

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ДОВГОТРИВАЛОГО ЛІКУВАННЯ АТОРВАСТАТИНОМ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

Науково-дослідна робота є фрагментом комплексної планової НДР кафедри внутрішньої медицини №1 Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» «Розробка нових методів профілактики, лікування та реабілітації захворювань органів травлення у хворих з поліморбідною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синдроми», № держ. реєстрації 0111U004881.

**Вступ.** Одним з найбільш небезпечних ускладнень ішемічної хвороби серця (ІХС) є гострий інфаркт міокарда (ІМ) [6, 7], який не зважаючи на широке вивчення та впровадження у лікарську практику нових підходів до лікування, продовжує супроводжуватися високим відсотком летальності.

У хворих на кардіоваскулярну патологію з дисліпідемією у 90 % випадків виявляється жирова інфільтрація печінки (стеатогепатоз) з елементами фіброзу, що являє собою предстадію НАСГ [2, 10].

У значній кількості великомасштабних клінічних досліджень у хворих на ІХС (4S, HPS, IDEAL, LIPID, CARE та ін.) достовірно доведений позитивний вплив інгібіторів 3-гідроксі-3-метил-глутарилкоензим-А редуктази – статинів на захворюваність та смертність від серцево-судинних причин [1, 5, 6, 14, 15]. Призначення статинів, окрім корекції гіперхолестеринемії, незалежно від рівня холестерину (ХС), за рахунок плейотропних ефектів [12], доведено призводить до стабілізації атеросклеротичних бляшок – морфологічної основи гострого коронарного синдрому (ГКС) [7, 13].

Враховуючи вищеперелічені статистичні дані, що переконливо свідчать про часте поєднання ІХС, зокрема ІМ, з НАСГ, та беручи до уваги існуючу на сьогодні тенденцію до вираженого зниження ХС, зокрема ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (нижче 1,8 ммоль/л) [1, 5, 6, 8, 9] у хворих на ІМ, гостро постає питання підбору оптимального режиму дозування статинотерапії у даній категорії хворих з позицій ефективності та безпечності.

За даними дослідження К. А. Foley та співавторів (2003), прийом статинів у початковій дозі дозволяє досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ лише у 48 % пацієнтів високого ризику із гіперхолестеринемією, а збільшення дози вдвічі призводить до додаткового зниження ХС ЛПНЩ лише на 6 % [1] та супроводжується збільшенням ризику виникнення побічних

ефектів статинотерапії, зокрема з боку гепатобіліарної системи.

Саме тому, актуальним залишається підбір лікарського засобу, який би на фоні статинотерапії забезпечував додатковий гіполіпідемічний ефект та мав гепатопротекторні властивості. Таким вимогам відповідає УДХК, застосування якої доведено потенціює гіполіпідемічний ефект статинотерапії [2, 3] при зниженні дози препарату вдвічі, за даними рандомізованого проспективного дослідження Cabezas G. R. (2004) [16], та забезпечує гепатопротекцію у хворих на ІХС у поєднанні з НАСГ [3, 4, 10, 11].

Враховуючи вищевикладене, **метою дослідження** було підвищити ефективність та безпечність стандартної гіполіпідемічної терапії хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ шляхом вивчення ліпідного спектру крові, прозапальних маркерів ураження вільцевих судин, показників функціонального стану печінки на фоні довготривалого прийому аторвастатину у субтерапевтичній добовій дозі 40 мг у комбінації з УДХК у порівнянні з подвоєною дозою аторвастатину 80 мг/добу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 43 хворих (середній вік –  $56,5 \pm 0,5$  років) на ІМ у поєднанні з НАСГ, які при госпіталізації у стаціонар на фоні базисної терапії, згідно протоколів лікування хворих на гострий ІМ (тромболітична терапія (була проведена 20 (46,5 %) хворим), ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, антикоагулянти,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори АПФ), отримували аторвастатин у добовій дозі 40 мг та через 3 місяці лікування не досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ (нижче 1,8 ммоль/л).

Критеріями виключення з дослідження стали: захворювання печінки в активній фазі, підвищення рівня загального білірубину у сироватці крові або активності трансаміназ вище 5 верхніх меж норми (ВМН), вірусний гепатит та зловживання алкоголем в анамнезі.

Діагноз ІХС: Гострий інфаркт міокарда без або з зубцем Q встановлено згідно з «Клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без та з елевациєю сегмента ST» згідно рубрики 120 – 121 за МКХ-10 [9] на підставі клінічних симптомів (затяжний (> 20 хвилин) ангінозний напад, резистентний до прийому нітрогліцерину), проявів резорбційно-некротичного

синдрому, електрокардіографічних ознак ІМ, позитивного тесту на тропонін І.

Діагноз НАСГ був встановлений на підставі виключення наступних чинників: зловживання алкоголем і перенесені вірусні гепатити В і С (негативні маркери HbsAg, анти HCV). У дослідження були включені пацієнти з верифікованою жировою інфільтрацією печінки за даними біохімічного і ультразвукового методів досліджень.

Через 3 місяці терапії аторвастатином у дозі 40 мг/добу досягти цільового рівня ХС ЛПНЩ у досліджуваних пацієнтів не вдалося. Хворі були розподілені на дві групи: I групу склали 22 (51,2%) пацієнти, які на фоні базисної терапії отримували аторвастатин у дозі 80 мг/добу; II група – 21 (48,8%) хворий, які на фоні базисної терапії отримували аторвастатин у дозі 40 мг/добу у комбінації з УДХК у дозі 15 мг/кг/добу у 2 прийоми після їжі.

Всім пацієнтам, які приймали участь у дослідженні, кожні 3 місяці лікування протягом 9 місяців проводилося визначення ліпідного спектру крові (рівень загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), показника індексу атерогенності (ІА)), функціонального стану печінки (показник загального білірубину, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гама-глутамілтранспептидази (ГГТП)), визначався рівень СРП.

Дослідження показників ліпідограми та функціонального стану печінки проводилося на біохімічних аналізаторах Sapphire-400 (Японія) та Biosystems

A-25 (Іспанія) за загальноприйнятими методиками. Вміст СРП у сироватці крові визначався імуноферментним методом з використанням стандартного набору реагентів «ХЕМА» (Росія).

Результати  $**P < 0,01$ ;  $*P < 0,001$  досліджень оброблені за методами варіаційної статистики. Достовірність різниці при порівнянні середніх значень визначали за t-критерієм Стюдента (P), різницю вважали достовірною при  $P < 0,05$ . Значення досліджуваних показників наведені у вигляді  $M \pm m$ , де M – середня арифметична величина, m – стандартна похибка.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Через 3 місяці лікування 32 (74,4%) хворих більше не відмічали клінічних симптомів ІХС, 10 (23,3%) пацієнтів продовжували скаржитися на короточасні ангінозні напади при фізичному навантаженні, які клінічно відповідали II-III функціональному класу стабільної стенокардії напруги та проходили самостійно у спокої або при прийомі 1-2 таблеток нітрогліцерину, 1 (2,3%) із пацієнтів проведено стентування лівої коронарної артерії. За даними ЕКГ, у 34 (79,07%) пацієнтів відмічена позитивна динаміка ІМ, у 9 (20,9%) хворих ІМ ускладнився формуванням гострої аневризми ЛШ, верифікованої при проведенні ультразвукового дослідження серця, у 2 (4,7%) пацієнтів діагностований тромбендокардит.

Лікування переносилося добре, побічної дії застосованих лікарських засобів, що потребувала відміни препаратів або призупиненні їх прийому, не відмічено.

Таблиця 1

### Порівняльний аналіз впливу аторвастатину у дозі 80 мг/добу та комбінації аторвастатину у дозі 40 мг/добу з УДХК на ліпідний спектр крові та рівень СРП у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ в динаміці лікування, $M \pm m$

Показник		ЗХС, ммоль/л	ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ІА	СРП, мг/л
Норма (n = 21)		5,13 ± 0,25	2,75 ± 0,16	1,18 ± 0,06	1,55 ± 0,08	2,95 ± 0,15	4,08 ± 0,19
До лікування	I група (n = 22)	5,45 ± 0,29	3,10 ± 0,19	1,03 ± 0,05*	2,48 ± 0,15*	4,83 ± 0,39*	42,43 ± 1,7*
	II група (n = 21)	5,40 ± 0,26	2,89 ± 0,17	1,04 ± 0,05*	2,43 ± 0,14*	4,65 ± 0,36*	40,89 ± 1,6*
3 місяці лікування	I група (n = 22)	4,35 ± 0,35#	2,15 ± 0,13*#	0,92 ± 0,05*	1,95 ± 0,08*#	3,32 ± 0,21#	6,02 ± 0,43*#
	II група (n = 21)	4,28 ± 0,32#	2,09 ± 0,13*#	1,01 ± 0,06*	1,84 ± 0,07*#	3,21 ± 0,21#	5,87 ± 0,42*#
6 місяців лікування	I група (n = 22)	4,05 ± 0,27*#	2,06 ± 0,19*#	0,95 ± 0,06*	1,73 ± 0,08#	3,12 ± 0,17#	5,95 ± 0,19*#
	II група (n = 21)	3,93 ± 0,25*#	1,81 ± 0,16*#	1,04 ± 0,06*	1,59 ± 0,10#	3,02 ± 0,15#	5,58 ± 0,19*#
9 місяців лікування	I група (n = 22)	4,03 ± 0,29*#	1,91 ± 0,16*#	1,02 ± 0,05*	1,70 ± 0,10#	2,99 ± 0,16#	5,53 ± 0,22*#
	II група (n = 21)	3,79 ± 0,30*#	1,76 ± 0,12*#	1,10 ± 0,06	1,56 ± 0,07#	2,91 ± 0,21#	5,03 ± 0,33*#
12 місяців лікування	I група (n = 22)	3,90 ± 0,29*#	1,79 ± 0,17*#	1,02 ± 0,05*	1,68 ± 0,11#	2,94 ± 0,17#	5,03 ± 0,24*#
	II група (n = 21)	3,71 ± 0,30*#	1,70 ± 0,13*#	1,12 ± 0,07	1,51 ± 0,11#	2,79 ± 0,18#	4,05 ± 0,13*#&

Примітка: \* – достовірність результатів між показниками у групах та показниками у практично здорових осіб; # – достовірність результатів між показниками у групах після та до лікування; & – достовірність результатів між показниками I і II груп в динаміці лікування.

**Таблиця 2**  
**Порівняльний аналіз впливу аторвастатину у дозі 80 мг/добу та комбінації аторвастатину у дозі 40 мг/добу з УДХК на функціональний стан печінки у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ в динаміці лікування, М ± m**

Показник		Заг. білірубін, мкмоль/л	АлАТ, Од/л	АсАТ, Од/л
Норма (n = 21)		14,56 ± 0,99	25,01 ± 1,21	22,56 ± 1,06
До лікування	I група (n = 22)	12,92 ± 0,90	62,20 ± 2,58*	99,02 ± 4,65*
	II група (n = 21)	13,68 ± 0,92	64,18 ± 2,59*	105,36 ± 4,72*
3 місяці лікування	I група (n = 22)	12,57 ± 0,94	35,38 ± 1,66*#	32,55 ± 1,38*#
	II група (n = 21)	12,53 ± 0,93	32,87 ± 1,64*#	31,12 ± 1,35*#
6 місяців лікування	I група (n = 22)	14,83 ± 0,83	35,92 ± 1,37*#	31,77 ± 1,38*#
	II група (n = 21)	12,54 ± 0,79	31,41 ± 1,30*#	28,43 ± 1,36*#
9 місяців лікування	I група (n = 22)	14,57 ± 1,09	35,97 ± 1,38*#	31,18 ± 1,72*#
	II група (n = 21)	12,12 ± 0,73	29,18 ± 1,84*#&	26,31 ± 1,85*#
12 місяців лікування	I група (n = 22)	16,23 ± 0,85#	36,38 ± 1,43*#	30,16 ± 1,27*#
	II група (n = 21)	12,03 ± 0,86&	25,47 ± 1,50#&	22,97 ± 1,50#&

**Примітка:** \* – достовірність результатів між показниками у групах та показниками у практично здорових осіб; # – достовірність результатів між показниками у групах після та до лікування; & – достовірність результатів між показниками I і II груп в динаміці лікування.

Динаміка біохімічних показників ліпідного спектру крові, функціонального стану печінки та рівня СРП наведена у **таблицях 1 і 2**.

До початку статинотерапії рівень ЗХС в крові в обох досліджуваних групах достовірно не відрізнявся від значення у практично здорових осіб. Через 3 місяці лікування в обох групах отримано зниження рівня показника на 20%, а через 6 місяців незалежно від режиму статинотерапії досягнуті цільові рівні ЗХС (нижче 4 ммоль/л): у хворих I групи рівень показника знизився на 26%, у пацієнтів II групи – на 28%. В динаміці лікування відмічено достовірне зниження рівня ЗХС у порівнянні з вихідними даними до лікування через 9 і 12 місяців спостереження у хворих I групи – на 26% і 28%, у хворих II групи – на 30% і 31% відповідно (**табл. 1**).

Рівень ХС ЛПНЦ у сироватці крові до лікування дорівнював значенню у практично здорових осіб в обох досліджуваних групах. В динаміці лікування відмічено достовірне зниження рівня показника у порівнянні з вихідними даними до лікування через 3, 6, 9 і 12 місяців у хворих I групи – на 31%, 34%, 38% і 42%, у хворих II групи – на 28%, 37%, 39% і 42% відповідно. До цільового рівня показник ХС ЛПНЦ знизився у хворих II групи через 6 місяців лікування, а у хворих I групи – через 12 місяців дослідження (**табл. 1**).

До початку терапії рівень ХС ЛПВЦ в крові в обох досліджуваних групах був достовірно нижчим за значення у практично здорових осіб. У хворих I групи в динаміці лікування не відмічено достовірного підвищення рівня показника. У пацієнтів II групи, які приймали аторвастатин 40 мг у комбінації з УДХК, через

12 місяців спостереження отримано достовірне підвищення рівня ХС ЛПВЦ у порівнянні з даними до лікування на 8% та нормалізація рівня показника (**табл. 1**).

Показник ІА, який до початку терапії був достовірно вищий за значення у практично здорових осіб у хворих I групи на 39%, у II групі – на 37%, в динаміці лікування достовірно знизився у порівнянні з вихідними даними до лікування через 3, 6, 9 і 12 місяців у пацієнтів I групи – на 31%, 34%, 38% і 39%, у хворих II групи – на 31%, 35%, 37% і 40% відповідно. Цільовий рівень показника ІА (нижче 3) у пацієнтів II групи зафіксований через 6 місяців лікування, у хворих I групи – через 9 місяців спостереження (**табл. 1**).

Рівень ТГ, який до початку терапії перевищував значення у практично здорових осіб на 37%, в динаміці лікування достовірно знизився, у порівнянні з вихідними даними до лікування, через 3, 6, 9 і 12 місяців

дослідження у хворих I групи – на 21%, 30%, 31% і 32%, у хворих II групи – на 24%, 35%, 36% і 38% відповідно. Нормалізація рівня показника в обох досліджуваних групах відмічена через 6 місяців спостереження незалежно від режиму статинотерапії (**табл. 1**).

Відсутність достовірності між показниками ЗХС, ХС ЛПНЦ, ХС ЛПВЦ, ТГ та ІА у хворих I і II груп в динаміці лікування свідчить про еквівалентну ефективність порівнюваних режимів гіполіпідемічної терапії з метою корекції дисліпідемії.

До початку лікування рівень СРП крові перевищував значення у практично здорових осіб у 10 разів, та вже через 3 місяця спостереження отримано достовірне зниження рівня показника в обох досліджуваних групах на 86%, а через 9 місяців спостереження незалежно від режиму статинотерапії – на 88%. Нормалізація та достовірна перевага у зниженні рівня СРП у крові через 12 місяців лікування відмічена у хворих II групи, яким була призначена комбінована терапія аторвастатином 40 мг з УДХК (**табл. 1**).

При дослідженні рівня загального білірубину в крові не виявлено достовірних відхилень показника від нормального значення до початку статинотерапії та в динаміці лікування хворих II групи. При застосуванні аторвастатину 80 мг у хворих I групи через 12 місяців спостереження вміст загального білірубину в сироватці крові достовірно підвищився на 21% у порівнянні з показником до початку терапії, і на 26% у порівнянні з показником у хворих II групи (**табл. 2**).

Активність АлАТ крові до початку лікування перевищувала значення у практично здорових осіб на

60% в обох досліджуваних групах. У хворих I групи в динаміці лікування отримано достовірне зниження активності АлАТ через 3 місяці терапії на 43%, через 6, 9 і 12 місяців – на 42%, у хворих II групи – на 49%, 51%, 55% і 60% відповідно. Між показниками досліджуваних груп через 9 місяців лікування зафіксована достовірна перевага у зниженні активності АлАТ у хворих II групи, а через 12 місяців спостереження достовірна нормалізація активності показника на фоні прийому комбінації аторвастатину 40 мг з УДХК, на відміну від результатів у хворих I групи, у яких в динаміці лікування відсутня нормалізація активності ферменту цитолізу (табл. 2).

Активність АсАТ в сироватці крові до лікування перевищувала значення показника у практично здорових осіб на 77% у хворих I групи і на 79% у пацієнтів II групи. В динаміці лікування у хворих I групи виявлено достовірне зниження активності АсАТ через 3 та 12 місяців спостереження з 67% до 70%, як і у хворих II групи – з 70% до 78%. Через 12 місяців статинотерапії відмічена достовірна перевага у зниженні активності показника та його нормалізація у хворих II групи в порівнянні з достовірно підвищеною активністю АсАТ у хворих I групи протягом всього періоду спостереження (табл. 2).

У порівнянні з вихідним рівнем до початку терапії активність ГГТП у сироватці крові перевищувала значення у практично здорових осіб на 51% в обох досліджуваних групах. На фоні лікування аторвастатином у дозі 80 мг/добу у хворих I групи відмічено зниження активності показника через 3 місяці лікування на 39% з подальшою тенденцією до

підвищення активності ГГТП, але не вище 3 ВМН. При застосуванні комбінації аторвастатину 40 мг з УДХК у хворих II групи зафіксовано зниження активності ГГТП через 3 і 12 місяців лікування з 41% до 50%, з достовірною нормалізацією активності ферменту через 9 місяців спостереження (рис.).

За 9 місяців дослідження 9 (20,9%) хворих були повторно госпіталізовані у стаціонар (6 (13,9%) пацієнтів – з II групи та 3 (6,3%) – з I групи) з ознаками нестабільної прогресуючої стенокардії, виписані із покращенням та клінічними симптомами стабільної стенокардії напруги II-III функціонального класів. 2 (4,7%) хворих з I групи були госпіталізовані в палату інтенсивної терапії з повторним гострим ІМ. Всі інші пацієнти почували себе задовільно, не відмічали ангінозних нападів, що впливали б на якість їх життя та потребували корекції призначеного лікування. На ЕКГ – ІМ в стадії рубцювання, складних порушень ритму та провідності не виявлено.

В динаміці лікування не відмічено жодного випадку розвитку побічної дії призначених лікарських засобів, що потребувала б відміни або призупинення терапії.

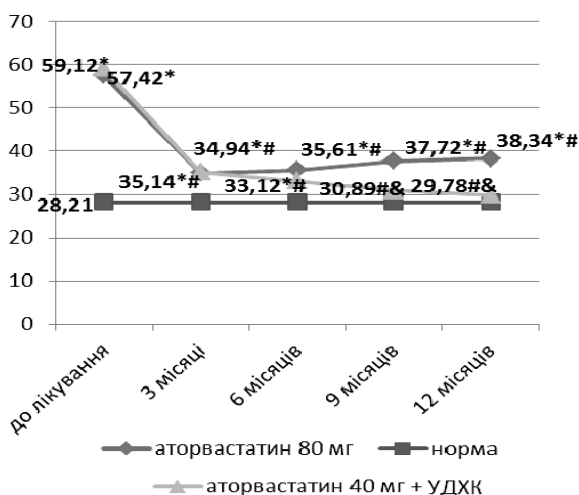
#### Висновки.

1. Комбінована гіполіпідемічна терапія аторвастатином 40 мг з УДХК за гіполіпідемічною ефективністю еквівалентна монотерапії аторвастатином 80 мг. Обидва досліджуваних режими дозволяють досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ. Терапія аторвастатином 40 мг в комбінації з УДХК має достовірну перевагу перед монотерапією аторвастатином 80 мг/добу у зниженні/нормалізації рівня СРП – прогностичного маркера розвитку серцево-судинних ускладнень.

2. Враховуючи підвищення рівня загального білірубину в сироватці крові під впливом лікування аторвастатином у дозі 80 мг/добу у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ, необхідний ретельний моніторинг показника в динаміці лікування даної категорії пацієнтів. Призначення комбінації аторвастатину 40 мг з УДХК не призводить до небажаних змін рівня загального білірубину у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ.

3. Незважаючи на високий рівень активності трансаміназ у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ до початку лікування (вище 3 ВМН), незалежно від режиму статинотерапії отримано зниження активності ферментів цитолізу до припустимих меж. Комбінована терапія аторвастатином 40 мг з УДХК має достовірну перевагу у зниженні та нормалізації активності трансаміназ та ГГТП, у порівнянні з агресивною монотерапією аторвастатином 80 мг, на фоні якої протягом всього періоду лікування не вдається досягти нормалізації активності даних показників та навпаки відмічається тенденція до підвищення активності ГГТП і АлАТ у сироватці крові.

4. Враховуючи еквівалентність гіполіпідемічного ефекту обох досліджуваних режимів статинотерапії



**Рис. Порівняльний аналіз впливу аторвастатину у дозі 80 мг/добу та комбінації аторвастатину у дозі 40 мг/добу з УДХК на активність ГГТП (ОД/л) у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ в динаміці лікування**

**Примітка:** \* – достовірність результатів між показниками у групах та показниками у практично здорових осіб; # – достовірність результатів між показниками у групах після та до лікування; & – достовірність результатів між показниками I і II груп в динаміці лікування.

та більш сприятливий профіль безпечності на фоні комбінованого лікування, прийом аторвастатином 40 мг у комбінації з УДХК має бути терапією вибору у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ.

**Перспективи подальших досліджень.** В подальшому планується вивчити в порівняльному

аспекті вплив максимально дозволених доз аторвастатину та розувастатину, а також комбінації субтерапевтичних доз даних препаратів з урсодезоксихолевою кислотою у хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом з позицій ефективності та безпечності.

## Література

1. Амосова Е. Н. От лечения атеросклероза к модификации прогноза: фокус на липидоснижающую терапию / Е. Н. Амосова // Серце і судини. – 2011. – №1. – С. 6-19.
2. Долженко М. Н. Особливості гіполіпідемічної терапії у хворих з ішемічною хворобою серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом / М. Н. Долженко, А. Я. Базилевич // Ліки України. – 2010. – №139. – С. 78-81.
3. Долженко М. Н. Вплив на процеси атерогенезу: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ІХС та цукровий діабет 2-го типу за допомогою урсодезоксихолевої кислоти / М. Н. Долженко, А. Я. Базилевич, Н. А. Перепельченко, С. В. Поташев // Ліки України. – 2008. – №4(120). – С. 172-175.
4. Долженко М. Н. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий 2011 года: фокус на комбинированную терапию / М. Н. Долженко // Укр. Мед. часопис. – 2011. – №4. – С. 47-50.
5. Лутай М. И., Лысенко А. Ф. Улучшение прогноза у больных со стенокардией: модификация образа жизни, фармакотерапия / М. И. Лутай, А. Ф. Лысенко // Укр. Мед. Часопис. – 2012. – №1(87). – С. 45-50.
6. Пархоменко А. Н. Применение статинов у больных высокого риска: путь от ожидания к клинической практике / А. Н. Пархоменко // Укр. Мед. часопис. – 2010. – №5(79). – С. 67-71.
7. Пархоменко А. Н. Новые подходы к гиполіпідемической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда / А. Н. Пархоменко, Я. М. Лутай, О. И. Иркин // Укр. Мед. Часопис. – 2012. – №4(90). – С. 111-116.
8. Сидорова Л. Л. Европейские рекомендации 2011 года по ведению больных с дислипидемиями : новый взгляд на старую проблему / Л. Л. Сидорова // Therapia. – 2011. – №11(63). – С. 2-6.
9. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування кардіологічних хворих / За ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая, Ю. М. Сіренка. – К., 2011. – 96 с.
10. Ткаченко Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. Единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Л. Н. Белоусов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №2. – С. 92-96.
11. Трисветова Е. Л. Липидонормализующее действие статинов и урсодезоксихолевой кислоты при ишемической болезни сердца и неалкогольном стеатогепатите / Е. Л. Трисветова, Т. А. Нехайчик // Здоровохранение. – 2008. – №1. – С. 48-51.
12. Хімiон Л. В. Переваги та перспективи широкого використання статинів у загальнолікарській практиці / Л. В. Хімiон // Мистецтво лікування. – 2011. – №2(78). – С. 38-46.
13. Шумаков В. А. Острый коронарный синдром: особенности спасающей терапии / В. А. Шумаков // Укр. Кардіол. Журнал. – 2007. – №5. – С. 48-54.
14. Bavry A. A. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials / A. A. Bavry, G. R. Mood, D. J. Kumbhani [et al.] // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2007. – Vol. 7(2). – P. 135-141.
15. Brugts J. J. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials / J. J. Brugts, T. Yetgin, S. E. Hoeks [et al.] // BMJ. – 2009. – Vol. 338. – P. 23-29.
16. Cabezas G. R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial / G. R. Cabezas // Rev. Clin. Esp. – 2004. – Vol. 204(12). – P. 632-635.

УДК 616. 12. – 08.

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ДОВГОТРИВАЛОГО ЛІКУВАННЯ АТОРВАСТАТИНОМ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

**Скрипник І. М., Дубровінська Т. В.**

**Резюме.** Протягом 9-місячного курсу лікування у 43 хворих на інфаркт міокарда (ІМ) у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), які отримували аторвастатин у дозі 80 мг/добу та аторвастатин у субтерапевтичній добовій дозі 40 мг у комбінації з урсодезоксихолевою кислотою (УДХК), у порівняльному аспекті проаналізована динаміка показників ліпідограма, функціонального стану печінки та рівня С-реактивного протеїну (СРП). В динаміці лікування виявлена еквівалентність гіполіпідемічного ефекту обох досліджуваних режимів статинотерапії та достовірна перевага у нормалізації рівня СРП під впливом комбінованої терапії. Крім того, доведена достовірна перевага комбінації аторвастатину у дозі 40 мг з УДХК у зниженні/нормалізації активності трансаміназ та гама-глутамілтранспептидази (ГГТП). Застосування УДХК у поєднанні з аторвастатином дозволяє зменшити дозу статину при збереженні достатнього гіполіпідемічного ефекту на фоні покращення функціонального стану печінки.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, неалкогольний стеатогепатит, статинотерапія, аторвастатин, урсодезоксихолева кислота.

---

---

УДК 616. 12. – 08.

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РОЗУВАСТАТИНОМ БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ**

**Скрыпник И. Н., Дубровинская Т. В.**

**Резюме.** В течение 9-месячного курса лечения у 43 больных инфарктом миокарда (ИМ) в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), которые принимали аторвастатин в дозе 80 мг/сутки и аторвастатин в дозе 40 мг/сутки в комбинации с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), в сравнительном аспекте проанализирована динамика показателей липидограммы, функционального состояния печени и уровня С-реактивного протеина (СРП). В динамике лечения определена эквивалентность гиполипидемического эффекта обоих исследуемых режимов статинотерапии и достоверное преимущество в нормализации СРП на фоне комбинированного лечения. Кроме того, доказано достоверное преимущество комбинации аторвастатина в дозе 40 мг/сутки с УДХК в снижении/нормализации активности трансаминаз и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Использование УДХК в сочетании с аторвастатином позволяет уменьшить дозу статина при достижении достаточного гиполипидемического эффекта на фоне улучшения функционального состояния печени.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, неалкогольный стеатогепатит, статинотерапия, аторвастатин, урсодезоксихолевая кислота.

UDC 616. 12. – 08.

**Evaluation of Efficiency and Safety of Long-Term Treatment with Atorvastatin of Patients with Heart Attack of Myocardium Diseases in Combination with Non-Alcoholic Steatohepatitis**

**Скрыпник I., Dubrovinska T.**

**Summary.** The purpose of the research is to increase the effectiveness and safety of standard hypolipidemic therapy of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis by the analysis of lipid blood composition, anti-inflammatory markers of vein involvement, liver functional status values against the background of long-term intake of atorvastatin in the subtherapeutic daily doze of 40 mg in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in comparison with double doze of atorvastatin of 80 mg/day.

Dynamics of indices of lipidogram, functional state of liver and level C-reactive of protein (CRP) was investigated in 43 patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis, who received 9-months treatment by atorvastatin of 80 mg dose and atorvastatin of 40 mg dose in combination with ursodeoxycholic acid, in a comparative aspect. The equivalence of hypolipidemia effect of both conditions reliable advantage in decline of CRP normalization under the influence of combined therapy was discovered. The treatment by combination of atorvastatin of 40 mg dose with UDCA has shown the advantages in comparison with the treatment by atorvastatin of 80 mg dose in decline and normalization of transaminases and gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) activity. Application of UDCA in combination with atorvastatin allows to decrease dose of statin with saving of the sufficient hypolipidemic effect and to improve the functional class of liver.

The combined hypolipidemic therapy by atorvastatin of 40 mg with UDCA on hypolipidemic effectiveness is equivalent to monotherapy by atorvastatin of 80 mg. Therapy by atorvastatin of 40 mg in combination with UDCA has reliable advantage over monotherapy by atorvastatin of 80 mg in the decrease/normalization of C-reactive protein level, which is the prognostic marker of the development of cardiovascular complications.

Considering the increase of the level of whole bilirubin in the blood serum under the influence of therapy by atorvastatin of 80 mg/day in the patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis it is necessary to provide thorough monitoring of the index of during the treatment of the patients of such category.

Taking into account the equivalence of hypolipidemic effectiveness of both modes of statinotherapy under the research and more favorable profile of safety against the background of combined treatment, the intake of atorvastatin of 40 mg in combination with UDCA should be selective therapy of the patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis.

**Key words:** heart attack of myocardium diseases, non-alcoholic steatohepatitis, atorvastatin, ursodeoxycholic acid.

*Рецензент – проф. Катеренчук І. П.*

*Стаття надійшла 20.08.2013 р.*