

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

DOI 10.31718/2077-1096.19.2.258

УДК: 616.15:[616.12-005.4+616.36]:615.31

Щербак О.В.

РОЛЬ КОМБІНОВАНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ТА L-КАРНІТИНУ У ЛІКУВАННІ ДИСЛІПІДЕМІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Згідно сучасним уявленням, неалкогольна жирова хвороба печінки потенціює швидко прогресуючий перебіг атеросклеротичних процесів із збільшенням ризику розвитку гострих кардіоваскулярних подій. Мета дослідження. Продемонструвати роль комбінованого призначення урсодезоксихолевої кислоти та L-карнітину у потенціюванні гіполіпідемічного ефекту розувастатину у стандартній терапевтичній дозі 20 мг/добу на прикладі пацієнта із поєднанням ішемічної хвороби серця та неалкогольним стеатогепатитом. Матеріали і методи. У роботі представлений клінічний випадок хворого К., 45 років з ішемічною хворобою серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. При проведенні лабораторно – інструментальних методів дослідження було виявлено зростання активності аланінамінотрансферази – 93 Од/л, аспартатамінотрансферази – 42 Од/л, гамаглутамілтранспептидази – 87 Од/л, що відповідає помірному ступеню активності неалкогольного стеатогепатиту. Зміни у ліпідогамі пацієнта відповідали атерогенній дисліпідемії ІІв фенотипу за Фредриксеном, а саме мало місце зростання рівня холестерину до 7,7 ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів низької щільності – до 4,99 ммоль/л, тригліцеридів – до 1,78 ммоль/л, індексу атерогенності до 5,16. Рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності становив 1,25 ммоль/л. Результати дослідження. Запропонована схема лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти у комбінації з L-карнітином на фоні середніх терапевтичних доз розувастатину дозволяє зменшити порушення функціонального стану печінки, що характеризувалось зменшенням активності аланінамінотрансферази у 1,8 рази, гамаглутамілтранспептидази – у 2,5 рази та сприяє нормалізації показників ліпідного обміну із зниженням холестерину у 1,7 рази, холестерину ліпопротеїдів низької щільності – у 1,9 рази, тригліцеридів – в 1,2 рази, індексу атерогенності до 2,7. Одноразово зафіксовано стабільний рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності – 1,24 ммоль/л, що зменшує ризик розвитку ускладнень та прогресування серцево-судинних захворювань. Висновки. У хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом може бути рекомендоване включення урсодезоксихолевої кислоти у комбінації з L-карнітином на тлі середніх терапевтичних доз статинів до складу лікувальних комплексів.

Ключові слова. Неалкогольний стеатогепатит, ішемічна хвороба серця, урсодезоксихолева кислота, L-карнітин, розувастатин.

НДР «Удосконалення діагностичних підходів та оптимізація лікування захворювань органів травлення у поєднанні з іншими хворобами систем організму» (державний реєстраційний № 0117 У 000300). Термін виконання 2017-2022 рр.

Дослідження останніх десятиліть довели, що у формуванні факторів ризику серцево-судинних захворювань важливу роль відіграє неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП). З одного боку, порушення функціонального стану печінки є одним із найбільш вагомих факторів розвитку атерогенної дисліпідемії (АД), а з іншого — печінка є органом-мішенню при дисліпопротеїнемії. Таким чином, НАЖХП формується паралельно із порушенням ліпідного обміну, що в свою чергу призводить до виникнення та прогресування ішемічної хвороби серця (ІХС) та збільшує ризик розвитку гострих подій з боку серцево-судинної системи. Так, у роботі Іванової Л.М., та ін. представлені результати оцінки впливу НАЖХП на перебіг ІХС за два роки захворювання [4], в якому продемонстровано, що наявність НАЖХП

збільшувала частоту випадків смерті від серцевих причин на 8,8% порівняно з хворими на ІХС без супутнього неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) – 3,9% [4]. В роботі Долженко М.М. та співав. доведено, що у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП достовірно частіше відмічалось прогресування серцевої недостатності та виникнення тяжких порушень ритму [3].

На сьогоднішній день оптимізація патогенетичного лікування хворих на НАСГ у поєднанні з ІХС залишається відкритим питанням. В існуючих схемах лікування НАЖХП згідно наказу МОЗ України від 6 листопада 2014 р. № 826 рекомендованим є призначення таких препаратів як урсодезоксихолева кислота (УДХК), омега-3 жирних кислот, вітаміну Е, L-карнітину, метформіну.

З нашої точки зору, потребує подальшого ви-

вчення вплив препаратів УДХК та L-карнітину на ефективність патогенетичної терапії у пацієнтів із поєднанням НАСГ та ІХС.

Мета дослідження

Продемонструвати роль комбінованого призначення УДХК та L-карнітину у потенціюванні гіполіпідемічного ефекту розувастатину у стандартній терапевтичній дозі 20 мг/добу на прикладі пацієнта із поєднанням ІХС та НАСГ.

Клінічний випадок

Під нашим спостереженням перебував хворий К., 45 років, який знаходився на стаціонарному лікуванні у кардіологічному відділенні ПОКЛ ім. М.В. Скліфосовського з 03.12.18 по 13.12.18 року з діагнозом: ІХС: стабільна стенокардія напруги ІІ ФК. Післяінфарктний (17.12.17р.) кардіосклероз СН І ФК ІІ зі зниженою скоротливою здатністю лівого шлуночка (ФВ 47%). Гіпертонічна хвороба ІІІ стадія, 2 ступінь, ризик дуже високий. Неалкогольний стеатогепатит, помірного ступеня активності.

Діагноз ІХС встановлено в травні 2016 року, згідно наказу МОЗ України від 2 березня 2016 р. № 152.

Діагноз НАСГ встановлено в березні 2016 року, згідно наказу МОЗ України від 6 листопада 2014 р. № 826.

Вірусні гепатити були виключені.

Пацієнт постійно приймав наступні препарати протягом 12 місяців перед поступленням: бісопролол 2,5 мг, кардіомагніл 75 мг.

Обстеження пацієнта проводили двічі: перед початком стаціонарного лікування та на 28-й день. Визначали: показники біохімічного аналізу крові (аланінову амінотрансферазу (АлАТ), аспарагінову амінотрансферазу (АсАТ), загальний білок, загальний білірубін та його фракції, гамаглутамілтрансферазу (ГГТП), лужну фосфатазу (ЛФ), сечовину, креатинін); ліпідогрामу (загальний холестерин (ХС), холестерин ліпопротеїди низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерин ліпопротеїди високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)).

Під час первинного обстеження пацієнта у біохімічному аналізі крові (03.12.18) виявлено зростання активності АлАТ – 93 Од/л, АсАТ – 42 Од/л, ГГТП – 87 Од/л, що відповідає помірному ступеню активності НАСГ. Інші показники біохімічної панелі знаходились у межах коливань норми: загальний білок – 84 г/л, креатинін – 67 мкмоль/л, сечовина – 3,3 ммоль/л, білірубін – 8,1 – 2,3 – 5,8 мкмоль/л, ЛФ – 59 Од/л. Зміни у ліпідогрामі пацієнта (03.12.18) відповідали АД ІІb фенотипу за Фредриксоном, а саме мало місце зростання рівня ХС до 7,7 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – до 4,99 ммоль/л, ТГ – до 1,78 ммоль/л, індексу атерогенності до 5,16. Рівень ХС ЛПВЩ становив 1,25 ммоль/л. З метою корекції АД пацієнту було додатково призначено розувастатин (Роксера) 20 мг ввечері, постійно; УДХК (урсофальк)

250 мг по 3 капсули вранці та ввечері, L-карнітин (стеатель) по 1 г (10 мл) 2 рази на день вранці та ввечері за 30 хвилин до їжі.

Під час повторного обстеження хворого на 28-й день відмічалось покращення показників біохімічного аналізу крові, а саме зниження активності АлАТ у 1,8 рази (51 проти 93) Од/л, ГГТП – у 2,5 рази (35 проти 87) Од/л. Інші показники біохімічної панелі пацієнта залишились без суттєвої динаміки: АсАТ – 40 Од/л, білірубін – 6,7 – 1,2 – 5,5 мкмоль/л, ЛФ – 88 Од/л. Паралельно із зменшенням вираженості цитолітичного синдрому спостерігалась чітка тенденція до усунення проявів АД. Під час повторного дослідження у ліпідогрामі обстеженого хворого виявлено зниження ХС у 1,7 рази (4,6 проти 7,7) ммоль/л, ХС ЛПНЩ – у 1,9 рази (2,6 проти 4,99) ммоль/л, ТГ – в 1,2 рази (1,48 проти 1,78) ммоль/л. Одночасно зафіксовано стабільний рівень ХС ЛПВЩ – 1,24 ммоль/л, що дозволило знизити індекс атерогенності до 2,7.

Отже, включення до складу комплексної патогенетичної терапії УДХК та L-карнітину на фоні середніх терапевтичних доз розувастатину дозволяє знизити прояви синдрому цитолізу та зменшити прояви АД, що має першочергове значення у хворих із коморбідною патологією.

Отримані нами результати співпадають із даними інших дослідників. У наукових роботах продемонстрований позитивний вплив УДХК на функціональний стан печінки та ліпідний обмін у хворих на НАСГ у поєднанні з ІХС. Так, за даними численних досліджень [2, 8, 11] призначення УДХК у дозі 20-30 мг/кг/добу тривалістю 1 рік сприяло покращенню показників функціонального стану печінки, зменшенню проявів інсулінорезистентності та фіброзу печінки. Також доведена доцільність призначення комбінації УДХК із статинами у хворих на ІХС. Згідно низки результатів досліджень [1, 5, 6] спостерігалась позитивна динаміка зменшення проявів АД з максимально вираженим ефектом за умов призначення статинів у поєднанні з УДХК у дозі 10 мг/кг/добу. В іншому рандомізованому проспективному дослідженні Cabezas GR., et al. [12], до якого було включено 48 хворих з наявністю АД які отримували статини, вдалося зменшити призначення доз статинів у 2 рази за умов додаткового застосування УДХК у дозі 250 мг/добу протягом 4-х місяців, що супроводжувалось нормалізацією ліпідного профілю.

Відповідно до даних окремих клінічних досліджень, застосування L-карнітину у пацієнтів з НАСГ дозволяє знизити активність цитолітичного синдрому одночасно із нормалізацією показників ліпідного профілю, інсулінорезистентності, зниження рівня ФНП-α у сироватці крові [7, 9, 10]. За даними рандомізованого клінічного дослідження Malaguanera M., et al. [13], в якому вивчалась ефективність призначення L-карнітину у хворих на НАСГ, доведений його позитивний вплив на синдром цитолізу, інсулінорезистент-

ність, рівень С реактивного протеїну та ФНП- α і, що особливо важливо, на явища паренхіматозного запалення та стеатозу печінки за даними патогістологічного дослідження [13].

Таким чином, враховуючи здатність УДХК усувати прояви синдрому цитолізу та холестазу, зменшувати прояви фіброзу печінки, посилювати гіполіпідемічний ефект статинів призначення УДХК у комбінації із статинами є обґрунтованим та доцільним як в гастроентерологічній, так і кардіологічній практиці.

Висновки

За даними клінічного дослідження призначення УДХК у комбінації з L-карнітином на фоні середніх терапевтичних доз розувастатину дозволяє зменшити порушення функціонального стану печінки та сприяє нормалізації показників ліпідного обміну, що зменшує ризик розвитку ускладнень та прогресування серцево-судинних захворювань.

Література

1. Anohina GA, Harchenko VV, Opanasyuk ND, Lopuh IYA, YAkubovskaya IA. Nekotorye aspekty primeneniya preparatov ursodezoksiholevoy kisloty v sochetanii s ekstraktami rasteniy v lechenii zabolevaniy gepatobiliarnoy sistemy [Some aspects of the use of preparations of ursodeoxycholic acid, combined with plant extracts, in the treatment of the diseases of the hepatobiliary system]. Suchasna gastroenterologiya. 2014;1(75):49-54. (Russian)
2. Babak OYA, Kolesnikova OV, Kravchenko NA. Moduliruyuschaya rol adipotsitokinov v razvitii nealkogolnoy jirovoy bolezni pecheni [The modulating role of adipocytokines in the development of nonalcoholic fatty liver disease]. Ukraïnskiy terapevtichnyi jurnal. 2011;2:84-91. (Russian)
3. Dolzhenko MM, Bazy'levy'ch AYa, Voloshenyuk IO, Konoplyany'k LA, Ly'mar VYu. Konsty'lyaciya ishemichnoy xvoroby' sercy'a i nealkogol'noy zhy'rovoy xvoroby' pechinky': py'tannya patogenezu [Constipation of ischemic heart disease and non-alcoholic fatty liver disease: questions of pathogenesis]. Novosti meditsiny i farmatsii: Kardiologiya. 2011;6:1-3. (Ukrainian)
4. Ivanova LM, Shevchenko LM. Kliniko-bioximichni pokazny'ky' u xvory'x molodogo viku na khronichny'j nealkogol'ny'j gepaty't v

poyednanni z ishemichnoyu xvoroboyu sercy'a [Clinical and biochemical parameters in young patients at chronic nonalcoholic hepatitis in combination with ischemic heart disease]. Ukrayins'ky'j medy'chny'j al'manax. 2008;11(1):219-21. (Ukrainian)

5. Kolesnikova EV. Sovremennyiy patsient s zabolevaniem pecheni i patologiyey serdechno-sosudistoy sistemy: kakoy vybor sdelat? [The modern patient with liver disease and pathology of cardiovascular system: what choice to make?]. Suchasna gastroenterologiya. 2014;2(76):85-94. (Russian)
6. Skry'pny'k IM, Maslova GS, Shherbak OV. Vplyv patogenet'chnogo likuvannya na procesy' peroksy'daciyi u xvory'x na ishemichnu xvorobu sercy'a z komorbidny'm nealkogol'ny'm steatogepaty'tom [The Influence of Pathogenetic Treatment on Peroxidation in Patients with Ischemic Heart Disease and Comorbid Nonalcoholic Steatohepatitis]. L'vivs'ky'j klinichny'j visny'k. 2017;4(20):25-9. (Ukrainian)
7. Harchenko NV, Anohina GA, Harchenko VV, Opanasyuk ND, Lopuh IYA. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya preparata «Gepadif» u bolnyh nealkogolnyim steatogepatitom [Pathogenetic substantiation of the use of Hepadif in patients with non - alcoholic steatohepatitis]. Suchasna gastroenterologiya. 2011;6(62):66-71. (Russian)
8. Chernobrov'y'j VM, Melashenko SG. Ursodezoksy'xoleva ky'slota: klinichna prakty'ka (my'nule ta s'ogodnyya) [Ursodesoxycholic acid and clinical practice in the historical and contemporary context]. Suchasna gastroenterologiya. 2014;1(75):99-109. (Ukrainian)
9. Shherbak OV. Rol' L-karnity'nu u pidvy'shenni efekty'vnosti likuvannya xvory'x na ishemichnu xvorobu sercy'a u poyednanni z nealkogol'ny'm steatogepaty'tom [In advancement of therapeutic efficiency in patients with ischemic heart disease and comorbid nonalcoholic steatohepatitis]. Aktual'ni problemy' suchasnoy medy'cy'ny': Visny'k Ukrayins'koyi medy'chnoyi stomatologichnoy akademiyi. 2016;16(vy'p.4(56).Ch.3):187-92. (Ukrainian)
10. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2009 Aug;51(2):371-9. doi: 10.1016/j.jhep.2009.03.019.
11. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: From UDCA to FXR, PXR and beyond. J Hepatol. 2015 Apr;62(suppl 1):25-37. doi: 10.1016/j.jhep.2015.02.023.
12. Cabezas GR. Efecto del acido ursodesoxicolico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clinico prospectivo. Rev Clin Esp. 2004;1:632-5.
13. Malaguanera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguanera M, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis – a randomized and controlled clinical trial. Am J Gastroenterology. 2010;105:1338-45. doi: 10.1038/ajg.2009.719.

Реферат

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И L-КАРНИТИНА В ЛЕЧЕНИИ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Щербак О.В.

Ключевые слова. Неалкогольный стеатогепатит, ишемическая болезнь сердца, урсодезоксихолевая кислота, L-карнитин, розувастатин.

Согласно современным представлениям, неалкогольная жировая болезнь печени потенцирует быстро прогрессирующее течение атеросклеротических процессов с увеличением риска развития острых сердечно-сосудистых событий. Цель исследования. Продемонстрировать роль комбинированного назначения урсодезоксихолевой кислоты и L-карнитина в потенцировании гиполлипидемического эффекта розувастатина в стандартной терапевтической дозе 20 мг в сутки на примере пациента с сочетанием ишемической болезни сердца и неалкогольного стеатогепатита. Материалы и методы. В работе представлен клинический случай больного К., 45 лет с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом. При проведении лабораторно - инструментальных методов исследования было выявлено повышение активности аланинаминотрансферазы – 93 Ед/л, аспаратаминотрансферазы – 42 Ед/л, гамаглутамилтранспептидазы – 87 Ед/л, что соответствует умеренной степени активности неалкогольного стеатогепатита. Изменения в липидограмме пациента соответствовали атерогенной дислипидемии IIb фенотипа по Фредриксону, а именно отмечалось повышение уровня холестерина до 7,7 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности – до 4,99 ммоль/л, триглицеридов – до 1,78 ммоль/л, индекса атерогенности до 5,16. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности составил 1,25 ммоль/л. Результаты исследования. Предложенная схема лечения с применением урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с L-карнитином на фоне средних терапевтических доз розувастатина позволяет уменьшить нарушения функционального состояния печени, что характеризовалось уменьшением активности аланинаминотрансферазы в 1,8 раза, гамаглу-

тамилтранспептидазы – в 2,5 раза и способствует нормализации показателей липидного обмена со снижением холестерина в 1,7 раза, холестерина липопротеидов низкой плотности – в 1,9 раза, триглицеридов – в 1,2 раза, индекса атерогенности до 2,7. Одновременно зафиксировано стабильный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности – 1,24 ммоль/л, что уменьшает риск развития осложнений и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Выводы. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом может быть рекомендовано включение урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с L-карнитином на фоне средних терапевтических доз статинов в состав лечебных комплексов.

Summary

THE ROLE OF URSODEOXYCHOLIC ACID AND L-CARNITINE COMBINED THERAPY FOR THE TREATMENT OF DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND COMORBIF NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Shcherbak O.V.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, ischemic heart disease, Ursodeoxycholic acid, L-carnitine, Rosuvastatin.

According to the current views on non-alcoholic fatty liver disease, it potentiates rapidly progressing atherosclerotic processes with an increased risk of acute cardiovascular events onset. The aim of the study was to demonstrate the role of Ursodeoxycholic acid and L-carnitine combined therapy in potentiation of hypolipidemic effect of Rosuvastatin taken in a standard dose of 20 mg/day on the example of a patient with ischemic heart disease and comorbid non-alcoholic steatohepatitis. Materials and methods. The study presents the information on the clinical case of a patient K., 45 year old, with ischemic heart disease and non-alcoholic steatohepatitis. Laboratory and instrumental tests revealed increased levels of alanine aminotransferase activity – 93 U/L, aspartate aminotransferase – 42 U/L, gamma-glutamyltransferase – 87 U/L that corresponds to moderate non-alcoholic steatohepatitis. Changes in the patient's lipid profile indicated atherogenic dyslipidemia IIb phenotype according to Fredrickson classification: cholesterol reached up to 7.7 mmol/L, LDL cholesterol increased up to 4.99 mmol/L, triglycerides increased up to 1.78 mmol/L, atherogenic index grew up to 5.16. The level of HDL cholesterol was 1.25 mmol/L. The proposed therapeutic approach of co-administration of Ursodeoxycholic acid, L-carnitine and Rosuvastatin taken in an average therapeutic dose allows us to decrease liver function disturbances, characterized by 1.8 time decrease of alanine aminotransferase activity, 2.5 time decrease of gamma-glutamyltransferase and contributes to lipid indexes normalization, characterized by 1.7 time decrease in cholesterol, 1.9 time decrease in LDL cholesterol, 1.2 time decrease in triglycerides and up to 2.7 time decrease in atherogenic index. At the same time, the stable level of HDL cholesterol, 1.24 mmol/L, was observed that reduces the risk of cardiovascular diseases progression and their complications. The combination of Ursodeoxycholic acid and L-carnitine can be recommended as an additional therapy to the treatment with statins taken in average therapeutic doses for patients with ischemic heart disease and comorbid non-alcoholic steatohepatitis.