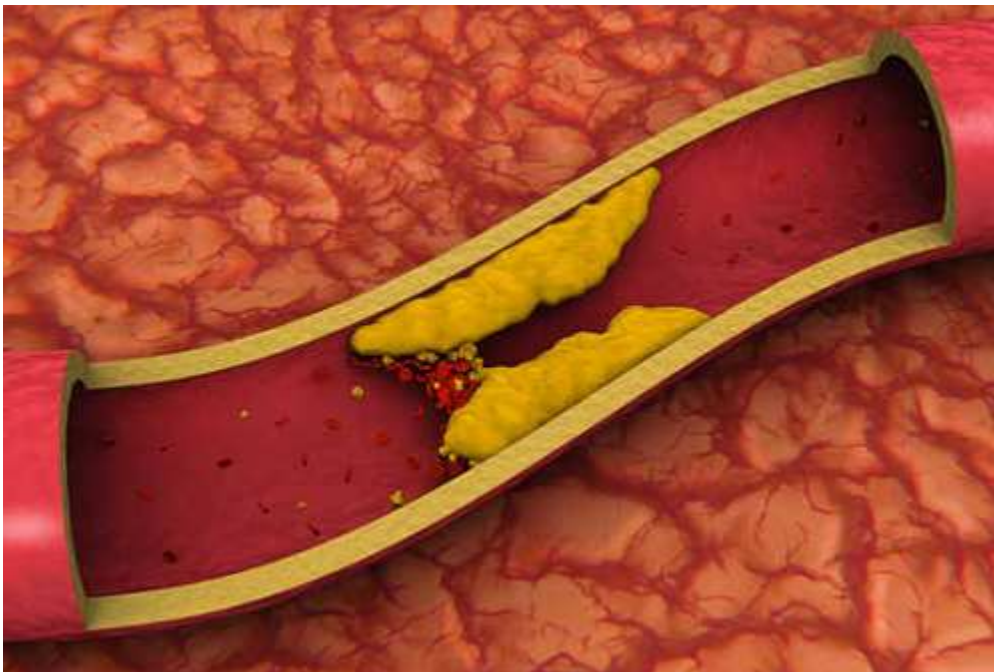


**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**  
**Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів**

**Дисліпідемія у хворих на ревматоїдний артрит:  
діагностика, профілактика та особливості лікування**



Методичні рекомендації

Вінниця 2016

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова**  
**Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів**



**ДИСЛІДЕМІЯ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ**  
**АРТРИТ: ДІАГНОСТИКА, ПРОФІЛАКТИКА**  
**ТА ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ**

**Методичні рекомендації**

Вінниця 2016

**УДК (616.72-002.77:616.153.915):616-08**

**Установа-розробник:**

Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

**Укладачі:**

д.м.н., професор Шевчук С.В.

к.м.н. Сегеда Ю.С.

к.м.н. Галютіна О.Ю.

**Рецензент:** акад. НАМН України, професор **Коваленко В.М.**

**Головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ревматологія», д.м.н., професор Яременко О.Б.**

Методичні рекомендації призначені для лікарів-терапевтів, кардіологів ревматологів, клінічних фармакологів, дієтологів, лікарів загальної практики, студентів старших курсів медичних ВУЗів.

**Перелік умовних скорочень:**

РА – ревматоїдний артрит

ССУ – серцево-судині ускладнення

ЗХС – загальний холестерин

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛППЩ – ліпопротеїди проміжної щільності

ТГ – тригліцериди

ІМ – інфаркт міокарду

ІХС – ішемічна хвороба серця

АГ – артеріальна гіпертензія

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

НЖК – неетерифіковані жирні кислоти

ГЛП – гіперліпопротеїнемія

ГКС – гострий коронарний синдром

## ЗМІСТ

Вступ.....	6
Епідеміологія, патогенез та особливості розвитку дисліпідемій у хворих на ревматоїдний артрит.....	7
Алгоритм діагностики дисліпідемій у хворих на ревматоїдний артрит...	10
Профілактика та лікування порушень ліпідного обміну у хворих на ревматоїдний артрит.....	12
Цільові рівні ліпідів та моніторинг лабораторних показників крові у пацієнтів, у яких застосовують ліпідознижувальну терапію.....	20
Висновки.....	22
Список використаних джерел.....	23

## ВСТУП

За даними світової медичної статистики, протягом останніх 25–30 років однією з основних причин смерті в популяції хворих на ревматоїдний артрит (РА) є розвиток серцево-судинної патології, патогенетично пов'язаної з атеросклеротичним ураженням судин і його ускладненнями (ішемічна хвороба серця (ІХС), гострий коронарний синдром (ГКС), інфаркт міокарда (ІМ); церебральні судинні катастрофи, тощо). Дані метааналізу за результатами 24 досліджень смертності в популяції хворих на РА, опублікованих між 1970 і 2005 р., свідчать, що смертність від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів із РА достовірно перевищує популяційні вікові показники, як у хворих чоловіків, так і у жінок, а частота раптової серцевої смерті серед хворих на РА майже в 2 рази перевищує популяційний показник. Враховуючи досить значну поширеність РА серед населення України (це захворювання діагностується приблизно у 1% дорослого населення), соціально актуальним питанням є розробка і впровадження в практику рекомендацій для лікарів первинної ланки охорони здоров'я щодо профілактики ССЗ у хворих на РА.

Проблема розвитку атеросклеротичного ураження судин у пацієнтів із ревматоїдним артритом є мультифакторіальною. Поряд із традиційними факторами ризику ключову роль відіграють і специфічні фактори, які на сьогоднішній день залишаються маловивченими. Відомо, що порушення ліпідного обміну є провідним фактором ризику розвитку атеросклерозу не лише у загальній популяції, а і у хворих на аутоімунну патологію. Тому, гострота проблеми вказує на необхідність розроблення алгоритмів раннього виявлення модифікованих факторів ризику та своєчасної їх корекції з метою своєчасного запобігання розвитку ССУ у даній категорії хворих.

## ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Згідно останніх даних консенсусу Європейського товариства кардіологів і Європейського товариства з атеросклерозу, присвяченому дисліпідеміям (2011р.), аутоімунні захворювання характеризуються більш вираженими проявами атеросклерозу, та супроводжується вищими показниками серцево-судинної захворюваності і смертності порівняно із загальною популяцією. Особливості порушень ліпідного обміну при різних аутоімунних захворюваннях представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

### Порівняльна характеристика ліпідного спектру при різних аутоімунних захворюваннях (Tracey E. et al. 2011)

	ЗХ С	ЛПВ Щ	ЛПНЩ	ТГ	ЛП(а)	охЛПНЩ	ЗХС/ ЛПВЩ	ЛПНЩ/ ЛПВЩ	АpoB /АpoA1
РА	↓	↓↓	?	?	↑	↑	↑	↑	↑
СЧВ	↑	↓	↑	↑↑	↑	↑			
АФС	↔	↔	↔	↑	↔				
СШ	↓	↓	↔	↔			↔	↔	
СС	↔	↔	↔	↑	↑	↑			

**Примітка:** РА – ревматоїдний артрит; СЧВ – системний червоний вовчак; АФС – антифосфоліпідний синдром, СШ – синдром Шегрена; СС – системна склеродермія; ↑ – підвищений рівень; ↓ – знижений рівень; ↔ – змін не виявлено; ? – дані не відомі або суперечливі

Численні наукові дослідження переконливо показують, що розвиток та перебіг РА також асоціюються зі змінами ліпідного спектру сироватки крові. Однак механізм розвитку дисліпідемії у даної категорії хворих залишається маловивченим. Визначення особливостей патогенезу і факторів ризику порушень ліпідного обміну є актуальною темою наукових досліджень в сучасній ревматології. Дослідження поширеності та впливу так званих «традиційних» факторів (тобто характерних для загальної популяції – куріння, ожиріння, вік, стать та інших) серед хворих на РА досить переконливо довели, що їх дія не може пояснити значно більш високу захворюваність і смертність хворих на РА від серцево-судинних катастроф, до того ж, у молодому віці. Так виникла гіпотеза про агресивний атерогенез у хворих на РА та інші ревматичні захворювання, фактори ризику якого інтенсивно вивчаються. Деякими дослідженнями показано, що серцево-судинний ризик в даній популяції хворих безпосередньо залежить від тривалості основного захворювання і кумулятивної вираженості запального процесу, який провокує розвиток ендотеліальної дисфункції і оксидативного стресу, що призводить до ушкодження судинної стінки і активації накопичення в ній ліпідів. В патогенезі класичного

атеросклеротичного процесу в судинах лежать не лише набуті чи генетично обумовлені порушення метаболізму і транспорту ліпідів, але і запалення судинної стінки (Libby P. et al., 2008). Системне запалення, таким чином, дає початок атерогенезу. Ниркова недостатність, нефротичний синдром, які часто супроводжують РА, також можуть прискорювати прогресування атеросклерозу. Тому, залишається невідомим чи розвиваються ці метаболічні порушення у хворих на РА незалежно і за власними механізмами, чи вони є невід'ємною ланкою загального патогенезу захворювання

На сучасному етапі у популяції хворих на РА виділяють 3 основні групи факторів, які впливають або можуть впливати на розвиток порушень ліпідного обміну і прогресування атеросклерозу (табл. 2):

Таблиця 2

Групи факторів ризику, які можуть впливати на розвиток дисліпідемій у хворих на РА

Традиційні фактори ризику	Фактори хронічного запалення (аутоімунні)	Медикаментозна терапія
Малорухомий спосіб життя	СРБ	Метотрексат
Куріння	ІЛ-6	Глюкокортикостероїди
Ожиріння	ТНФ-альфа	НПЗП
Спадкові фактори	Металопротеїнази	Інші
Цукровий діабет	Th1-хелпери	

Найбільш поширеною нині є теорія комбінованого впливу факторів із різних груп, в разі провідного значення активності запального процесу, за умови, коли предметом досліджень є встановлення взаємозв'язків між факторами різних груп. Так, встановлено, що рівень СРБ безпосередньо пов'язаний із кількістю ЛПНЩ в плазмі крові, рівень ТНФ – зворотно корелює з кількістю аполіпропротеїну А; застосування ГКС зменшує вираженість запальних реакцій, але підвищує артеріальний тиск, провокує дисліпідемії та порушення толерантності до глюкози; метотрексат розглядається як один із найефективніших препаратів базисної терапії, але його застосування підвищує кількість гомоцистеїну в плазмі крові, що є фактором ризику атеросклерозу. Незважаючи на значну кількість проведених досліджень в різних країнах світу і одержаний значний масив інформації, остаточні висновки щодо механізмів розвитку, факторів, що визначають агресивність атерогенезу у ревматичних хворих не зроблені, але провідними експертами світу з питань ревматології вже розроблені і активно застосовуються в різних країнах рекомендації щодо ведення хворих на РА з метою профілактики розвитку серцево-судинних захворювань, спричинених порушеннями ліпідного обміну. Порушення ліпідного обміну у пацієнтів із РА мають свої особливості. Так, в осіб з РА за декілька років до клінічних маніфестацій захворювання спостерігається



підвищений рівень загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів (ТГ) в крові, а також зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), та зростання індексу атерогенності (Van Halm V.P. et al., 2006) За даними Gazi I.F. et al., 2007, практично 84% хворих на РА мають ті чи інші порушення ліпідного обміну. Для РА характерні два типи дисліпопротеїдемії. Перший з них розвивається вже в дебюті захворювання, в осіб молодого віку до призначення ГКС, і, як правило, асоціюється з запальним процесом, другий тип - поєднується з іншими стандартними факторами ризику атеросклерозу, і його в більшості пов'язують з тривалим використанням глюкокортикоїдів (Gazi I.F. et al., 2007).

Згідно особистих даних, у хворих на РА середній рівень ЗХС становить  $5,33 \pm 1,09$  ммоль/л проти  $5,18 \pm 0,87$  ммоль/л в групі контролю (табл. 3). Серед хворих на РА достовірно переважає частка пацієнтів (в 2,5 рази порівняно з контролем) з гранично підвищеним ЗХС та спостерігається тенденція до зростання кількості хворих з високим рівнем ЗХС, натомість частка хворих з оптимальним рівнем ЗХС була достовірно меншою (в 1,6 рази порівняно з контролем).

Рівень ХС ЛПВЩ істотно знижений порівняно з особами контрольної групи – на 43,1% (у жінок на 40,5% та у чоловіків на 53%). Така відмінність пояснюється тим, що хворих на РА було достовірно більше в групі з низьким та субнормальним рівнем ХС ЛПВЩ порівняно з контрольною групою (в 4 та 2 рази, відповідно). Як свідчать дані табл.3, вміст ХС ЛПВЩ у хворих на РА становить в середньому  $3,41 \pm 1,14$  ммоль/л та достовірно не відрізняється від такого у осіб контрольної групи. Однак виявляється, що хворих на РА з нормальним рівнем ХС ЛПВЩ було в 1,3 рази менше, ніж в контрольній групі, тоді як частка хворих з високим рівнем згаданого показника була більшою в 2,2 рази порівнянні з контрольною групою. Ранжирування рівнів ТГ в досліджуваних групах виявило, що у хворих на РА рівень ТГ був достовірно вищим порівняно з особами контрольної групи (на 56,2%). Частка хворих з субнормальним рівнем ТГ склала 44,1%, а гіпертригліцеридемією – 27,3%, тоді як в контрольній групі субнормальний рівень ТГ та гіпертригліцеридемія виявлялись у лише в 10,5% та 9,2% випадків, відповідно. Натомість, хворих на РА з нормальним рівнем ТГ було менше в 2,8 рази порівняно з особами контролю.

**Ранжирування рівнів ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ у хворих на РА та у осіб контрольної групи**

Групи обстежених	Загальний холестерин, ммоль/л			
	Оптимальний рівень	Гранично підвищений рівень	Високий рівень	Абс. вел.
	(<5,2) ммоль/л	(5,3-6,2) ммоль/л	(>6,3) ммоль/л	(M±σ)
Контроль, n=76	56 (73,7%)	11 (14,5%)	9 (11,8%)	5,18±0,87
Хворі на РА, n=161	73 (45,3%)*	59 (36,6%)*	29 (18,1%)	5,33±1,09
	Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л			
	Нормальний рівень	Субнормальний рівень	Низький рівень	Абс. вел.
	>1,18ммоль/л	1,18 – 0,9 ммоль/л	<0,9 ммоль/л	(M±σ)
Контроль, n=76	56 (73,7%)	13 (17,1%)	7 (9,2%)	1,47±0,44
Хворі на РА, n=161	46 (28,5%)*	53 (33%)*	62 (38,5%)*	1,02±0,34*
	Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л			
	Нормальний рівень	Гранично підвищений рівень	Високий рівень	Абс. вел.
	<3,5 ммоль/л	3,5- 4,1 ммоль/л	>4,1 ммоль/л	(M±σ)
Контроль, n=76	55 (72,4%)	10 (13,1%)	11 (14,5%)	3,19±0,89
Хворі на РА, n=161	89 (55,2%)*	21 (13,1%)	51 (31,7%)*	3,41±1,14
	Тригліцериди, ммоль/л			
	Нормальний рівень	Субнормальний рівень	Гіпертригліцеридемія	Абс. вел.
	<1,6 ммоль/л	1,7-2,5 ммоль/л	>2,5 ммоль/л	(M±σ)
Контроль, n=76	61 (80,3%)	8 (10,5%)	7 (9,2%)	1,30±0,63
Хворі на РА, n=161	46 (28,6%)*	71 (44,1%)*	44 (27,3%)*	2,03±0,79*

**Примітки:** \* - достовірні відмінності стосовно групи „Контрольна група”.

## АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ ДИСЛІПІДЕМІЙ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

На сучасному етапі для характеристики порушень ліпідного спектру сироватки крові використовують 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 гіперліпідемії є найбільш простим, тому що для його використання досить визначення тільки збільшення рівня ліпідів крові (холестерину та тригліцеридів) вище за оптимальні значення (табл. 4). Діагностику гіпер(дис)ліпідемії здійснюють за допомогою оцінки лабораторних характеристик ліпідів і ліпопротеїдів в крові. Для цих аналізів використовуються стандартизовані, комерційно доступні методи. Можуть широко застосовуватися експрес-методи з використанням тест-смужок для визначення рівня загального ХС та інших ліпідів і ліпопротеїнів плазми крові. Найчастіше лабораторним шляхом визначаються тільки три складових ліпідного спектра, а саме: ХС, ТГ і ХС ЛПВЩ. Визначення ліпідів слід проводити не раніше ніж через 12-16 год після їжі. Прогностично значущий ХС ЛПНЩ обчислюють за формулою Friedewald\*:

• у ммоль/л:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45 \times \text{ТГ});$$

• у мг/дл:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,2 \times \text{ТГ}).$$

*Примітки: \*— обчислення дійсне тільки, якщо концентрація ТГ < 4,5 ммоль/л (400 мг/дл). Помилка у визначенні ХС ЛПВЩ або ТГ у пацієнтів, що порушили дієтичні рекомендації перед здачею крові, неухильно може спричинити помилку в обчисленні найбільш прогностично значущого ХС ЛПНЩ!*

Також у ході діагностики дисліпідемії у хворих на РА необхідно розраховувати індекс (коефіцієнт) атерогенності. Індекс атерогенності (ІА) розраховується за формулою:

$$\text{ІА} = (\text{загальний холестерин} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ} \quad \text{ІА} \leq 3 - \text{в нормі.}$$

## Ранжирування рівнів ліпідів крові

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

Ступінь атерогенності ліпопротеїдів залежить від їхнього розміру і концентрації. Найбільші ліпопротеїди (хіломікрони і великі ЛПДНЩ) не є атерогенними. Ліпопротеїди низької, дуже низької і проміжної щільності, особливо модифіковані внаслідок перекисного окиснення, можуть затримуватися в судинній стінці і спричинювати атеросклеротичний процес. Підвищення рівня тригліцеридів також пов'язане з підвищеним ризиком атеросклерозу, особливо в поєднанні з низьким рівнем ЛПВЩ, гіперінсулінемією, артеріальною гіпертензією і абдомінальним типом ожиріння. У зв'язку з цим виділяють "*атерогенну дисліпідемію*", або "*атерогенну триаду*", що включає підвищення концентрації холестерину ЛПНЩ, ЛПДНЩ і низьку концентрацію ЛПВЩ.

## ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

На основі аналізу рекомендацій, розроблених провідними науковими співтовариствами щодо ведення хворих на РА, нині можна рекомендувати наступне:

***Всім хворим на РА , незалежно від віку, статі і тривалості захворювання, слід надавати рекомендації:***

- щодо здорового способу життя;
- корекції традиційних факторів ризику розвитку дисліпідемій на тлі пильного «агресивного» контролю активності основного захворювання (клінічними і лабораторними методами 1 раз на 3-6 міс залежно від активності захворювання).
- проводити скринінг факторів ризику розвитку дисліпідемій (визначення індексу маси тіла, діагностика надлишкової ваги і ожиріння; вивчення сімейного анамнезу; контроль АТ та ін.)

Первинна профілактика порушень ліпідного обміну у хворих на РА включає:

- корекція традиційних факторів ризику;
- нормалізація ваги тіла (абдомінальне ожиріння визначається, якщо окружність талії становить у чоловіків > 94 см і > 80 см у жінок)
- відмова від куріння
- неперевищення помірною вживання алкоголю
- регулярні аеробні фізичні вправи під контролем медпрацівника (фізична активність повинна включати щоденні фізичні вправи, тривалістю не менше ніж 30 хв/день)

Основні рекомендації щодо дієтичного харчування представлені нижче (табл. 5) та включають наступні принципи:

- зменшення кількості жирів, трансжирів, вуглеводів в дієті;
- споживання продуктів, які містять омега-3 поліненасичені жири;
- обмеження вживання алкоголю, моно- та дисахаридів;
- збільшення кількості волокон в дієті, споживання їжі , багатой фітостеролами.

## Дієтичні рекомендації щодо зниження рівня ліпідів крові

Продукти харчування	Віддати перевагу	Вживати помірно	Обмежити вживання
злаки	Цільні зерна	Хліб, рис і макаронні вироби, печиво, кукурудзяні пластивці	Тістечка,кекси, пироги, круасани
овочі	Свіжі та варені		Приготовані в маслі або вершках
бобові	Всі (включаючи сою та соєвий білок)		
фрукти	Свіжі та заморожені	Сушені фрукти, желе,варення, консервовані фрукти, щербет, фруктове морозиво	
солодощі	Некалорійні солодощі	Сахароза, мед, фруктоза, глюкоза, шоколад, цукерки	Торти, морозиво
М'ясо і риба	Пісне м'ясо, жирна риба, птиця без шкіри	Пісні шматки яловичини, баранини, свинини або телятини, морепродукти, молюски	Сосиски, салямі, бекон, реберця, хот-доги,мясні субпродукти
Молочні продукти та яйця	Знежирене молоко, йогурти, білок яєць	Молоко, сири та інші молочні продукти низької жирності	Звичайний сир,вершки, яєчний жовток, цільне молоко незбиране, йогурти
Соуси і приправи	Оцет, кетчуп, гірчиця, соуси без жиру	Овочева олія, легкі маргарини, салатні соуси, маргарини	Маслі, важкі маргарини, пальмова і кокосова олія, смалець, соуси із яєчного жовтка
Горіхи/насіння		всі	Кокос
Кулінарна обробка	Гріль, варити на пару	запікати	смажити

Для вирішення питання призначення медикаментозного лікування хворим на РА рекомендовано проведення стратифікації ризику розвитку ССУ. Під час визначення серцево-судинного ризику за таблицями оцінки ризику, які

використовуються для загальної популяції (SCORE), у хворих на РА слід одержаний рівень ризику подвоїти. Таким чином, хворі на РА найчастіше потраплятимуть у групу дуже високого і високого ризику, що потребуватиме негайних медичних втручань. Медикаментозна корекція застосовується у випадку неефективності немедикаментозного лікування. Згідно сучасних рекомендацій немає показань для превентивного застосування ліпідознижувальної терапії тільки на основі наявності аутоімунних захворювань (III, C). Тому медикаментозне лікування ми застосовуємо у випадку діагностованої дисліпідемії у пацієнтів із РА (у хворих з групи високого серцево-судинного ризику – якщо ХС $\geq$ 5,0 ммоль/л, або ЛПНЩ $\geq$ 3,0 ммоль/л, або за більш низьких рівнів ХС, ЛПНЩ, якщо гіпохолестеринова дієта недостатньо ефективна).

Медикаментозна корекція дисліпідемій у хворих на РА включає призначення в першу чергу наступних груп препаратів – статинів та фібратів.

### Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази (стати́ни)

Стати́ни (*інша назва інгібітори ГМГ КоА редуктази*) – це основний клас препаратів, який використовується при 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, фловастатин, симвастатин, аторвастатин, розувастатин.

Таблиця 6

Назви та дози статинів

Міжнародна назва	Запатентована назва	Вміст діючої речовини в таблетці	Рекомендовані дози (мг на добу)
Симвастатин	Вазилип, Зокор, Симвор	5, 10, 20, 40 мг	10-40 мг
Ловастатин	Холетар, Мевакор, Медостатин	10, 20, 40 мг	10-40 мг
Правастатин	Липостат, Холестат	10 и 20 мг	10-20 мг
Флувастатин	Лескол	5 и 20 мг	20-40 мг
Аторвастатин	Липримар	10, 20, 40 мг	10-80 мг
Розувастатин	Крестор, Розуліп, Роксера, Розукард	5,10,20,40 мг	10-40 мг

Стати́ни (табл. 6) призначаються в дозі від 10 до 80 мг на добу однократно за вечерю або в 2 прийоми. У зв'язку із тим, що біосинтез ЗХС відбувається переважним чином під час сну, вечірній прийом препаратів є

більш ефективним ніж ранковий. Початкова доза препарату збільшується кожні 4 тижні, якщо не був досягнутий цільовий рівень ХС плазми крові. Можливе зменшення дози препарату при зниженні ЗХС нижче 2,6 ммоль/л. З метою призупинення прогресування атеросклерозу, підтримуюча терапія статинами проводиться тривало. Всі статини швидко всмоктуються при прийомі всередину (від 30 до 98%), причому максимальна концентрація в крові спостерігається в межах 0,5-4 годин. Прийом їжі суттєво не впливає на всмоктування симвастатину, збільшує концентрацію ловастатину в крові, і знижує біодоступність інших статинів. Після всмоктування всі статини трансформуються в печінці, що призводить до їх низької системної біодоступності. Гіпохолестеринемічний ефект появляється вже через 3 дні після початку лікування, коли встановлюється стабільна концентрація препарату в крові. Максимальний ефект досягається через 4-6 тижнів. ЗХС плазми крові повертається до вихідного рівня через 1 місяць після відміни максимальних доз препарату. ***Побічні ефекти статинів:*** диспепсичні розлади (метеоризм, нудота, болі в животі), гепатотоксичність, міопатія, безсоння, екзематозне ураження шкіри, в експериментах на тваринах при використанні високих доз лов астатину, симвастатину та флувастатину описано розвиток катаракти. Однак при проведенні клінічних випробовувань, офтальмологічних змін спричинених прийомом статинів не відмічено ***Протипокази:*** вагітність, прийом імуносупресивних препаратів, важка печінкова недостатність із підвищенням рівня трансаміназ

### **Фібрати та їх похідні**

Фібра́ти (похідні фіброевої кислоти) — деривати ізомасяної кислоти, з яких практичне значення мають фенофібрат (ліпантин), ліпанор, гемфіброзил, уфібрат. Препарати цієї групи збільшують активність ліпопротеїналіпази, прискорюють катаболізм тригліцеридів у ЛПДНЩ і перехід холестерину з атерогенних ЛПДНЩ в антиатерогенні ЛПВЩ, пригнічують утворення ЛПДНЩ, а також збільшують екскрецію холестерину з жовчю. У хворих з гіперліпідемією фібрати знижують в першу чергу рівень тригліцеридів, а також холестерину ЛПНЩ (на 5-25%) при одночасному підвищенні рівня холестерину ЛПВЩ. Фібрати знижують також агрегацію тромбоцитів, підвищений рівень фібриногену, сечової кислоти та глюкози (у хворих на цукровий діабет) в плазмі крові. При прийманні фібратів рівень триацилгліцеридів може знизитися навіть наполовину, при цьому рівень ЛПВЩ зростає на 25%. До препаратів групи фібратів (табл. 7), похідних фіброевої



кислоти відносяться клофібрат, безофібрат, фенофібрат, гемфіброзил та ципрофібрат. В цілях профілактики ці препарати застосовують при сімейній гіперхолестеринемії, гіперліпідемії та гіпертригліцеридемії.

Таблиця 7

Назви та дозування фібратів			
Міжнародна назва	Запатентована назва	Форма випуску, дозування	Рекомендовані дози
Клофібрат	Атромід, Місклерон	Таблетки, капсули по 500 мг	0,5-1 г 2 рази в день
Гемфіброзил	Лопід, Гевілон, Інногем, Іполіпід	Капсули по 300 мг	600 мг 2 рази в день
Безафібрат	Безаліп, Безамідин, Безіфал	Таблетки по 200 мг	200 мг 3 рази в день
Ципрофібрат	Ліпанор	Таблетки по 100 мг	100 мг 1 раз в день
Фенофібрат	Ліпантил, Ліпидил, Ліпофен	Капсули по 200 мг	200 мг 1 раз в день
Етофібрат	Ліпо-мерц	Капсули-ретард по 500 мг	500 мг 1 раз в день

Зазвичай фібрати добре переносяться. Найбільш істотним побічним ефектом клофібрату є підвищення літогенності жовчі і збільшення захворюваності на жовчнокам'яну хворобу, у зв'язку з чим його практично перестали застосовувати. Підвищення ризику жовчнокам'яної хвороби при терапії гемфіброзилом, безафібратом, ципрофібратом і фенофібратом не доведено, але таку можливість виключити не можна. У рідкісних випадках фібрати викликають міопатію, особливо при поєднанні зі статинами. Може мати місце і потенціювання ефекту непрямих антикоагулянтів, у зв'язку з чим їх дозування рекомендується зменшувати вдвічі. Із симптоматичних побічних ефектів у 5-10% хворих виникають нудота, анорексія, відчуття тяжкості в епігастральній ділянці. **Протипокази:** порушення функції печінки, включаючи біліарний цироз печінки; калькульозний холецистит в анамнезі; важка ниркова недостатність; алкоголізм; вагітність та період лактації

Не виключена можливість застосування для корекції дисліпідемій інших груп препаратів (похідні нікотинної кислоти, секвестранти жовчних кислот, поліненасичені омега-3 жирні кислоти, антиоксиданти), однак їх ефективність у хворих на РА не доведена.

### Нікотинова кислота та її похідні

Нікотинова кислота – це вітамін РР із групи В. Дози нікотинової кислоти, що викликають гіполіпідемічний ефект складає 2-3 г/добу. Механізм дії нікотинової кислоти заключається в пригніченні синтезу в печінці ЛПНЩ, а також у зменшенні процесу вивільнення із адипоцитів вільних жирних кислот, із яких синтезуються ЛПНЩ. Нікотинова кислота має найбільш виражений вплив на тригліцериди, синтез яких зменшується на 20-50%. Зниження ЗХС спостерігається на рівні 10-25% Суттєвою особливістю нікотинової кислоти є її здатність підвищувати рівень ЛПВЩ на 15-30%, що пов'язано із зменшенням катаболізму ЛПВЩ. Ефект від застосування нікотинової кислоти по відношенню до зниження концентрації тригліцеридів спостерігаються через декілька годин, а по відношенню до ЗХС – через 2 тижні після початку лікування. Пік дії настає через 2 місяці. Гіполіпідемічний ефект зберігається ще протягом 2-6 неділь після припинення прийому препарату. Звичайний терапевтичний діапазон доз нікотинової кислоти коливається від 1,5 до 3 г. інколи застосовують більш високі дози (до 6 г на добу). Однак застосування нікотинової кислоти обмежується її судиннорозширюючими властивостями, які проявляються гіперемією обличчя, головними болями, свербіжем шкіри, тахікардією. При систематичному прийомі вазодилатуючий ефект нікотинової кислоти зменшується. Тому терапію слід розпочинати із прийому невеликих доз, із послідуєчим поетапним їх підвищенням. Рекомендована початкова доза складає 0,25 г 3 рази на добу. Зазвичай необхідно 3-4 тижні для досягнення терапевтичного рівня в застосування нікотинової кислоти. Вазодилатуючий ефект нікотинової кислоти зменшується при прийомі її під час їжі, а також у комбінації з невеликими дозами аспірину. **Побічні ефекти:** обумовлені активацією простагландинів – почервоніння шкіри, головокружіння, гіпотонія та серцебиття; порушення толерантності до вуглеводів; підвищення рівня сечової кислоти; поява висипань; токсичний вплив на печінку, шлунково-кишкові розлади. **Протипокази:** наявність в анамнезі кровотеч, виразкової хвороби; гіперурикемія, подагра; цукровий діабет; важкі захворювання печінки; вагітність, період лактації.

### Секвестранти жовчних кислот

Препарати цієї групи (*холестирамін, колестипол*) використовуються в клінічній практиці довше трьох десятиліть. Вони 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 внутрішньо-печінкового 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 середньому на 5 %,
- показники ТГ можуть варіювати,
- незначно може підвищуватися рівень ХС ЛПДНЩ.

**Протипокази:** обструкція жовчовивідного протоку; сімейна дисбеталіпопротеїнемія; висока гіпертригліцеридемія (більше 5,6 ммоль/л) гіперчутливість до препарату в анамнезі

**Побічні ефекти:** шлунково-кишкові розлади (закрепи, пептичні виразки, метеоризм, печія, діарея при прийомі великих доз, стеаторея), підвищення рівня ТГ в плазмі крові; підвищення активності амінотрансфераз в сироватці крові, холелітіаз (потребує відміни препарату), холецистит, кровотечі внаслідок дефіциту вітаміну К; гематурія, гіперхлоремічний ацидоз, головний біль, тривога, головокружіння, втрата свідомості.

### **Поліненасичені омега-3 жирні кислоти (ПНЖК)**

Омега – 3 ПНЖК у великих дозах (2-4 г / добу) застосовують для лікування ГТГ (ІІb - V фенотипи гіперліпідемії). В даний час в Україні зареєстрований препарат Омакор, що складається з високоочищених і висококонцентрованих омега -3 ПНЖК (близько 90%). У 1997 році були опубліковані результати дослідження, які свідчать про те, що Омакор в дозі 2-4 г / добу знижує рівень тригліцеридів у крові на 45% (p <0,0001). У 1999 році результати багатоцентрового дослідження GISSIPrevenzione показали

позитивний вплив високо очищених омега -3 ПНЖК, на клінічні наслідки у хворих, які перенесли інфаркт міокарда. Результати свідчать, що застосування високо очищених омега -3 ПНЖК (Омакор) у дозі 1000 мг / день у поєднанні зі стандартною терапією достовірно знижує концентрацію ТГ на 4,6%, знижує загальну смертність на 21% і ризик раптової смерті на 45% у постінфарктних пацієнтів порівняно із групою контролю. Призначати інші речовини, що містять омега -3 ПНЖК, які в нашій аптечній мережі продаються як харчові добавки, не рекомендується через неможливість точного дозування, маловивчених питань про взаємодію з іншими препаратами, особливо з дезагрегантами та пероральними антикоагулянтами.

Антиоксиданти та їх джерело в їжі

Антиоксиданти	Харчові джерела
Бета-каротин	Морква, солодкий перець, салат, кріп, петрушка, цвітна капуста, кабачки, дині, персики
Вітамін С	Цитрусові, ягоди, дині, цвітна капуста, солодкий перець, томати
Вітамін Е	Рослинне масло, горіхи, салат, кіоп, петрушка, шпинат
Селен, мідь, цинк	Злаки, бобові, цибуля, часник, продукти моря
Марганець	Горіхи, злаки, бобові

## **ЦІЛЬОВІ РІВНІ ЛІПІДІВ ТА МОНІТОРИНГ ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ, У ЯКИХ ЗАСТОСОВУЮТЬ ЛІПІДОЗНИЖУВАЛЬНУ ТЕРАПІЮ**

*Цільові рівні ліпідного спектру* у хворих на рематоїдний артрит, у яких застосовують ліпідознижувальну терапію, не відрізняється від рівнів, рекомендованих профільними міжнародними організаціями (Мітченко О.І., Лутай М.І.2007)

Пацієнтам із РА та ІХС чи еквівалентом ризику ІХС\*:

- **ХС** < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл);
- **ХС ЛПНЩ** < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл).

Для загальної популяції хворих на РА:

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

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

### **Моніторинг ліпідів і ферментів крові у пацієнтів, у яких застосовують ліпідознижувальну терапію**

*Загальні рекомендації щодо моніторингу ліпідів і ферментів у пацієнтів, у яких застосовують ліпідознижувальну терапію*

#### **Контроль ліпідів**

*Як часто потрібно визначати рівень ліпідів?*

- Перед початком проведення ліпідознижувальної терапії, принаймні два вимірювання, з інтервалом 1–12 тиж, за винятком станів, коли негайне призначення необхідне, наприклад, при гострому коронарному синдромі

*Як часто потрібно визначати рівень ліпідів у пацієнтів після початку проведення ліпідознижувальної терапії?*

- 8 (+4) тиж після початку лікування
- 8 (+4) тиж після корекції терапії до досягнення цільового рівня

*Як часто потрібно визначати рівень ХС або ліпідів після того, як у пацієнта досягнуто цільовий або оптимальний рівень ХС?*

- Щорічно (якщо немає проблеми з комплаєнсом або іншої конкретної причини для частішого тестування)

#### **Контроль печінкових і м'язових ферментів**

*Як часто потрібно визначати рівень печінкових ферментів (аланінамінотрансферази) у пацієнтів, які отримують ліпідознижувальну терапію?*

- Перед лікуванням
- 8 тиж після початку лікування або після підвищення дози препарату
- Потім щорічно, якщо рівень печінкових ферментів не підвищився

більше ніж у 3 рази

*Якщо рівень печінкових ферментів починає підвищуватися у хворих, що отримують ліпідознижувальну терапію?*

*Якщо є підвищення менше ніж у 3 рази:*

- Необхідно продовжити терапію
- Слід повторити аналізи на печінкові ферменти через 4–6 тиж.
- Якщо є підвищення більше ніж у 3 рази:
- Необхідно припинити прийом статинів або знизити дозу, повторити аналіз на печінкові ферменти через 4–6 тиж

• Обережне відновлення терапії може розглядатися після нормалізації рівня аланінамінотрансферази

*Як часто треба визначати рівень креатинфосфокінази (КФК) у пацієнтів, які отримують ліпідознижувальну терапію?*

*До лікування*

- Перед призначенням терапії
- Якщо базовий рівень КФК перевищено в 5 разів, терапію статинами не починати, повторити аналізи

*Моніторинг*

- Рутинне визначення рівня КФК не обов'язкове
- Необхідно визначити рівень КФК, якщо у пацієнта з'явилася міалгія
- Підвищена ймовірність розвитку міопатії та зростання рівня КФК може бути у пацієнтів похилого віку, у хворих, які отримують супутню терапію, з захворюваннями печінки або нирок

*Якщо рівень КФК починає підвищуватися у хворих, приймають які отримують ліпідознижувальну терапію?*

*Якщо є підвищення більше ніж у 5 разів:*

- Необхідно припинити терапію, перевірити функцію нирок і визначити рівень КФК кожні 2 тиж
- Розглянути можливість транзиторного підвищення рівня КФК з іншої причини, наприклад м'язові вправи (навантаження)
- Розглянути вторинні причини міопатії, якщо рівень КФК залишається підвищеним

*Якщо є підвищення менше ніж у 5 разів:*

- Якщо немає м'язових симптомів, продовжити прийом статинів (пацієнти повинні бути попереджені про симптоми; розглянути питання про подальше визначення рівня КФК)

• Якщо є м'язові симптоми, необхідно контролювати симптоми і регулярно визначати рівень КФК.

## ВИСНОВКИ

Висока частота порушень ліпідного обміну серед хворих на РА, та його наслідків у виглядів серцево-судинних ускладнень зумовлює пошук нових сучасних підходів до можливості раннього виявлення, профілактики та їх лікування. Доведена необхідність врахування особливостей ліпідного обміну у хворих на аутоімунну патологію, адже тригерними факторами порушень метаболізму є не лише традиційні, а й специфічні, характерні для РА, фактори, які необхідно врахувати у щоденній лікарській практиці. У представлених рекомендаціях висвітлені сучасні принципи ведення хворих із РА та супутнім порушенням ліпідного обміну. Запропоновано алгоритм діагностики та лікування дисліпідемій, який допоможе проводити диференційовану, індивідуально орієнтовану терапію даного захворювання і буде корисним в першу чергу лікарям-ревматологам та іншим суміжним спеціалістам.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:**

1. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: Діагностика, профілактика та лікування. – К.: Четверта хвиля, 2007. – 56 с.
2. Gazi I.F. et al. Clustering of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: the rationale for using status / I.F. Gazi et al. // Clin. Exp. Rheumatology. 2007.
3. Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Am J Med. 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S21-31. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.06.014.
4. Van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthritis Res Ther. 2006 Sep 20;8.



Формат 60x84/16  
Папір офсетний.  
Тираж 300 прим.

Видавництво-друкарня «ДІЛО»  
21000, м. Вінниця,  
вул. Хмельницьке шосе, 145,  
тел. (0432) 65-80-80  
(067) 337-38-38  
e-mail: dilo\_vd@mail.ru