

**ДИСЛІПІДЕМІЇ:  
ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА  
ТА ЛІКУВАННЯ**

*Методичні рекомендації  
Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС  
та Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, діабету  
та серцево-судинних захворювань  
Українського наукового товариства кардіологів*

Київ 2007

**Автори:** *О.І. Мітченко, М.І. Лутай*

**Робоча група з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС:**

*М.І. Лутай* (Київ) – модератор, *О.І. Мітченко* (Київ), *В.І. Волков* (Харків), *О.А. Коваль* (Дніпропетровськ), *М.М. Рішко* (Ужгород), *Б.М. Маньковський* (Київ), *Н.М. Середюк* (Івано-Франківськ), *М.К. Фуркало* (Київ), *В.Й. Целуйко* (Харків), *І.П. Смирнова* (Київ).

**Робоча група з проблем метаболічного синдрому, діабету та серцево-судинних захворювань:**

*О.І. Мітченко* (Київ) – модератор, *М.І. Лутай* (Київ), *В.В. Корпачев* (Київ), *Є.П. Свіщенко* (Київ), *Ю.М. Сіренко* (Київ), *Б.М. Маньковський* (Київ), *О.М. Ковалева* (Харків), *Т.В. Звягіна* (Донецьк), *А.Е. Багрій* (Донецьк), *С.М. Коваль* (Харків).

**Рецензенти:** акад. АМН України, проф. *Г.В. Дзяк* (Дніпропетровськ), акад. АМН України, проф. *О.В. Коркушко* (Київ).

**Мітченко О.І., Лутай М.І.**

Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.

ISBN 978-966-529-144-2

ISBN 978-966-529-144-2

© Мітченко О.І., Лутай М.І., 2007

© Четверта хвиля, 2007

## 1. Вступ

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають перше місце в структурі смертності громадян України (62,5 %), причому в переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що зумовлює в 66,6 % розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС), а в 21,5 % – цереброваскулярних захворювань. В Україні протягом 2005 р. тільки за зверненням до лікаря зареєстровано більш ніж 7,9 млн пацієнтів з ІХС, з яких особи зі стенокардією становили близько 36 %.

Експериментальні, епідеміологічні і клінічні дослідження, проведені за останні 50 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектра (дисліпідеміями) і розвитком атеросклерозу. За даними ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» АМН України в українській populacji підвищення рівня загального холестерину в працездатному віці відзначається в середньому в 50 % випадків.

На теперішній час встановлено прямий кореляційний зв'язок між захворюваністю і смертністю від ІХС, з одного боку, і рівнем холестерину в крові, з іншого, а гіперхолестеринемія, поряд з палінням, ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом і віком визначена головним предиктором розвитку атеросклерозу і його ускладнень. Підтвердження прогностичного значення гіперхолестеринемії отримано за результатами багатоцентрових досліджень, насамперед таких як MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) та Seven Countries Study, згідно з якими на великих популяціях продемонстровано зростання абсолютних і відносних характеристик смертності від ІХС у прямій залежності від рівня загального холестерину (рис. 1).

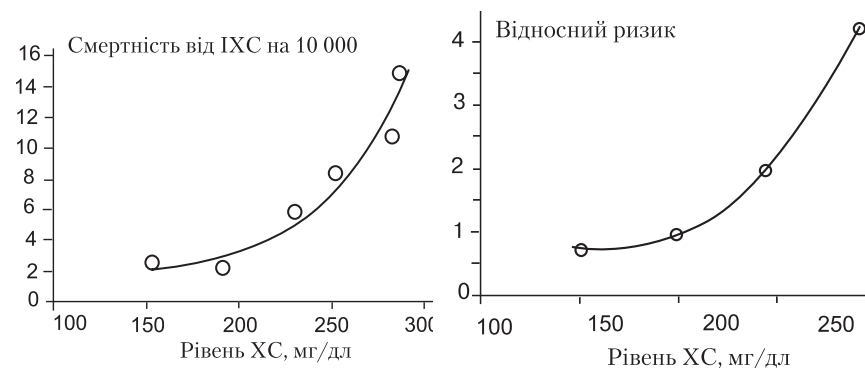


Рис. 1. Показники смертності від ІХС залежно від рівня ХС (MRFIT, 1982).

Визначальну роль у створенні концепції факторів ризику зіграло Фремінгемське дослідження, його підходи стали підґрунтям для розробки концепції заходів як первинної, так і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань.

Під первинною профілактикою варто розуміти сукупність заходів, спрямованих на попередження дії факторів ризику (у тому числі дисліпідемій), що призводять до виникнення клінічних симптомів ІХС і інших форм атеросклерозу. Під вторинною профілактикою мається на увазі вся сукупність терапевтичних заходів, спрямованих на попередження ускладнень ІХС, поліпшення її клінічного перебігу і прогнозу. Такі заходи передбачають вплив на фактори ризику шляхом модифікації способу життя і застосування медикаментозного лікування.

Зниження смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у розвинених країнах спостерігалось паралельно зниженню середнього рівня холестерину (ХС) у крові у дорослого населення. У результаті реалізації Національної освітньої програми щодо холестерину в США було продемонстровано, що зниження на 1 % середнього рівня загального холестерину в мешканців країни зменшувало на 2 % смертність від серцево-судинних захворювань.

Дослідження останніх років виявили, що поряд з гіперхолестеринемією цілий ряд інших порушень ліпідного спектра також є факторами ризику виникнення ІХС і атеросклерозу. Це можна віднести до гіпертригліцеридемії і низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові. Головна особливість факторів ризику полягає в тому, що вони, як правило, підсилюють дію один одного, тобто при наявності двох факторів ризику ймовірність розвитку атеросклерозу збільшується не в 2, а в 3 і більше разів. Відповідно будь-яка стратегія профілактики припускає комплексний вплив на усі фактори ризику, які є у хворого, а інтенсивність втручання і цільові рівні показників (загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ)) залежать від сумарного абсолютного ризику розвитку ІХС і її ускладнень протягом визначеного періоду. Варто мати на увазі, що користь від проведення профілактичних заходів у визначених категорій осіб тим вища, чим вищий абсолютний ризик розвитку ІХС. З огляду на це стратифікація ризику і визначення найближчого і віддаленого прогнозів у конкретного пацієнта має першорядне значення для вибору методу впливу на дисліпідемії (зміна способу життя (ЗСЖ), медикаментозне лікування).

У третій версії рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК), опублікованих у 2003 р. – «Європейські рекомендації з профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці» – велику увагу приділено питанням, що стосуються гіперхолестеринемії і цільових рівнів холестерину залежно від категорій ризику. Серед ново-

введень важливе місце посідає система оцінки ризику SCORE, графічне зображення якої нагадує шкалу з кольоровими квадратами, прийняту в 1998 р. Істотна відмінність від попередніх 1-ї і 2-ї версій рекомендацій ЄТК полягає в тому, що показники ризику розраховані не за даними Фремінгемського дослідження, а на підставі аналізу 12 європейських епідеміологічних досліджень. У тому числі враховувалися дані найбільшого міжнародного проекту EUROASPIRE, що включили 205178 осіб по всій Європі, на які припало близько 7000 смертей від ССЗ. Створено два варіанти таблиць для країн з низьким і високим рівнем ризику ССЗ. В Україні, на жаль, застосовується останній варіант. Крім того, на відміну від попередньої версії рекомендацій, у якості основного прогностичного критерію виступає не ризик розвитку основних коронарних подій (нефатального інфаркту міокарда чи смерті від ІХС), а ймовірність тільки фатальних серцево-судинних подій, тобто смерті від будь-якого ССЗ у найближчі 10 років життя пацієнта. За високий ризик прийнята цифра 5 % і більше. У молодих пацієнтів, крім визначення ризику на найближчі 10 років, пропонується оцінювати ризик при проєкції поєднання факторів ризику на вік 60 років

Важливою обставиною, встановленою в останніх дослідженнях, є те, що деякі ліпідознижувальні препарати, такі як статини, крім їх прямої дії, мають неліпідні ефекти, з чим, очевидно, пов'язують їх сприятливу дію на прогноз ІХС і показники серцево-судинної смертності в осіб з нормальним рівнем холестерину (CARE, HPS). На сьогодні ефективність ліпідознижувальної терапії у зменшенні кількості ускладнень і смертності від коронарної патології доведена для широкого спектру пацієнтів при проведенні первинної (WOSCOPS, AFCAPS, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, CARDS, 4D) і вторинної профілактики (4S, CARE, LIPID, YPS, IDEAL, TNT), а також у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (MIRACL, PROV IT-TIMI 22, A to Z). Доцільність активного впливу на дисліпідемії підтверджують недавні дослідження, що показали переваги агресивної ліпідознижувальної терапії поряд з коронарною ангіопластиком (AVERT), а також отримані в останній час переконливі докази можливості досягнення регресу атеросклеротичних бляшок шляхом застосування агресивної ліпідознижувальної терапії (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006).

Державні програми з профілактики атеросклерозу сприяли зменшенню захворюваності і смертності від ІХС на 30–50 % у більшості країн Європи й Америки. Варто визнати непереконливими висловлювання про те, що сучасні ліпідознижувальні засоби (статини і фібра-ти) дорогі і можуть призводити до ускладнень при тривалому застосуванні, у той же час, як відомо, що лікування інфаркту або інсульту в декілька разів дорожче вартості первинної і вторинної профілактики. Недостатньо активна тактика корекції гіперхолестеринемії часто зумов-

лена неправильною інформацією про цільові рівні атерогенних ліпопротеїнів у хворих з ІХС і перебільшенням можливих несприятливих впливів статинів на печінку при тривалому їх застосуванні. У той же час, хотілося б сподіватися, що здійснення широкої просвітньої роботи, як серед медичного персоналу, так і серед пацієнтів, адекватне проведення первинної і вторинної профілактики дозволить позитивно вплинути на показники здоров'я населення України.

## 2. Характеристика ліпідів плазми крові

Основними ліпідами плазми крові є вільні, тобто неетерифіковані **жирні кислоти, тригліцериди, фосфоліпіди та ефіри холестерину**.

Велика частина жирних кислот (ЖК) утворюється в печінці з вуглеводних попередників. Лише лінолева кислота і продукт її метаболізму – арахідонова кислота не синтезуються в організмі і є незамінними жирними кислотами. Вільні жирні кислоти циркулюють у крові в сполученні із альбумінами. Вони надходять у кров з їжі або з жирової тканини, де містяться у вигляді тригліцеридів і згодом мобілізуються за допомогою ліпопротеїнази. Окиснення вільних ЖК – важливе джерело енергії, зокрема в серці. Швидкість їх обміну дуже висока – щохвилини утилізується близько 20–40 % кількості ЖК у плазмі крові. Вони відіграють важливу роль у ліпідному обміні, етерифікуючи холестерин і гліцерин. Виділяють насичені ЖК (пальмітинова, стеаринова), мононенасичені ЖК (олеїнова) і поліненасичені ЖК (лінолева, арахідонова, ейкозапентаєнова, докозагексаєнова). Насиченість залежить від кількості подвійних зв'язків у складі ЖК. Незамінні ЖК не синтезуються в організмі людини і повинні надходити в складі харчових продуктів. Насичені ЖК переважають у жирах тваринного походження, мононенасичені і поліненасичені ЖК – у рослинних оліях і риб'ячому жирі.

**Тригліцериди** – це поєднання 3 ефірів жирних кислот і гліцерину, який є багатоатомним спиртом. Екзогенні чи «харчові» ТГ ресинтезуються в клітинах тонкої кишки з моногліцеридів і надходять у кров у вигляді хіломікронів. Ендогенні ТГ синтезуються головним чином у печінці з вільних жирних кислот, звідки вони транспортуються кров'ю переважно в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Після прийому жирної їжі концентрація ТГ у крові швидко підвищується, але в нормі вже через 10–12 годин повертається до висхідного рівня. На цей час для оцінки порушення обміну ТГ запропоновані тести з харчовим навантаженням жиром (вершковим маслом, сметаною). У хворих з цукровим діабетом, метаболічним синдромом та ожирінням концентрація ТГ тривалий час (більше 12 годин) не приходить до нор-

ми. Цей феномен у світовій літературі позначається терміном «постпрандіальна дисліпідемія». Хворі з постпрандіальною дисліпідемією більш схильні до розвитку атеросклерозу.

**Фосфоліпіди** – це складні ліпіди, що складаються з гліцерину, жирних кислот, фосфорної кислоти і азотвмісної сполуки. Вони синтезуються майже у всіх тканинах, але більше всього в печінці. Як і холестерин, вони є складовими клітинних мембран, а в плазмі крові відіграють важливу роль у забезпеченні розчинності ліпопротеїнових частинок. Їх вміст у крові не пов'язаний з ризиком розвитку ІХС, тому при призначенні гіполіпідемічної терапії, концентрація фосфоліпідів у плазмі крові зазвичай не враховується.

**Холестерин** належить до групи стероїдів (як статеві гормони і жовчні кислоти), тому що містить у своєму складі циклічні структури. ХС міститься в організмі у вигляді як вільного стерину, так і у вигляді його ефірів. Ефір ХС представлений сполукою холестерину з однією з жирних кислот. Функції ХС обумовлені тим, що він входить поряд з фосфоліпідами до складу клітинних мембран, регулюючи їхню проникність і активність мембранних ферментів, а також є попередником деяких біологічно активних речовин (стероїдних гормонів, вітамінів групи Д і жовчних кислот). ХС частково надходить з їжею в складі хіломікронів (20–30 %), але переважним чином синтезується *de-novo* (70–80 %) в організмі людини. Здатність до його синтезу мають більшість клітин, проте головний процес відбувається в печінці, там же формуються і основні метаболіти ХС – жовчні кислоти. ХС, що надійшов у просвіт тонкого кишківника в складі жовчних кислот, піддається зворотному всмоктуванню і знову надходить у печінку (внутрішньопечінковий шлях обміну ХС). Як вже зазначалося, ХС буває вільним і етерифікованим. Вільний ХС метаболічно активний, у той час як ефіри ХС є його формою, що транспортується і депонується. Етерифікований ХС переважає в складі кори наднирників, у плазмі, в атеросклеротичних бляшках. У складі клітинних мембран ХС знаходиться у вільному стані.

У плазмі крові ХС і ТГ сполучаються з білками, утворюючи ліпопротеїни (ЛП). Ці сполуки забезпечують їхній транспорт і є сферичними частинками різного розміру, що складаються з вільного і етерифікованого ХС, ТГ, фосфоліпідів і білків, кількість яких варіює. Всередині міститься гідрофобне ядро із щільно розташованих молекул ТГ і ефірів ХС. Зовні воно покрите шаром з фосфоліпідів, що забезпечують стабілізацію ліпопротеїнової частинки в розчиненому стані, а також невеликої кількості вільного ХС і білків – аполіпопротеїнів або апобілков. Апобілки виконують структурну й адресну функції. Завдяки високоспецифічній взаємодії між апобілками ліпопротеїнів та білками-рецепторами на клітинній мембрані, здійснюється рецептор-опосередкова-

не зв'язування ЛП із клітинами. Полярні частини молекул апобілков, фосфоліпідів і вільного ХС створюють зовнішній, гідрофільний шар ліпопротеїнових частинок, у той час як ефіри ХС і ТГ становлять їхнє гідрофобне ядро. Основними ЛП залежно від їхньої щільності, розмірів і складу ліпідів (табл. 1), а також апобілков є: хіломікрони (ХМ), ЛПДНЩ, ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ), ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ).

**Екзогенні ліпіди** – тригліцериди і холестерин (приблизно 100 г і 1 г на добу, відповідно) потрапляють всередину епітеліальних клітин кишківника, куди вони всмоктуються, інкорпоруєчись у великі ліпопротеїнові частинки – хіломікрони (ХМ) – найбільші за розмірами та найбільш легкі ЛП частинки. Їх щільність становить 0,95 г/мл. ХМ синтезуються в епітеліальних клітинах тонкого кишківника з ліпідів екзогенного (харчового) походження; через систему лімфатичних судин ХМ надходять у грудну лімфатичну протоку і відтіля в кров, де піддаються ліполізу під дією ліпопротеїніліпази плазми. До складу ХМ входять ТГ, у меншій кількості ефіри ХС, фосфоліпіди й апобілки. У результаті ліполізу ХМ втрачають значну частину ТГ і перетворюються в ремнанти (залишки) ХМ. Основними білками ремнант ХМ є апобілки: апоВ-48, апоЕ та апоС. Саме завдяки апоЕ ремнанти зв'язуються з рецепторами печінки. Ізольована гіперхіломікронемія зустрічається рідко і зазвичай свідчить про спадковий дефект ліпопротеїніліпази. Гіперхіломікронемія не є біохімічним маркером атеросклерозу, але супутня їй гіпертригліцеридемія (ГТГ) може спровокувати розвиток гострого панкреатиту. Основною функцією ХМ є транспорт харчових ТГ, з яких вони складаються на 90 %, і холестерину через лімфу в плазму крові. Потрапляючи в капіляри жирової тканини і м'язів, вони взаємодіють з ліпопротеїніліпазою, що зв'язана з глікозаміногліканами на зовнішній поверхні ендотелію капілярів. У результаті гідролізу з ХМ звільняються вільні ЖК і моногліцериди, що надходять в адипоцити і м'язові клітини де метаболізуються, а ХМ перетворюються в ремнанти, відносно бідні на ТГ і багаті на ефіри ХС. Ремнанти захоплюються рецепторами печінки, що розпізнають апоЕ і надходять усередину гепатоцита. Таким чином, у результаті транспорту ХМ харчові тригліцериди надходять у жирову тканину, а ХС – у печінку. У фізіологічних умовах ХМ присутні в крові тільки після прийому їжі, що містить жири (до 12 годин), але не натще. У печінці ХС частково перетворюється на жовчні кислоти, що виділяються з жовчю в тонку кишку, де, виступаючи в ролі детергентів, полегшують всмоктування аліментарних жирів.

Ендогенні ліпіди, які представлені тригліцеридами, синтезованими в печінці з жирних кислот і гліцерину, разом з невеликими кількостями етерифікованого ХС виділяються в кров у складі ядра ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). Основні структурно-функціональні

Таблиця 1. Характеристика основних класів ліпопротеїнів крові

Ознака	ХМ	ЛПДНЩ	ЛППЩ	ЛПНЩ	ЛПВЩ
Фізичні властивості: щільність, г/мл середній діаметр, нм електрофоретична рухливість	< 0,95 100-1000	< 1,006 43 Пре-β	1,006– 1,019 27 β	1,019– 1,063 22 β	1,063– 1,210 9,5–6,5 α
Склад в % Тригліцериди Холестерин Фосфоліпіди Білок	90 5 4 1	65 13 12 10	28 38 20 14	10 43 22 25	2 18 30 50
Основні ліпіди ядра	Триглі- цериди їжі	Ендогенні тригліце- риди	Ефіри холесте- рину, три- гліцериди	Ефіри холесте- рину	Ефіри холесте- рину
Основні апопротеїни	AI, AII, B, CI, CII, CIII	B, CI, CII, CIII, E	B, CIII, E	B	AI, AII

білки ЛПДНЩ – апоВ-100, апоЕ й апоС-I, С-II, С-III. ЛПДНЩ в основному складаються з ендогенних ТГ і меншою мірою з ефірів ХС, тому їх підвищений вміст у плазмі крові проявляється гіпертригліцеридемією і часто діагностується у хворих з інсулінонезалежним цукровим діабетом, гіпотиреозом, ожирінням. Гіпертригліцеридемія у поєднанні з низьким рівнем ЛПВЩ – фактор ризику розвитку атеросклерозу. В капілярах жирової і м'язової тканини під впливом ліпопротеїніліпази відбувається гідроліз тригліцеридів з відокремленням жирних кислот, що надходять у тканини і використовуються для ресинтезу тригліцеридів. У результаті цього багаті на тригліцериди ЛПДНЩ аналогічно хіломікронам перетворюються на багаті на етерифікований холестерин їх *ремнанти* – ліпопротеїни проміжної щільності (ЛППЩ). Основні транспортні і функціональні білки ЛППЩ – апоВ-100 і апоЕ. Завдяки цим білкам ЛППЩ зв'язуються з відповідними рецепторами печінки. Щільність ЛППЩ – 1,006–1,019 г/мл. Підвищена концентрація в крові ЛППЩ виявляється при гіперхолестеринемії і гіпертригліцеридемії. Досить рідко в клінічній практиці зустрічається ізольоване підвищення ЛППЩ, що пов'язане зі спадковим дефектом печінкової ліпопротеїніліпази і супроводжується прогресуючим атеросклерозом. У нормі ЛППЩ частково катаболізуються печінкою шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу з розпізнаванням апоЕ і апоВ, частково за допомогою печінкової ліпази перетворюються на ЛПНЩ у результаті вилучення з них більшої частини тригліцеридів зі збільшенням відносного вмісту ефірів холестерину. При цьому втрачається велика частина апопротеїнів.

Ядро новоствореного ЛПНЩ складається переважно з етерів холестерину, а оболонка містить тільки апоВ-100 і апоЕ. Оскільки в цих ліпопротеїнах міститься 70 % усього холестерину плазми крові, їхньою основною функцією є транспорт холестерину позапечінковим клітинам організму. Підвищений вміст у плазмі ЛПНЩ чітко пов'язаний з розвитком коронарного, каротидного і периферійного атеросклерозу. Однак, для того щоб ЛПНЩ стали атерогенними, вони повинні модифікуватися. Причиною модифікації найчастіше служить процес перекисного окиснення ЛПНЩ. Окиснені ЛПНЩ змінюють свої властивості в двох напрямках: спочатку порушується їх взаємодія з рецепторами печінки, потім вони стають активними хемоатрактантами (подразниками) для моноцитів. Активовані моноцити крові проникають у субендотеліальний простір судин, перетворюючись на макрофаги, що фагоцитують модифіковані ЛПНЩ і перетворюються в «пінисті» клітини, тобто клітини, переповнені естерами ХС. Активовані макрофаги і пінисті клітини вивільняють біологічно активні речовини: фактори росту, прозапальні цитокіни, молекули адгезії. У результаті більшою мірою підсилюються процеси проникності ендотелію і росту атеросклеротичної бляшки, що в остаточному підсумку веде до звуження просвіту судин і/або розриву покриття бляшки з утворенням внутрішньосудинного тромба. Саме ХС ЛПНЩ, з огляду на його важливу роль у формуванні атеросклеротичної бляшки, становить головну мішень гіполіпідемічної терапії.

Катаболізм ЛПНЩ здійснюється трьома шляхами: метаболізацією позапечінковими паренхіматозними клітинами (основний шлях), системою фагоцитуючих клітин (клітинами-скевнджерами або «сміттярами») і печінкою. У лізосомах периферичних клітин із ЛПНЩ звільняється вільний холестерин, що по механізму зворотного зв'язку регулює синтез холестерину всередині клітини шляхом інгібування ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази). Цей фермент каталізує перетворення ГМГ-КоА в мевалонову кислоту – ключовий момент синтезу холестерину. Клітини скевнджери поглинають тільки модифіковані ЛПНЩ, які змінили свої властивості внаслідок процесу вільнорадикального окиснення ліпідів, і перетворюються на вищевказані «пінисті» клітини.

Надлишок холестерину в складі ЛПНЩ надходить у печінку, взаємодіючи зі специфічними клітинними рецепторами, де він використовується для утворення жовчних кислот. У патологічних умовах атерогенні ліпопротеїни, багаті холестерином (ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ), ініціюють механізми формування атеросклеротичної бляшки в артеріальній стінці.

ЛПВЩ прийнято вважати антиатерогенним фактором. Низькі концентрації ХС ЛПВЩ можуть бути пов'язані, не тільки з раннім розвитком атеросклерозу, а також і з погіршенням прогнозу в осіб, що вже ма-

ють ССЗ. Негативні ефекти низького вмісту ХС ЛПВЩ залежать від безлічі медико-соціальних причин і тісно пов'язані із загальним ризиком ССЗ в урбанізованих суспільствах, де люди курять, ведуть сидячий спосіб життя, їдять велику кількість продуктів тваринного походження. Низькі концентрації ЛПВЩ метаболічно пов'язані з високими концентраціями ЛППЩ і ЛПДНЩ. Експерименти на тваринах продемонстрували антиатерогенну активність ЛПВЩ. Участь ХС ЛПВЩ у транспорті холестерину від інших органів до печінки («зворотний транспорт холестерину») – основний механізм, завдяки якому ХС ЛПВЩ може захистити стінку артерії. Існують також численні механізми, що пояснюють його прямий захисний ефект: стимуляція простагліцину; блокада синтезу фактора, що активує тромбоцит у ендотеліальних клітинах; стимуляція антиоксидантної активності; інгібування адгезії моноцитів до ендотеліальних клітин на ранніх стадіях атеросклеротичного процесу й ін. Як і для ТГ, твердо не визначені цільові рівні, до яких необхідно підвищувати концентрацію ХС ЛПВЩ. Проте, рівні ХС ЛПВЩ < 1 ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок вважають маркером підвищеного серцево-судинного ризику. При їх виявленні лікар повинен звернути увагу пацієнта на необхідність зміни способу життя, зниження високих рівнів ХС ЛПНЩ і артеріального тиску.

Комбінацію помірно підвищених рівнів тригліцеридів і низьких концентрацій ХС ЛПВЩ зазвичай виявляють у пацієнтів з ранньою маніфестацією атеросклеротичного ураження. Виділяють так звану «атерогенну дисліпідемію» або «атерогенну тріаду» яка включає підвищення сумарної концентрації ХС ЛППЩ і ХС ЛПДНЩ, наявність маленьких щільних частинок ХС ЛПНЩ і низьку концентрацію ХС ЛПВЩ. Комбінація високих тригліцеридів і низького рівня ХС ЛПВЩ характерна не тільки для пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, а також для пацієнтів з абдомінальним ожирінням і асоціюється з високим ризиком розвитку серцево-судинної патології.

Надлишок вільного холестерину, накопиченого в периферичних клітинах, ЛПВЩ видаляють шляхом зв'язування апоА-1 зі специфічними рецепторами. «Навантажені» холестерином ЛПВЩ частково транспортують його назад із тканин у печінку, де він катаболізується з утворенням жовчних кислот, частково передають холестерин ЛПДНЩ, у результаті чого останні перетворюються на ЛППЩ, а потім на ЛПНЩ. У такий спосіб замикається коло перетворень холестерину. Виділяють два підкласи ЛПВЩ: ЛПВЩ-2 і ЛПВЩ-3. ЛПВЩ-3 мають дискоїдну форму, і саме вони починають активне захоплення ХС із периферичних клітин і макрофагів, перетворюючи на ЛПВЩ-2 – сферичні частинки, багаті на етери ХС і фосфоліпіди. АпоБліки апоА-1 і апоА-2 є основними білками ЛПВЩ, за допомогою яких останні зв'язу-

ються з рецепторами печінки і клітинами судинної стінки. Рівень ХС ЛПВЩ у плазмі має обернену залежність з розвитком атеросклерозу; чим нижче вміст ХС ЛПВЩ, тим вища ймовірність розвитку атеросклерозу.

Гіпертригліцеридемія також пов'язана з ризиком розвитку атеросклерозу, але зв'язок цей не такий тісний, як у гіперхолестеринемії і продовжує обговорюватися клініцистами. Метааналіз 17 популяційних досліджень, що включають більш ніж 46 000 чоловіків і понад 10 000 жінок, показав, що ризик ССЗ наростає зі збільшенням гіпертригліцеридемії, але був більш тісно пов'язаний з помірною, ніж з тяжкою гіпертригліцеридемією. Це пояснюється тим, що перша зумовлена накопиченням у плазмі ХС ЛППЩ і маленьких частинок ХС ЛПДНЩ, тоді як остання – пов'язана з накопиченням великої кількості ХС ЛПДНЩ і хіломікронів.

Зв'язок гіпертригліцеридемії з атеросклерозом пояснюють трьома патогенетичними механізмами:

1. Подібно до ХС ЛПВЩ, деякі багаті на тригліцериди ліпопротеїни можуть проникати в стінку артерії, де згодом накопичуються, спричиняючи атерогенну дію. Це стосується маленьких частинок ХС ЛПДНЩ і ХС ЛППЩ.

2. Метаболізм багатих на тригліцериди ліпопротеїнів тісно пов'язаний з метаболізмом атерогенних ХС ЛПНЩ і ХС ЛППЩ. Маленькі щільні ЛПНЩ з'являються в плазмі при концентрації тригліцеридів понад 1,4 ммоль/л. Високі концентрації тригліцеридів зазвичай спостерігають в осіб з низькими концентраціями антиатерогенних ЛПВЩ.

3. Гіпертригліцеридемія часто поєднується з іншими факторами ризику ССЗ, і таке поєднання також може потенціювати ранній початок хвороби. Перелік цих факторів включає: метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, артеріальну гіпертензію, низьку фізичну активність, ожиріння, низьке споживання фруктів і овочів тощо. При цьому, рівні тригліцеридів > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) вважають маркером збільшеного серцево-судинного ризику, однак концентрація ТГ < 1,7 ммоль/л не розглядається як цільовий рівень терапії.

Серцево-судинний ризик опосередкований також, як уже зазначалося, концентрацією білкових компонентів ліпопротеїнів – апопротеїнів. На теперішній час обговорюється роль п'яти класів аполіпопротеїнів – А, В, С, Д і Е. Аполіпопротеїни або апопротеїни виконують три основні функції: 1) взаємодіють з фосфоліпідами, допомагають солюбілізувати етери холестерину і тригліцериди; 2) регулюють взаємодію ліпідів з ферментами – ліпопротеїнліпазою; 3) забезпечують зв'язування ліпопротеїнів зі специфічними рецепторами клітинної мембрани в місцях їхньої взаємодії. Так, апопротеїн А (апоА) – головний компонент

білка ЛПВЩ. Низькі концентрації його субчастинки апоА-1, подібно до низьких концентрацій ХС ЛПВЩ, пов'язані з погіршенням прогнозу ССЗ.

На противагу цьому, апопротеїн В (апоВ) – головний компонент білка ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ і хіломікронів (ХМ). Однак ХМ зазвичай не присутні в плазмі натще, і майже весь апоВ міститься в атерогенних ліпопротеїнах. Концентрація апоВ може бути маркером атерогенності ліпопротеїнів плазми, особливо в пацієнтів з гіпертригліцеридемією і в осіб з нормальними концентраціями ХС ЛПНЩ, тому що рівні апоВ > 150 мг/дл тісно пов'язані зі збільшеним серцево-судинним ризиком.

Велике значення для розуміння патогенезу і лікування хворих з первинними гіпертригліцеридеміями мало відкриття особливостей метаболізму апопротеїна Е (апоЕ) і мутацій гена ліпопротеїнової ліпази. АпоЕ – один із ключових регуляторів рівня ліпідів плазми. Активність апоЕ рецепторів печінки, зокрема, визначає ступінь катаболізму багатих на тригліцериди частинок, або ремнантів, ЛПДНЩ і ЛППЩ. Велике клінічне значення в ліпідному обміні відіграють різні ізоформи апоЕ. Ізоформа апоЕ3 вважається «нормальною». Навпаки, гомозиготність по алелю апоЕ2/апоЕ2 є причиною розвитку рідкісного типу гіперліпідемії – III типу.

Описана також участь у процесах атерогенезу ліпопротеїна (а), що за фізико-хімічними властивостями схожий на ЛПНЩ, але на додаток має апо(а) (читати як «ей») і у свою чергу, має структурну спорідненість з молекулою плазміногена. Ліпопротеїн (а) має атерогенні і тромбогенні властивості, підвищення його рівня в плазмі крові понад 30 мг/дл тісно корелює з розвитком і прогресуванням атеросклерозу в коронарних і каротидних артеріях. Ліпопротеїн (а) – це атерогенна ліпопротеїнова частинка із щільністю 1,051–1,082 г/мл, із середнім діаметром 26 нм, схожа на ЛПНЩ; основна відмінність між ними – наявність у складі ліпопротеїна (а) молекули унікального апобілка апо(а), ковалентно зв'язаної з молекулою апоВ-100. Показано, що первинна структура активних ділянок апо(а) має 98 % гомології з молекулою плазміногену. Ця структурна подібність забезпечує участь ліпопротеїна (а) у процесах атеротромбогенезу шляхом прикріплення тромба в ділянках судинної стінки, багатих на ліпопротеїн (а). Концентрація ліпопротеїна (а) у крові людини прямо залежить від тяжкості атеросклеротичних уражень коронарних, каротидних і периферичних артерій. На цей час ліпопротеїн (а) розглядається як незалежний біохімічний маркер атеросклерозу.

### 3. Класифікація дисліпідемій

На сучасному етапі для характеристики порушень ліпідного спектра крові використовують такі терміни: дисліпідемія, гіперліпопротеїнемія та гіперліпідемія.

Термін **дисліпідемія** є найбільш широким, тому що він включає в себе як збільшення рівня ліпідів та ліпопротеїнів вище за оптимальні значення, та/або можливі зниження частини ліпідного спектра, а саме ЛПВЩ або альфа-ліпопротеїнів.

Термін **гіперліпопротеїнемія** (ГЛП) означає будь-яке збільшення рівня ліпідів і ліпопротеїнів у плазмі вище за оптимальні значення.

Термін **гіперліпідемія** є найбільш простим, тому що для його використання досить визначення тільки збільшення рівня ліпідів крові (холестерину та тригліцеридів) вище за оптимальні значення.

Для характеристики ГЛП найбільше застосовують класифікації ВООЗ (табл. 2) та АТР-III (табл. 3).

Таблиця 2. Класифікація гіперліпопротеїнемій за D. Fredrickson (1970)

Фенотип	ХС плазми	ТГ	Зміни ЛП	Атерогенність
I	Підвищений	Підвищені або в нормі	↑ ХМ	Неатерогенний фенотип
IIa	Підвищений	В нормі	↑ ЛПНЩ	Висока
IIb	Підвищений	Підвищені	↑ ЛПНЩ та ЛПДНЩ	Висока
III	Підвищений	Підвищені	↑ ЛППЩ	Висока
IV	Частіше в нормі	Підвищені	↑ ЛПДНЩ	Помірна
V	Підвищений	Підвищені	↑ ХМ та ЛПДНЩ	Низька

Примітка: ↑ – підвищення концентрації.

Відповідно до класифікації гіперліпопротеїнемій за D. Fredrickson (1970): фенотип I характеризується ізольованим підвищенням ХМ. ХС і ТГ можуть бути помірно підвищені. Цей фенотип ГЛП спостерігається рідко і зазвичай не асоціюється з розвитком атеросклерозу. Однак ремнанти, що створюються в процесі гідролізу ХМ, можуть бути атерогенними.

Для фенотипу IIa характерне підвищення концентрації ХС ЛПНЩ і ХС, рівень ТГ – у межах норми. Цей фенотип досить поширений у популяції і тісно пов'язаний з розвитком коронарного атеросклерозу. При спадкових порушеннях ліпідного обміну IIa фенотип діагностується у хворих із сімейною і полігенною гіперхолестеринемією.

При фенотипі IIb підвищені концентрації ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ. В осіб з фенотипом IIb має місце комбінована ГЛП, тому

що підвищені концентрації ХС і ТГ. Це поширений і атерогенний тип. У випадках первинної ГЛП, фенотип IIb спостерігається частіше у хворих із сімейною комбінованою ГЛП. Нерідко комбінована ГЛП є проявом вторинних порушень ліпідного обміну.

Фенотип III проявляється підвищенням ЛППЩ і, як наслідок, ХС і ТГ. Це досить рідкісний вид порушень ліпідного обміну, він часто асоціюється з фенотипом E2/2 апоБліка Е, при якому рецептори печінки гірше, ніж при інших фенотипах апоЕ, зв'язують ЛППЩ. Фенотип III зазвичай виявляють при метаболічних порушеннях, зокрема у хворих із метаболічним синдромом і цукровим діабетом. При підозрі на фенотип III істотною допомогою в діагностиці є електрофорез сироватки крові в агарозному гелі. На електрофореграмі з'являється характерна широка бета-смуга, що свідчить про високий вміст у крові ЛППЩ. У носіїв фенотипу III, що мають вищевказані розлади, реєструють високий ризик розвитку атеросклерозу.

Для фенотипу IV характерна підвищена концентрація ЛПДНЩ і гіпертригліцеридемія. Це поширений тип дисліпідемій, його виявляють у 40 % хворих з порушеннями ліпідного обміну. Фенотип IV може бути свідченням сімейної гіпертригліцеридемії, а також частим проявом вторинних порушень ліпідного обміну. У комбінації з низькою концентрацією ХС ЛПВЩ цей фенотип характеризується високою атерогенністю.

Фенотип V спостерігається рідко. Він характеризується одночасним підвищенням концентрації ХМ і ЛПДНЩ, а також гіпертригліцеридемії і помірним збільшенням вмісту ХС. Зазвичай немає чіткого зв'язку між V фенотипом і розвитком атеросклерозу. Однак виражена гіпертригліцеридемія, наявна у осіб з цим фенотипом, небезпечна через розвиток гострого панкреатиту.

Класифікація ВООЗ не враховує фенотип, для якого характерно вибіркове зниження ХС ЛПВЩ (гіпоальфаліпопротеїнемія). Цей фенотип частіше спостерігається в чоловіків і супроводжується ураженням коронарних і церебральних судин. Важливо відзначити, що приведена класифікація не дає можливості поставити діагноз захворювання, яке викликало дисліпідемію, однак дозволяє лікареві встановити ступінь її атерогенності.

У той же час у медичній літературі для оцінки рівнів ліпопротеїнів часто використовується класифікація компонентів ліпідного спектра крові, запропонована в Третій доповіді з лікування дисліпідемій у дорослих (Adult Treatment Panel – АТР-III) Національної Освітньої програми з холестерину США (табл. 3).



Таблиця 3. Класифікація АТР-III (2001)

Холестерин ЛПНЩ, мг/дл (ммоль/л)	
< 100 (< 2,6)	оптимальний
100–129 (2,6–3,3)	вище оптимального
130–159 (3,4–4,0)	гранично високий
160–189 (4,1–4,8)	високий
≥ 190 (≥ 4,9)	дуже високий
Загальний холестерин, мг/дл (ммоль/л)	
<200 (<5,2)	бажаний (нормальний)
200–239 (5,2–6,1)	гранично високий
≥240 (≥ 6,2)	високий
Холестерин ЛПВЩ, мг/дл (ммоль/л)	
< 40 (< 1,0)	низький
≥ 60 (≥ 1,6)	високий
Тригліцериди, мг/дл (ммоль/л)	
<150 (< 1,7)	нормальний
150–199 (1,7–2,2)	гранично підвищений
200–499 (2,3–4,4)	високий
≥ 500 (≥ 4,5)	дуже високий

### Клінічна класифікація дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2003)

Таблиця 4. Клінічна класифікація первинних дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2003)

#### Первинні дисліпідемії

Дисліпідемії	Підвищення концентрації	
	ліпопротеїнів	ліпідів у сироватці крові
<b>1. Гіперхолестеринемія. Тип ІІА</b> - набута (полігенна) - сімейна (моногенна) гіперхолестеринемія	ЛПНЩ	Холестерин
<b>2. Комбінована (змішана) дисліпідемія. Тип ІІВ</b> - набута - сімейна комбінована гіперліпідемія	ЛПНЩ і ЛПДНЩ	Холестерин і тригліцериди
<b>3. Ремнантна дисліпідемія (дисбеталіпопротеїнемія). Тип ІІІ</b>	Ремнантні частинки ЛПДНЩ	Холестерин і тригліцериди
<b>4. Гіпертригліцеридемія. Тип ІV</b> - набута - сімейна ендегенна	ЛПДНЩ	Тригліцериди

Продовження табл. 4

Дисліпідемії	Підвищення концентрації	
	ліпопротеїнів	ліпідів в сироватці крові
<b>5. Тяжка гіпертригліцеридемія</b> - сімейна хіломікронемія <b>а) тип І</b> <b>б) тип V</b>	Хіломікрони Хіломікрони і ЛПДНЩ	Тригліцериди Тригліцериди
<b>6. Ізольоване зниження рівня холестерину ЛПВЩ</b>	Зниження холестерину ЛПВЩ для чоловіків <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), для жінок <1,3 ммоль/л (50 мг/дл), при відсутності істотних змін рівня ХС ЛПНЩ та ТГ. Високий рівень ХС ЛПВЩ >60 мг/дл (>1,6 ммоль/л) – негативний фактор ризику атеросклерозу та ІХС.	

#### Вторинні дисліпідемії

Захворювання, яке призвело до дисліпідемії	Підвищення концентрації	
	ліпопротеїнів	ліпідів
<b>1. Ендокринні і метаболічні захворювання</b>		
Цукровий діабет – тип IV, рідко V	ЛПДНЩ і рідко ХМ	Тригліцериди
Гіпотиреоз – тип ІІа, рідше ІІb або ІІІ	ЛПНЩ, зниження ЛПВЩ	Холестерин
Синдром Іценка-Кушинга тип ІІа, ІІb або ІV	ЛПДНЩ і ЛПНЩ	Холестерин і тригліцериди
Подагра – тип IV	ЛПДНЩ	Тригліцериди
<b>2. Захворювання нирок</b>		
Нефротичний синдром – Тип ІІа, ІІb	ЛПДНЩ і ЛПНЩ	Холестерин і тригліцериди
Хронічна ниркова недостатність – Тип IV	ЛПДНЩ	Тригліцериди
<b>3. Інші захворювання</b>		
Синдром холестази – тип ІІа, рідше ІІb	ЛПНЩ, зниження ЛПВЩ	Холестерин
Емоційний стрес – тип IV	ЛПДНЩ	Тригліцериди
<b>4. Вплив токсичних і лікарських речовин</b>		
Алкоголь – тип IV, рідко V	ЛПДНЩ і рідко ХМ, можливий ріст ЛПВЩ	Тригліцериди
Гестагени – тип IV, рідко V	ЛПДНЩ і рідко ХМ	Тригліцериди
Тіазидні діуретики тип ІІа, ІІb або ІV	ЛПДНЩ та ЛПНЩ, зниження ЛПВЩ	Холестерин і тригліцериди
Бета-адреноблокатори – тип IV	ЛПДНЩ і рідко ХМ, зниження ЛПВЩ	Тригліцериди

Діагноз дисліпідемій, ГЛП та гіперліпідемії не є самостійним, а має бути включеним до основного клінічного діагнозу серцево-судинного захворювання. Для широкого застосування в клінічному діагнозі пропонується застосовувати спрощений варіант класифікації дисліпідемій:

### Клінічна класифікація дисліпідемій Українського наукового товариства кардіологів (2007)

1. **Гіперхолестеринемія** (відповідає тип Іа за D. Fredrickson).
2. **Комбінована дисліпідемія** (відповідає тип Ів та тип ІІІ за D. Fredrickson).
3. **Гіпертригліцеридемія** (відповідає тип ІV за D. Fredrickson).

Відповідно до третього перегляду Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК) щодо профілактики серцево-судинних захворювань (2003) вважають оптимальними характеристики ліпідів та ліпопротеїнів, наведені у табл. 5.

Таблиця 5. Оптимальні характеристики ліпідів та ліпопротеїнів (ЄТК, 2003)

Ліпідні параметри	Значення в ммоль/л	Значення в мг/дл
Загальний ХС	< 5,2	< 200
ХС ЛПНЩ	< 3,0	< 115
ХС ЛПВЩ	>1,0 (ч); 1,3 (ж)	> 40 (ч); 50 (ж)
ТГ	< 1,7	< 150

При реалізації заходів первинної та вторинної профілактики серцево-судинних ускладнень відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2003) лікарі повинні орієнтуватися на такі цільові рівні загального ХС та ХС ЛПНЩ:

- для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми повинен становити < 5,2 ммоль/л (200 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ – < 3 ммоль/л (115 мг/дл);
- цільові рівні для пацієнтів із ІХС, клінічними проявами ССЗ і хворих на цукровий діабет: для загального ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

## 4. Клінічне та лабораторне дослідження хворих з дисліпідеміями

### 4.1. Зовнішні прояви дисліпідемії

У більшості хворих з помірною дисліпідемією зовнішні ознаки порушень ліпідного обміну відсутні. Поява зовнішніх ознак порушень ліпідного обміну у вигляді ксантелазм на повіках, ліпоїдної дуги рогики, туберозних та сухожильних ксантом на ділянках шкіри кистей рук, ліктьових і колінних суглобів, ахіллових сухожиль, частіше спостерігаються у хворих із сімейною гіперхолестеринемією або іншими спадковими порушеннями ліпідного обміну. Жовтувате забарвлення долонного малюнка характерне для хворих із гіперліпідемією ІІІ типу, а еруптивні ксантоми, розсіяні по всьому тілу, типові для хворих з комбінованою дисліпідемією.

### 4.2. Виявлення супутніх факторів ризику серцево-судинних захворювань

Під час обстеження пацієнта важливо виявити супутні, неліпідні фактори ризику. Поєднання кількох факторів ризику істотно збільшує ризик розвитку основних серцево-судинних ускладнень у хворих з дисліпідеміями. Виділяють фактори, що модифікуються, і фактори, що не модифікуються. До перших відносять куріння, артеріальну гіпертензію, надлишкову вагу, низьку фізичну активність. Факторами ризику, що не модифікуються, є вік пацієнта, стать, обтяжена спадковість, тобто розвиток клінічних проявів ІХС серед найближчих родичів у чоловіків віком менше 55 років, у жінок – менше 65 років. Цукровий діабет 2-го типу розглядається як еквівалент ІХС, тобто захворювання, при якому ризик розвитку судинних ускладнень надзвичайно високий (табл. 6).

### 4.3. Лабораторне визначення ліпідного спектра крові

З огляду на необхідність моніторингу рівнів ліпопротеїнів у клінічній практиці, варто звернутися до можливостей лабораторної діагностики, що дозволяє виділити групи ризику. Методи визначення ліпопротеїнів враховують, головним чином, ті фізико-хімічні характеристики, які дозволяють ідентифікувати окремі їхні класи, що мають визначений склад і специфічні шляхи метаболізму. При прямому їхньому визна-

Таблиця 6. Основні фактори ризику розвитку і прогресування ІХС

Вік	Чоловіки > 45 років
	Жінки > 55 років або з ранньою менопаузою
Ранній початок ІХС у найближчих родичів	Інфаркт міокарда або раптова смерть у чоловіків < 55 років, у жінок < 65 років
Куріння	Незалежно від кількості
Артеріальна гіпертензія	АТ > 140/90 мм рт. ст. або прийом антигіпертензивної терапії
Гіперхолестеринемія	Загальний ХС > 5 ммоль/л (200 мг/дл); ХС ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл)
Гіпертригліцеридемія	ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Низький рівень ХС ЛПВЩ	У чоловіків < 1 ммоль/л (40 мг/дл); у жінок < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл)
Цукровий діабет	Глюкоза натще > 7,0 ммоль/л (125 мг/дл)
Абдомінальне ожиріння	Окружність талії: у чоловіків > 102 см, у жінок > 88 см (АТР-III, 2001); або – у чоловіків > 94 см, у жінок > 80 см (IDF, 2005)

ченні в клініко-лабораторній практиці мають справу із двома методиками. Одна з них базується на особливостях, що виявляються при електрорезі, відповідно до яких розрізняють хіломікрони, які залишаються на старті, пре- $\beta$ -ліпопротеїни,  $\beta$ -ліпопротеїни, що займають проміжне положення і  $\alpha$ -ліпопротеїни, як найбільш рухливі фракції. Інша методика враховує характер поділу ЛП при ультрацентрифугуванні. Саме відповідно до цієї методики залежно від питомої щільності і виділяють як ХМ найлегші частинки, а наступні – як ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ. Між ЛП, що ідентифікуються зазначеними методами, існує визначена аналогія, тобто пре- $\beta$ -ліпопротеїни,  $\beta$ -ліпопротеїни і  $\alpha$ -ліпопротеїни відповідають ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ.

Разом з тим, найбільш часто лабораторним шляхом визначаються тільки три зі складових ліпідного спектра, а саме: ХС, ТГ і ХС ЛПВЩ. Прогностично значущий ХС ЛПНЩ у цій ситуації обчислюють за формулою Friedewald\*:

– у ммоль/л: холестерин ЛПНЩ = загальний холестерин – холестерин ЛПВЩ – (0,45 × рівень тригліцеридів);

– у мг/дл: холестерин ЛПНЩ = загальний холестерин – холестерин ЛПВЩ – (0,2 × рівень тригліцеридів).

\* Обчислення дійсне тільки, якщо концентрації тригліцеридів – менші ніж 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Помилка у визначенні ХС ЛПВЩ або у визначенні ТГ у пацієнтів, що порушили дієтичні рекомендації перед здачею крові, неухильно може викликати помилку в обчисленні найбільше прогностично значущого ХС ЛПНЩ!

Для запобігання виникненню похибки у «Європейських рекомендаціях із профілактики серцево-судинних захворювань у клінічній практиці» рекомендовано визначати холестерин не-ЛПВЩ натще. Цей холестерин міститься в ЛПНЩ, ЛППЩ, ЛПДНЩ. Розрахований простим вираховуванням холестерину ЛПВЩ із загального холестерину, холестерин не-ЛПВЩ, на відміну від холестерину ЛПНЩ, не вимагає, щоб рівень тригліцеридів був менше 5 ммоль/л. Цей показник, подібно апоВ, застосовується для визначення ступеня атерогенності ліпопротеїнів у плазмі і є більш доступним, ніж визначення апоВ. Лікарі, які використовують вміст холестерину не-ЛПВЩ для оцінки ризику ССЗ пацієнтів, повинні розглядати як цільовий рівень терапії його рівні < 4 ммоль/л (150 мг/дл).

## 5. Визначення ризику загальної серцево-судинної смертності з використанням системи SCORE

Пацієнти з визначеними серцево-судинними захворюваннями становлять групу високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Вони потребують найбільш інтенсивної модифікації способу життя і, якщо потрібно, призначення медикаментозної терапії. В асимптомних групах у відносно «здорових» пацієнтів профілактичні заходи необхідно проводити відповідно до рівня загального ризику для серцево-судинних захворювань. Отже, найбільший ризик повинний бути мішенню для інтенсивної модифікації способу життя і застосування лікарської терапії, якщо необхідно. Для підрахунку ризику ССЗ в асимптомних пацієнтів запропоновані різні моделі, які використовують мультифакторіальний аналіз різних комбінацій факторів ризику в популяціях для визначення прогнозу на наступні роки.

На сучасному етапі пропонується використовувати модель визначення загального ризику, заснованого на системі SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation – Систематична Оцінка Коронарного Ризику), уперше представлену в рекомендаціях ЄТК у 2003 р. Існують деякі відмінності від попередніх варіантів підрахунку. Система SCORE базується на даних ряду останніх проспективних європейських багаточислових досліджень і враховує всі варіанти фатальних атеросклеротичних кінцевих точок, тобто фатальних серцево-судинних подій на 10-річний період. У системі SCORE використані такі фактори ризику: стать, вік, паління, систолічний артеріальний тиск, загальний холестерин або співвідношення холестерину до ЛПВЩ. Кри-

терієм високого ризику був визначений ризик 5 % і більше, на відміну від попереднього 20 % і більше у діаграмах з використанням ком-плексної коронарної точки.

Практикуючі лікарі повинні визначати загальний ризик для ССЗ з метою інтенсифікації профілактичних заходів, тобто якщо необхідно провести дієтичні заходи, індивідуалізувати фізичну активність, призначати медикаментозну терапію, адаптувати дозування препаратів або їх комбінацій для контролю над факторами ризику.

Загальний серцево-судинний ризик може бути легко підрахований з використанням діаграми (див. рис. 2), де лікарям і пацієнтам запропоноване використання системи SCORE для визначення загального серцево-судинного ризику і шляхів його зниження (як модифікацією способу життя, так і медикаментозною терапією) відповідно до доведеної у багатоцентровому дослідженні ефективності і безпечності.

Система SCORE дозволяє визначити загальний серцево-судинний ризик, що прогнозується, до 60-літнього віку. Він може бути особливо важливий для прогнозу в молодих пацієнтів при низькому абсолютному ризику у віці 20 і 30 років, але вже з несприятливим профілем факторів ризику, що віднесе їх до категорії більш високого ризику, що буде прогресувати зі збільшенням віку.

**До категорій високого загального ризику розвитку фатальних серцево-судинних подій належать:**

1. **Пацієнти зі встановленим серцево-судинним захворюванням** (хворі з будь-якими клінічними проявами ІХС, з периферичним атеросклерозом, атеросклерозом мозкових артерій, анеризмою черевного відділу аорти).

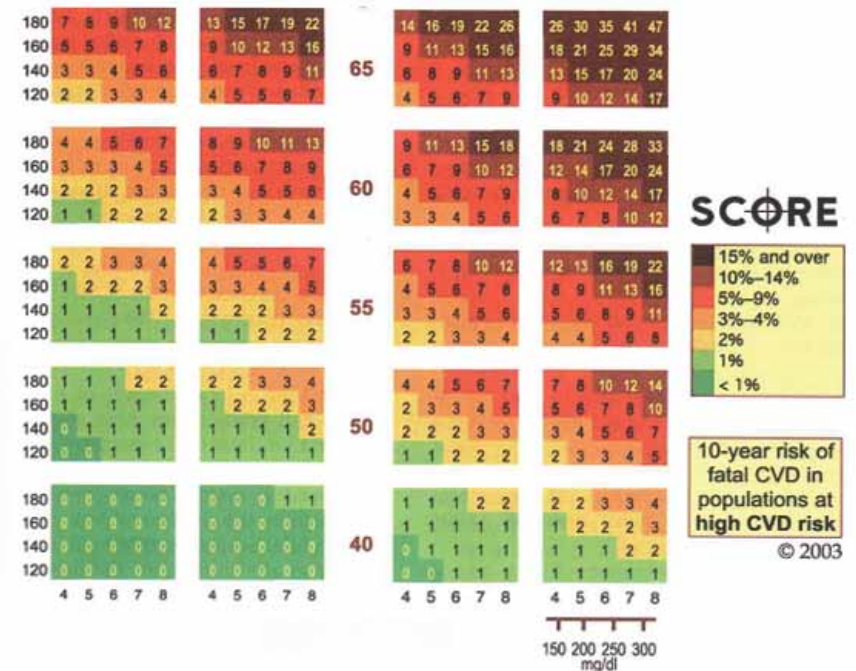
2. **Асимптомні пацієнти, що мають:**

2.1. Множинні фактори ризику, що визначають 10-річний ризик 5 % і вище зараз та після досягнення 60 років.

2.2. Значущо підвищені рівні одиничного фактора ризику: загально-го холестерину > 8 ммоль/л (320 мг/дл); холестерину ЛПНЩ > 6 ммоль/л (240 мг/дл); АТ > 180/110 мм рт. ст.

2.3. Цукровий діабет 2-го типу або діабет 1-го типу з мікроальбумінурією.

3. **Найближчі родичі хворих з раннім початком ССЗ:** у чоловіків віком менше 55 років, у жінок – 65 років.



**Рис. 2. 10-річний ризик фатальних серцево-судинних захворювань у європейських регіонах високого ризику з урахуванням статі, віку, систолічного артеріального тиску, загального холестерину і паління.**

**Інструкція з використання діаграми.** Для оцінки персонального десятирічного ризику кардіоваскулярної смерті, необхідно знайти відповідне місце в таблиці з урахуванням статі, віку, статусу курця. У ній знаходять місце з найближчим значенням систолічного артеріального тиску (мм рт. ст.) і загального холестерину (ммоль/л або мг/дл).

Оцінку факторів ризику у віковому аспекті можна визначити по верхній частині таблиці. Це може бути корисним для визначення рекомендацій людям молодого віку. Осіб з низьким рівнем ризику необхідно інформувати про підтримку цього низького ризику. Максимальну увагу необхідно приділяти особам середнього віку, що мають ризик 5 % і вище. Для визначення відносного персонального ризику порівнюють отримані результати з параметрами, що відповідають пацієнтам, що не палять того ж віку і статі, з артеріальним тиском <140/90 мм рт. ст. і загальним холестерином < 5 ммоль/л (200 мг/дл). Діаграма може викори-

стовуватися для порівняльної оцінки переходу з однієї категорії ризику в іншу, наприклад при відмові від паління або зниженні інших факторів ризику.

**Примітки\*** слід зазначити, що загальна кількість факторів ризику може бути вищою, ніж зазначено в діаграмі, оскільки:

- можливий перехід до наступної вікової категорії;
- в асимптомних пацієнтів з доклінічними проявами атеросклерозу (наприклад за даними комп'ютерної томографії, ультрасонографії);
- при сімейному анамнезі попередніх ССЗ;
- у випадках з низьким рівнем холестерину ЛП високої щільності, підвищеними рівнями тригліцеридів, з порушеною толерантністю до глюкози, підвищеними рівнями С-реактивного білка, фібриногену, гомоцистеїну, аполіпопротеїна В або ліпопротеїна (а);
- при ожирінні і гіподинамії.

Слід брати до уваги, що вищевказаний десятирічний прогноз кардіоваскулярної смертності  $> 5\%$  ( $> 0,5\%$  за рік) вважається високим для первинної профілактики. Його не слід напряму переносити на ризик виявленої ІХС, тобто використовувати для вторинної профілактики! Відповідно до останніх Рекомендацій з діагностики та профілактики стабільної стенокардії (2006) Європейського товариства кардіологів ризик для встановленої ІХС може бути розцінено як високий при смертності за рік  $> 2\%$ , помірний –  $1-2\%$ , низький  $< 1\%$ . Стратифікацію ризику в останньому випадку слід проводити відповідно до клінічних проявів, результатів стрес-тестів, стану вентрикулярної функції та стану коронарного русла.

## 6. Первинна і вторинна профілактика серцево-судинних захворювань з урахуванням виявлення дисліпідемій

**Первинна профілактика** спрямована на зменшення найближчого ( $\leq 10$  років) і віддаленого ( $> 10$  років) ризику виникнення ІХС, і передбачає зміну способу життя: зниження споживання жирів тваринного походження і холестерину, збільшення фізичної активності, контроль ваги, зниження рівня холестерину в плазмі крові. Цільові рівні ХС ЛПНЩ при проведенні первинної профілактики залежать від абсолютного ризику: чим вищий ризик, тим нижчий цільовий рівень ХС ЛПНЩ.

Основою первинної профілактики є зміна способу життя, однак високі рівні загального холестерину ( $> 8$  ммоль/л (320 мг/дл)) або наявність множинних факторів ризику можуть бути показанням до призначення ліпідознижувальної терапії.

У кожного пацієнта з високим рівнем ХС ЛПНЩ або іншою формою гіперліпідемії повинна бути проведена клініко-лабораторна діагностика для виключення вторинних дисліпідемій до початку ліпідознижувальної терапії.

Причинами вторинних дисліпідемій можуть бути:

- діабет;
- гіпотиреоз;
- обструкція жовчовивідних шляхів;
- хронічна ниркова недостатність;
- препарати, що підвищують рівні ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, що зменшують ХС ЛПВЩ (прогестерон, анаболічні стероїди, кортикостероїди).

При виключенні вторинної дисліпідемії цільові рівні холестерину для ліпідознижувальної терапії при первинній профілактиці визначаються відповідно до категорії ризику.

### **Вторинна профілактика**

Останні клінічні дослідження продемонстрували зменшення загальної і коронарної смертності, основних коронарних подій, необхідності у проведенні інвазивних процедур на коронарних артеріях і інсультів в осіб із встановленою ІХС під впливом ліпідознижувальної терапії. Як встановлено, **рівень загального ХС  $< 4,5$  ммоль/л (175 мг/дл) і ХС ЛПНЩ  $< 2,5$  ммоль/л (100 мг/дл) є оптимальним, тому він визначений як цільовий рівень терапії у вторинній профілактиці.** Це підтверджується результатами клінічних досліджень з оцінкою клінічних і ангіографічних кінцевих точок і результатами проспективних епідеміологічних досліджень. Ті самі цільові рівні повинні застосовуватися й у пацієнтів з еквівалентами ризику ІХС. Якщо хворі госпіталізовані у випадку розвитку гострих коронарних синдромів або з метою проведення інвазивних процедур на коронарних артеріях, рівні ліпідів повинні бути встановлені відразу при госпіталізації чи протягом 24 годин. Цільові рівні повинні орієнтувати лікаря на початок ліпідознижувальної терапії до або відразу після проведення процедур. Корекцію терапії можливо провести через 12 тижнів.

## 7. Алгоритм обстеження хворих з дисліпідемією, з урахуванням ризику розвитку і прогресування ССЗ

Всі пацієнти з виявленими дисліпідеміями, в тому числі хворі з ІХС та еквівалентами ІХС (з периферичним атеросклерозом, атеросклерозом мозкових артерій, аневризмою аорти, хворі з цукровим діабетом), а також безсимптомні пацієнти з дисліпідеміями підлягають обстеженню та лікуванню за місцем проживання. Обстеження може проводитися в районних поліклініках, а при необхідності додаткових обстежень – за допомогою міських кардіологічних диспансерів та діагностичних центрів.

### Діагностична програма

#### Обов'язкові дослідження

1. Кожному пацієнту при зверненні в медичну установу необхідно визначити рівні холестерину (ХС) і тригліцеридів (ТГ).

2. Провести збір скарг та анамнезу.

3. При підвищенні рівнів ХС і/або ТГ – визначити розгорнутий ліпідний профіль плазми: ХС, ХС ЛПВЩ, ТГ, обчислити за формулою Friedewald прогностично значущий ХС ЛПНЩ.

4. Визначити наявність факторів ризику: паління, артеріальної гіпертензії, ожиріння, цукрового діабету.

5. У пацієнтів без клінічних ознак ІХС і атеросклерозу іншої локалізації оцінити згідно зі шкалою SCORE фатальний 10-річний ризик ССЗ.

#### Додаткові дослідження

1. При підозрі на наявність сімейної дисліпідемії – провести додатково обстеження ліпідного профілю близьких родичів та генетичне дослідження.

2. При неможливості обчислення ХС ЛПНЩ відповідно до формули Friedewald (при концентрації ТГ понад 4,5 ммоль/дл або 400 мг/дл) – провести визначення ліпідного профілю методом електрофорезу або ультрацентрифугування.

3. При діагностуванні ІХС, еквівалентів ІХС або АГ – подальше обстеження проводити у відповідності до нозологічної форми.

## 8. Модифікація факторів ризику в пацієнтів з дисліпідеміями

### 8.1. Поведінкові фактори ризику

Зміна способу життя (ЗСЖ) необхідна більшості пацієнтів із встановленим ССЗ і особам з високим ризиком розвитку даної патології. Однак, в останніх публікаціях звертається увага на значну різницю між рекомендаціями зі зміни способу життя і фактичним дотриманням їх на практиці. Зміна поведінкових факторів ризику є аналогічною як для пацієнтів із ССЗ, так і для осіб з високим рівнем ризику розвитку цієї патології, але зміни зазначених факторів ризику (неправильне харчування, паління, сидячий спосіб життя), що склалися протягом багатьох років, вимагають професійного підходу.

Багатьом пацієнтам важко змінити спосіб життя за порадою лікаря. Це властиво особам соціально й економічно дезадаптованим, самотнім, що перебувають у стресовому родинному стані.

Крім того, негативні емоції, включаючи депресію, гнів і ворожий настрій, можуть стати бар'єром для профілактичних заходів у цієї групи осіб. Терапевт може перебороти ці бар'єри за допомогою простого набору питань. Однак, хоча розуміння лікаря може бути корисним, а в деяких випадках і достатнім для усунення факторів ризику, постійні негативні емоції можуть потребувати досвідченої психологічної консультації або медикаментозної терапії. Оскільки психосоціальні фактори незалежні від стандартних факторів ризику, при будь-якій можливості необхідно прагнути до їх нормалізації.

Стратегічні кроки для підвищення ефективності рекомендацій включають:

- розвиток довірливих стосунків між терапевтом і пацієнтом;
- розуміння пацієнтом зв'язку між способом життя, здоров'ям і хворобою;
- допомога пацієнтам у зміні поведінкових звичок;
- зацікавленість пацієнтів у цій модифікації;
- залучення пацієнтів до ідентифікації і визначення факторів ризику;
- використання комбінації стратегій для зміцнення самосвідомості пацієнта;
- проектування плану модифікації способу життя;
- контроль ефективності при наступному спостереженні;
- залучення до цієї проблеми інших підрозділів охорони здоров'я.

## 8.2. Припинення куріння

Всі курці повинні заохочуватися у прагненні припинити палити. Стратегія містить у собі «5 А»:

1А – «ask» (запитати): систематично ідентифікувати курців;

2А – «assess» (оцінити): оцінити ступінь готовності до припинення куріння;

3А – «advise» (радити): переконливо радити припинити палити;

4А – «assist» (брати участь): рекомендувати нікотинзамісну терапію і/або фармакологічний вплив;

5А – «arrange» (упорядковувати): упорядкувати графік подальших відвідувань.

## 8.3. Збільшення фізичної активності

Фізична активність повинна розширюватися у всіх вікових групах – від дітей до дорослого населення. Особливу увагу варто приділити групі підвищеного ризику, у якій фізична активність повинна приводити до зниження ризику виникнення ССЗ. Мета, до якої необхідно прагнути – це, як мінімум, півгодини фізичної активності щодня, хоча більш помірна активність також приносить користь. Здоровим людям необхідно радити вибрати найбільш прийнятні фізичні навантаження, які вписуються в їх розпорядок дня, переважно 30–45 хв 4–5 разів на тиждень, з досягненням 60–75 % максимального навантаження на серце.

**Для пацієнтів зі встановленими ССЗ рекомендації з розширення фізичної активності повинні базуватися на всебічному клінічному обстеженні із залученням результатів навантажувальних тестів.**

Для оцінки можливих фізичних навантажень пацієнта корисно застосовувати такий розподіл фізичної активності (табл. 7).

Таблиця 7. Зіставлення градацій фізичної активності

Активність	Щоденна	Професійна	Спортивна
Легка < 40 Вт	Самообслуговування туалет, одягання	Керування автомобілем	Прогулянки
Середня 40–85 Вт	Домашні роботи	Робота стоячи	Велосипед
Енергетична 85–120 Вт	Сексуальна активність	Будівельні роботи	Плавання
Напружена 120–160 Вт	Швидкий підйом сходами	Робота на городі, в парку	Біг
Атлетична 150–240 Вт	Підняття ваги більше 40 кг	Робота лісоруба	Регбі, футбол

## 8.4. Надлишкова вага й ожиріння

Подолання надлишкової ваги або зниження наявної надлишкової ваги важливо як для пацієнтів з ІХС, так і для осіб з високим ступенем ризику. Наявність ожиріння верифікують відповідно до критерію ВООЗ (1998) – індексу маси тіла (ІМТ) при його величині  $> 30 \text{ кг/м}^2$ . Зниження ваги необхідно у осіб з ожирінням або надлишковою масою тіла ( $25 \text{ кг/м}^2 < \text{ІМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$ ), а також для всіх осіб з абдомінальним типом ожиріння, визначеним відповідно до обхвату талії (ОТ):  $> 94 \text{ см}$  у чоловіків і  $> 80 \text{ см}$  у жінок (IDF, 2005). Успіх від зниження ваги буде більш ймовірним, якщо він підтримуватиметься, з одного боку, професійно лікарями, а з іншого боку – наявністю сильної мотивації з боку самих пацієнтів.

## 9. Ліпідознижувальна терапія у пацієнтів з дисліпідеміями

### 9.1. Дієта

Формування здорової дієти є невід'ємною частиною лікування пацієнтів з дисліпідеміями. У кожному окремому випадку необхідна професійна порада щодо вибору дієти, яка максимально знижує ризик ССЗ. Правильно підібрана дієта сприяє нормалізації ваги, АТ, ліпідного обміну, контролює рівень глюкози крові і знижує ймовірність виникнення тромбозу.

Загальні рекомендації, які необхідно адаптувати до національних особливостей:

- необхідно урізноманітнити раціон харчування; споживання енергії має бути відрегульоване для підтримки ідеальної маси тіла;

- пріоритети необхідно віддавати таким продуктам: овочі і фрукти, неочищені злаки і хліб грубого помелу, молочні продукти з низьким вмістом жиру, знежирені дієтичні продукти, пісне м'ясо і риба;

- жирні сорти риби й омега-3-поліненасичені жирні кислоти мають специфічні захисні властивості;

- загальне споживання жиру не повинно перевищувати 30 % споживаної енергії, частка насичених жирів не повинна перевищувати третину від загального споживання жиру. Споживання холестерину має бути нижчим, ніж 300 мг на день;

- у низькокалорійній дієті насичений жир може частково бути замінений складними вуглеводами, моно- і поліненасиченими жирами з овочів і морепродуктів.

– збільшення вживання вуглеводів, що містяться у свіжих фруктах, злаках і овочах. Для гіпертоніків і осіб з надлишковою вагою рекомендується додатково знизити вживання солі до 5 і менш г/день; обмежити прийом алкоголю.

Для людей з надлишковою масою тіла необхідно обмеження калорійності їжі. Продукти харчування, що рекомендуються, зазвичай містять мало жирів і/або багато клітковини. Ці продукти повинні використовуватися регулярно як основа раціону. Деякі пацієнти із тяжкою гіпертригліцеридемією потребують дієти, яка строго обмежує вміст довголанцюгових жирних кислот у продуктах тваринного й овочевого походження. Мета цієї дієти – у запобіганні виникненню панкреатитів. Це суттєво відрізняється від загальних дієтичних рекомендацій, і більшість пацієнтів буде потребувати допомоги дієтлікаря.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, гіперхолестеринемією або іншими дисліпідеміями повинні отримати консультацію дієтолога.

## 9.2. Ліпідознижувальні препарати

Ефективність застосування ліпідознижувальних препаратів пов'язана з поліпшенням функції ендотелію, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, гальмуванням чи регресом атеросклерозу. Медикаментозне лікування дисліпідемій передбачає використання чотирьох груп препаратів: інгібіторів 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А-редуктази (ГМГ-КоА-редуктази) – статинів (ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин); секвестрантів жовчних кислот (холестирамін, колестипол); ніотинової кислоти (ніацин, ендурацин); фібратів (гемфіброзіл, безофібрат, фенофібрат).

### 9.2.1. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (статини)

Статини – це основний клас препаратів у лікуванні дисліпідемій. У великих рандомізованих дослідженнях продемонстрована їх висока ефективність у зниженні загального ХС та прогностично значущого ХС ЛПНЩ. Згідно з висновками цих досліджень виявлено зниження кількості основних ускладнень ССЗ (інфарктів, інсультів, загальної та серцевої смертності) більш ніж на 25–40 %.

У наш час використовують такі препарати: ловастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин і найбільш активний щодо блокади ГМГ-КоА-редуктази – новий препарат, розувастатин. В основі механізму дії статинів лежить часткова оборотна блокада ферменту ГМГ-КоА-редуктази, відповідального за внутрішньоклітинний

синтез ХС. Зниження внутрішньоклітинної концентрації ХС приводить до відновлення/підвищення функції клітинних рецепторів до ЛПНЩ, що забезпечує збільшення сироваткового кліренсу і зниження рівня ХС ЛПНЩ у сироватці у середньому на 25–40 %. На тлі терапії статинами спостерігається помірне підвищення ХС ЛПВЩ (на 5–15 %) і зниження рівня ТГ – на 10–40 %. Ефекти статинів дозозалежні. Так, наприклад, симвастатин у дозі 40 мг/добу знижує рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 41 %, а у дозі 80 мг – на 47 %. Разом з тим, крива залежності ефекту симвастатину від дози (як і інших статинів) має вид експоненти: кожне подвоєння дози приводить до додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ у середньому на 6 % («правило шістки»).

*Вплив статинів на організм хворого є багатоступеневим процесом прояву ефектів препарату в часі, у зв'язку з чим можна говорити про терапевтичний каскад ефектів статинів. Найбільш рання дія цих засобів реалізується через кілька тижнів/місяців після початку терапії і проявляється поліпшенням функції ендотелію, зменшенням процесів судинного запалення (зниженням рівня С-реактивного протеїну), стабілізацією атероматозної бляшки, що в результаті приводить до поліпшення перфузії міокарда, зменшення ішемії. Важливим на цьому етапі є також більш рання (після 1 року терапії – у дослідженні HPS) розбіжність кривих виживання порівняно з очікуваними результатами, які могли б бути зумовлені винятково гіполіпідемічним впливом препаратів. Так, у дослідженні POSCH пацієнтам проводили часткове шунтування тонкого кишечника, що приводило до зниження всмоктування жирів і зменшення рівня ХС ЛПНЩ на 39 %, однак збільшення виживання спостерігалось тільки через 3 роки після оперативного втручання. Одним з механізмів стабілізуючого дії статинів на атерому є їхній вплив на макрофаги. Статини впливають на нуклеарні альфа-рецептори проліфераторів пероксисом, у зв'язку з чим пригнічується вироблення металопротеїназ і інших факторів, які призводять до дестабілізації атероматозної бляшки.*

*Основними ефектами статинів на другому рівні терапевтичного каскаду є запобігання прогресуванню старих бляшок і появі нових, а також часткове зменшення (регрес) об'єму вже існуючих. Так, у дослідженні MAAS через 2 роки лікування симвастатином прогресування атеросклерозу спостерігалось на 30 % рідше, ніж у контрольній групі, а регрес атером – на 30 % частіше.*

*Третій рівень каскаду дії статинів досягається через 4 роки і більше від початку лікування. При цьому виконуються головні стратегічні цілі: зниження кардіальної і загальної смертності (на 18–30 %); запобігання виникненню тяжких серцево-судинних ускладнень, зменшення потреби в реваскуляризації. Найбільш високу ефективність статини демонст-*



рують у групах пацієнтів високого ризику: у похилого віку, із супутніми цукровим діабетом, атеросклерозом мозкових і периферичних артерій.

*Четвертий рівень дії статинів* – сприятливий вплив на некардіальну патологію. Так, на цей час є дані про сприятливий вплив статинів не тільки на кількість серцево-судинних ускладнень у хворих з цукровим діабетом, а і на перебіг самого цукрового діабету. Встановлено, які серед осіб, що приймають статини, частота розвитку цукрового діабету – на 30 % нижча. Є перспективною інформація про зменшення на тлі терапії статинами ризику розвитку хвороби Альцгеймера і судинної деменції. Результати недавніх досліджень показали, що застосування статинів приводить до дворазового зменшення остеопорозу і частоти перелому кісток, особливо в групі літніх пацієнтів. Ці ефекти статинів не пов'язані з ліпідознижувальною дією, паралельний аналіз не виявив значених ефектів ні для нікотинової кислоти, ні для фібратів.

Різні статини відрізняються за фармакологічними властивостями. Перші статини (ловастатин, симвастатин та правастатин) були виділені із культури пеніцилінових грибів та грибів *Aspergillus terreus*, в той же час – флувастатин, аторвастатин та розувастатин – синтетичні препарати. Відрізняються статини і за іншими властивостями: так, ловастатин і симвастатин – ліпофільні сполуки, правастатин і флувастатин – більшою мірою гідрофільні. Ловастатин і симвастатин надходять в організм у неактивній формі (pro-drugs/проліки) і перетворюються в активні метаболіти в печінці. Суттєва перевага природних статинів полягає в тому, що активні форми препарату діють тільки в печінці і не досягають периферичних тканин, що знижує ризик серйозних побічних ефектів, таких як міопатія. Період напіввиведення природних статинів із плазми крові становить 0,5–3 г, що також важливо для зниження ризику небажаних явищ. Період напіввиведення синтетичного препарату аторвастатину (у вигляді активного метаболіту) становить 14 г. Статини метаболізуються в системі цитохромів, у тому числі P-450, у зв'язку з чим, лікарські препарати, що впливають на активність печінкових цитохромів, можуть значно змінювати їх властивості (біодоступність, тривалість дії тощо). Найбільш виражений гіполіпідемічний ефект характерний для *розувастатина* (табл. 8).

У теперішній час для проведення первинної і вторинної профілактики ІХС найбільш обґрунтованим варто вважати застосування статинів, для яких доведений сприятливий вплив на прогноз (зниження серцево-судинної смертності на 30–40 %). Як показали результати досліджень (AECAP, TechCAPS, WOSCOPS, 4S, CARE, LIPID, MIRACL, AVERT), застосування статинів приводить до зниження на 25–40 % коронарної смертності, на 26–30 % зменшує ризик розвитку ішемічних подій. Призначення хворим на ІХС правастатину (CARE, 1996 г.) і симвастатину (HPS, 2001) супроводжувалося зменшенням загальної і серцево-судин-

ної смертності, як у пацієнтів з підвищеним, так і з нормальним або трохи зниженим рівнем ХС.

**Таблиця 8. Порівняльна характеристика ефективності статинів у зниженні рівня ХС ЛПНЩ.**

Розувастатин, мг/добу	Аторвастатин, мг/добу	Симвастатин, мг/добу	Ловастатин, мг/добу	Правастатин, мг/добу	Флувастатин, мг/добу	Δ ЛПНЩ, мг/добу
-	-	10	20	20	40	- 27
-	10	20	40	40	80	-34
5	20	40	80	-	-	- 41
10	40	80	-	-	-	- 48
20	80	-	-	-	-	- 52
40	-	-	-	-	-	-55

Результати повторних коронароангіографій у серії досліджень із застосуванням різних гіполіпідемічних препаратів підтвердили їх здатність приводити до гальмування і регресу коронарного атеросклерозу. Клінічна користь зниження рівня ХС ЛПНЩ за принципом «чим нижче, тим краще» була неодноразово підтверджена в серії клінічних досліджень, проведених у 80–90-х роках із застосуванням повторних ангіографій, що довели регрес атеросклерозу. Був установлений гіпотетичний діапазон, при якому зниження ХС ЛПНЩ мало анатомічний і клінічний ефект – Δ% ХС ЛПНЩ = 25–45 %. Клінічні дані про безпечність і зниження серцево-судинної смертності, отримані в «регресійних» дослідженнях, а також дані про довгострокову гарну переносність і безпечність застосування статинів стали науковим обґрунтуванням проведення багатоцентрових клінічних досліджень з «жорсткими» кінцевими точками (серцево-судинна і загальна смертність).

Проте, виражені клінічні ефекти при застосуванні ліпідознижувальних засобів, особливо статинів, не завжди відповідали ангіографічним результатам. Як виявилось, крім гальмування прогресування атеросклерозу шляхом зменшення накопичення ліпідів у місці атеросклеротичного ураження, статини також реалізують свою дію через нормалізацію функції ендотелію і стабілізацію атеросклеротичної бляшки, яка стає більш щільною та стійкою до механічних впливів. Відповідно знижується ймовірність розриву бляшки і розвитку тромбозу, і тим самим забезпечується запобігання появі гострого коронарного синдрому. Ці додаткові ефекти статинів, пов'язані з поліпшенням функції ендотелію, вивільненням і біодоступністю оксиду азоту, зменшенням процесу запалення в атеросклеротичній бляшці, міграції і проліферації гла-

деньком'язових клітин судинної стінки, агрегації тромбоцитів, підвищенням фібринолітичної активності крові тощо, добре вивчені в експериментальних і клінічних дослідженнях і одержали назву плейотропних, ліпідонезалежних ефектів. Саме з цими механізмами багато дослідників пов'язують більш високу клінічну ефективність статинів порівняно з іншими групами ліпідознижувальних препаратів. Нещодавно встановлено, що статини в низьких дозах зумовлюють неангіогенез дрібних судин міокарда, чим поліпшують його перфузію.

У підходах до призначення гіполіпідемічних засобів був зроблений переверот, коли з'ясувалося, що навіть нормальний рівень ХС може бути потенційно небезпечним щодо розвитку і прогресування атеросклерозу коронарних судин. Як виявилось, 35 % хворих на ІХС мають нормальний рівень загального ХС і ХС ЛПНЩ. Однак у таких пацієнтів може спостерігатися дисліпопротеїнемія з підвищеним вмістом у крові найбільш атерогенної субфракції ЛПНЩ, так званих маленьких щільних часток ЛПНЩ, що поєднується з підвищенням ТГ і низьким ХС ЛПВЩ. Особливо часто такі порушення спостерігаються в хворих з метаболічним синдромом і цукровим діабетом 2-го типу. У дослідженні CARE (The Cholesterol and Recurrent Events Trial) уперше була показана користь ліпідознижувального лікування (правастатин) у пацієнтів, що перенесли серцеву атаку, із середнім рівнем холестерину 209 мг/дл. У великому дослідженні HPS (Heart Protection Study), у якому брали участь 20 536 пацієнтів, оцінювали вплив симвастатину (40 мг/добу) і вітамінів на загальну смертність і смертність від серцево-судинних причин у хворих на ІХС із групи високого ризику. За результатами дослідження зроблені такі висновки:

- застосування вітамінів було безпечним, однак не зменшувало ризик розвитку серцево-судинних подій протягом 5 років, незважаючи на підвищення рівня вітамінів у крові;

- застосування симвастатину в дозі 40 мг на день також безпечно, і при цьому знижувався ризик розвитку несприятливих судинних подій на 24 % у всіх вікових групах незалежно від статі. У старшій віковій групі (в осіб віком понад 75 років) лікування мало найбільш виражений ефект: ризик смерті знизився на 32 %;

- застосування симвастатину не супроводжувалося підвищенням частоти онкологічних захворювань, сумарний показник смертності від усіх причин зменшувався на 12 %.

Застосування симвастатину супроводжувалося зниженням ризику розвитку судинних подій у пацієнтів з нормальними початковими рівнями ЛПНЩ і ТГ, так само ефективно, як і для пацієнтів з високим рівнем зазначених показників. Таким чином, призначення статинів рекомендується всім пацієнтам з доведеною ІХС і високим ризиком виникнення судинних ускладнень, незалежно від статі, віку і

початкового рівня холестерину. Не призначати статини таким хворим – помилка лікарів.

Прийом статинів, як мінімум, на третину зменшував ризик розвитку інфаркту міокарда, мозкового інсульту, потреби в ревазуляризації і запобігав судинним ускладненням, також незалежно від початкового рівня холестерину. У дослідженні HPS (Heart Protection Study) продемонстровано, що зниження рівня холестерину під впливом симвастатину зменшує ризик частоти ішемічних інсультів. Установлено, що користь від ліпідознижувальної терапії залежить від початкового рівня ризику: чим вищий ризик, тим більша користь, тобто абсолютне скорочення ризику було найбільш високим у пацієнтів з найвищим ризиком. Головне відкриття HPS полягає в тому, що лікування хворих з цереброваскулярною патологією, хворобою периферичних артерій і діабетом настільки ж ефективно, як і терапія пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Слід зазначити, що в наш час проведено ряд *багатоцентрових порівняльних досліджень ефективності і безпечності ліпідознижувальних препаратів*. Демонстративними виявилися результати порівняльного аналізу доз статинів у дослідженні CURVES (Comparative study of HMG-Co Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins) – рандомізованому відкритому вивченні статинів у групах порівняння. Продемонстроване більш суттєве зниження рівнів загального холестерину і ХС ЛПНЩ під впливом аторвастатину в дозі 10 мг, порівняно з симвастатином у дозі 20 мг і правастатином і церивастатином у дозі 40 мг. Побічні ефекти на тлі використання аторвастатину спостерігалися тільки в 2 % хворих. Варто згадати дослідження ACCESS (The Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study), у якому порівняно з терапією іншими статинами (симвастатином, ловастатином, правастатином, флувастатином) лікування аторвастатином привело до максимального зниження рівня ХС ЛПНЩ як через 6 тижнів (-36 %), так і через 54 тижні терапії (-42 %).

Наступна група доказів отримана у *багатоцентрових дослідженнях з досягнення клінічних точок*. Так, у дослідженні ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm), у якому ліпідознижувальна гілка була закінчена достроково в зв'язку з явною перевагою ліпідознижувальної терапії порівняно з плацебо. Аторвастатин знижував рівень загального холестерину на 1,3 ммоль/л у перший рік і на 1,1 ммоль/л через 3 роки. У групі аторвастатину було зареєстроване зниження відносного ризику первинних кінцевих точок (нефатальний інфаркт міокарда і фатальні випадки ІХС) порівняно з групою плацебо на 36 %. У групі аторвастатину було також відзначено зниження відносного ризику для фатального і нефатального інсульту на 27 %,

усіх серцево-судинних подій – на 21 %, а коронарних – на 29 %. За результатами дослідження MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) – рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого порівняння застосування аторвастатину в дозі 80 мг/сут або плацебо на тлі дієти – спостерігали редукцію ішемії міокарда під впливом агресивної холестеринознижувальної терапії. При цьому сумарну первинну кінцеву точку (смерть, нефатальний інфаркт міокарда, зупинка серця з реанімаційними заходами, рецидив симптомів ішемії міокарда з об'єктивним підтвердженням, який потребував невідкладної повторної госпіталізації) спостерігали в 14,8 % випадків у групі аторвастатину й у 17,4 % у групі плацебо. Порівняно з плацебо терапія аторвастатином знизила ризик виникнення ішемії з об'єктивними ознаками, які потребували невідкладної повторної госпіталізації. Застосування препарату вірогідно знизило ризик розвитку фатальних і нефатальних інсультів у хворих з високим ризиком на 50 %. Рівень ХС ЛПНЩ знизився в групі пацієнтів, що приймали аторвастатин з 3,2 до 1,9 ммоль/л. Одним з основних висновків цього дослідження було те, що в пацієнтів з гострими коронарними синдромами лікування аторвастатином, почате у гострий період коронарних подій, допомогло запобігти повторному виникненню ішемії міокарда протягом наступних 4 місяців.

Подальшим вирішенням актуальних задач терапії статинами було визначення оптимального рівня, до якого треба було знижувати ХС-ЛПНЩ з метою отримання максимального клінічного ефекту. Цій меті відповідало дослідження PROV-IT у якому порівнювали високоінтенсивну ліпідознижувальну терапію (аторвастатин у дозі 80 мг на добу) і стандартну ліпідознижувальну терапію правастатином у дозі 40 мг/добу. Перевага інтенсивної терапії була виявлена вже через 30 днів і зберігалася протягом всього дослідження. Як і сподівалися, у пацієнтів з ХС ЛПНЩ вище 3,23 ммоль/л найбільший ефект лікування (-34% після досягнення первинної кінцевої точки) відзначено в групі інтенсивної ліпідознижувальної терапії аторвастатином.

Гіпотеза щодо переваги зниження ХС ЛПНЩ нижче за зазначений у рекомендаціях АТР-III (2001) цільовий рівень (2,6 ммоль/л) мала підтвердження у дослідженні TNT (Treating to New Targets – «Лікування до нових цілей»), у якому порівнювали ефективність двох доз одного препарату – аторвастатину: 10 мг та 80 мг. Протягом п'яти років отримані переконливі результати інтенсивної ліпідознижувальної терапії аторвастатином у дозі 80 мг, яка дозволила знизити ризик виникнення серцево-судинних ускладнень на 22 % ( $P < 0,001$ ). Проте відзначено зростання вираженості побічних реакцій, а саме зростання вираженості гіперферментемії на тлі інтенсивного режиму лікування з 0,1–0,3 % до 1,2 %.

Додатковий результат переваги своєчасного ліпідознижувального лікування навіть у невисоких дозах статинів у груп високого ризику отримано відповідно до результатів багатоцентрового рандомізованого дослідження CARDS, присвяченого спостереженню за хворими з високим ризиком серцево-судинних ускладнень (хворі з цукровим діабетом) у пацієнтів без серцево-судинних захворювань на момент включення. Відповідно до отриманих результатів аторвастатин у дозі 10 мг на добу забезпечив: зниження частоти розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень на 37 %; зниження частоти розвитку інсультів на 48 %; зниження смертності від усіх причин на 27 %. А «дебати відносно того, чи всім хворим з цукровим діабетом 2-го типу потрібно призначати статини, віднині повинні трансформуватися у питання: чи існують нині хворі з досить низьким ризиком виникнення ускладнень, яким статини можна не призначати», тобто їх слід обов'язково призначати хворим з цукровим діабетом 2-го типу.

Проведений нещодавно метааналіз довгострокових багатоцентрових досліджень (опубліковано в журналі «Lancet» за 2005 р.) з участю 90 056 пацієнтів, які отримували терапію статинами, продемонстрував, що зниження рівня ХС ЛПНЩ на 1,0 ммоль/л на рік зумовило зниження загальної смертності від усіх причин на 12 % та коронарної смертності – на 19 %. Ці закономірності з'являються вже наприкінці першого року спостереження та мають подальше достовірне зростання. Протягом 5 років зниження вмісту в крові ХС ЛПНЩ на 20 % призводить до зменшення на 48 випадків з кожної 1000 пролікованих щодо основних серцево-судинних подій (інфарктів, інсультів), на 27 – випадків коронарної ревазуляризації, при цьому не відзначено достовірного зростання кількості побічних реакцій, у тому числі випадків онкозахворювань. Ці результати підтверджені у інших метааналізах, в яких отримані переконливі докази переваги більш інтенсивного зниження рівня ХС ЛПНЩ ( $< 70$  мг/дл (1,8 ммоль/л)). Вони знайшли відображення у новій редакції американських рекомендацій АТР-III (2004), в яких вищевказані рівні ХС ЛПНЩ позначені як цільові для груп високого ризику, насамперед для хворих з поєднанням ІХС та цукрового діабету. Проте, такі цільові рівні для ХС ЛПНЩ не прийняті ще до широкого застосування у хворих з ІХС Європейським товариством кардіологів відповідно до Рекомендацій з діагностики та лікування стабільної стенокардії (2006), але зазначені як «цільові» для хворих із цукровим діабетом відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування діабету, предіабету та кардіоваскулярних захворювань (2007).

Останніми переконливими доказами на користь ліпідознижувальної терапії є результати двох досліджень (REVERSAL, 2004; ASTEROID, 2006), в яких отримані дані щодо можливого регресу атеросклеротичної

бляшки внаслідок інтенсивної терапії статинами з об'єктивізацією отриманих результатів за допомогою проведення внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (IVUS). Відповідно до отриманих результатів, зниження рівня ХС ЛПНЩ і підвищення – ХС ЛПВЩ привело до регресу атеросклеротичних бляшок відносно проведених параметрів дослідження, що дозволяє рекомендувати подальшу інтенсивну терапію статинами всім хворим з діагностованими атеросклеротичними ураженнями коронарних судин.

Подальше збільшення ефективності гіполіпемічної терапії статинами можливе трьома шляхами: 1) подальше збільшення дози статинів, але цей шлях, безумовно, призводить до зростання побічних реакцій; 2) застосування нових синтетичних статинів, однак слід брати до уваги негативний досвід церивастатину, який значно перевищував за гіполіпемічною ефективністю інші статини, але був знятий з виробництва через великий відсоток розвитку побічних реакцій; 3) застосування комбінації статинів із іншими ліпідознижувальними засобами. Найбільші перспективи нині має комбінація статинів з *езитимібом*, який перешкоджає всмоктуванню холестерину в кишківнику. Позитивний клінічний досвід зареєстровано на тлі комбінації езитимібу із симвастатином, яка зумовила значне посилення гіполіпемічного ефекту ліпідознижувальних засобів.

### 9.2.2. Секвестранти жовчних кислот

Препарати цієї групи (холестирамін, коlestипол) використовуються в клінічній практиці більш трьох десятиліть. Препарати різні за хімічною структурою, але мають подібний механізм дії, що полягає в перериванні природної рециркуляції пула жовчних кислот (ЖК), збагачених ХС. Жовчні кислоти синтезуються в печінці. У нормі близько 3 % ЖК видаляється з організму, частина, що залишилася, рециркулює після абсорбції в дистальних відділах кишківника. Препарати зв'язують ЖК у кишківнику, запобігаючи їх реабсорбції і підвищуючи екскрецію в 2–10 разів. Підвищення виведення ЖК приводить до посилення їх печінкового синтезу, що у свою чергу викликає зниження внутрішньопечінкового рівня ХС. Додатково препарати знижують абсорбцію ХС, що надходить з їжею і впливають на рецептори до ЛПНЩ. Суттєвим недоліком тривалої терапії секвестрантами ЖК є зниження їх ефективності, що обумовлено вторинною стимуляцією печінкового ферменту - ГМГ-КоА-редуктази – і приводить до підвищення синтезу ХС. У зв'язку з цим, холестирамін і коlestипол часто призначають у комбінації зі статинами, які блокують активність ГМГ-КоА-редуктази. Застосування секвестрантів ЖК приводить до зниження рівнів загального ХС і ХС ЛПНЩ, останнього – на 15–30 %, підвищення ХС ЛПВЩ у серед-

ньому на 5 %, показники ТГ можуть варіювати, незначно може підвищуватися рівень ХС ЛПДНЩ. Привабливість терапії секвестрантами ЖК полягає у відсутності в них системної дії. Однак у цілому вони викликають велику кількість побічних реакцій з боку ШКТ (болі, здуття живота, гастроєзофагальний рефлюкс). Застосування зазначених препаратів приводить до порушення всмоктування жиророзчинних вітамінів (А, D, Е). Для секвестрантів ЖК характерні взаємодії з тироксинам, дигоксином, бета-блокаторами, діуретиками, варфарином, різними антибіотиками. З огляду на це застосування вказаних препаратів рекомендовано за 1 год до або через 4–6 год після холестираміну/коlestиполу.

### 9.2.3. Нікотинова кислота (НК)

Нікотинова кислота (НК) є вітаміном групи В, однак дози, що використовуються для корекції ліпідних порушень, набагато перевищують природну потребу організму власне у вітаміні. НК виявляє позитивну дію практично при всіх порушеннях ліпідного обміну, за винятком дисліпідемій I типу за Фрідеріксоном (підвищення кількості хіломікронів). НК впливає на печінковий синтез і вивільнення ЛПДНЩ. Формация ЛПДНЩ – перший ступінь в ендегенному ліпідному каскаді, зниження синтезу і вивільнення ліпопротеїнів-попередників приводить до зменшення концентрації всіх наступних ліпопротеїнів. Механізми впливу НК на ліпідний обмін можуть також бути пов'язані з впливом на рецептори ЛПНЩ. НК має позитивний ефект на вміст ХС ЛПВЩ. Підвищення ХС ЛПВЩ найбільш значне в осіб з початково підвищеним рівнем ТГ. На відміну від всіх інших гіполіпемічних засобів НК знижує концентрацію ліпопротеїну (а). Терапія НК також знижує концентрацію найбільш атерогенних дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Дози НК для забезпечення добової вітамінної потреби становлять 1–5 мг на день. Доза 1 г на день підвищує рівень ХС ЛПВЩ. Для впливу на ХС ЛПНЩ необхідна доза 2–6 г НК на день. Застосування НК приводить до зниження ХС ЛПНЩ на 20–30 %, ТГ – на 20–50 %. Зміни вмісту ХС ЛПВЩ, залежні від початкового рівня ТГ, становлять 15–35 %. Використання НК обмежують побічні реакції. Найчастіші з них – гіперемія і сверблячка шкірних покривів, гіпотензія, які зумовлені простагландин-залежними механізмами. Призначення більш низьких доз (50 мг на день) НК на початку лікування, поступове їх збільшення і комбінація з аспірином, що має протилежну, антипростагландинову дію, допомагають усунути або істотно зменшити вираженість зазначених реакцій. Більш важливими є побічні реакції НК, пов'язані з порушенням функції печінки. Патологічне підвищення рівня печінкових трансаміназ зустрічається приблизно в 5 % хворих, що одержують НК у дозі 3 г на день. Раптове

немотивоване «падіння» рівня ХС може бути провісником загрозливої тяжкої печінкової дисфункції. Це ускладнення частіше спостерігалось при заміні кристалічної НК на форми тривалої дії. Терапія НК може сприяти розвитку периферичної інсулінорезистентності. У 10 % пацієнтів на тлі терапії спостерігалися порушення вуглеводного обміну. Міопатія не є характерним ускладненням для монотерапії НК, однак ризик її розвитку зростає при призначенні комбінації з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази і фібратами. Крім перерахованих побічних реакцій, НК може провокувати гіперурикемію (у 5–10 % хворих), напади подагричного артриту, гастроінтестинальні порушення, нудоту, дискомфорт приблизно в 20 % пацієнтів, аж до виразкової хвороби).

#### **9.2.4. Похідні фіброєвої кислоти (фібрати)**

Фібрати дуже численні, однак найбільше поширення одержали клофібрат, гемфіброзил і фенофібрат. Фібрати мають складний механізм дії, що характеризується впливом і на синтез, і на розпад ліпідних частинок, збагачених ТГ. Фібрати здійснюють триггерний вплив на нуклеарні  $\alpha$ -рецептори проліфераторів пероксисом (PPAR $\alpha$ ). Це підгрупа нуклеарних рецепторів, що контролюють різні клітинні функції, зокрема ліпідний метаболізм, окиснення жирних кислот, обмін глюкози, адипогенез і клітинну диференціацію. Активовані PPAR $\alpha$  регулюють генну експресію синтезу апоА-1, транспортного протеїну, беруть участь в апоА-1-залежному процесі видаленні холестерину. Крім того, PPAR $\alpha$  впливають на атерогенез на рівні судинної стінки. Фібрати підвищують катаболізм ліпідних часток, збагачених ТГ за рахунок активації ензиму протеїнліпази, що, у свою чергу, каталізує гідроліз хіломікронів і ЛПДНЩ. Вплив фібратів на обмін ЛПНЩ багатогранний і функціонально залежить від відносної активності ЛПНЩ-рецепторів і початкових рівнів ТГ. У пацієнтів з гіпертригліцеридемією часто зростає концентрація атерогенних дрібних щільних частинок ЛПНЩ. Фібрати перетворюють їх у частинки великих розмірів, меншої щільності і потенційно менш атерогенні.

Фібрати, як правило, призначають у випадках дисліпідемії з підвищенням рівня ТГ і зниженням ЛПВЩ. Терапія фібратами дозволяє домогтися зниження вмісту ТГ на 20–50 %, що супроводжується підвищенням рівня ЛПВЩ на 5–20 %. Вплив на ЛПНЩ менш передбачуваний, спостерігалось зниження концентрації ЛПНЩ на 10–20 %. Фібрати також впливають на синтез фібриногену, плазмений активатор фібриногену, адреналін-індуковану агрегацію тромбоцитів. З побічних ефектів найчастіше спостерігаються гастроінтестинальні симптоми, вони мають місце у 5 % хворих, що приймають фібрати. Не виключена

провокуюча роль фібратів (зокрема клофібрату) у розвитку жовчак'яної хвороби. Порушення функції печінки і міопатія не характерні для монотерапії фібратами, але ймовірний ризик їхнього розвитку підвищується у випадку комбінації з іншими препаратами, особливо статинами. Фібрати потенціюють дію варфарину.

Останні дані про гіполіпідемічний вплив фібратів отримали після завершення великого міжнародного багаточетрового плацебо-контрольованого дослідження FIELD (2006), згідно з яким у групі хворих, що приймали фенофібрат у дозі 200 мг на добу рівень загального ХС знизився на 11 %, ХС ЛПНЩ – на 12 %, ТГ – на 29 %, а ХС ЛПВЩ – зріс на 5 %. Складність порівняльної характеристики груп фенофібрату відносно плацебо зумовлена дозволом приймати додаткову гіполіпідемічну терапію поряд із досліджуваною, хоча потреба в ліпідознижувальних засобах в групі фенофібрату була достовірно нижчою – 8 % порівняно з 17 % ( $P < 0,0001$ ) протягом усіх п'яти років спостереження. Також у групі плацебо частіше призначали інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, бета-блокатори та діуретики, що не могло не позначитися на кінцевих точках спостереження. За висновками FIELD основних коронарних подій у групі фенофібрату було на 11 % менше, ніж у групі плацебо, проте ці результати не були достовірними, хоча кількість нефатальних інфарктів у групі фенофібрату знизилася на 24 % ( $P < 0,01$ ), а потреба в коронарній реваскуляризації – на 21 % ( $P < 0,05$ ). Також перевагами терапії фенофібратом було зменшення прогресування альбумінурії ( $P < 0,05$ ) та випадків ретинопатії, яка потребувала застосування лазеротерапії ( $P < 0,001$ ).

Основний висновок дослідження: хоча терапія фенофібратом достовірно не зменшила ризик розвитку первинної кінцевої точки (основних коронарних подій), проте зумовила достовірне зниження розвитку нефатальних інфарктів міокарда і потреби в реваскуляризації у хворих з цукровим діабетом. Більш часте призначення статинів хворим, рандомізованим в групу плацебо, могло маскувати позитивний вплив фенофібрату. Таким чином, зроблено висновок, що фенофібрат позитивно впливає на перебіг цукрового діабету 2-го типу на ранніх етапах захворювання без маніфестації ІХС; він є альтернативою статинам при їх непереносності; сприяє скороченню мікросудинних ускладнень діабету; відзначена добра переносність у комбінації зі статинами. З огляду на всі обмеження, які виникли при аналізі груп дослідження FIELD, а також на відсутність позитивного впливу фенофібрату на показники смертності, запропоновано утриматися від кінцевих висновків щодо фенофібрату до отримання результатів нового великого проекту ACCORD, спеціально спланованого для порівняння комбінованої терапії статином і фенофібратом та монотерапії статином при цукровому діабеті, результати якого планується отримати в 2009 р.

Стислий аналіз всіх класів гіполіпідемічних засобів наведено у табл. 9.

Таблиця 9. Ліпідознижувальні препарати

Класи препаратів, добові дози	Ліпідознижувальні ефекти	Побічні ефекти	Протипоказання	Результати клінічних досліджень
Інгібітори ГМК Ко-А редуктази (статири)*	ЛПДНЩ ↓18–55% ЛПВЩ ↑5–15% ТГ ↓7–30%	Міопатія, збільшення печінкових ферментів	Абсолютні: • гостре або хронічне захворювання печінки, Відносні: • супутнє використання лікарських препаратів	Зниження основних коронарних подій, потреби в коронарних втручаннях, зменшення кількості інсультів і загальної смертності
Секвестранти жовчних кислот	ЛПНЩ 15–30% ЛПВЩ 3–5% ТГ – немає змін або збільшення	Шлунково-кишкові захворювання, закреп, знижена засвоюваність інших препаратів, особливо вітамінів	Абсолютні: • Дисліпопротеїнемія • ТГ > 400 мг/дл Відносні: • ТГ > 200 мг/дл	Зниження основних коронарних подій
Нікотинова кислота	ЛПНЩ ↓5–25% ЛПВЩ ↑15–35% ТГ ↓20–50%	Припливи, гіперглікемія, гіперурикемія, подагра, гастрити, гепатити	Абсолютні: • хронічне захворювання печінки • тяжка подагра Відносні: • діабет • гіперурикемія • виразкова хвороба	Зниження основних коронарних подій і, можливо, загальної смертності
Фібрати	ЛПНЩ 5–20% (можуть збільшуватися в пацієнтів з високим рівнем ТГ) ЛПВЩ ↑10–20% ТГ ↓20–50%	Диспепсія, жовчокам'яна хвороба, міопатія, підвищена неішемічна смертність у WHO-дослідженні	Абсолютні: • тяжке захворювання нирок • тяжке захворювання печінки	Зниження основних коронарних подій

\* Ловастатин (20–80 мг), правастатин (20–40 мг), симвастатин (20–80 мг), флувастатин (20–80 мг), аторвастатин (10–80 мг).  
Циклоспорин, макролідні антибіотики, різні протигрибкові засоби й інгібітори цитохрому Р-450 (фібрати і нікотинова кислота повинні застосовуватися з адекватним застереженням).  
Холестирамін (4–16 г), коlestипол (5–20 г).  
Нікотинова кислота короткої дії (кристалічна) (1,5–3 г), нікотинова кислота подовженої дії (1–2 г), пролонгована форма нікотинової кислоти (1–2 г).  
Гемфіброзил (600 мг), фенофібрат (200 мг), клофібрат (1000 мг).

### 9.3. Цільові рівні гіполіпідемічної терапії

Цільовими рівнями загального ХС і фракцій ліпопротеїнів у плазмі крові прийнято вважати ті рівні, зниження до яких у результаті ліпідознижувальних заходів (дієта, розширення фізичної активності, медикаментозна терапія, у ряді випадків – плазмаферез) дозволяє сприятливо впливати на клінічний перебіг захворювання і прогноз життя хворого.

Фізіологічні концентрації ХС ЛПНЩ, відповідно до рекомендацій ЄТК, – 1–2 ммоль/л (40–80 мг/дл), але чи є клінічна необхідність у зниженні вмісту ХС ЛПНЩ у пацієнтів до таких низьких рівнів? Це продовжує залишатися предметом дискусії. Результати досліджень **CARE** (Cholesterol And Recurrent Events) і **WOSCOPS** (West Of Scotland Coronary Prevention Study) дозволили припустити, що зниження рівня ХС ЛПНЩ нижче 3 ммоль/л (115 мг/дл) не має клінічного значення, у той час як дослідження **4S** і **LIPID** (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) продемонстрували, що немає того рівня ХС ЛПНЩ, при якому подальше зниження буде марним. У той же час результати **HPS** продемонстрували подібні результати внаслідок зниження рівня ХС ЛПНЩ як у діапазоні від 3 до 2 ммоль/л, так і при зниженні його від 4 до 3 ммоль/л, однак авторами висловлюється припущення, що зниження ХС ЛПНЩ до 2 ммоль/л має визначені клінічні переваги. Ця думка також підтверджується результатами дослідження **ASCO-LLA**, у якому продемонстровані клінічні ефекти при зниженні ХС ЛПНЩ від 3,4 ммоль/л до 1,2 ммоль/л. У дослідженні **HPS** усі пацієнти одержували помірні дози симвастатину (40 мг/добу) і було відзначено, що зниження рівня ХС ЛПНЩ приблизно на 1 ммоль/л супроводжувалося порівнянним позитивним впливом на ризик розвитку ССЗ незалежно від того, яким був рівень ХС ЛПНЩ на початку дослідження – 3, 4 чи 5 ммоль/л. Відповідно до рекомендацій ЄТК цільовий рівень ХС плазми в загальній популяції повинен бути нижчим 5 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ повинен бути нижчим 3 ммоль/л (115 мг/дл). Для пацієнтів із клінічними проявами ССЗ і пацієнтів із цукровим діабетом цільові рівні ліпідознижувальних заходів повинні бути нижчими: для загального ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл). Для ХС ЛПВЩ і ТГ цільові рівні не визначені, але концентрації ХС ЛПВЩ і тригліцеридів можуть використовуватися як маркери підвищеного ризику ССЗ. Рівні ХС ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л (< 40 мг/дл) у чоловіків і < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) у жінок, а також рівні тригліцеридів, визначених натще, > 1,7 ммоль/л (150 г/дл), є маркерами збільшеного серцево-судинного ризику і повинні враховуватися при виборі медикаментозної терапії. У безсимптомних пацієнтів при високому багатофакторному ризику розвитку

серцево-судинної патології, у яких рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ – близькі до 5 і 3 ммоль/л, необхідне подальше зниження загального холестерину до рівня < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), і ХС ЛПНЩ до рівня < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) помірними дозами ліпідознижувальних препаратів.

У цієї категорії пацієнтів (рис. 3) відповідно до Рекомендацій ЄТК з профілактики серцево-судинних захворювань (2003), першим кроком повинна бути оцінка загального серцево-судинного ризику й ідентифікація факторів ризику, що мають бути усунуті. Якщо 10-річний ризик серцево-судинної смерті – < 5 % і не буде перевищувати 5 % при проекції поєднання факторів ризику на вік 60 років, пацієнту необхідно дати рекомендації щодо збалансованої дієти, розширення фізичної активності і припинення куріння, для збереження серцево-судинного ризику на низькому рівні. Оцінку ризику треба повторити через 5 років. Варто звернути увагу, що подібна оцінка загального ризику не підходить для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією, тому що, починаючи з рівнів загального ХС > 8 ммоль/л (320 мг/дл) і ХС ЛПНЩ > 6 ммоль/л (240 мг/дл) пацієнтів варто відносити до категорії високого загального ризику ССЗ.

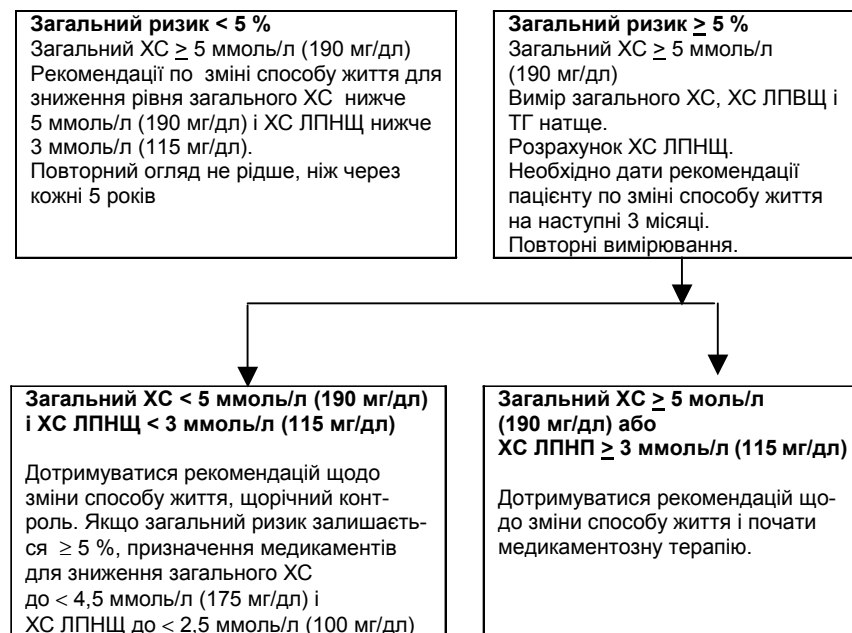


Рис. 3. Рекомендації з корекції рівнів ліпідів у безсимптомних пацієнтів

Якщо 10-річний ризик серцево-судинної смерті > 5 %, або може бути > 5 %, при проектуванні поєднання факторів ризику на вік 60 років, повинен бути виконаний аналіз рівнів ліпопротеїнів плазми і рекомендації з модифікації способу життя, особливо дієтичних підходів. Оцінку ризику загальної серцево-судинної смертності належить проводити з використанням шкали SCORE. Для оцінки ризику необхідно враховувати первинний рівень загального ХС (або співвідношення загального ХС до ХС ЛПВЩ). Якщо через 3 місяці рівні загального ХС і ХС ЛПНЩ будуть нижче 5 ммоль/л (190 мг/дл) і 3 ммоль/л (115 мг/дл), відповідно, і серцево-судинний ризик становитиме < 5 %, то ці пацієнти повинні щорічно проходити повторне обстеження для підтвердження низького рівня серцево-судинного ризику.

Навпаки, якщо серцево-судинний ризик зберігається > 5 %, потрібно застосувати ліпідознижувальну терапію для зменшення рівнів загального ХС і ХС ЛПНЩ. Цільові рівні в таких осіб становлять: для загального ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і для ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл). Варто згадати, що спочатку клінічні дослідження документували клінічне поліпшення в результаті використання ліпідознижувальної терапії статинами тільки у осіб віком менше 70 років з рівнем загального ХС понад 5 ммоль/л. Останні розробки продемонстрували, що таке лікування може також бути ефективним і в більш похилому віці, а також в осіб з більш низькими рівнями ХС.

Варто також згадати про пацієнтів, що мають сімейну гіперхолестеринемію чи інші тяжкі, генетично визначені порушення метаболізму ліпідів. У цьому випадку зниження ХС ЛПНЩ навіть нижче рівня 3 ммоль/л (115 мг/дл) із залученням комбінованої ліпідознижувальної терапії з подвійними чи потрійними режимами препаратів може іноді бути важким завданням, і лікар повинен підготувати пацієнтів до цієї ситуації. Дослідження терапії статинами показали, що зменшення рівня загального ХС принаймні на 20 % і ХС ЛПНЩ принаймні на 30 % супроводжується значним клінічним ефектом.

## 10. Метаболічний синдром, як вторинна мета терапія (результат, що не залежить від ліпідознижувальної терапії)

Є докази того, що ризик ІХС може бути зменшений без ліпідознижувальної терапії модифікацією інших факторів ризику. Одна з потенційно вторинних цілей терапії – усунення метаболічного синдрому (МС), що поєднує ліпідні й неліпідні фактори ризику метаболічного походження. Цей синдром пов'язаний з генералізованим метаболічним порушенням,

що має назву *інсулінорезистентність*. Додатковий вісцеральний жир (особливо при абдомінальному типі ожиріння) і низька фізична активність сприяють розвитку інсулінорезистентності, яка може бути спадково детермінованою у деяких осіб.

Фактори ризику формування метаболічного синдрому можуть взаємно потенціюватися; у поєднанні вони збільшують ризик розвитку ІХС при будь-якому рівні ХС ЛПНЩ. Діагноз МС встановлюють при наявності трьох і більше факторів ризику, наведених у табл. 10, що можуть легко визначатися у клінічній практиці.

Усунення МС здійснюється двома шляхами: зменшенням основних причин (тобто, ожиріння і низької фізичної активності) і усуненням поєднаних ліпідних і неліпідних факторів ризику.

Слід зазначити, що за останній час концепція МС привернула увагу кардіологів, ендокринологів та інших спеціалістів через надзвичайно прогресуючий характер поширення ожиріння, цукрового діабету і проявів усього кластеру суміжних факторів ризику. До 2005 р. МС верифікували відповідно до критеріїв, викладених у 2001 р. у програмі АТР-III. Проте, з метою уніфікації всіх підходів до виявлення МС у 2005 р. були введені нові критерії МС відповідно до консенсусу Міжнародної протидіабетичної асоціації (IDF).

Суттєвою відмінністю останніх було затвердження абдомінального ожиріння у якості основного критерію і зменшення нормативних критеріїв обхвату талії (< 94 см для чоловіків та < 80 см для жінок), гіперглікемії натще (> 5,6 ммоль/л). При цьому ще раз було підкреслено, що макросудинні ускладнення (інфаркт міокарда, інсульт) є головною причиною смертності хворих з МС і цукровим діабетом. Діагноз МС відповідно до IDF (2005) виставляється при наявності абдомінального ожиріння, як основного критерію та наявності двох будь-яких інших критеріїв.

Надлишкова вага й ожиріння тісно пов'язані з інсулінорезистентністю і МС. Проте, виявлення саме абдомінального ожиріння більш тісно корелювало з вираженістю інших компонентів МС, ніж збільшення індексу маси тіла. Тому просте вимірювання обхвату талії рекомендується для виявлення абдомінального типу ожиріння як компонента МС. Рівні ХС ЛПВЩ, які були нижчими відповідно до IDF (2005), у 2006 р. адаптовані відповідно до АТР-III (2001).

### Усунення основних причин метаболічного синдрому

Первинні заходи для усунення всіх ліпідних і неліпідних факторів ризику, пов'язаних з метаболічним синдромом – це зниження ваги і збільшення фізичної активності.

Таблиця 10. Визначення метаболічного синдрому

Фактор ризику	Визначальний рівень	
	АТР-III, 2001	IDF, 2005
Абдомінальне ожиріння *	Окружність талії	
Чоловіки	> 102 см	> 94 см
Жінки	> 88 см	> 80 см
Тригліцериди	≥ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)	≥ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
Холестерин ЛПВЩ		
Чоловіки	< 1,0 ммоль/л (40 мг/дл)	< 1,0 ммоль/л *
Жінки	< 1,3 ммоль/л (50 мг/дл)	< 1,3 ммоль/л (50 мг/дл)
Артеріальний тиск	≥ 130/85 мм рт.ст.	≥ 130/85 мм рт.ст.
Рівень глюкози натще	≥ 6,1 ммоль/л (110 мг/дл)	≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл)

*Надлишкова вага й ожиріння тісно пов'язані з інсулінорезистентністю і МС. Однак, виявлення саме абдомінального ожиріння більш тісно корелювало з вираженістю інших компонентів МС, ніж збільшення індексу маси тіла. Тому просте вимірювання окружності талії рекомендується для виявлення абдомінального типу ожиріння як компонента МС.*

*\* Рівні ХС ЛПВЩ, які були нижчими відповідно до IDF (2005), в 2006 р. адаптовані відповідно до АТР-III (2001).*

**Зниження ваги.** Надлишкова вага й ожиріння визнані основними факторами ризику розвитку ІХС при МС і є основними цілями терапевтичних втручань. Зниження ваги сприяє зниженню ХС ЛПНЩ і зменшує вираженість інших компонентів МС.

**Фізична активність.** Низька фізична активність – також один з головних факторів ризику для ІХС при МС. Вона потенціює вираженість ліпідних і неліпідних факторів ризику. На противагу цьому, раціональне розширення фізичної активності зменшує рівні ХС ЛПДНЩ, підвищує ХС ЛПВЩ, а в деяких осіб знижує рівні ХС ЛПНЩ. Це поєднується зі зниженням артеріального тиску, зменшенням інсулінорезистентності і сприятливо впливає на всю серцево-судинну систему.

Усунення інших факторів ризику при МС, тобто нормалізацію підвищеного артеріального тиску, лікування дисліпідемій та виявлених порушень вуглеводного обміну слід проводити відповідно до прийнятих Рекомендацій Європейського та Українського товариств кардіологів.



## 11. Спеціальні розділи

### Лікування специфічних дисліпідемій

**Дуже високий холестерин ЛПНЩ** ( $\geq 190$  мг/дл). Особи з дуже високим рівнем холестерину ЛПНЩ зазвичай мають генетично детерміновані форми гіперхолестеринемії: моногенну сімейну гіперхолестеринемію, сімейний дефект аполіпопротеїна В і полігенну гіперхолестеринемію. Раннє виявлення цих порушень у молодих осіб необхідне з метою запобігання передчасного розвитку ІХС. У цьому випадку для ідентифікації стану дуже важливим є обстеження близьких (кровних) родичів. Стандартна ліпідознижувальна терапія може бути недостатньою, і нерідко потрібний перехід до комбінованої терапії, як наприклад, поєднання статинів і секвестрантів жовчних кислот для досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ.

**Підвищені рівні тригліцеридів у сироватці.** Результати метааналізу проспективних досліджень продемонстрували, що підвищення рівня тригліцеридів є незалежним чинником ризику розвитку ІХС. Факторами, які сприяють підвищенню рівня тригліцеридів у населення, є ожиріння і надлишкова маса тіла, низька фізична активність, куріння, зловживання алкоголем, багатовуглеводна дієта ( $> 60$  % усіх енергопостачань). Аналогічний ефект мають поєднання кількох захворювань (наприклад, цукрового діабету 2-го типу, хронічної ниркової недостатності, нефротичного синдрому), вплив деяких препаратів (наприклад, кортикостероїдів і високих доз бета-адренергічних блокаторів) і генетичні порушення (сімейна комбінована гіперліпідемія, сімейна гіпертригліцеридемія і сімейна дисліпопротеїнемія).

У реальній клінічній практиці підвищення рівня тригліцеридів у сироватці крові найчастіше спостерігаються в осіб з МС, хоча вторинні або генетичні фактори також мають свій вплив. Вміст тригліцеридів у сироватці можна класифікувати в такий спосіб:

- нормальний –  $< 150$  мг/дл,
- гранично підвищений –  $150$ – $199$  мг/дл,
- високий –  $200$ – $499$  мг/дл,
- дуже високий –  $\geq 500$  мг/дл.

Виділення гіпертригліцеридемії як незалежного фактора ризику ІХС має на увазі наявність високої атерогенності ліпопротеїнів, збагачених тригліцеридами. Останні частково представлені ремнантами (залишками) ліпопротеїнів, що утворюються внаслідок розпаду ЛПДНЩ. У клінічній практиці ЛПДНЩ – найбільш доступні для вимірювання атерогенних ремнант ліпопротеїнів, що можуть бути мішенню для ліпідознижувальної терапії.

У теперішній час ідентифікують суму холестерину ЛПНЩ+ЛПДНЩ [так званий холестерин ліпопротеїнів невисокої щільності – ХС не-ЛПВЩ (визначається як результат вирахування: загальний холестерин мінус холестерин ЛПВЩ)] як вторинну мету терапії для осіб з високими рівнями тригліцеридів ( $\geq 200$  мг/дл). Цільовий рівень холестерину не-ЛПВЩ в осіб з високими рівнями тригліцеридів у сироватці встановлений на  $30$  мг/дл вище, ніж для ХС ЛПНЩ, беручи до уваги, що рівень ХС ЛПДНЩ  $\leq 30$  мг/дл є нормальним.

Стратегія лікування осіб з підвищеними рівнями тригліцеридів залежить від етіологічних причин і ступеня вираженості. Для всіх осіб з гіпертригліцеридемією первинна мета терапії полягає в досягненні цільового рівня холестерину ЛПНЩ. Якщо рівень тригліцеридів погранично високий ( $150$ – $199$  мг/дл), акцент терапевтичних заходів потрібно змінити на зниження ваги і збільшення фізичної активності. Для осіб з високими рівнями тригліцеридів ( $200$ – $499$  мг/дл), вторинною метою терапії стає рівень ХС не-ЛПВЩ. Для досягнення цільових рівнів ХС не-ЛПВЩ, поряд зі зниженням ваги і збільшенням фізичної активності, необхідно призначити ліпідознижувальну терапію, що включає два етапи. Спочатку терапія повинна бути спрямована на досягнення цільового рівня ХС не-ЛПВЩ за рахунок збільшення доз ліпідознижувальної терапії, а потім призначаються нікотинова кислота або фібрати для досягнення цільових рівнів ХС не-ЛПВЩ і подальшого зниження рівнів ХС ЛПДНЩ. У рідкісних випадках при дуже високих рівнях тригліцеридів ( $\geq 500$  мг/дл), у першу чергу, необхідно виключити наявність гострого панкреатиту. Варто призначити низькожирову дієту ( $\leq 15$  % споживаних калорій), зниження надлишкової ваги, збільшення фізичної активності і лікарські препарати, що сприяють зниженню рівнів тригліцеридів (фібрати або нікотинова кислота). Тільки після зниження рівнів тригліцеридів  $< 500$  мг/дл необхідно розпочати зниження рівня ХС ЛПНЩ з метою зменшення ризику виникнення ІХС.

**Низький рівень ХС ЛПВЩ.** Відповідно до результатів останніх досліджень низький рівень ХС ЛПВЩ є самостійним предиктором ІХС і визначається як рівень  $< 40$  мг/дл, що пред'являє більш серйозні вимоги до терапії порівняно з прийнятим раніше рівнем  $< 35$  мг/дл. Низький рівень ХС ЛПВЩ змінює цільовий рівень ХС ЛПНЩ при проведенні ліпідознижувальної терапії і використовується як фактор ризику для оцінки 10-літнього ризику ІХС.

Зниження рівня ХС ЛПВЩ може бути зумовлене рядом причин, які пов'язані з інсулінорезистентністю і метаболічним синдромом (ожиріння, низька фізична активність, високий рівень тригліцеридів і цукровий діабет 2-го типу). Інші причини – куріння, дуже високе споживання вуглеводів ( $> 60$  % добового калоражу), і ряд препаратів (бета-адренергічні блокатори, анаболічні стероїди, гестагени).

Незважаючи на те, що результати клінічних досліджень дають підстави очікувати від збільшення рівня ХС ЛПВЩ відповідного зниження ступеня ризику ІХС, спеціальний цільовий рівень для ХС ЛПВЩ не визначений. Крім того, у наш час немає фармакологічних препаратів, здатних істотно збільшити рівень ХС ЛПВЩ. Проте, низький рівень ХС ЛПВЩ повинен враховуватися при виборі лікувальної тактики.

У всіх осіб з низьким рівнем ХС ЛПВЩ первинна мета терапії – зниження рівня ХС ЛПНЩ. Після досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ необхідне проведення заходів щодо зниження ваги і збільшення фізичної активності (при наявності метаболічного синдрому). Якщо низький рівень ХС ЛПВЩ поєднується з високим рівнем тригліцеридів (200–499 мг/дл), необхідна ліпідознижувальна терапія для досягнення цільового рівня ХС не-ЛПВЩ, як зазначено вище. При рівні тригліцеридів < 200 мг/дл (тобто, при ізольованому низькому рівні ХС ЛПВЩ) призначають фіbrates або нікотинову кислоту; проте, лікування при таких порушеннях сироваткових ліпопротеїнів, головним чином, показано пацієнтам з ІХС і еквівалентами ризику ІХС.

**Діабетична дисліпідемія.** Це порушення ідентифікують як високоатерогенну дисліпідемію (підвищені рівні тригліцеридів, збільшений вміст «маленьких щільних» ЛПНЩ і низькі рівні ХС ЛПВЩ) в осіб з цукровим діабетом 2-го типу. У той же час, незважаючи на підвищення рівня тригліцеридів і/або зниження рівня холестерину ХС ЛПВЩ у цього контингенту хворих, первинною метою ліпідознижувальної терапії є зменшення рівнів ХС ЛПНЩ, як і в осіб без діабету. Оскільки діабет визначений як еквівалент ризику ІХС, цільовий рівень ХС ЛПНЩ для осіб з діабетом < 100 мг/дл. Отже, при рівні ХС ЛПНЩ  $\geq 130$  мг/дл пацієнти з діабетом мають потребу в ліпідознижувальній терапії одночасно зі ЗСЖ. Якщо рівні ХС ЛПНЩ становлять 100–129 мг/дл, можливі два терапевтичних підходи: використання комбінованої ліпідознижувальної терапії із застосуванням фіbrates або нікотинової кислоти, або ж модифікація інших факторів ризику, включаючи гіперглікемію. Якщо рівні тригліцеридів становлять  $\geq 200$  мг/дл, ХС не-ЛПВЩ стають вторинною метою ліпідознижувальної терапії. У ряді останніх багатоцентрових клінічних досліджень (наприклад, дослідження впливу антигіпертензивної і ліпідознижувальної терапії на частоту серцевих нападів [ALLHAT]) встановили достовірні переваги ліпідознижувальної терапії в осіб з діабетом старших вікових груп. У осіб похилого віку ( $\geq 65$  років) з цукровим діабетом без додаткових факторів ризику ІХС, потрібна більш ретельна оцінка клінічного статусу, включаючи наявність супутніх захворювань, що можуть визначити більш консервативний підхід.

## Спеціальні рекомендації для різних груп населення

**Чоловіки середнього віку (35–65 років).** У цілому, чоловіки мають більш високий ризик ІХС, ніж жінки. У зазначеній віковій групі чоловіків висока поширеність головних факторів ризику ІХС, схильність до абдомінального ожиріння і метаболічного синдрому. Отже, потреба в інтенсивній ліпідознижувальній терапії в чоловіків середньої вікової групи надзвичайно висока.

**Жінки (45–75 років).** У жінок ІХС проявляється приблизно на 10–15 років пізніше, ніж у чоловіків, і більшість випадків ІХС спостерігають після 65 років. Усі фактори ризику прийнятні і для жіночої популяції, але більш ранній (до 65 років) розвиток ІХС відзначений лише у жінок із множинними факторами ризику і метаболічним синдромом. У той же час, незважаючи на очікуваний захисний ефект терапії естрогенами, немає переконливих даних про користь використання замісної гормональної терапії з метою для зменшення ризику ІХС у жінок у період постменопаузи. Навпаки, продемонстровані сприятливі ефекти терапії статинами у жінок цієї вікової групи.

**Старші вікові групи (чоловіки  $\geq 65$  років і жінки  $\geq 75$  років).**

У людей похилого віку ( $\geq 65$  років) дуже високий ризик розвитку основних коронарних подій. Високий рівень ХС ЛПНЩ і низький рівень ХС ЛПВЩ є факторами ризику ІХС в осіб старших вікових груп. У дослідженнях із вторинної профілактики на великому контингенті хворих у віковому діапазоні 65–75 років продемонстроване значне скорочення ризику ІХС під впливом терапії статинами. Отже, ніякого вікового обмеження пацієнтам із встановленою ІХС для призначення ліпідознижувальної терапії не існує. З метою первинної профілактики для старших вікових груп рекомендується ЗСЖ.

**Більш молоді дорослі (чоловіки 20–35 років; жінки 20–45 років).**

У цьому віковому контингенті ІХС виявляють досить рідко, за винятком випадків з важкими факторами ризику, наприклад, сімейною гіперхолестеринемією, палінням великої кількості сигарет, декомпенсованим цукровим діабетом. У дослідженнях, присвячених віддаленому прогнозу продемонстровано, що збільшення сироваткового холестерину в молодому віці визначає більш високий ступінь ризику ІХС після досягнення середнього віку. Таким чином, ідентифікація факторів ризику в молодих дорослих – важлива мета віддаленої профілактики. У цій віковій групі раннє виявлення ХС ЛПНЩ  $\geq 130$  мг/дл у поєднанні з ЗСЖ може попередити розвиток ІХС. Особливу увагу потрібно приділяти молодим людям, що палять і мають високі рівні ХС ЛПНЩ (160–189 мг/дл), якщо ж виявляються дуже високі рівні ХС ЛПНЩ ( $\geq 190$  мг/дл), ліпідознижувальну терапію потрібно призначати так само, як і у пацієнтів старших вікових груп. У випадках тяжких генетичних форм гіперхолес-

теринемії варто призначати комбіновану ліпідознижувальну терапію (наприклад статини + секвестранти жовчних кислот).

## Додаток 1. Стандарт лікування хворих з дисліпідемією:

### Лікувальна програма

#### Перелік і обсяг медичних послуг обов'язкового асортименту.

Хворі з дисліпідеміями повинні отримувати комплексне лікування:

1. Немедикаментозну терапію (дієта, корекція ваги, підвищення фізичної активності, припинення паління) для досягнення оптимальних характеристик ліпідного профілю.

2. Медикаментозне лікування відповідно до різних варіантів дисліпідемій:

а) гіперхолестеринемія – статини;

б) комбінована дисліпідемія – статини, деяким пацієнтам можна рекомендувати комбінацію статинів і фібратів;

в) гіпертригліцеридемія – фібрати та/або статини.

3. У безсимптомних пацієнтів: якщо шляхом модифікації способу життя протягом 8–12 тижнів не вдається досягти наміченої мети, розпочати медикаментозне гіполіпідемічне лікування відповідно до варіанту дисліпідемії (статини та/або фібрати).

4. У хворих із встановленою ІХС або її еквівалентами терапію статинами необхідно розпочати одночасно із заходами немедикаментозної профілактики.

5. Контролювати ліпідні параметри, печінкові і м'язові ферменти: АЛТ, АСТ, КФК × 1 раз у 3 місяці.

#### Перелік і обсяг медичних послуг додаткового асортименту

1. При супутній АГ – антигіпертензивна терапія.

2. При супутньому цукровому діабеті – цукрознижувальна терапія.

3. При тяжких формах сімейних дисліпідемій – можлива корекція ліпідного профілю методом плазмаферезу.

#### Характеристика кінцевого очікуваного результату лікування

1. Досягнення цільових рівнів ХС та ХС ЛПНЩ:

– для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми повинен бути < 5,2 ммоль/л (200 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ – < 3 ммоль/л (115 мг/дл);

– для пацієнтів із ІХС, її еквівалентами і пацієнтів з цукровим діабетом цільовий рівень загального ХС повинен бути < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ – < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

2. Для пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією або іншими генетичними порушеннями метаболізму ліпідів, при неможливості зниження рівня ХС ЛПНЩ нижче 3 ммоль/л (115 мг/дл) із залученням комбінованої ліпідознижувальної терапії, з подвійними або потрійними

режимами препаратів, слід намагатися зменшити рівні загального ХС принаймні на 20 % і ХС ЛПНЩ принаймні на 30 %, що очікувано має супроводжуватися істотним клінічним ефектом.

#### Тривалість лікування

Хворі потребують пожиттєвого немедикаментозного та медикаментозного лікування.

#### Критерії якості лікування

У переважної більшості пацієнтів з дисліпідеміями критерієм якості є досягнення цільових рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ.

У хворих із сімейною гіперхолестеринемією або іншими генетичними порушеннями метаболізму ліпідів зменшення рівня загального ХС на 20 % і ХС ЛПНЩ на 30 % є критерієм досягнення значного клінічного ефекту.

#### Можливі побічні дії і ускладнення

Можливі виникнення побічних ефектів згідно з фармакологічними властивостями ліпідознижувальних препаратів (статинів, фібратів): підвищення трансаміназ (АЛТ, АСТ більше ніж у три рази) та КФК (більше ніж у 10 раз). При підозрі на розвиток побічних реакцій – відміна ліпідознижувальних препаратів.

#### Рекомендації щодо подальшого надання медичної допомоги

Хворі повинні перебувати на диспансерному спостереженні за місцем проживання. Контролювати ліпідні параметри, рівні печінкових і м'язових ферментів: АЛТ, АСТ, КФК 1 раз у три місяці протягом першого року. В подальшому слід проводити щорічне обов'язкове обстеження, при необхідності – обстеження і корекція терапії частіше, ніж раз на рік.

#### Вимоги до дієтичних призначень і обмежень.

Хворі з дисліпідеміями повинні отримувати низькокалорійну дієту, загальне споживання жиру не повинне перевищувати 30 % споживаної енергії, частка насичених жирів не повинна перевищувати третину від загального споживання жиру. Споживання холестерину повинне бути нижче 300 мг у день. Рекомендується дієта, збагачена харчовими волокнами. Насичений жир може частково бути замінений складними вуглеводами, і омега-3 поліненасиченими жирними кислотами з морепродуктів.

Для хворих з АГ і особам з надлишковою вагою рекомендується додатково знизити вживання солі до 5 г і менше на день; обмежити прийом алкоголю.

#### Вимоги до режиму праці, відпочинку, реабілітації

Рекомендовані дозовані фізичні навантаження згідно з рекомендаціями лікаря після отримання результатів навантажувальних тестів.

## Додаток 2.

### Рекомендовано такі цільові рівні холестерину:

1. *Пацієнтам з ІХС чи еквівалентом ризику ІХС\*: ХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) і ХС ЛПНЩ < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).*

2. *Для загальної популяції цільовий рівень ХС плазми повинен бути < 5 ммоль/л (190 мг/дл), а рівень ХС ЛПНЩ – < 3 ммоль/л (115 мг/дл).*

#### Рекомендована терапія для різних варіантів дисліпідемій:

- Гіперліпідемія типу ІІА (високий рівень ХС ЛПНЩ) – статини.
- Гіперліпідемія типу ІV (високий рівень ТГ) – фібрати.
- Гіперліпідемія типу ІІВ (високі рівні ХС ЛПНЩ і ТГ) – статини, якщо високий ХС ЛПНЩ є переважним порушенням, і фібрати, якщо переважають високі рівні ТГ. Деяким пацієнтам можна рекомендувати комбінацію статинів і фібратів.

#### Формули перерахунку:

Загальний холестерин, ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ у ммоль/л  $\times 38,7 =$  мг/дл

Тригліцериди в ммоль/л  $\times 88,6 =$  мг/дл

## Додаток 3. Дієтичні рекомендації Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства атеросклерозу

Загальні принципи:

- Частка всіх жирів у загальній енергетичній цінності їжі повинна становити 30 % і менше.
- Частка тваринних (насичених) жирів повинна становити не більше 1/3 від загальної кількості споживаного жиру.
- Обмеження добового споживання холестерину – менше 300 мг.
- Збільшення споживання моно- і поліненасичених жирів з овочів і морської риби.
- Збільшення вживання вуглеводів, що містяться у свіжих фруктах, злаках і овочах.

\* *еквіваленти ризику ІХС = ураження церебральних або периферичних артерій або цукровий діабет*

## Продукти, що рекомендуються

Злаки	Хліб грубого помолу, вівсяна каша, пластівці різних злаків, макаронні вироби з цільних зерен і коричневий (неочищений) рис, підсушений хліб.
Молочні продукти	Знежирені: молоко, йогурт, сир.
Супи	Овочеві, консоме.
Риба	Варена, копчена, смажена риба без шкіри.
Морепродукти	Устриці, гребінці.
М'ясо й ін. продукти	Індичка, кури, телятина, дичина, кролик, молода баранина. Один–два рази на тиждень пісна яловичина, шинка, свинина. Білок яйця.
Жири	Поліненасичені олії: соняшникова олія, кукурудзяна, олія сафлору і волоського горіха. Мононенасичені олії: маслинова, рапсова. «М'які» (негідрогенізовані) сорти маргарину, що містять багато моно- або поліненасичених жирів.
Фрукти й овочі	Усі свіжі і заморожені овочі, особливо бобові: свіжі і висушені боби, квасоля, сочевиця, нут (турецький горох), цукрова кукурудза, варена картопля, в тому числі в мундирі. Усі свіжі або сушені фрукти, консервовані фрукти без цукру.
Десерти	Фруктове морозиво, желе, пудинги на «знятому» молоці, фруктові салати, гоголь-моголь.
Випічка	
Кондитерські вироби	Лукум, нуга, карамельні цукерки.
Горіхи	Волоські, мигдаль, каштан.
Напої	Чай, фільтрована чи розчинна кава, низькокалорійні безалкогольні напої.
Приправи	Перець, гірчиця, пряні трави, спеції.

## Продукти, що вживати небажано

Злаки	Макаронні вироби з білого борошна і білий (шліфований) рис
Молочні продукти	Частково знежирене молоко, знежирені і нежирні сорти сиру (камамбер, едам, фета, ricotta), нежирний йогурт. Два яйця на тиждень
Супи	Всі інші, що не ввійшли в дві інші категорії
Риба	Смажена риба на олії, що рекомендується
Морепродукти	Мідії, омари, креветки різних видів, кальмари
М'ясо й ін. продукти	Гуси, качки, будь-яке м'ясо з видимим включенням жиру, сосиски, саямі, м'ясні пироги, паштети, шкіра домашнього птиці. Два яйця на тиждень
Жири	Смажена чи картопля фрі, приготовлені з застосуванням рекомендованих жирів
Фрукти й овочі	
Десерти	
Випічка	Піскові і бісквітні тістечка, приготовлені на ненасичених маргаринах і жирах

Продовження табл.

Кондитерські вироби	Марципан, халва
Горіхи	Бразильський, кеш'ю, арахіс, фісташки
Напої	Алкогольні напої, нежирні напої з какао
Приправи	Салатні соуси з низьким вмістом жиру

### Продукти обмеженого вживання

Злаки	Круасан, булочки
Молочні продукти	Незбиране молоко, згущене молоко, вершки, штучне молоко, жирні сири, жирний йогурт
Супи	Супи з великим вмістом жиру, креми-супи
Риба	Ікра, смажена риба на жирі, що не рекомендується
Морепродукти	
М'ясо й ін. продукти	
Жири	Вершкове масло, шпиг, сало, пряжений жир, пальмова олія, тверді маргарини, гідрогенізовані жири
Фрукти й овочі	Смажена картопля чи фрі, овочі і рис, приготовлені на олії чи жирі, що не рекомендується
Десерти	Вершкове морозиво, пудинги чи пиріжки, приготовлені з олією чи вершками
Випічка	Комерційні піскові тістечка, бісквіти, пироги, пудинги і т.д.
Кондитерські вироби	Шоколад, ірис, вершкова помадка, кокосові палички
Горіхи	Кокосовий горіх, солоні горіхи
Напої	Шоколадні напої, ірландська кава, солодові напої, заварена кава, безалкогольні напої
Приправи	Додавання солі, салатних соусів, майонезу і т.п.

---

Підписано до друку 15.05.07. Формат 60x84/16  
Папір офсетний. Гарнітура PetersburgС.  
Наклад 3000 прим. Зам. № 64

Видруковано ТОВ «Четверта хвиля»  
Свідоцтво ДК № 340  
вул. Володимирська, 57, к. 22, Київ,  
+38 (044) 239-31-01