

УДК 616.12-009.72:615.849.19

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-1485.14.4.2021.240253>

Торбас О.О., Кушнір С.М., Рековець О.Л., Сіренко Ю.М.
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ, Україна

Структура призначення медикаментозної терапії кардіологічним пацієнтам на первинній ланці надання медичної допомоги: уроки дослідження ОЗІРКА

Резюме. Структура призначень кардіологічних препаратів лікарями на первинній ланці надання медичної допомоги досить довгий час залишалася невідомою. Ми вирішили використати дані дослідження ОЗІРКА, метою якого було вивчити вплив препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну і гіперхолестеринемією, та оцінити структуру лікарських призначень в умовах реальної клінічної практики, а також ефективність контролю основних факторів кардіоваскулярного ризику. Ми щиро сподіваємося, що отримані нами дані дозволять оптимізувати схему лікування пацієнтів на первинній ланці надання медичної допомоги, покращити прогноз і виживання пацієнтів, а також надати практичному лікарю докази стосовно безпеки й ефективності розувастатину, які можна буде перенести в рутинну клінічну практику вже зараз.

Ключові слова: порушення ліпідного обміну; гіперхолестеринемія; лікування; розувастатин

Вступ

У 2020 році світ у цілому й Україна зокрема зустрілися з новою проблемою пандемії COVID-19. Питання лікування коронавірусної інфекції на сьогодні залишається найбільш актуальним і болючим, останнім часом воно все частіше висвітлюється на шпальтах не тільки галузевих, але й загальних медіаресурсів. І дійсно, проблема світової пандемії продемонструвала не лише неспроможність світової медичної галузі протидіяти поширенню інфекції нового типу, але й проблеми системи охорони здоров'я кожної окремої країни, у якій відбувся спалах COVID-19.

І хоча основне навантаження в усьому світі взяли на себе лікарі-інфекціоністи й працівники первинної ланки надання медичної допомоги, кардіологи теж не можуть стояти осторонь цієї проблеми і намагаються разом з колегами об'єднати зусилля. А тому протягом усього періоду пандемії ми зустрічаємо різні публікації стосовно протективних ефектів різних препаратів кардіологічного

ряду, деякі з них відображені у світових і національних рекомендаціях як супутня терапія для лікування COVID-19, інші тестуються в спеціально розроблених для цього дослідженнях. Питання цитокінового шторму й протромботичного впливу коронавірусу на сьогодні вивчаються найбільшими експертами у цій галузі, однак маємо досить значну проблему таких досліджень — обсерваційний характер, невелика кількість спостережень, дуже короткий період спостережень, методологія досліджень обмежена умовами пандемії і карантину, а отже, ми не можемо бути впевненими стосовно того, що всі несприятливі події на фоні терапії вдалося оцінити. Саме тому схеми лікування часто змінюються, і, як правило, фінальне рішення про те, чи додавати необхідні препарати для лікування інфекції, приймає кожен лікар окремо, оцінюючи стан пацієнта, наявність супутніх захворювань, прийом інших препаратів, а також тяжкість перебігу інфекційного захворювання, якщо вже таке сталося.

© «Артеріальна гіпертензія» / «Hypertension» («Arterial'naà gipertenzià»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Сіренко Юрій Миколайович, доктор медичних наук, професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», вул. Народного Ополчення, 5, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: sirenkoju@gmail.com

For correspondence: Yuriy Sirenko, MD, PhD, Professor, State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Narodnogo Opolcheniya st., 5, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: sirenkoju@gmail.com

Однак чим реально може допомогти лікар-кардіолог у боротьбі зі світовою пандемією? Розглянемо це питання з іншого боку. Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш поширених неінфекційних патологій і пов'язана з високою частотою інвалідизації і смерті. Фактично ми маємо світову пандемію артеріальної гіпертензії, про яку зовсім не потрібно забувати. Більше того, артеріальна гіпертензія характеризується значно більшою смертністю, ніж коронавірусна інфекція: в Україні протягом періоду пандемії смертність від серцево-судинних хвороб залишалася найбільшою порівняно з іншими патологіями, як інфекційними, так і неінфекційними. Однак, на жаль, ми досить рідко чуємо про методи лікування й профілактики АГ, залишаємо поза увагою таку важливу проблему.

Крім того, практика продемонструвала нам, що на цьому фоні лікування кардіологічного пацієнта ускладнюється додаванням стресу. Щоденні оновлення статистики захворювання й смертей, сюжети в новинах про важкі умови в лікарнях, інформація в засобах медіа про нестачу ліків і медичних засобів — усе це призводить до стресу — доведеного фактора ризику серцево-судинних захворювань. Навіть світові експерти говорять, що «на фоні епідемії COVID-19 ми спостерігаємо епідемію тривожно-депресивних розладів і стресу». Не варто нагадувати, що в багатьох дослідженнях було продемонстровано взаємозв'язок стресу й підвищення ризику серцево-судинних подій і серцево-судинної смерті.

А отже, чим на даний момент може реально допомогти лікар-кардіолог? Призначити пацієнтам правильну адекватну терапію з урахуванням усіх додаткових факторів серцево-судинного ризику й забезпечити жорсткий контроль цих факторів, щоб покращити прогноз наших пацієнтів, запобігти розвитку ускладнень і допомогти пережити цей складний період. І провідне місце серед препаратів, що дійсно покращують прогноз, знижують рівень смертності й мають цілу низку позитивних плейотропних ефектів, посідають статини. Це саме та група препаратів, на прийомі якої ми повинні зараз особливо наголошувати нашим пацієнтам, оскільки, на жаль, в Україні призначення статинів залишається традиційно низьким. Більше того, в оновлених рекомендаціях запропоновано більш низькі цільові рівні ліпідного профілю, а отже, прийом більш потужних статинів з їх подальшою титрацією зараз є особливо актуальним.

В Україні проблема з призначенням статинів і прихильністю до них існувала й до пандемії, а протягом періоду пандемії навіть можна було часто спостерігати відміну статинів як одних з найбільш «непотрібних» препаратів, якими можна знехтувати тоді, коли пацієнту доводилося приймати інші препарати з метою лікування або профілактики COVID-19. Залишається відкритим питання: чому в наш час попри те, що в численних дослідженнях було підтверджено безумовну користь і потужну

протективну ефективність статинів, статистика призначень залишається доволі низькою? По-перше, відіграють роль побоювання як пацієнтів, так і лікарів щодо появи побічних ефектів, а особливо гепатотоксичності. На сьогодні такі побоювання можна назвати необґрунтованими, адже описані негативні ефекти з боку печінки, м'язового апарату, взаємозв'язок з розвитком цукрового діабету або онкологічних захворювань, очевидно, були притаманні раннім генераціям статинів (ловастатин, флувастатин і правастатин), які в наш час використовуються набагато рідше [1]. Нові дані продемонстрували, що побічні ефекти сучасних статинів порівнянні з такими в плацебо [2], а тому навіть регулярний контроль біохімічних показників крові в наш час використовують все рідше. Однак навіть зараз продовжують з'являтися нові метааналізи, у яких начебто повідомляється про часті побічні ефекти статинів [3]. Однак до таких робіт слід ставитися критично, зокрема, у такі метааналізи продовжують включати «старі» статини, які відповідають за велику частку побічних ефектів [1]. З іншого боку, оскільки зараз готуються до виходу на фармацевтичний ринок нові нестатинові молекули, стосовно яких існує набагато менше доказів, імовірно, що подібних робіт, які намагаються дискредитувати статини, буде з'являтися чимало. Однак, щоб остаточно поставити крапку в дискусії стосовно безпеки статинів, можна як доказ навести той факт, що статини тепер використовуються гастроентерологами з метою лікування неалкогольної жирової хвороби печінки [4]. Варто згадати, що холестерин утворюється в печінці, тому печінка стає першою мішенню для накопичення ліпідів, що призведе до її жирового переродження. Зокрема, окремі європейські експерти виділяють жировий гепатоз як один з компонентів метаболічного синдрому і наслідок дисліпідемії [5]. І це стало ключовим моментом для того, щоб гастроентерологи й кардіологи об'єднали свої зусилля й визнали користь статинів.

По-друге, не останню роль у формуванні ставлення до медикаментозної терапії відіграє реклама на провідних телеканалах. Чомусь так склалося, що серед усіх препаратів кардіологічної групи, яку рекламують на телебаченні, провідне місце посідають антиагреганти (і найчастіше це аспірин), тобто препарати більш небезпечні, які мають значні побічні ефекти й пов'язані з ризиком кровотеч, а тому можуть бути рекомендовані набагато меншому контингенту пацієнтів, ніж, наприклад, статини. Якщо взяти до уваги той факт, що поширеність АГ в українській популяції досить висока, а обізнаність щодо артеріального тиску (АТ) дуже низька, і навіть серед тих, хто знає про наявність у себе АГ і приймає антигіпертензивну терапію, частота поганого контролю АТ залишається досить високою, то рекомендація приймати аспірин, який можна придбати без рецепта, широкому колу пацієнтів в

рекламі по телебаченню є вкрай шкідливою! Крім того, в оновлених європейських рекомендаціях рівень доказовості аспірину був дещо знижений, причому аспірин більше не радять приймати пацієнтам низького ризику або з метою первинної профілактики серцево-судинних подій [6], тому більшість пацієнтів, які можуть вирішити розпочати прийом аспірину, взагалі не мають клінічних показань до його призначення й можуть зіткнутися з у край негативними наслідками. З іншого боку, статини є більш безпечними, не викликають тяжких, загрозливих для життя реакцій, мають важливі плейотропні ефекти й показані до застосування найбільш кількості пацієнтів. Здавалося б, такий препарат є потенційним кандидатом для активної реклами, що покращило б обізнаність пацієнтів і, як наслідок, прихильність до терапії.

Що стосується доцільності відміни статинів на фоні COVID-19, то такий крок також не був підтриманий даними доказової медицини. І навіть навпаки, у регіоні, який постраждав від епідемії найпершим і найбільше і в якому на сьогодні накопичено чимало цікавих даних спостережень, тобто в Китаї, було проведено аналіз результатів прийому супутньої терапії і виживання в пацієнтів із COVID-19 [7]. Було показано, що в пацієнтів, які приймали статини, виживання було найбільшим. Такий взаємозв'язок можна пояснити специфічними плейотропними протизапальними ефектами статинів, про які вже тривалий час знають кардіологи і які використовують, зокрема, у кардіологічних пацієнтів, які потребують специфічної терапії. А тому не припинення, а навіть продовження прийому статинів здається найбільш оптимальним у хворих на COVID-19.

Розувастатин залишається одним з найбільш ефективних препаратів не лише для зниження холестерину, але й для контролю серцево-судинного ризику в пацієнтів з АГ. Його тривалий прийом є абсолютно безпечним і метаболічно нейтральним, що було продемонстровано в низці клінічних досліджень. Ми вирішили дослідити ефективність лікування препаратом розувастатину вітчизняного виробництва (Озалекс, «Кусум Фарм») великої популяції хворих на АГ в Україні, щоб продемонструвати ефективність і безпеку такої терапії, з'ясувати, чого нам слід очікувати і чи буде оптимальним вибір такої терапії в пацієнтів високого ризику. Це дослідження планувалося й проводилося в той момент, коли про початок пандемії COVID-19 ще ніхто у світі не знав, але сталося так, що його результати ми отримали й оцінили на піку цієї епідемії в Україні. Ми широко сподіваємося, що отримані нами дані дозволять оптимізувати схему лікування пацієнтів в умовах названих епідемій, покращити прогноз і виживання пацієнтів, а також надати практичному лікарю докази стосовно безпеки й ефективності розувастатину, які можна буде перенести в рутинну клінічну практику вже зараз.

Мета дослідження: вивчити вплив препарату Озалекс (розувастатин) на рівень ліпідів і холестерину в пацієнтів з порушеннями ліпідного обміну й гіперхолестеринемією.

Дизайн та методи

Це було проспективне відкрите популяційне дослідження. Набір пацієнтів проводився з березня по грудень 2019 року. Аналіз даних дослідження проводився з червня по листопад 2020 року.

Методи обстеження

Проводилося вимірювання офісного рівня систолічного й діастолічного артеріального тиску (САТ і ДАТ), визначення маси тіла й індексу маси тіла (ІМТ), лабораторні обстеження: глюкоза крові натще, тригліцериди, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ).

Результати ефективності препарату Озалекс як у загальній популяції пацієнтів, так і в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу ми докладно розбирали в наших попередніх публікаціях [8]. У цій статті ми ставили за мету розібрати важливі дані щодо структури призначення медикаментозної терапії пацієнтам кардіологічного профілю в умовах реальної клінічної практики на первинній ланці надання медичної допомоги, зіставити призначене лікування з рекомендованим у сучасних європейських настановах і зробити висновки, що дозволять покращити медичну практику в Україні.

Результати

Загалом у дослідження включили 20 000 пацієнтів з усієї України. Повний період спостереження закінчили 18 100 пацієнтів, з яких у 17 530 були всі необхідні дані, які й увійшли до фінального аналізу. Середній період спостереження становив 2,2 місяця.

Початкова характеристика пацієнтів подана в табл. 1.

Як видно з табл. 1, пацієнти, включені в дослідження, були віком приблизно 61,8 року, з надмірною масою тіла, але ще без ожиріння, з АГ 2-го ступеня, з тенденцією до збільшення рівня глюкози, підвищеним рівнем загального холестерину й холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів у сироватці крові. Такі пацієнти досить часто звертаються до лікаря в амбулаторному порядку, причому очевидно, що вони перебувають у групі ризику в плані виникнення ускладнень артеріальної гіпертензії, виникнення цукрового діабету, атеросклеротичного ураження судин і, як наслідок, розвитку ішемічної хвороби (ІХС) серця та інших серцево-судинних ускладнень. Саме для таких пацієнтів лікування має бути від самого початку досить потужним, з урахуванням усіх супутніх факторів ризику, а статинотерапію слід починати одразу, обираючи вискоелективні препарати й швидко титруючи їх до оптимальних доз.

У табл. 2 наведено структуру захворювань пацієнтів. Майже всі пацієнти, включені в дослідження, хворіли на артеріальну гіпертензію на момент скринінгу, про що також свідчать високий рівень офісного АТ, який наведено в табл. 2. Понад половина пацієнтів мали супутню ІХС, майже в п'ятої частини вибірки додатково був супутній цукровий діабет (ЦД). Близько 3 % усіх пацієнтів повідомили про перенесені раніше мозкові події, а понад 5 % популяції перенесли в минулому гострий коронарний синдром або інфаркт міокарда. Такі пацієнти належать до групи високого ризику, а отже, їм необхідно призначати високоефективні статини в оптимальних дозах, а також важливо ретельно контролювати показники ліпідного спектра крові, і розува-статин у такому випадку, напевне, є найбільш оптимальним вибором. У нашому дослідженні всім пацієнтам на початку дослідження було призначено розу-вастатин у дозі 10 або 20 мг на вибір лікаря. Структура призначення супутньої терапії подана в табл. 2.

Згідно з дизайном дослідження всі пацієнти повинні були отримувати розува-статин у дозі 10 або 20 мг, дозу обирав лікар на власний розсуд. Усім пацієнтам на візиті включення призначалася або корегувалася антигіпертензивна терапія, а також супутня терапія на розсуд лікаря. Лікарям було запропоновано обирати для лікування пацієнтів антигіпертензивну, антиангінальну, антиагрегантну й цукрознижувальну терапію метформіном серед препаратів «Кусум

Фарм» або засобів інших виробників. Інші препарати лікар призначав на власний розсуд, також оцінювали прийом супутньої терапії пацієнтом. Як видно із табл. 2, у нашому дослідженні лікарі частіше призначали блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), ніж інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) (73 % проти 17 %), що цілком відповідає європейській практиці призначень антигіпертензивної терапії, коли перевага також надається БРА [9]. У популяції пацієнтів, включених у дослідження, частота супутньої ІХС становила більше ніж 50 % від загальної групи, відповідно, це привело до частого використання бета-адреноблокаторів і блокаторів кальцієвих каналів, але все ж частіше лікарі віддавали перевагу останнім. Якщо поглянути на положення оновлених європейських рекомендацій, то в цьому документі говориться, що бета-адреноблокатори слід призначати як терапію першого ряду за наявності відповідних показань, і в першу чергу супутньої ІХС [10]. Як ми бачимо, реальна клінічна практика в Україні цілком відповідає міжнародним стандартам, і частота використання бета-адреноблокаторів у цьому дослідженні була відносно нижчою порівняно з іншими групами терапії. До речі, частота призначень діуретиків була дещо нижчою порівняно з блокаторами кальцієвих каналів, приблизно на 10 %, а серед призначень частіше зустрічався гідрохлортіазид, імовірно, у складі фіксованих комбінацій.

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

Показник	Середнє значення (M ± m)	95% довірчий інтервал
Чоловіки/жінки, %	46,4/53,6	—
Вік, роки	61,86 ± 0,08	61,70–62,02
Маса тіла, кг	83,13 ± 0,10	82,93–83,34
ІМТ, кг/м ²	29,10 ± 0,07	28,96–29,23
Офісний САТ при включенні, мм рт.ст.	155,37 ± 0,14	155,09–155,65
Офісний ДАТ при включенні, мм рт.ст.	92,15 ± 0,09	91,98–92,33
Глюкоза, ммоль/л	5,70 ± 0,01	5,68–5,72
Загальний холестерин, ммоль/л	6,68 ± 0,01	6,65–6,70
ЛПНЩ, ммоль/л	4,42 ± 0,01	4,40–4,44
ЛПВЩ, ммоль/л	1,34 ± 0,01	1,33–1,35
Тригліцериди крові, ммоль/л	2,17 ± 0,01	2,15–2,18
Артеріальна гіпертензія, n (%)	17 464 (99,6)	
Ішемічна хвороба серця, n (%)	10 240 (58,4)	
Цукровий діабет, n (%)	2934 (16,7)	
Наявність ТІА/ГПМК в анамнезі, n (%)	504 (2,9)	
Перенесений у минулому ГКС/ІМ, n (%)	940 (5,4)	
Надмірна маса тіла, n (%), у тому числі:	12 572 (72)	
— Ожиріння, n (%)	6015 (34)	
— Передожиріння, n (%)	6557 (37)	

Примітки: ТІА/ГПМК — транзиторна ішемічна атака/гостре порушення мозкового кровообігу; ГКС/ІМ — гострий коронарний синдром/інфаркт міокарда.

Таблиця 2. Структура призначення супутньої терапії

Препарати	n (%)
Розувастатин 10 мг	7154 (40,5)
Розувастатин 20 мг	10 354 (58,8)
Інгібітори АПФ	2973 (16,9)
Блокатори рецепторів ангіотензину II	8081 (72,5)
— Телмісартан 40 мг	2071 (11,8)
— Телмісартан 80 мг	4622 (26,4)
— Лозартан 25 мг	332 (1,9)
— Лозартан 50 мг	1690 (9,6)
— Лозартан 100 мг	2932 (16,7)
Бета-адреноблокатори	6322 (36)
— Небіволол	582 (3,3)
— Бісопролол	1164 (6,6)
— Карведилол	984 (5,6)
Діуретики	5724 (36,9)
— Торасемід	399 (2,3)
— Гідрохлортіазид	5045 (33)
— Індапамід	280 (1,6)
Блокатори рецепторів альдостерону	2011 (11,4)
— Спіронолактон	1042 (5,9)
— Еплеренон	969 (5,5)
Блокатори кальцієвих каналів	9282 (53)
— Амлодипін 2,5 мг	2176 (12,4)
— Амлодипін 5 мг	5498 (31,4)
— Лерканідипін	100 (0,6)
Моксонідин	88 (0,5)
Антиагрегантна терапія	13 356 (76,3)
— Ацетилсаліцилова кислота (виробництва «Кусум Фарм») 75 мг	7482 (42,7)
— Ацетилсаліцилова кислота інших виробників	268 (1,6)
— Клопідогрель (виробництва «Кусум Фарм») 75 мг	5592 (31,9)
— Клопідогрель інших виробників	14 (0,1)
Антикоагулянтна терапія	384 (2,2)
— Варфарин	76 (0,4)
— Нові пероральні антагоністи вітаміну К	308 (1,8)
Терапія цукрового діабету	618 (7,2)
— Метформін	3930 (22,4)
- Метформін 1000 мг	3188 (18,2)
- Метформін 850 мг	742 (4,2)
— Глімепірид	79 (0,4)
— Препарати сульфонілсечовини	66 (0,4)
— Інсулін	2178 (12,4)
Інгібітори протонної помпи	540 (3,1)

Примітка: АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент.

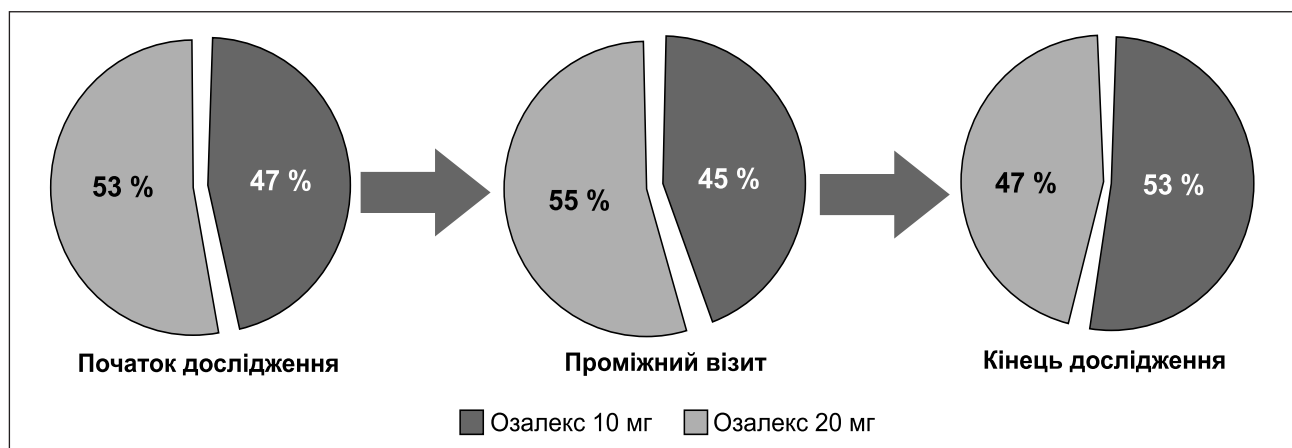


Рисунок 1. Призначення й титрація дози препарату Озалекс протягом дослідження

Частота призначень блокаторів рецепторів альдостерону приблизно відповідає частоті перенесеного інфаркту міокарда, оскільки ці препарати обов'язково мають бути в схемі лікування пацієнтів після перенесеного інфаркту або з хронічною серцевою недостатністю. У цьому дослідженні лікарі віддавали перевагу блокаторам рецепторів ангіотензину II, комбінуючи їх переважно з блокаторами кальцієвих каналів, доповнюючи схему бета-адреноблокаторами й діуретиками, у результаті антигіпертензивне лікування було досить потужним і ефективним, тому препарат другого ряду моксонідин довелося призначити лише 0,5 % пацієнтів. Особливу увагу привертає частота призначень антиагрегантної терапії — понад 76 %. Згідно з останнім оновленням рекомендацій, антиагрегантна терапія більше не рекомендована до використання для первинної профілактики, її призначення доцільне лише пацієнтам, які вже перенесли серцево-судинні події, з метою вторинної профілактики ускладнень [6]. У нашому дослідженні частка таких пацієнтів становила 10 %, але ці препарати призначалися значно частіше. В Україні традиційно часто призначають антитромбоцитарну терапію, однак ми очікуємо, що у світли оновлених настанов зміниться й клінічна практика. Ще цікаво відзначити, що, незважаючи на високу частоту призначення препаратів ацетилсаліцилової кислоти (майже 44 % пацієнтів), препарати, що захищають слизову оболонку шлунка, призначалися вкрай рідко (лише близько 3 %). Антикоагулянти призначалися лише у 2 % випадків, перевагу віддавали новим антикоагулянтам.

У нашому дослідженні від цукрового діабету страждали близько 17 % пацієнтів, цукрознижувальну терапію отримували близько 35 % пацієнтів від загальної вибірки. Ми пов'язуємо це з тим, що досить часто цукрознижувальну терапію призначав лікар-кардіолог на прийомі пацієнтам зі значно підвищеним рівнем глюкози крові, яким до цього раніше не було виставлено діагноз ЦД. Це також цілком відповідає сучасній терапевтичній практиці й вимогам оновлених настанов, більше того, нові

європейські протоколи з лікування ЦД були написані разом Європейським товариством кардіологів і Європейським товариством цукрового діабету [11], у них також було дозволено кардіологам одразу призначити пероральні цукрознижувальні препарати для лікування вперше виявленого ЦД, не втрачаючи часу й прихильності пацієнта, доки він очікує на візит до ендокринолога. Препарати сульфонілсечовини як другий крок лікування ЦД, як не дивно, використовувалися вкрай рідко, менше ніж у половині відсотка всіх пацієнтів. Що особливо привертає увагу, так це особливо часте призначення інсуліну для лікування ЦД. На сьогодні, згідно із сучасними рекомендаціями, терапія інсуліном не рекомендована на початкових етапах лікування пацієнтів з неускладненим ЦД через високий ризик ускладнень, високу частоту епізодів гіпоглікемії, особливо вночі, які самі по собі досить негативно впливають на стан здоров'я і самопочуття пацієнта, є прогностичним фактором виникнення ускладнень. Згідно із сучасними концепціями терапії, інсулін призначають виключно тим пацієнтам, які вичерпали всі можливості таблетованої терапії і в яких рівень глюкози в крові залишається неоптимальним.

На рис. 1 зображено схему призначення розувастатину в загальній групі протягом періоду лікування.

Як уже зазначалося, усім пацієнтам, включеним у дослідження, було призначено розувастатин у дозі 10 або 20 мг, дози обирав лікар на початку дослідження. Ліпідний профіль крові оцінювали на першому, другому й третьому (фінальному) візиті дослідження, лікар мав право титрувати дози Озалексу на власний розсуд. Титрація препарату відбувалася на проміжному, а також на завершальному візиті, оскільки після завершення двомісячного періоду спостереження пацієнт продовжував терапію призначеними препаратами і далі. Як бачимо з рис. 1, під час дослідження відбулася титрація препарату до більш високої дози для досягнення контролю показників ліпідного профілю. Що цікаво, у попередньому аналізі нами було продемонстровано, що в обох

групах (прийом 10 і 20 мг розувастатину на початку дослідження) вихідні рівні холестерину й ЛПНЩ були порівнянними, а отже, на вибір лікарів, яку саме дозу розувастатину призначити, не впливав вихідний рівень ліпідемії. У даному дослідженні також збирали відомості про дозу розувастатину, яку призначили пацієнтам для самостійного прийому після завершення періоду спостереження. Ми побачили, що в кінці дослідження багато лікарів повернулися до більш низьких доз, які було призначено для подальшого тривалого прийому. На практиці досить часто лікарі остерігаються призначення високих доз статинів на більш тривалий термін через ризик можливих ускладнень або несприятливих подій. І хоча в нашому дослідженні не повідомлялося про тяжкі побічні ефекти терапії, а переносимість та ефективність препарату були високими, усе ж зберігалася тенденція до зменшення лікарями доз розувастатину для тривалого прийому.

У нашому дослідженні ми побачили вірогідне підвищення рівня ЛПВЩ з $1,34 \pm 0,01$ ммоль/л до $1,50 \pm 0,01$ ммоль/л (p для динаміки $< 0,001$). Варто відмітити, що жодної медикаментозної терапії, яка б дозволяла селективно підвищити рівень ЛПВЩ, у цьому дослідженні пацієнти не приймали. А тому цю знахідку ми пояснили тим, що під час першого візиту, очевидно, більшості пацієнтів, включених у дослідження, лікар надавав рекомендації стосовно модифікації способу життя. А це надає нам обнадійливі дані стосовно того, що на первинній ланці надання медичної допомоги лікарі все частіше звертаються до методів модифікації способу життя як одного з важливих компонентів лікування.

На підтримку цієї гіпотези також виступає той факт, що протягом періоду спостереження в загальній групі відбулося достовірне зниження ІМТ. Середнє зниження ІМТ протягом двох місяців періоду спостереження становило близько 1 %, а значення ІМТ наприкінці дослідження становило $28,18 \pm 0,04$ кг/м². З іншого боку, зниження маси тіла пацієнтів протягом дослідження також могло позитивно вплинути на показники ліпідів сироватки крові, однак в цьому дослідженні зниження ІМТ хоч і було значимим, але не настільки, щоб достовірно впливати на рівні ліпідів крові. Ці дані, найбільш імовірно, говорять нам про те, що рекомендації з модифікації способу життя містять у собі потужний потенціал для контролю основних факторів серцево-судинного ризику в тривалій перспективі, а лікарі на первинній ланці надання медичної допомоги приділяють особливу увагу такому важливому методу контролю ризику, як зниження маси тіла.

Ми вже раніше повідомляли, що окрім доброї динаміки показників ліпідного спектра крові протягом дослідження вдалося досягти достовірного покращання й щодо інших факторів ризику, зокрема рівнів офісного АТ. У загальній популяції відбулося значиме достовірне зниження офісних САТ і ДАТ. Більше того, середні рівні офісних САТ/

ДАТ наприкінці дослідження становили $133,11 \pm 0,09/81,36 \pm 0,06$ мм рт.ст., а отже, лікарям вдалося досягти доброго контролю офісного АТ. Хочеться відзначити, що в структурі антигіпертензивних препаратів частіше за все спостерігалися препарати першої лінії — інгібітори АПФ або сартани, діуретики, бета-адреноблокатори, тіазидні й тіазидоподібні діуретики, а також блокатори кальцієвих каналів. Радісно відзначити, що частота призначень антигіпертензивних препаратів другої лінії з роками стає все меншою, а в нашому дослідженні такі препарати призначали дуже рідко. Окремо хочеться звернути увагу на те, що лікарі на первинній ланці надання медичної допомоги все частіше стали віддавати перевагу подвійним або потрійним комбінаціям в одній таблетці, що, імовірно, позитивно позначилося і на прихильності пацієнтів до терапії, а в результаті привело до доброго контролю рівня АТ. Тому ми можемо з радістю відзначити зростання частоти призначення сучасного лікування, рекомендованого в останніх оновлених настановах Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії 2018 року [10]. І можна зауважити, що в плані антигіпертензивної терапії в Україні лікарі все частіше користуються новими даними й сучасними рекомендаціями, а це дозволяє нам очікувати покращення контролю АТ у популяції і, ймовірно, кращого контролю серцево-судинних факторів ризику в майбутньому.

Оскільки, згідно з національними настановами, усім пацієнтам з артеріальною гіпертензією і дисліпідемією необхідно надавати рекомендації з модифікації способу життя [12], у нашому дослідженні цей вид немедикаментозного лікування також широко використовувався лікарями, з чим, імовірно, і пов'язане зниження маси тіла пацієнтів у дослідженні. У середньому протягом дослідження спостерігалось послідовне зниження маси тіла включених пацієнтів, а їх середня маса наприкінці дослідження становила $81,90 \pm 0,10$ кг.

Приблизно 13 % пацієнтів, включених у дослідження, страждали від ЦД 2-го типу, що цілком відображає умови реальної клінічної практики, оскільки частота ЦД як супутньої патології в Україні залишається досить високою. Як вже йшлося раніше, багато пацієнтів із ЦД до початку участі в дослідженні вже приймали інсулін, що не відповідає вимогам сучасних клінічних настанов [11]. У наш час було продемонстровано, що прийом інсуліну асоційований з виникненням частих епізодів гіпоглікемії, а особливо гіпоглікемії вночі, що саме по собі значно погіршує стан пацієнтів, тому на сьогодні від такої терапії у світі поступово відмовляються. І хоча багатьом пацієнтам призначався метформін, препарат першої лінії для лікування ЦД 2-го типу, у даному дослідженні ми зовсім не зареєстрували призначень інгібіторів натрій-глюкозозового котранспортера-2, рівень доказової бази для якого значно зріс протягом останніх років через його сприятливі

ефекти щодо нирок і серцевої недостатності навіть у пацієнтів без ЦД. Усе це дозволяє нам говорити про те, що терапія пацієнтів із ЦД у багатьох випадках залишається неоптимальною, що визначає напрям подальшого її удосконалення.

Обговорення

Отримані результати дозволили нам оцінити й проаналізувати структуру призначень у пацієнтів кардіологічного профілю на первинній ланці надання медичної допомоги. Оразу хочеться відзначити декілька обмежень даного дослідження, які не є суттєвими, однак створюють перешкоди для повноцінного екстраполювання результатів на загальну популяцію. По-перше, призначення й титрація статинів відбувалися під контролем організаційної групи дослідження, а отже, в умовах реальної клінічної практики частота використання статинів і прихильність пацієнтів може бути значно меншою. По-друге, усі пацієнти, включені в дослідження, перебували під пильним лікарським контролем з досить щільним графіком візитів у лікарню, чим можна пояснити більшу прихильність до медикаментозної терапії і модифікації способу життя. З іншого боку, це дає нам дуже важливий висновок — у пацієнтів високого ризику з дисліпідемією, АГ і особливо ЦД рекомендація більш частого відвідування лікаря на початку терапії з метою кращої її індивідуалізації і детального контролю ефективності допомагає досягти кращих результатів.

Загалом вибірка пацієнтів відображає умови реальної клінічної практики в Україні — це пацієнти працездатного віку з надмірною масою, підвищеним рівнем АТ, дисліпідемією і тенденцією до підвищення рівня глюкози натще або з уже наявним цукровим діабетом. Для лікування такого пацієнта лікар повинен призначати багатокомпонентну медикаментозну терапію з урахуванням усіх додаткових факторів ризику, рекомендувати методи модифікації способу життя, щоб покращити прогноз і якість життя пацієнта. Досить часто в таких ситуаціях лікарю доводиться вибирати з величезного розмаїття препаратів, наявних на ринку України, шукати найбільш оптимальні генеричні форми ліків, які були б високої якості, але при цьому доступні за ціною, щоб зберегти прихильність пацієнта до такої терапії. Хочеться окремо сказати, що в нашому дослідженні, окрім розувастатину (Озалекс), досить часто лікарі призначали сартани, блокатори кальцієвих каналів, антиагрегантну й цукрознижувальну терапію препаратами виробництва підприємства «Кусум Фарм», і така терапія продемонструвала свою високу ефективність, адже наприкінці дослідження лікарям вдалося контролювати більшість факторів серцево-судинного ризику.

Але що ж стосовно найбільш актуальних проблем на сьогодні? На початку цього огляду ми вже торкалися побіжно більшості проблем з веденням кардіологічних пацієнтів на фоні пандемії COVID-19.

Саме зараз, коли з'явилися додаткові фактори ризику, а рівень стресу росте, ми маємо особливу увагу звернути на подібних безсимптомних пацієнтів високого ризику, повинні докласти максимальних зусиль, щоб захистити їх від серцево-судинних ускладнень, ризик яких залишається надзвичайно високим у наш час. І саме статини відіграють провідну роль у покращанні прогнозу. Адже ми призначаємо статини не лише виключно через їх ефективність у зниженні рівнів холестерину, але й через додаткові унікальні плейотропні ефекти. На сьогодні доведено, що статини ефективні при системному запаленні низького градієнту [13], відзначаються нефропротекцією [14] і церебропротекцією [15]. На відміну від статинів перших поколінь сучасні препарати асоціюються зі значно нижчими ризиками рабдоміолізу та інших уражень м'язового апарату [1, 2], крім того, статини не просто не викликають порушення роботи печінки, але й ефективно лікують жировий гепатоз, який також є компонентом порушення обміну ліпідів крові [4].

Більше того, нещодавній аналіз у Китаї продемонстрував, що під час епідемії COVID-19 серед тих, хто захворів на цю інфекцію, достовірно більший рівень виживання спостерігався в тих, хто приймав статини [7]. І якщо сьогодні ця проблема торкнулася всіх галузей і ланок надання медичної допомоги і ми маємо обирати серед препаратів кардіологічного ряду такий, який би допоміг покращити прогноз хворих із COVID-19, то призначення статинів у світлі цих нових результатів дає нам надію: це перевірені препарати, що добре переносяться й не викликають таких тяжких побічних ефектів, як антиагреганти або антикоагулянти, а тому можуть бути рекомендовані майже всім пацієнтам як на госпітальному, так і на амбулаторному етапах. А тому саме на статинах ми маємо особливо зосередити нашу увагу.

Крім традиційно актуальної проблеми з призначенням статинів, під час даного аналізу ми звернули увагу ще на низку актуальних питань, зокрема нерациональний прийом антиагрегантної терапії. У даному аналізі частка пацієнтів, яким слід було призначити ацетилсаліцилову кислоту, виявилася значно меншою, ніж загальна сукупність пацієнтів, які приймали антиагреганти. Хочеться вкотре наголосити, що після публікації результатів нещодавніх досліджень і оновлення клінічних настанов роль антиагрегантів як первинної профілактики значно зменшилася порівняно з попередніми роками [6]. Крім того, частота прийому препаратів ацетилсаліцилової кислоти була не порівнянною з частотою прийому інгібіторів протонної помпи для захисту слизової оболонки шлунка, багато пацієнтів, які приймали антиагрегантну терапію, мали високий рівень АТ. Усе це наштовхує на думку, що в нашій популяції існує високий ризик розвитку тяжких кровотеч із шлунково-кишкового тракту, пов'язаний з прийомом ліків. І тут знову хочеться наголосити, що дані збиралися ще до пандемії COVID-19, під час

якої збільшилася частота безконтрольного призначення антикоагулянтної та антиагрегантної терапії (і в окремих випадках — навіть їх комбінації), а тому кожен лікар незалежно від того, на якому етапі надання допомоги працює, має розглядати таких пацієнтів як осіб високого ризику тяжких кровотеч.

Крім того, існувала проблема з нераціональним вибором цукрознижувальної терапії в певних пацієнтів із ЦД 2-го типу. Однак лікарі досить часто використовували рекомендації щодо модифікації способу життя, а пацієнти, очевидно, були прихильними до таких рекомендацій, що призвело до достовірного зниження рівня глюкози крові в пацієнтів із ЦД без медикаментозної терапії, ІМТ і збільшення концентрації ЛПВЩ у пацієнтів загальної групи. Спостерігається позитивна динаміка щодо збільшення ролі немедикаментозних методів втручання, що варто підтримувати й надалі.

Окремо хочеться відзначити успіхи лікарів у виборі антигіпертензивної терапії і досягненні доброго контролю АТ відповідно до рекомендацій ESC/ESH 2018 [10]. Ми можемо сміливо стверджувати, що за структурою призначення антигіпертензивної терапії, частотою вибору сартанів перед інгібіторами АПФ, фіксованих комбінацій в одній таблетці, як подвійних, так і потрійних, терапія, призначена лікарями первинної ланки надання допомоги, цілком відповідає такій, що призначають у спеціалізованих кардіологічних центрах.

Загалом можна сказати, що виявлені нами закономірності чітко демонструють ті питання й моменти нашої рутинної практики, що потребують подальшої уваги й удосконалення. І якщо ми разом об'єднаємо зусилля, то будемо мати всі можливості, щоб подолати будь-які епідемії — як інфекційних, так і неінфекційних, зокрема серцево-судинних, захворювань.

Важливе повідомлення. Метою даного огляду не було дати негативну оцінку діям окремих лікарів, пацієнтів та експертів. Навпаки, ми з щирою пошаною ставимося до наших колег і щиро вдячні їм за співпрацю й надану дуже цінну для нас інформацію. Метою даної публікації є віднайти шляхи покращання реальної клінічної практики в Україні й допомогти лікарям у прийнятті клінічних рішень.

Висновки-рекомендації

У даному огляді ми отримали багато цікавих результатів, які, безумовно, дозволять покращити реальну клінічну практику. Але для того, щоб ці зміни стали можливими, рішення варто приймати на різних рівнях:

1. Удосконалити законодавство у сфері реклами лікарських засобів, обмежити доступ пацієнтів до інформації, яка спеціально розроблена для медичних працівників, не лише інформувати пацієнта про небезпеку самолікування, але й зобов'язати представників фармацевтичної індустрії надавати детальну інформацію стосовно тяжких побічних ефектів і ускладнень, оцінювати якість і користь ма-

теріалів, що мають інформацію медичного характеру, прибирати з медіа потенційно шкідливі джерела інформації, забезпечити постійний контроль за виконанням цих нормативних актів.

2. Представникам фармацевтичної індустрії — забезпечити чесну конкуренцію, допомагати експертам галузі в поширенні освітніх матеріалів, заохочувати лікарів до вивчення міжнародних рекомендацій і настанов.

3. На рівні експертів, лікарських товариств і національних установ — забезпечити кращу інтеграцію практикуючих лікарів в Україні у світову спільноту клініцистів, перекладати й адаптувати тексти оновлених клінічних настанов, важливих клінічних досліджень, забезпечити вільний доступ до такої інформації.

4. На рівні закладів охорони здоров'я — забезпечити доступ медичних працівників до безперервного навчання, заохочувати, сприяти проходженню ними курсів підвищення кваліфікації і фінансувати його, поширювати важливу інформацію щодо проведення семінарів, вебінарів і лекцій, залучати до роботи з пацієнтами медичних сестер і фармацевтів, забезпечити таким фахівцям відповідне навчання й заохочення.

5. На рівні громад — запроваджувати заходи, спрямовані на популяризацію здорового способу життя населення громади, обладнати навчальні кабінети, спортивні майданчики.

6. На рівні громадських і пацієнтських організацій — сприяти розробці й популяризації навчальних матеріалів стосовно методів модифікації способу життя, прихильності до лікування, нормальних рівнів АТ, холестерину, глюкози крові, маси тіла. Розробляти освітні проекти й соціальну рекламу, просувати їх на телебаченні та за допомогою інших засобів масової інформації.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Vasudevan A.R., Hamirani Y.S., Jones P.H. Safety of statins: effects on muscle and the liver. *Cleve Clin. J. Med.* 2005 Nov. 72(11). 990-3, 996-1001.
2. Tobert J.A., Newman C.B. Statin tolerability: In defence of placebo-controlled trials. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. 23(8). 891-896.
3. Cai T., Abel L., Langford O., Monaghan G., Aronson J.K., Stevens R.J. et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ.* 2021. 374. n1537.
4. Doumas M., Imprialos K., Dimakopoulou A., Stavropoulos K., Binas A., Athyros V.G. The Role of Statins in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr. Pharm. Des.* 2018. 24(38). 4587-4592.
5. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update. *Metabolism.* 2016 Aug. 65(8). 1109-23.

6. Knuuti J. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020. Vol. 41. Issue 3. P. 407-477.
7. Zhang X.J., Qin J.J., Cheng X. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell. Metab.* 2020 Aug 4. 32(2). 176-187.e4.
8. Сіренко Ю.М., Торбас О.О., Кушнір С.М. Субаналіз дослідження ОЗІРКА: ефективність препарату Озалекс (розувастатин) у пацієнтів із цукровим діабетом. *Артеріальна гіпертензія*. 2021. Т. 14 (№ 2). С. 30-38.
9. Balkrishnan R., Phatak H., Gleim G. et al. Assessment of the use of angiotensin receptor blockers in major European markets among paediatric population for treating essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2009. 23. 420-425.
10. Bryan W. et al. ESC Scientific Document Group / 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. Issue 33. P. 3021-3104.
11. Cosentino F. et al. ESC Scientific Document Group / 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41. Issue 2. P. 255-323.
12. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 24 травня 2012 року № 384 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
13. Toutouzas K., Drakopoulou M., Markou V., Karabelas I., Vaina S., Vavuranakis M., Tsiamis E., Tsioufis C., Androulakis A., Stefanadis C. Correlation of systemic inflammation with local inflammatory activity in non-culprit lesions: beneficial effect of statins. *Int. J. Cardiol.* 2007 Jul 31. 119(3). 368-73.
14. Heymann E.P., Kassimatis T.I., Goldsmith D.J. Dyslipidemia, statins, and CKD patients outcomes — review of the evidence in the post-sharp era. *J. Nephrol.* 2012 Jul-Aug. 25(4). 460-72.
15. Hong K.S., Lee J.S. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review. *J. Stroke.* 2015 Sep. 17(3). 282-301.

Отримано/Received 30.08.2021

Рецензовано/Revised 08.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.09.2021 ■

O.O. Torbas, S.M. Kushnir, O.L. Rekovets, Yu.M. Sirenko

State Institution "National Scientific Center "M.D. Strazhesko Institute of Cardiology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The structure of the drug therapy prescription to cardiac patients during the primary care: the lessons of the OZIRKA study

Abstract. The structure of prescriptions of cardiac drugs by the primary care physicians has remained unknown for a long time. We decided to use the data of the OZIRKA study, which aimed to investigate the effect of Ozalex (rosuvastatin) on lipid and cholesterol levels in patients with lipid metabolism disorders and hypercholesterolemia, and to assess the structure of prescriptions in real clinical practice, as well as the effectiveness of cardiovascular

risk factors monitoring. We sincerely hope that the data we have obtained will optimize the treatment plan for primary care patients, improve their prognosis and survival, and provide the practitioner with evidence of the safety and efficacy of rosuvastatin that can be transferred to routine clinical practice.

Keywords: lipid metabolism disorders; hypercholesterolemia; treatment; rosuvastatin