

Гіперхолестеринемія, непереносимість статинів і хвороби печінки

24-25 вересня в онлайн-форматі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «XII Український гастроентерологічний тиждень», учасники котрої мали змогу прослухати надзвичайно цікаву доповідь наукового керівника відділу дисліпідемій ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України, доктора медичних наук, професора Олени Іванівни Мітченко «Гіперхолестеринемія, непереносимість статинів і хвороби печінки: вирішення проблем із позиції кардіолога».



О.І. Мітченко

У ході популяційного дослідження, проведеного київськими та дніпровськими науковцями під керівництвом професорів О. Мітченко та Т. Колесник (2013) і присвяченого вивченню поширеності факторів серцево-судинного ризику серед міського населення України, було з'ясовано, що найрозповсюдженішими (в межах 70% обстеженого контингенту) є такі чинники, як зростання індексу маси тіла й окружності талії як індикаторів ожиріння, а також підвищення двох показників ліпідного спектра – загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Такі фактори, як артеріальна гіпертензія, інсуліно-резистентність, куріння, гіперурикемія, наявність цукрового діабету виявилися набагато менш поширеними.

Ураження серця та печінки на тлі дисліпідемії відбувається практично одночасно. На 87-му Конгресі Європейського товариства атеросклерозу, що відбувся 26-29 травня 2019 р. у м. Маастрихт (Нідерланди), лауреатка премії Анічкова, завідувачка кафедри кардіології Техаського університету, директорка Dallas Heart Study, професор Хелен Хоббс прочитала лекцію, в якій провела паралелі між неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) і коронарними

патологічними станами, а також підкреслила їх етіопатогенетичну спорідненість.

Ефективність статинотерапії в корекції ліпідного профілю на сьогодні не має жодних сумнівів. Застосування статинів дає змогу підвищити кумулятивну виживаність навіть у такій резистентній до лікування популяції, як пацієнти із сімейною гіперхолестеринемією (Nordestgaard B.G. et al., 2013). Проте не всі хворі можуть переносити лікування статинами.

Непереносимість статинів вважається виникнення несприятливих симптомів, які сприймаються пацієнтом як неприйнятні, та/або лабораторних змін, що передбачають невинуватий ризик, пов'язаний зі статинотерапією, та спричиняють її припинення. Непереносимість статинів можна розподілити на повну (нездатність переносити препарати цієї групи, підтверджена під час щонайменше трьох послідовних курсів різних статинів у середніх і низьких дозах) і часткову (нездатність переносити статини у формі й дозуваннях, необхідних для досягнення цілей лікування, тобто досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, у т. ч. найвищих доз статинів сильної дії, якщо це потрібно) (Stulc C. et al., 2015). Порівняння ефективності дії статинів демонструє, що найефективнішою діючою речовиною цієї

групи є розувастатин. Препарат **Превентор** (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») в лікарській формі таблеток 10 і 20 мг, укритих плівковою оболонкою, продемонстрував повну біоеквівалентність оригінальному розувастатину, оскільки усереднені криві залежності «концентрація – час» для генеричного засобу **Превентор** і референтного розувастатину збіглися.

Існує низка терапевтичних підходів до подолання непереносимості статинів, а саме поліпшення дотримання заходів щодо модифікації способу життя; в пацієнтів із частковою непереносимістю статинів – застосування нижчих доз або менш потужних препаратів; у пацієнтів із непереносимістю будь-яких статинів у звичайній початковій дозі – застосування дуже низьких доз; використання нестатинових гіполіпідемічних препаратів.

Однією з найчастіших причин самовільного припинення статинотерапії, що підвищує ризик кардіоваскулярних подій, є симптоми з боку м'язів. Слід зауважити: не всі ці симптоми дійсно є наслідком застосування статинів, оскільки частина пацієнтів може переносити статинотерапію після припинення та повторного початку лікування, зменшення дози чи переходу на іншу діючу речовину цього класу. R. Alonso та співавт. (2019) виявили низку факторів ризику появи асоційованих із прийомом статинів симптомів із боку м'язів, як-от жіноча стать, вік >75 років, наявність ожиріння чи метаболічного синдрому, дефіцит вітаміну D, вживання алкоголю, надмірна фізична активність, гіпотиреоз, хронічні хвороби нирок, хвороби печінки та м'язів, сімейний анамнез непереносимості статинів, прийом ліків, які впливають на метаболізм статинів, підвищуючи їх рівень у плазмі крові (макроліди, флуоксетин, верапаміл, інгібітори протеази, кетоконазол, флуконазол, аміодарон, гемфіброзил).

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства атеросклерозу щодо лікування дисліпідемій (2019) термін «непереносимість статинів» узагалі не згадується, а фігурує поняття «побічні ефекти статинів». Серед можливих побічних ефектів статинотерапії названо міопатії та найтяжчу форму ушкодження м'язів – рабдоміоліз (трапляється надзвичайно рідко: 1-3 випадки на 100 тис. пацієнто-років; на сьогодні жодного випадку рабдоміолізу в Україні підтверджено не було), вплив на печінку (підвищення аланінамінотрансферази більш ніж у 3 рази від вихідного рівня), нові випадки цукрового діабету (в 1 із 255 пацієнтів після щонайменше 4 років щоденної статинотерапії). Дані метааналізів щодо зв'язку статинів із геморагічними інсультами є суперечливими; доказів несприятливого впливу цих препаратів на роботу нирок немає.

Доповідкача наголосила, що слід розрізняти резистентність до статинотерапії та непереносимість статинів. Непереносимість – це неможливість прийому цих засобів у зв'язку з появою побічних ефектів, а резистентність – неможливість досягти цільових рівнів ліпідів на тлі статинотерапії (Reiner Z., 2014). Отже, одна зі стратегій подолання непереносимості статинів – застосування нестатинових гіполіпідемічних засобів, наприклад, нутрицевтиків. До нутрицевтичних засобів, які сприяють нормалізації ліпідного профілю, належать артишок, берберин, бергамот, харчові волокна, зелений чай, люпин, рослинні стерини та станоли (Banach M. et al., 2018). Ці засоби не є альтернативою статинам, але вони здатні оптимізувати ліпідний обмін, покращуючи функцію печінки.

Крім первинних, виокремлюють також і вторинні дисліпідемії, що розвиваються внаслідок гіпотиреозу, цукрового діабету, синдрому Кушинга, зловживання алкоголем, захворювань печінки та нирок, уживання кортикостероїдів. У рекомендаціях Американської асоціації серця (2018) перелічують іще більше причин вторинних дисліпідемій: куріння, вагітність, нервова анорексія, синдром полікістозних яєчників, захворювання підшлункової залози (гострий і хронічний панкреатит), ВІЛ-інфекція й антиретровірусна терапія, аутоімунні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит), хвороби накопичення (хвороба Гоше, хвороба Німана-Піка), рідкісні генетичні захворювання (прогерія, синдром Кляйнфельтера, хвороба Кавасакі) тощо. Важливою причиною дисліпідемії є й НАЖХП, яка зазвичай спостерігається в усіх хворих з ожирінням.

НАЖХП являє собою динамічне захворювання, що здатне прогресувати до фіброзу та цирозу печінки (навіть до гепатоцелюлярної карциноми). Цукровий діабет, похилий вік і сидячий спосіб життя, властивий більшості сучасних людей, сприяють цьому прогресуванню, тому, безумовно, базовим кроком у веденні осіб із НАЖХП є модифікація способу життя (схуднення, середземноморська дієта, збільшення фізичних навантажень). Що стосується фармакотерапії, то доцільним є застосування препаратів урсодеохсихолевої кислоти (УДХК). У цьому контексті УДХК є агоністом фарнезоїд-Х-рецептора (FXR) – регулятора транскрипції генів, відповідальних за гомеостаз жовчних кислот, ліпідів, глюкози; регулює секрецію холангіоцитів, їх проліферацію, диференціацію та виживання; знижує рівень ліпідів у плазмі крові без розвитку побічних ефектів.

Стимуляція FXR УДХК запускає відразу кілька механізмів утилізації ліпідів, зокрема збільшення кількості тканинних рецепторів до ліпопротеїнів дуже низької щільності та зростання активності ліпопротеїналіпази плазми крові, що дає змогу нормалізувати ліпідний профіль. Застосування УДХК сприяє покращенню функції печінки, про що свідчить зниження амінотрансфераз і γ-глутамілтранспептидази на тлі її прийому (Ratzui, 2009).

Препарат **Урсохол**® (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») знижує секрецію холестерину в жовч, індекс насичення жовчі холестерином і ступінь холестази; сприяє зменшенню й нівелюванню небажаних ефектів статинів; впливає на рівні адипонектину, резистину, лептину та фактора некрозу пухлини при НАЖХП; покращує ендотеліальну функцію шляхом значного зниження ендотеліну-2.

Рекомендовані дози УДХК при НАЖХП становлять 12-15 мг/кг маси тіла (в деяких дослідженнях успішно та безпечно призначалися ще вищі дози – 28-30 мг/кг маси тіла), тривалість лікування – не менш як 12 міс.

Наприкінці доповіді О.І. Мітченко наголосила: відповідно до даних продажів аптечних мереж, в Україні реалізується надзвичайно мало статинів. Така статистика демонструє той факт, що українські пацієнти залишаються незахищеними від атеросклерозу й пов'язаних із ним серцево-судинних захворювань і катастроф. Для отримання нової інформації щодо рекомендацій зі статинотерапії та відповідей на актуальні запитання про проблеми дисліпідемій та їх лікування варто відвідати інтернет-сторінку Українського товариства з атеросклерозу (www.athero.org.ua).

Підготувала **Лариса Стрільчук**



Превентор

Розувастатин



**ЖИТТЯ — ЦЕ СКАРБ.
ПОПЕРЕДЖАЙ ХВОРОБУ НА ПОЧАТКУ**



**Лікування
гіперхолестеринемії¹**



**Профілактика
серцево-судинних порушень¹**



ПРЕВЕНТОР (PREVENTOR) PPL UA/17500/01/01 UA/17500/01/02

Склад: діюча речовина: розувастатин; 1 таблетка містить розувастатину кальцію 10,40 мг або розувастатину 20 мг у вигляді розувастатину кальцію 20,80 мг. **Лікарська форма:** таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Основні фармакологічні властивості:** таблетки круглої форми з асиметричною поверхнею, вкриті плівковою оболонкою рожевого кольору. **Фармакотерапевтична група:** Гіполіпідемічні засоби. Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Розувастатин. Код АТХ: C10A A07. **Показання:** Лікування гіперхолестеринемії. Профілактика серцево-судинних порушень. **Протипоказання:** Гіперчутливість до розувастатину або до будь-яких інших компонентів лікарського засобу; захворювання печінки в активній фазі, тяжкі порушення функції нирок, одночасне застосування з циклоспорином в період вагітності або годівни груддю, сукупне застосування фібратів. **Спосіб застосування та дози:** Рекомендована початкова доза становить 5 або 10 мг перорально один раз на добу як для пацієнтів, які раніше не застосовували статини, так і при переведенні на прийом розувастатину з прийомом іншого інгібітора ГМГ-КоА-редуктази. За необхідності індивідуальну дозу до наступного рівня можна збільшити до 40 мг. **Побічні реакції:** 3 боку шлунково-кишкового тракту: запор, нудота, абсорбційний біль, з боку ендокринної системи: цукровий діабет, з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: м'язи. **Діти:** Застосування лікарського засобу дітям повинні проводити тільки фахівці. **Термін придатності:** 2 роки. **Умови зберігання:** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка:** По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 3 або по 9 контурних чарункових упаковок в пачці. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Виробник:** ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місце знаходження виробника та адреси місць продажу його ліків:** Україна, 20201, м. Київ, вул. Берестейська, 12.

Інформація про лікарський засіб наведена у скороченому вигляді. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Превентор

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів