

УДК: 615.242.3./244:616.127 – 005.4 - 085

Щербак О.В.

РОЛЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ В ОПТИМІЗАЦІЇ ГІПОЛІПІДЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» м. Полтава

Нормалізація показників ліпідного профілю являється обов'язковою умовою ефективного лікування хворих на ІХС. Мета – оцінити ефективність гіполіпідемічного ефекту середніх терапевтичних доз розувастатину у комбінації з УДХК у хворих на ІХС. Матеріали і методи. Обстежено 63 пацієнти із ІХС, серед них жінок - 18 (28,6%), чоловіків - 45 (71,4%). Вік пацієнтів склав 59,2±6,8 років. Залежно від схеми лікування пацієнтів розподіляли на дві групи: I (n=32) – призначали розувастатин 20 мг на добу і УДХК 15 мг/кг/добу; II (n=31) – призначали розувастатин 20 мг на добу. Дослідження ліпідного профілю проводили тричі: перед лікуванням, через 1 і 6 місяців. Результати. Максимальним гіполіпідемічним ефектом володіла комбінація середніх терапевтичних доз розувастатину та УДХК. Через 1 місяць лікування у пацієнтів I групи вміст ХС ЛПНЩ зменшився у 1,5 рази, ТГ – у 1,2 рази (p<0,01). Через 6 місяців у даних хворих зафіксовано зниження рівня ЗХС в 1,6 рази (4,01±0,52 проти, ХС ЛПНЩ – в 2,5 рази, ТГ – у 1,3 рази. Цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л через 6 місяців лікування досягли 25 (78,1%) пацієнтів I підгрупи. Висновки. Призначення середніх терапевтичних доз розувастатину у комбінації з УДХК дозволяє досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ за перші чотири тижні лікування, що потребує тривалого продовження ефективної схеми з регулярним моніторингом показників ліпідного профілю.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, розувастатин, урсодезоксихолева кислота.

НДР «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії» Шифр та номер держреєстрації теми: 0111 У 004881

Серцево-судинні захворювання продовжують залишатись провідною причиною смертності пацієнтів в усьому світі. Так, у 2013 році в Україні захворювання серцево-судинної системи були причиною більше 64% летальних випадків, більша частина з яких обумовлена розвитком та прогресуванням хвороб, асоційованих з атеросклерозом, у тому числі і ішемічної хвороби серця (ІХС) [4,6,10]. Традиційно патогенез атеротромботичних ускладнень, таких як інфаркт міокарда або мозковий ішемічний інсульт, пов'язували з ліпідною теорією, що підтверджується значним об'ємом наукових досліджень, які доводять наявність прямого зв'язку між рівнем загального холестерину (ЗХС) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та частотою виникнення гострих кардіоваскулярних подій [10,11]. З іншої точки зору, не менш важливим можна вважати розуміння ролі модифікованих ХС ЛПНЩ у ініціації процесів локального запалення у місці атероми. Численними рандомізованими клінічними дослідженнями доведено потенціуючу роль артеріальної гіпертензії, паління, ожиріння, цукрового діабету як факторів ризику субінтимального накопичення модифікованих ХС ЛПНЩ [1,3,14]. З урахуванням накопиченого досвіду на даний момент розроблені чіткі клінічні рекомендації щодо превенції та лікування дисліпідемічних порушень у пацієнтів високого кардіологічного ризику, які передбачають моніторинг ліпідного спектру крові з обов'язковим визначенням концентрацій ЗХС, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) у плазмі крові [1].

Найбільш ефективним терапевтичним підходом до лікування хворих на ІХС високого кардіологічного ризику є застосування статинів, гіполіпідемічний ефект яких сприяє підвищенню ефективності профілактики та лікування гострих коронарних подій, а також впливає на показник виживаності пацієнтів [7,8,9]. Статини належать до інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази та виявляють численні плейотропні ефекти на показники ліпідного профілю, впливаючи на провідні патогенетичні механізми атерогенезу [5,7]. З цієї точки зору особливої уваги заслуговує розувастатин, який володіє селективним та конкуруючим інгібіторним ефектом щодо ГМГ-КоА-редуктази – фермента, який перетворює ГМГ-КоА у мевалонат, що є попередником ЗХС [8]. Первина дія розувастатина відбувається в печінці. В печінці відбувається синтез ХС та катаболізм ЛПНЩ [5,6]. Розувастатин підвищує кількість печінкових рецепторів до ЛПНЩ на поверхні клітин, збільшує захват та катаболізм ЛПНЩ з подальшим інгібуванням синтезу ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), що в свою чергу призводить до зменшення загальної кількості ЛПНЩ та ЛПДНЩ [5,6]. Терапевтичний ефект спостерігається на протязі одного тижня від початку лікування, через 2 тижня лікування терапевтичний ефект досягає 90% від максимального можливого ефекту. Через 4 тижня лікування розувастатином відмічається максимальний терапевтичний ефект, який тримається при регулярному прийомі [5]. У порівнянні з іншими гіполіпідемічними препаратами розувастатин найменше взаємодіє з цитохромом Р450, внаслідок чого взаємодія з іншими препаратами мінімальна [5]. Окрім гіполіпідемічного ефекту статини володіють антитромботичною дією, сприяють нормалізації ендотелія [2,5].

Протягом останніх років проводяться клінічні дослідження, направлені на підвищення ефективності статинотерапії. Згідно багатьох сучасних наукових досліджень у галузі кардіології доведена доцільність призначення статинів у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою (УДХК), яка володіє гіпохале-

стеринемічним ефектом, а також являється гепатопротектором, тобто сприяє відновленню функціональних можливостей гепатоцитів у регуляції метаболізму ліпідів [2,12].

Мета дослідження

Оцінити ефективність гіполіпідемічного ефекту середніх терапевтичних доз розувастатину у комбінації з УДХК у хворих на ІХС.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 63 пацієнти із ІХС (стабільна стенокардія напруги II функціонального класу), які знаходились на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, серед них жінок - 18 (28,6%), чоловіків - 45 (71,4%). До групи практично здорових було включено 20 осіб віком 18 – 27 років. Тривалість ІХС склала 2-20 років. Хворі регулярно не приймали статини. Середній вік пацієнтів склав 59,2±6,8 років.

В залежності від призначеної схеми лікування пацієнти були розподілені на дві групи:

Група I (n=32) – хворі на ІХС, які отримували розувастатин 20 мг на добу і УДХК (15 мг/кг/добу, добу дозу розділяли на 2 прийоми - вранці та ввечері), тривалість курсу становила 6 місяців;

Група II (n=31) – хворі на ІХС, які отримували розувастатин 20 мг на добу, тривалість курсу становила 6 місяців.

У схеми лікування хворих на ІХС входили нітрати, Я-адреноблокатори або блокатори кальцієвих каналів, антиагреганти, які призначались індивідуально.

Дослідження ліпідного профілю проводили тричі: перед лікуванням, через 1 і 6 місяців. Визначали концентрацію ЗХС, ТГ, ЛПВЩ на автоматичному біохімічному аналізаторі «Chemray Rayto 420» (Китай, 2016) із використанням реактивів «СпайнЛаб» (Україна).

Вміст ХС ЛПНЩ розраховувався за формулою Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45\text{ТГ}) \text{ [13].}$$

Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики Стьюдента-Фішера. З метою аналізу достовірності отриманих даних використовували таблиці критичних точок розподілу Стьюдента за допомогою критеріїв t і p. Проводили підрахунок середнього значення для кожного варіаційного ряду (M), середньоквадратичного відхилення, середньої помилки (m). Статистична обробка показників проводилась на персональному комп'ютері Pentium 5 з використанням таблиць Microsoft Office Excel – 2007 (США). Відмінності розцінювались як статистично значущі при p<0,05.

Результати дослідження

Під час первинного обстеження пацієнтів I і II груп виявлені ознаки гіперліпопротеїдемії, що за сукупністю ознак ліпідограми відповідали типам IIa і IIb за Фредриксоном, які складають підґрунтя для прогресуючого перебігу ІХС із високим ризиком розвитку гострих коронарних подій. У I групі спостерігалось у сироватці крові зростання концентрації ЗХС в 1,4 рази, ХС ЛПНЩ – в 1,9 рази, ТГ – в 1,7 рази (p<0,05) з одночасним зменшенням ХС ЛПВЩ в 1,3 рази порівняно з практично здоровими особами (p<0,05) (табл. 1). У хворих II групи виявлені подібні зміни ліпідного профілю, а саме у сироватці крові зростання концентрації ЗХС в 1,4 рази, ХС ЛПНЩ – в 1,9 рази, ТГ – в 1,7 рази із паралельним зниженням ХС ЛПВЩ в 1,3 рази (p<0,05) (табл. 1).

На фоні диференційованого призначення лікувальних комплексів у пацієнтів I групи, які отримували розувастатин 20 мг на добу та УДХК 15 мг на добу через 1 місяць лікування достовірні зміни показників ліпідного профілю відмічались щодо рівня ХС ЛПНЩ і ТГ. Так, вміст ХС ЛПНЩ зменшився у 1,5 рази (2,87±0,29 проти 4,40±0,58 ммоль/л; p<0,01). Цільового рівня ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л досягли 8 (28%) пацієнтів. Рівень ТГ у сироватці крові пацієнтів знизився у 1,2 рази (1,78±0,15 проти 2,17±0,12 ммоль/л; p<0,05) (табл. 1). Паралельно відмічалась тенденція до зниження ЗХС у 1,2 рази та до одночасного підвищення рівня ХС ЛПВЩ у 1,1 рази (p>0,05) (табл. 1). Через 6 місяців лікування у хворих на ІХС були зафіксовані достовірні зміни ліпідного обміну: рівень ЗХС знижувався в 1,6 рази (4,01±0,52 проти 6,2±0,54 ммоль/л; p<0,01), ХС ЛПНЩ – в 2,5 рази (1,82±0,29 проти 4,40±0,58 ммоль/л; p<0,001), ТГ – у 1,3 рази (1,62±0,16 проти 2,17±0,12 ммоль/л; p<0,05) (табл. 1). Проте, цільовий рівень ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л через 6 місяців лікування досягли 25 (78,1%) пацієнтів I підгрупи.

Таблиця 1
Показники ліпідного профілю у хворих на ІХС на фоні лікування, М±m

Показник	ХС, ммоль/л	ХС ЛПВЩ ммоль/л	ХС ЛПНЩ ммоль/л	ТГ, ммоль/л	
Пр. здорові (n=20)	4,46±0,39	1,43±0,11	2,26±0,24	1,29±0,34	
I (n=32)	До лікування	6,4±0,56 *	1,07±0,06*	4,39±0,42*	2,17±0,12*
	Через 1 місяць	5,5±0,48	1,18±0,11	2,87±0,29**	1,78±0,15**
	Через 6 місяців	4,01±0,52 #	1,31±0,07#	1,76±0,13#	1,62±0,16#
II (n=31)	До лікування	6,2±0,54*	1,09±0,08*	4,40±0,58*	2,18±0,13*
	Через 1 місяць	5,6±0,46	1,16±0,07	2,86±0,53	1,91±0,14
	Через 6 місяців	4,58±0,53 #	1,29±0,06#	1,82±0,29#	1,76±0,11#

Примітка: * – $p < 0,05$ – достовірні відмінності між показниками у хворих до лікування та практично здоровими особами; ** – $p < 0,05$ – достовірні відмінності між показниками у хворих в групі до та через 1 міс. лікування; # – $p < 0,05$ – достовірні відмінності між показниками у хворих в групі до та через 6 міс. лікування.

У хворих II групи, які отримували лише розувастатин у якості гіполіпідемічної терапії, через 1 місяць лікування відмічалась лише тенденція до зниження ЗХС у 1,1 рази, ХС ЛПНЩ у 1,5 рази, ТГ у 1,1 рази за одночасної тенденції до збільшення ХС ЛПВЩ у 1,1 рази ($p > 0,05$) (табл. 4.3.1). Цільового рівня ХС ЛПНЩ було досягнуто у 7 (22,6%) хворих даної групи. Через 6 місяців у II групі спостерігались достовірні зміни ліпідного профілю: рівень ЗХС зменшився у 1,4 рази ($4,58 \pm 0,53$ проти $6,2 \pm 0,54$ ммоль/л; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – у 2,4 рази ($1,82 \pm 0,29$ проти $4,40 \pm 0,58$ ммоль/л; $p < 0,001$), ТГ – у 2,3 рази ($1,76 \pm 0,11$ проти $2,18 \pm 0,13$ ммоль/л; $p < 0,05$) за одночасного зростання ХС ЛПВЩ у 1,2 рази ($1,29 \pm 0,06$ проти $1,09 \pm 0,08$ ммоль/л; $p < 0,05$) (табл. 1). До того ж цільового рівня ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л через 6 місяців лікування досягли 22 (70,9%) пацієнти із ІХС на фоні терапії розувастатином у середніх терапевтичних дозах.

Таким чином, за результатами нашого дослідження можна зробити висновок, що у хворих на ІХС за умов атерогенної дисліпідемії цільових рівнів показників ліпідного обміну, а саме загального ХС, ХС ЛПНЩ, ТГ, можна досягти за умов тривалого призначення розувастатину у дозі 20 мг на добу через 1 місяць прийому, що потребує подальшого прийому ефективної дози статину. Гіполіпідемічний ефект статинів потенціюється на фоні додаткового призначення УДХК у дозі 15 мг/кг на добу, яка сприяє зменшенню продукції ХС клітинами печінки та зниженню абсорбції останнього в кишківнику, а також володіє інгібіторним впливом на ГМГ-КоА редуктазу [2].

Висновки

1. Призначення середніх терапевтичних доз розувастатину у комбінації з УДХК дозволяє зменшити прояви атерогенної дисліпідемії через 1 місяць лікування, що характеризується зниженням концентрації ХС ЛПНЩ – в 1,5 рази, ТГ – у 1,2 рази.

2. Через 6 місяців комбінованої терапії зареєстровано достовірний гіполіпідемічний ефект у вигляді зниження ЗХС в 1,6 рази, ХС ЛПНЩ – в 2,5 рази, ТГ – у 1,3 рази.

Перспективи

За результатами численних досліджень доведено вагоме значення адекватної гіполіпідемічної терапії у комплексному лікуванні хворих на ІХС з метою профілактики розвитку гострих коронарних подій, зменшення показників летальності. Перспективною є розробка нових схем комбінації препаратів, які володіють потенціуючим гіполіпідемічним ефектом.

Література

1. Визир В.А. Иммунопатология атеросклероза. Значение биологических маркеров в оценке кардиоваскулярного риска / В.А. Визир, А.Е. Березин // Укр. мед. часопис. – 2010. - № 2 (76). – С. 76 – 83.
2. Долженко М.М. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую коррекцию? / М.М. Долженко // Укр. мед. часопис. – 2007. - № 1 (57). - С. 89 - 92.
3. Долженко М.М. Констиляція ішемічної хвороби серця і неалкогольної жирової хвороби печінки: питання патогенезу / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, І.О. Волошенко [та ін.] // Новости медицины и фармации: Кардиология. – 2011. – № 6. - С. 1-3.
4. Журавлева Л.В. Значение показателей липидного обмена в прогнозировании атеросклеротического поражения коронарных сосудов / Л.В. Журавлева, Н.А. Логина // Український терапевтичний журнал. – 2016. - № 3. – С. 40 – 49.
5. Оганезова Л.Г. Розувастатин – оптимальный выбор для профилактики и лечения атеросклероза / Л.Г. Оганезова // РМЖ. – 2013. - № 19. – С. 964.
6. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу: динаміка та аналіз / Аналітично-статистичний посібник; Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького - К., 2013. - 240 с.
7. Скрипник І.М. Комплаєнтність до тривалої статинотерапії та наслідки її припинення у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / І.М. Скрипник, Т.В. Дубровінська // Укр. терапевт. журн. – 2014. – № 2. – С. 33-39.
8. Скрипник І.М. Оптимізація довготривалого лікування розувастатином у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / І.М. Скрипник, Т.В. Дубровінська // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2014. - № 5 – 6. – С. 60 – 67.
9. Скрипник І.М. Оптиміальний вибір статинотерапії з позиції безпечності / І.М. Скрипник, Т.В. Дубровінська // Український терапевтичний журнал. – 2013. - № 4. – С. 71 – 77.
10. Фадеєнко Г.Д. Коморбідна патологія, що впливає на серцево – судинний ризик у постінфарктних хворих / Г.Д. Фадеєнко, В.А. Чернишов // Укр. тер. журн. – 2014. - № 2. – С. 10 – 20.
11. Щербак О.В. Особливості патогенезу атерогенної дисліпідемії у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / О.В. Щербак, Г.С. Маслова, І.М. Скрипник // Вісник проблем біології і медицини. – 2017. - № 2. – С. 199 – 203.
12. Cabezas G.R. Efecto del acido ursodesoxicolic combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clinico prospective / G.R. Cabezas // Rev. Clin. Esp. – 2004. - №1. – P. 632-635.
13. Friedwald W.T. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W.T. Friedwald, R.I. Levy, D.S. Fredrickson // Clin. Chem. – 1972. – Vol. 18. – P. 499 - 502.
14. Hurjui D.M. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome / D.M. Hurjui, O. Nita, L.I. Graur [et al.] // Rev. Chir. Soc. Med. Lasi. – 2012. - № 116 (3). – P. 692-699.

Реферат

РОЛЬ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В ОПТИМИЗАЦИИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Щербак О.В.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, розувастатин, урсодезоксихолевая кислота.

Нормализация показателей липидного профиля является обязательным условием эффективного лечения больных ИБС.

Цель - оценить эффективность гиполипидемического эффекта средних терапевтических доз розувастатина в комбинации с УДХК у больных ИБС. Материалы и методы. Обследовано 63 пациентов с ИБС, из них женщин - 18 (28,6%), мужчин - 45 (71,4%). Возраст пациентов составил $59,2 \pm 6,8$ лет. В зависимости от схемы лечения пациентов распределяли на две группы: I (n = 32) - назначали розувастатин 20 мг и УДХК 15 мг / кг / сут; II (n = 31) - назначали розувастатин 20 мг в сутки. Исследование липидного профиля проводили трижды: перед лечением, через 1 и 6 месяцев. Результаты. Максимальным гиполипидемическим эффектом обладала комбинация средних терапевтических доз розувастатина и УДХК. Через 1 месяц лечения у пациентов I группы содержание ХС ЛПНП уменьшилось в 1,5 раза, ТГ - в 1,2 раза ($p < 0,01$). Через 6 месяцев у данных больных зафиксировано снижение уровня ОХС в 1,6 раза ($4,01 \pm 0,52$ против, ХС ЛПНП - в 2,5 раза, ТГ - в 1,3 раза. Целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль / л через 6 месяцев лечения достигли 25 (78,1%) пациентов I подгруппы. Выводы. Назначение средних терапевтических доз розувастатина в комбинации с УДХК позволяет достичь целевого уровня ХС ЛПНП за первые четыре недели лечения, что требует длительного продолжения эффективной схемы с регулярным мониторингом показателей липидного профиля.

Summary

URSODEOXYCHOLIC ACID IN HYPOLIPIDEMIC THERAPY OPTIMIZATION FOR PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE
Shcherbak O.V.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Ukrainian medical stomatological academy», Poltava,

Key words: ischemic heart disease, dyslipidemia, Rosuvastatin, Ursodeoxycholic acid.

Normalization of lipid profile indices is an essential for effective treatment of patients with IHD. The aim of this study is to evaluate a hypolipidemic effeccacy of Rosuvastatin used in an average therapeutic dose in combination with UDCA in patients with IHD. Materials and methods. 63 patients with IHD were included in the survey, of them there were 18 (28,6%) women and 45 (71,4%).men aged $59,2 \pm 6,8$ years. Patients were divided into 2 groups according to the chosen therapeutic scheme: I (n=32) group was prescribed to take Rosuvastatin in a dose of 20 mg per day and UDCA in a dose of 15 mg/kg/day; II (n=31) group was prescribed to take Rosuvastatin in a dose of 20 mg per day. Lipid profile test was conducted three times: before the treatment, in a month and in 6 months. Results. Combination of average-dosed Rosuvastatin with UDCA demonstrated maximal hypolipidemic effect. LDL cholesterol decreased 1,5 times, TG – 1,2 times among the patients of the I group in a month period of the treatment ($p < 0,01$). In 6 month period the level of total cholesterol decreased 1,6 times among these patients ($4,01 \pm 0,52$ against, LDL cholesterol – 2,5 times, TG – 1,3 times. A target LDL cholesterol level $< 1,8$ mmol/l was achieved in 6-month period of treatment in 25 (78,1%) patients of the I subgroup. Conclusions. Prescription of Rosuvastatine average therapeutic doses in combination with UDCA allows us to achieve LDL cholesterol target level in first month of treatment, which requires continuing longitudinal use of the effective therapeutic scheme with regular lipid profile indices monitoring.