

© Клименко В.І.

УДК: 616-08+615.22+616.12-009.72

Клименко В.І.

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет", кафедра клінічної фармакології й фармакотерапії (вул. Галицька, 2, м.Івано-Франківськ, 76002, Україна)

ПРОФІЛАКТИКА БЕЗПЕЧНОСТІ ТРИВАЛОГО ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИНІВ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

Резюме. У 137 хворих на стабільну стенокардію з нормальним та підвищеним рівнем загального холестерину в крові оцінювали функціональний стан печінки за умов стандартної терапії з включенням симвастатину або аторвастатину, а також при застосуванні статинів у поєднанні з дарсилом. Стандартна терапія з включенням симвастатину в поєднанні з дарсилом у хворих із нормальним рівнем загального холестерину та аторвастатину в комбінації з дарсилом за умов гіперхолестеринемії покращує синтетичну, дезінтоксикаційну, депонуючу, енергетичнозабезпечуючу функції печінки.

Ключові слова: стабільна стенокардія, функції печінки, симвастатин, аторвастатин, дарсил.

Вступ

Інтенсивна гіполіпідемічна терапія із застосуванням статинів - невід'ємна частина сучасної стратегії ведення кардіологічних хворих високого і дуже високого ризику. Незважаючи на те, що статини належать до препаратів з незначною гепатотоксичністю, питання безпечності та профілактики порушень з боку печінки при їх вживанні є важливою проблемою сучасної медицини. Проявом побічної дії статинів є підвищення рівня трансаміназ та розвитку міопатії [Paiva et al., 2005]. Статини можуть викликати дозозалежне відхилення печінкових ферментів з трьохкратним підвищенням верхньої межі норми трансаміназ при використанні високих доз [Борис, 2013]. Підвищення трансаміназ безсимптомне і має зворотній характер за умов припинення або продовження лікування статинами [Muscari et al., 2002]. Підвищення печінкових ферментів, ймовірно, пов'язано зі зниженням холестерину [Low, Rudnicka, 2006].

Проблема медикаментозного ураження печінки ускладнюється часто тим, що пацієнти, окрім статинів, часто приймають інші лікарські препарати, які метаболізуються за участю цитохрому Р-450 груп, що призводить до транзиторних побічних реакцій [Navarro, Senior, 2006]. Дискусійним залишається вплив тривалої ліпідознижуючої терапії на інші показники функціонального стану печінки у хворих, які вживають статини з метою отримання цільового рівня ХСЛПНЩ у крові [Передерій та ін., 2008; Дударь та ін., 2009].

Метою дослідження було підвищення безпечності тривалої ліпідознижуючої терапії симвастатином або аторвастатином за умов використання у комплексі стандартної терапії силімариновмісного гепатопротектора - дарсилу.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 137 хворих на стабільну стенокардію. Серед цих хворих виділено 47 осіб - відповідно, 24 хворих з нормальним рівнем загального холестерину (ЗХС) та 23 хворих з підвищеним рівнем ЗХС, яким у комплексі стандартної терапії призначали симвастатин і 22 хворих з підвищеним рівнем ЗХС, у яких призначали аторвастатин. Інші 68 хворих отримували

ли в комплексі стандартної терапії стабільної стенокардії симвастатин в дозі 10 мг і дарсил (45 хворих) та аторвастатин у дозі 20 мг в поєднанні з дарсилом (23 хворих).

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю органоспецифічних ферментів - аргінази (АРГ) (визначали за методом Сніпачо у модифікації В.А.Храмова і Г.Г.Листопад), холінестерази (ХЕ) (з використанням наборів "Lachema" (Чехія), сорбітолдегідрогенази (СДГ) (за методом Т.С.Пасхіной) та активність орнітилкарбамойл-трансферази (ОКТ) (визначали методом Райхарда в модифікації І.Моретті). Обстеження хворих проводили на початку лікування, через 1 і 3 місяці терапії. Всі результати піддавались комп'ютерній статистичній обробці з вірогідністю похибки до 0,05.

Результати. Обговорення

Аналізуючи функціональний стан печінки, спостерігали зростання активності ХЕ у всіх групах хворих, які отримували статини протягом 3 місяців лікування ($p < 0,001$). За умов застосування симвастатину та дарсилу як у хворих із нормальним, так з підвищеним рівнем ЗХС, констатовано нормалізацію показника, а, отже, і покращення синтетичної функції печінки. Так, у першому випадку вже протягом 1 місяця терапії активність ферменту підвищилась з $(71,00 \pm 1,54)$ мккат/л до $(85,20 \pm 1,20)$ мккат/л, що склало 20,0%, а в другому випадку - з $(64,00 \pm 2,18)$ мккат/л до $(82,80 \pm 1,08)$ мккат/л, що становило 29,3%. У той же час, найбільш значимий приріст активності ферменту відмічено у хворих, яким застосовували аторвастатин із дарсилом (активність ХЕ зросла з $(63,00 \pm 2,01)$ мккат/л до $(90,60 \pm 1,10)$ мккат/л, на 43,8%.

Дезінтоксикаційну функцію печінки оцінювали на основі активності АРГ, ОКТ. Аналізуючи динаміку змін активності АРГ відмічено підвищений її рівень у всіх групах хворих, незважаючи на застосоване лікування з використанням симвастатину чи аторвастатину. За умов терапії статинами з дарсилом активність даного ферменту протягом усього періоду терапії вірогідно зменшувалась ($p < 0,001$). Так, у групі хворих із нормальним рівнем ЗХС через 3 місяці терапії симвастатином із дарсилом активність аргінази практично нормалізувалась і

зменшилась з $(0,52 \pm 0,01)$ мкмоль/0,1мл до $(0,32 \pm 0,01)$ мкмоль/0,1мл, що склало 38,5% проти 6,1% у хворих, яким застосовували лише симвастатин.

За умов гіперхолестеринемії більш значиме вірогідне зниження і, відповідно, нормалізація активності аргінази відмічена у хворих, яким застосовували аторвастатин із дарсиллом. Через 1 місяць терапії цей показник знизився з $(0,55 \pm 0,03)$ мкмоль/0,1мл до $(0,32 \pm 0,01)$ мкмоль/0,1мл і до $(0,26 \pm 0,01)$ мкмоль/0,1мл - через 3 міс, що склало 41,8% та 52,7% відповідно.

Активність ОКТ під впливом ліпідознижуючої терапії змінювалась неоднозначно, і мала різне спрямування. Застосування в комплексі стандартної терапії симвастатину не лише не сприяло нормалізації підвищених значень ОКТ, але й, навпаки, обумовило підвищення активності цього ферменту упродовж першого місяця лікування ($p < 0,05$) і подальше утримання високих рівнів активності ферменту упродовж наступних трьох місяців ліпідознижуючої терапії симвастатином ($p > 0,05$). Така закономірність не залежала від концентрації ЗХС в крові. Іншого спрямування набула активність ОКТ під впливом аторвастатину. Незважаючи на те, що через 1 місяць лікування констатовано лише тенденцію до зниження активності цього ферменту, проте через 3 місяці лікування таке зниження було суттєвим ($p < 0,001$). Під впливом поєднання ліпідознижуючої терапії з гепатопротектором активність ОКТ змінювалась односпрямовано. Власне, у хворих без вихідної гіперхолестеринемії через 1 місяць лікування встановлено тенденцію до зниження активності ОКТ, через 3 місяці - таке зниження стало вірогідним (активність цього ферменту до лікування складала $(0,712 \pm 0,025)$ мкг азоту/0,5 мл сироватки, через 1 місяць лікування - $(0,680 \pm 0,005)$ мкг азоту/0,5 мл сироватки ($p > 0,1$), і через 3 місяці нормалізувалась - $(0,630 \pm 0,002)$ мкг азоту/0,5мл сироватки ($p < 0,01$). При цьому, у хворих із гіперхолестеринемією спостерігали вірогідне зниження активності цього ферменту протягом 3 місяців лікування ($p < 0,001$). Однак, лише застосування аторвастатину з дарсиллом уже протягом 1 місяця сприяло

наближенню до нормалізації активності ОКТ, протягом 3 місяців лікування цей показник залишався без змін.

Стосовно забезпечення енергетичної функції гепатоцитів констатовано, що активність СДГ знизилась у всіх групах хворих на фоні терапії статинами ($p < 0,001$). У той же час, більш стійкі порушення енергетичної функції печінки залишались, власне, у хворих з вихідною гіперхолестеринемією, незважаючи на терапію статинами. Застосування симвастатину з дарсиллом у хворих із нормальним рівнем ЗХС сприяло не лише зниженню, але й досягненню нормального рівня активності ферменту через 3 місяці терапії, що склало 28,1% проти 25,0% у хворих із гіперхолестеринемією при аналогічній терапії. Значиме зниження і, у той же час, нормалізацію активності сорбітолдегідрогенази відмічено за умов застосування аторвастатину з дарсиллом вже через 1 місяць терапії - з $(0,648 \pm 0,010)$ од./мл до $(0,470 \pm 0,005)$ од./мл, на 27,5%.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Тривала ліпідознижуюча терапія статинами супроводжується неоднозначними змінами показників функціонального стану печінки, що залежить не лише від вихідної гіперхолестеринемії, але й від обраного статину.

2. Оцінюючи функціональний стан печінки, констатовано, що тривале застосування гепатопротектора на фоні ліпідознижуючої терапії у хворих на стабільну стенокардію значно покращує синтетичну, дезінтоксикаційну, депонуючу, енергетичнозабезпечуючу функції печінки.

3. Застосування симвастатину з дарсиллом у хворих із нормальним рівнем ЗХС та аторвастатину з дарсиллом за умов гіперхолестеринемії значимо покращує активність печінкових ферментів, деякі з них призводять до нормалізації, що свідчить про доцільність застосування гепатопротекторів на фоні тривалої ліпідознижуючої терапії статинами.

Перспективою подальших розробок є оцінка функціонального стану печінки через 6, 12 місяців стандартної терапії з включенням статинів.

Список літератури

- Борис Б. Диференціальна діагностика етіології незначного підвищення рівня печінкових трансаміназ [Електронний ресурс] /Борис Б.- Режим доступу до статті: <http://www.msvitu.com/archive/2013/june/article-3.php>. //Медицина світу.- 2013.- №6.
- Дударь Л.В. Коррекция антиоксидантной функции печени в амбулаторных условиях при хронических диффузных заболеваниях печени /Л.В.Дударь, В.В.Чернявский, Н.Н.Линева //Гастроэнтерология.- 2009.- 34(48).- С.66-68.
- Передерій В.Г. Сравнительная эффективность применения гепатопротекторов при хронических диффузных заболеваниях печени /В.Г.Передерій, Р.В.Чернявский, В.П.Шипулин //Сучасна гастроентерол.- 2008.- №3(41).- С.81-83.
- Law M. Statin safety: a systematic review /M.Law, A.R.Rudnicka //Am. J. cardiol.- 2006.- Vol.97.- P.52-60.
- Muscari A. Lipid-lowering drugs: are adverse effects predictable and reversible? /A.Muscari, G.M.Puddu, P.Puddu // Cardiology.- 2002.- Vol.97.- P.115-121.
- Navarro V.J. Drug-related hepatotoxicity/ Navarro V.J., Senior J.R. //N. Engl. J. Med.- 2006.- Vol.354(7).- P.731-739.
- High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial /Paiva H., Thelen K.M., Van Coster R. [et al.] //Clin. Pharmacol. Ther.- 2005.- Vol.78.- P.60-68.

Клименко В.И.

ПРОФИЛАКТИКА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Резюме. У 137 больных стабильной стенокардией с нормальным и повышенным уровнем общего холестерина в крови оценивали функциональное состояние печени в условиях стандартной терапии с включением симвастатина или аторвастатина, а также при применении статинов в сочетании с дарсиллом. Стандартная терапия с включением симвастатина в сочетании

с дарсилом у больных с нормальным уровнем общего холестерина или аторвастатина в комбинации с дарсилом в условиях гиперхолестеринемии улучшает синтетическую, дезинтоксикационную, депонирующую, энергетическую функции печени.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, функции печени, симвастатин, аторвастатин, дарсил.

Klimenko V.I.

PROPHYLACTICS OF SAFETY OF LONG TERM STATIN THERAPY FOR PATIENTS, ILL WITH STABLE ANGINA PECTORIS

Summary. 137 patients with stable Angina pectoris, normal and elevated level of total cholesterol in blood, were assessed for functional condition of liver during standard therapy including Simvastatin and Atorvastatin, and also including statins combined with darsil. The standard therapy including simvastatin combined with Darsil, prescribed for patients with normal level of total cholesterol, and Atorvastatin combined with Darsil in case of hypercholesterolemia, improves synthesizing, deintoxicating, depositing, energy-supplying functions of liver.

Key words: stable angina pectoris, functions of liver, Simvastatin, Atorvastatin, Darsil.

Стаття надійшла до редакції 22.05.2013 р.

Клименко Віра Іванівна - к. мед. н., доцент кафедри клінічної фармакології й фармакотерапії ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"; Klymenko.v.i@rambler.ru.

© Гунас І.В., Бабич Л.В., Коваленко Д.А., Прокопенко С.В.

УДК: 612.01+612.667:616.8:616-073.75-053.81

*Гунас І.В., Бабич Л.В., *Коваленко Д.А., Прокопенко С.В.*

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); *КУТОР "ТОКОД" (вул. Купчинського, 8, м. Тернопіль, Україна, 46000)

КОМП'ЮТЕРНО-ТОМОГРАФІЧНІ РОЗМІРИ ТАЛАМУСА ТА ЗАДНЬОЇ НІЖКИ ВНУТРІШНЬОЇ КАПСУЛИ В ЗДОРОВИХ ЮНАКІВ І ДІВЧАТ ПОДІЛЛЯ РІЗНИХ СОМАТОТИПІВ

Резюме. У 82 практично здорових міських юнаків та 86 дівчат Подільського регіону України встановлені межі процентильного розмаху комп'ютерно-томографічних параметрів таламуса та задньої ніжки внутрішньої капсули головного мозку у представників різних соматотипів. Встановлені соматотипологічні та статеві відмінності величини даних комп'ютерно-томографічних параметрів, а також ознаки їх асиметрії у представників відповідних соматотипів.

Ключові слова: комп'ютерна томографія, таламус, задня ніжка внутрішньої капсули, здорові юнаки та дівчата, соматотип.

Вступ

Сучасні можливості лікувально-діагностичних технологій в медичній науці вимагають від фундаментальних дисциплін, таких як анатомія, медична та інтегративна антропология вивчення даних щодо анатомічних особливостей анатомічних утворень з урахуванням новітніх методів візуалізації. Застосування таких методик нейровізуалізації як комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія [Giedd, 2004] змінило підходи до діагностики морфологічних змін головного мозку, і відкрило нові горизонти у вивченні його будови. Постало питання про підвищення точності візуалізації, яке полягає у більш детальній інтерпретації отриманих даних із врахуванням індивідуальних анатомічних особливостей окремих органів та систем, зокрема і ЦНС [Гунас, Шаюк, Герасимюк, 2010]. Це вимагає подальшого вивчення нормативів окремих анатомічних утворень ЦНС, що враховують можливості об'ємної візуалізації та вікові, статеві й соматотипічні особливості людського організму. Зокрема, анатомічні особливості утворень середньої черепної ямки, таких як таламус і внутрішня капсула є актуальними враховуючи важливі функції даних утворень та високу частоту оперативних втручань в цих топографічних зонах.

Мета дослідження - встановити межі процентильного розмаху й особливості комп'ютерно-томографічних розмірів таламуса та задньої ніжки внутрішньої капсули

головного мозку в здорових міських юнаків і дівчат Поділля різних соматотипів.

Матеріали та методи

Після первинного анкетування, проведення скринінг-оцінки стану здоров'я та клініко-лабораторного обстеження були відібрані 168 практично здорових юнаків (віком від 17 до 21 року) та 167 дівчат (віком від 16 до 20 років), що у третьому поколінні проживали на території Поділля. Із вказаної групи 82 юнаки та 86 дівчат пройшли комп'ютерну томографію голови. Комп'ютерно-томографічні дослідження проводилися в межах планових профоглядів згідно добровільної письмової згоди досліджуваних або їх батьків. Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова встановлено, що проведені дослідження не заперечують основним біоетичним нормам Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ та законам України (протокол № 8 від 14.04.2010).

Комп'ютерно-томографічне дослідження таламуса та задньої ніжки внутрішньої капсули головного мозку виконували на спіральному рентгенівському комп'ютерному томографі ELscint Select SP відповідно до загаль-