб печінки, підвищення активності креатинфосфокінази крові; підвищення щільності аланінамінотрансферази, підвищення активності креатинфосфокінази крові. Є окремі повідомлення про випадки імунологічно опосередкованої реакції статтинів. Ці когнітивні розлади були зареєстровані при застосуванні всіх статтинів. **Упаковка.** Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у біспері; по 3



1. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [Eur Heart J (2019); doi:10.1093/eurheartj/ehz455].
2. Мітченко О.І., Романов В.Ю. Оптимізація гіполіпемічної терапії у хворих високого кардіометаболічного ризику. Реєстраційні посвідчення МОЗ України: Лівостар - №UA/6452/01/01, №UA/6452/01/03 та №UA/6452/01/03 від 17.01.2017

2. Мітченко О.І., Романов В.Ю. Оптимізація гіполіпідемічної терапії у хворих високого кардіометаболічного ризику. Реєстраційні посвідчення МОЗ України: Лівостор - №UA/6452/01/01, №UA/6452/01/03 та №UA/6452/01/03 від 17.01.2017