

# Гіполіпідемічні препарати другого ряду: коли, кому

О.М. Радченко,

д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**В**ажливим аспектом фармакологічного лікування хворого серцево-судинного континууму виступає поліпрагмазія, запобігти якій неможливо. З одного боку, вона обґрунтована стандартами лікування (рекомендаціями та нормативними документами), з іншого – коморбідними станами, що є практично в кожного пацієнта, який обов'язково постійно та пожиттєво має приймати низку медикаментів. Тут і засоби для контролю артеріального тиску (як правило, не менше двох), і базові антиангінальні медикаменти та антитромботичні засоби. А якщо додати ще й препарати для ліквідації гіпертензивних кризів та нападів стенокардії, для зменшення проявів серцевої недостатності, для контролю порушень вуглеводного та ліпідного метаболізму, то кількість ліків, які призначаються пацієнту, зростає ще більше. Не слід забувати про високу прихильність пацієнтів та лікарів до засобів метаболічної терапії. Така ситуація часто призводить до погіршення комплайенсу та безконтрольної відміни препаратів пацієнтами. Саме тому місце гіполіпідемічної терапії продовжує спричиняти дискусії незаангажованих фармацевтичними фірмами науковців.

Ефективність застосування *ліпідознижувальних препаратів* пов'язана з поліпшенням функції ендотелію, стабілізацією атеросклеротичної бляшки, гальмуванням чи регресом атеросклерозу, що призводить до клінічних наслідків [1]. Перший бум ліпідознижувальної терапії спостерігався у 70-ті роки минулого століття, коли у медичну практику широко увійшли фібрати та секвестранти жовчних кислот, значно потіснивши нікотинову кислоту – перший гіполіпідемічний засіб. Проте сподівання науковців на остаточне вирішення проблеми серцево-судинних хвороб не справдилися, що привело до синтезу інших гіполіпідемічних засобів – статинів. Інтенсивні дослідження їхньої ефективності протягом останніх років, що фінансуються великими фармацевтичними компаніями, виявляють все нові плейотропні ефекти статинів, зумовлюючи розширення показань до їх застосування та перелік хвороб, при лікуванні яких вони мають сприятливу дію. Статини посіли вагоме місце у комплексній терапії основних хвороб серцево-судинного континууму [1], однак накопичення результатів їх використання висвітлює певні проблеми та сторонні ефекти їх застосування [2], що знову привернуло увагу науковців до інших гіполіпідемічних засобів, які тепер вважаються препаратами другого ряду. Тому **метою** нашої

роботи стало висвітлення сучасних поглядів на механізми дії гіполіпідемічних засобів другого ряду для чіткого окреслення, коли й кому слід їх призначати.

До гіполіпідемічних засобів другого ряду належать нікотинова кислота, секвестранти жовчних кислот (холестирамін, коlestипол), фібрати, езетиміб,  $\omega$ -3 ненасичені жирні кислоти, урсодезоксихолева кислота та інші, переважно рослинні, препарати.

**Нікотинова кислота** (препарати: Нікотинова кислота, Ніацин, Ніаліп, Вітамін PP) застосовується у клінічній практиці з середини 60-х років і є першим гіполіпідемічним препаратом, що впливає на всі ліпопротеїни і аполіпопротеїди, клінічну ефективність і безпеку якого доведено. Низька вартість у порівнянні з іншими гіполіпідемічними засобами є її перевагою. Механізм дії нікотинової кислоти полягає у пригніченні ліполізу в жировій тканині, що зумовлює:

- зменшення надходження попередників тригліцеридів (ТГ) до печінки та, відповідно, зниження інтенсивності синтезу ліпопротеїнів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ);
- зниження ендотеліальної дисфункції та схильності до тромбозу.

Від інших гіполіпідемічних засобів нікотинова кислота відрізняється здатністю підвищувати рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та знижувати вміст  $\alpha$ -ліпопротеїну, помірним судинорозширювальним ефектом (крім церебральних судин). Найбільше обмеження для її тривалого застосування зумовлено відносно поганою переносимістю – до 40% пацієнтів відмовляються від препарату через побічні реакції, головним чином припливи, головний біль та біль у шлунку. Зменшити частоту й вираженість цих небажаних ефектів можна попереднім (за 30-60 хв) застосуванням аспірину. Небажані побічні реакції на пролонговані форми препаратів нікотинової кислоти виникають рідше, проте, за деякими даними, їхня ефективність є нижчою, а гепатотоксичність – вищою. Нікотинамід не чинить гіполіпідемічної дії.



Д.мед.н., професор  
О.М. Радченко

**Секвестранти жовчних кислот** (препарати тільки закордонного виробництва: холестирамін (Холестирамін, Колестирамін, Квестран, Дівістірамін, Холестан, Іпокол), колестипол (Колестипол)) використовуються у клінічній практиці як гіполіпідемічні препарати з 70-х років. Випускається холестирамін у формі порошку для перорального застосування зі смаком апельсину (pms-Cholestyramine regular orange flavour). Це аніонообмінна смола з четвертинними амонієвими групами на основі полістирольного полімерного каркаса. Механізм дії полягає у перериванні природної рециркуляції пула жовчних кислот, збагачених на холестерин (ХС), через зв'язування їх у кишках та підвищення екскреції до 10 разів. Це призводить до підвищення синтезу жовчних кислот печінкою, що зменшує внутрішньопечінковий рівень ХС. Крім того, препарати зменшують всмоктування ХС, який надходить із їжею. При застосуванні холестираміну зниження рівня ХС відзначається вже через місяць лікування. Сьогодні секвестранти застосовуються переважно як доповнення до терапії, коли необхідне подальше зниження рівня ХС на тлі застосування статинів. Пацієнтам із вираженою гіпертригліцеридемією секвестранти протипоказані, оскільки вони можуть підвищувати рівень ТГ. Перевагою секвестрантів є те, що вони не всмоктуються у кишках, і тому можуть застосовуватися у матерів, які годують грудьми, вагітних і дітей.

Застосування секвестрантів може супроводжуватися порушенням всмоктування їжі і лікарських препаратів. Тому інші ліки слід приймати не пізніше ніж за 1 годину до прийому холестираміну і не раніше ніж через 4-6 годин (а краще ще пізніше) після цього, що за умов застосування препарату кілька разів на день суттєво обмежує можливості іншої фармакотерапії. Секвестранти знижують засвоєння тироксину, варфарину, хлортіазиду, фенілбутазону, тетрацикліну, пеніциліну, дигіталісу. При відміні холестираміну може виникати дигіталісна інтоксикація. Холестирамін може також впливати на фармакокінетику препаратів, які піддаються кишково-печінковій рециркуляції (естрогени). Хоча холестирамін знижує біодоступність статинів, їхні клінічні ефекти в плані зниження вмісту холестерину є синергічними. Оскільки холестирамін зв'язує жовчні кислоти, він може перешкоджати засвоєнню в кишках жиророзчинних вітамінів А, D, К та фолатів. Тому за умов тривалого застосування холестираміну їх слід додатково включати до комплексного лікування. Бажано розпочинати терапію з одної дози препарату раз на день, через 2 дні доза може бути збільшена до 4 г холестираміну 1-6 разів на день. Препарат випускають у вигляді порошку, по 9 г у пакеті, 30 пакетів у коробці.

**Фібрати** (похідні фібринової кислоти, усі препарати закордонного виробництва: Ліпикард, Ліпофен СР, Трайкор 145 мг) – найбільш ефективні гіпотригліцеридемічні препарати, що також використовуються з 70-х років. Механізм дії остаточно не встановлений, хоча відомо, що фібрати взаємодіють із адипоцитними рецепторами, що активуються пероксисомними проліфераторами (PPAR); стимулюють ліпопротеїнову ліпа-

зу; мають урикозуричну дію. Крім того, фібрати підвищують інтенсивність метаболічних процесів у печінці (сповільнюють синтез ХС та пришвидшують його катаболізм), підвищують чутливість тканин до інсуліну, поліпшують толерантність до глюкози і зменшують секрецію інсуліну. Фібрати здатні підвищувати рівень ЛПВЩ та знижувати вміст ТГ і ЛПНЩ, мають проти-запальну дію, можуть зменшувати агрегацію тромбоцитів, індуковану аденозиндифосфатом, арахідоновою кислотою і епінефрином. Екстравакулярні відкладення ХС (xanthoma tendinosum et tuberosum) можуть під їхнім впливом повністю зникати. Мета-аналіз 18 досліджень з 1971 по 2010 рр. за участю 45 058 пацієнтів показав, що застосування фібратів супроводжувалося зменшенням ризиків серцево-судинних подій на 10% ( $p = 0,048$ ), зокрема коронарних – на 13% ( $p < 0,0001$ ), прогресування мікроальбумінурії – на 14% ( $p = 0,028$ ), діабетичної ретинопатії – на 37% ( $p < 0,0001$ ). Однак на загальну та серцево-судинну смертність фібрати істотно не впливали [6]. Препарат приймається 1 раз на добу в будь-який час, незалежно від їди. Пацієнтам із нирковою недостатністю потрібно знизити дози.

**Езетиміб** (Езетрол, Німеччина), що увійшов у клінічну практику в 2002 р., є представником нової групи гіполіпідемічних засобів, які селективно пригнічують абсорбцію ХС та деяких рослинних стеролів ворсинками тонкої кишки, внаслідок чого зменшуються запаси ХС у печінці та підвищується виведення ХС із крові. У монотерапії езетиміб приводив до зменшення рівня ЛПНЩ на 20% [8]. На відміну від секвестрантів жовчних кислот, езетиміб не підвищує їх виведення, а на відміну від статинів – не пригнічує синтез ХС у печінці. Комбінація симвастатину з езетимібом була ефективною в лікуванні пацієнтів із хронічною хворобою нирок. Зараз вивчається ефективність комбінації аторвастатину з езетимібом. Проте, за даними дослідження ENHANCE (The Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression, 2008), додавання його до статину не давало позитивного ефекту [7]. Однак у деяких країнах (Канада) езетиміб включений до рекомендацій у комбінації зі статинами. Езетиміб протипоказаний при гострих хворобах печінки чи стійкому підвищенні активності трансаміназ, печінковій недостатності більше 7 балів за П'ю, вагітності, лактації, у дитячому віці. Застосовується у дозі 10 мг раз на добу.

Крім того, є препарати, які прямо не належать до гіполіпідемічних засобів, однак мають таку виражену дію. Це передусім  $\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти та урсодезоксихолева кислота. Препарати  **$\omega$ -3 поліненасичених жирних кислот** (Теком (Україна), Ейконол, Ейковіт, Максера, Омега-3, New Life 1000) є конкурентними антагоністами арахідонової кислоти – основного субстрату синтезу простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів у складі фосфоліпідів клітинних мембран. Застосування їх у клініці почалося наприкінці 80-х років після вивчення причин низького поширення атеросклерозу серед населення Гренландії [5]. Особливості  $\omega$ -3 кислот зумовлюють доцільність їх використання передусім у пацієнтів з інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом.

Таблиця. Коли та кому слід призначати гіполіпідемічні препарати другого ряду

Препарат	За яких станів	Кому	Комбінації
Нікотинова кислота	– Гіперліпідемія – Неможливість застосовувати статини	– Пацієнтам, що не приймають статини – Пацієнтам без порушень вуглеводного метаболізму, бо може спричинити порушення толерантності до глюкози	Не комбінувати зі статинами: зростає загроза міопатії
Секвестранти жовчних кислот	– Холестаз (для зменшення свербежу) – Без вираженого підвищення вмісту тригліцеридів – Гіперліпідемія II типу	– Пацієнтам із синдромом холестазу – Жінкам, які годують грудьми – Дітям – Особам без закрєпів	Добре комбінуються зі статинами та/або нікотиною кислотою, підвищуючи їхню ефективність
Фібрати	– Висока гіпертригліцеридемія – Інсулінорезистентність – Гіперліпідемія IIa, IIb, III, IV, V типів – Гіперурикемія	– Пацієнтам, що не приймають статини – Пацієнтам із гіперурикемією, подагрою – Пацієнтам із метаболічним синдромом, ожирінням – Тим, хто страждає на цукровий діабет – Особам без холелітазу – Особам без алергії на арахісову олію або соєвий лецитин	Не комбінувати зі статинами: зростає загроза міопатії
Езетиміб	– Недостатній ефект статинів чи їх непереносимість – Первинна гіперхолестеринемія	– Пацієнтам із недостатнім ефектом статинів – Особам без закрєпів – Особам без печінкової недостатності	– Можна поєднувати зі статинами – Не комбінувати з фібратами
$\omega$ -3 поліненасичені жирні кислоти	– Інтенсивна м'язова та психічна активність – При потребі збільшення чутливості до інсуліну	– Пацієнтам із інсулінорезистентністю та метаболічним синдромом – Дітям – Особам без закрєпів – Спортсменам та інтенсивно працюючим (фізично та розумово)	
Урсодезоксихолева кислота	– Холестаз – Функціональні та органічні порушення з боку печінки	– Пацієнтам із синдромом холестазу – Особам із будь-якими ураженнями печінки – Пацієнтам із холелітазом	У комбінації зі статинами зменшує їхню гепатотоксичність

мом, оскільки вони підвищують чутливість тканин до інсуліну, а також в осіб, які інтенсивно працюють, як фізично, так і розумово.

Гіпохолестеринемічний ефект та нормалізація ліпідного обміну під впливом **урсодезоксихолевої кислоти** (УДХК) (препарати: Урсохол (Україна), Урсолізін, Урсофальк, Урсосан) зумовлені зменшенням всмоктування ХС у кишках, пригніченням синтезу ХС у печінці, активацією екскреції ХС у жовч та підвищенням екскреції ЛПДНЩ [9]. УДХК через стимуляцію фарнезоїд-Х-рецептора- $\alpha$  активує кілька механізмів утилізації ліпідів: збільшення кількості PPAR, збільшення кількості тканинних рецепторів до ЛПНЩ, активацію ліпопротеїнази плазми. Крім того, холестерол-7 $\alpha$ -гідроксилаза (СУР7А1), що також активується під впливом УДХК, контролює рівень ХС у печінці [3]. Вперше гіпохолестеринемічна дія УДХК була описана усього п'ятнадцять років тому групою дослідників під керівництвом Р. Пупона (R. Poupon), які призначали її впродовж 2 років для лікування первинного білярного цирозу печінки. Пізніше це було підтверджено іншими дослідженнями [4].

Відомості щодо того, кому та коли слід призначати гіполіпідемічні препарати другого ряду, підсумовано у **таблиці**.

Гіполіпідемічну дію мають також препарати переважно рослинного походження: діоскорей (кавказька – Діоспонін, ніпонська – Поліспонін), часник (Аллікоаш), морська капуста (ламінарії слані), червоний рис із гінґо (Летіум), гуарова смола (Гуарем), фітостатин. Гуарова смола зменшує абсорбцію ХС,

підвищує секрецію жирних кислот та активує метаболізм ХС у печінці. Має гіполіпідемічний ефект і пірікарбат (Пармідин, Продектин).

### Висновки

Гіполіпідемічні препарати другого ряду можуть призначатися у певних ситуаціях, особливо тоді, коли з будь-яких причин не застосовуються статини. Використання гіполіпідемічних препаратів другого ряду підвищує ефективність терапії. Гіполіпідемічні препарати, як і будь-які інші медикаменти, зокрема і статини, слід призначати тільки за чітко визначеними показаннями з урахуванням індивідуальних ризиків та користі.

### Література

1. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / М.І. Лутай, В.І. Волков, О.А. Коваль та ін. // Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування. – Київ: Моріон, 2011. – С. 50-67.
2. Панчишин Ю.М. Статини: за і проти. – Львів, 2010. – 90 с.
3. Радченко О.М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування // Рациональна фармакотерапія. – 2012. – № 2. – С. 28-31.
4. Шербинина М.Б., Доценко Н.Я., Герасименко Л.В. Урсофальк: акцент на гіполіпідемічний ефект // Здоров'я України. – 2010. – № 4. – С. 32.
5. Dyerberg J., Bang H.O. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos // Lancet. 1979; 8140: 433-435.
6. Saha S.A. et al. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus – a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials // International Journal of Cardiology. 2010; 141 (2): 157-166.
7. Kastelein J.J., Akdim F., Stroes E.S. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia // N Engl J Med. 2008; 358: 1431-1443.
8. Mitka M. Ezetimibe prescribing fails to keep up with evidence // JAMA. Published online March 19, 2014 // Електронний ресурс: <http://jama.jamanetwork.com/> on 03/24/2014.
9. Copaci I., Micu L., Ilescu L., Voiculescu M. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid // Rom. J. Gastroenterol. 2005; 3: 259-266.