

Особливості лікування хворих на ішемічну хворобу серця з супутньою патологією гепатобіліарного тракту

А.Я. БАЗИЛЕВИЧ, д. мед. н., доцент; М.М. КУРБАН; С.М. ГОЙДА, к. мед. н.

/Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького/

Резюме

Особенности лечения больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей патологией гепатобилиарного тракта

А.Я. Базилевич, М.М. Курбан, С.М. Гойда

Статья посвящена актуальной проблеме современной медицины – лечению больных ишемической болезнью сердца в сочетании с патологией гепатобилиарного тракта. У этих пациентов часто развивается хронический стеатогепатит, при котором лечение статинами в некоторой степени ограничено. При комбинации статинов с урсодезоксихолевой кислотой повышается гиполипидемический эффект терапии и уменьшается негативное влияние на печень.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота

Summary

Features of Treatment of Patients with Coronary Heart Disease and Pathology of a Liver and Biliary Ways

A.Y. Bazylevych, M.M. Kurban, S.M. Hojda

The article presents actual problem of modern medicine - the treatment of patients with coronary heart disease in conjunction with the pathology of hepatobiliary tract. These patients often have chronic steatohepatitis, in which statin treatment is limited to some measure. In combination with statins, ursodeoxycholic acid increases lipid-lowering therapy effect and decreases the negative effect on the liver.

Key words: coronary heart disease, steatohepatitis, ursodeoxycholic acid

За даними багатьох епідеміологічних досліджень, останнім часом спостерігається різка тенденція до збільшення захворювань гепатобіліарного тракту в поєднанні з серцево-судинною патологією, так звана «епідемія ожиріння», що діагностується у третини населення розвинутих країн [2]. Характеризуючи терапевтичні проблеми сьогодення, слід зауважити, що XXI століття – епоха поліморбідності сучасного пацієнта. Наявність значної кількості поєднаної патології з боку внутрішніх органів і систем ускладнює вибір адекватної схеми фармакотерапії. Перш за все, дана проблема стосується питань раціонального лікування хворих кардіологічного профілю, зважаючи на певні фактори:

- 1) більша частина кардіологічно хворих пацієнтів, як правило, особи похилого/старечого віку зі знизженими рівнями функціональної активності гепатоцитів і печінкового кровообігу – з початково наявними умовами, що спричиняють уповільнення виведення фармакологічних препаратів з організму, і підвищеним ризиком виникнення побічних дій від ліків і, зокрема, медикаментозного ураження паренхіми печінки;
- 2) відповідно до схеми лікування основного захворювання, дана група пацієнтів повинні систематично і пожиттєво приймати фармакологічні комплекси гіпотензивної, антиаритмічної, протиатеросклеротичної терапії тощо [9].

Зважаючи на такі фактори, на сьогоднішній день достатньо гостро постає проблема лікування атеросклерозу у пацієнтів із патологією гепатобіліарного тракту.

Метою даної роботи є систематизація літературних даних про комбіновану гіполіпідемічну терапію у вищезазначених хворих із врахуванням безпечності таких комбінацій, ефективності та порівняння взаємодії статини–урсодезоксихолева кислота (УДХК).

Природа виникнення всіх серцево-судинних захворювань (ССЗ), основними клінічними проявами яких є ішемічна хвороба серця (ІХС), ішемічний інсульт та захворювання периферичних судин, мультифакторна. Ряд факторів ризику, що пов'язані зі стилем життя, такі як тютюнопаління, недостатня фізична активність, нерациональне харчування, ожиріння, поряд з іншими, що нерідко є наслідком попередніх, – артеріальною гіпертензією (АГ), цукровим діабетом 2-го типу (ЦД) та дисліпідемією, можуть бути модифіковані. Поряд із цим існують фактори ризику, такі як вік, чоловіча стать та спадковість, що не модифікуються [8]. Вчасне виявлення модифікованих факторів ризику дозволяє своєчасно попередити розвиток патології чи ускладнень вже виявленого захворювання.

Дисліпідемія – порушення ліпідного спектру крові, що самостійно або в поєднанні з іншими факторами ризику призводить до розвитку атеросклерозу. Розрізняють первинні (спадкові) та вторинні (внаслідок супутніх захворювань) дисліпідемії. Найбільше значення у розвитку атеросклерозу має так звана «атерогенна ліпідна тріада» – що характеризується зростанням рівня холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) та пов'язаним із цим підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ) і рівня «маленьких щільних часточок» холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та зменшенням рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) [8]. Печінка – основний орган метаболізму ліпідів і ліпопротеїдів. На фоні порушень ліпідного метаболізму часто виникає ліпідний дистрес-синдром (ЛДС). ЛДС – системна патологічна реакція організму, патобіохімічні й патоморфологічні процеси, які виходять за межі органу-мішені, спричиняючи виникнення нових або прогресування наявних захворювань. Найчастіше у хворих на ІХС і дисліпідемію виявляють ураження паренхіми печінки в результаті метаболічних захворювань.

вань печінки, що зараховують до неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [11].

В більшості досліджень провідним залишається корекція ХС ЛПНЩ, як маркер адекватної терапії хворих з ІХС та патологією гепатобілярної системи. З чого ж починати гіполіпідемічну терапію? Перш за все – з модифікації способу життя. Загальновідомим є вплив дієти на рівень ліпідів у крові. Цей факт є вірогідним, однак виявлено, що дієта може впливати на атерогенез прямо чи через традиційні фактори ризику, такі як рівень ліпідів, глюкози та артеріальний тиск. В харчуванні слід надавати перевагу цільним зерновим культурам, свіжим та вареним овочам, пісним видам м'яса, жирним видам риби, обмежити вживання тістечок, кексів, тортів, сала, цільного молока, вершкового масла. Необхідним є щоденні фізичні навантаження, щонайменше 30 хв на день. Інноваційні стратегії дієтичного харчування сприяють нормалізації ліпідного профілю, можуть використовуватися як альтернатива ліпідознижувальній терапії або додатково до неї [8].

В більшості випадків досягнути цільового рівня ХС ЛПНЩ і ТГ за допомогою лише немедикаментозної корекції (гіполіпідемічної дієти, збільшення фізичної активності) не вдається, і виникає потреба у призначенні гіполіпідемічної терапії [14].

Основною задачею лікування пацієнтів з гіперліпідемією є зниження рівня ХС ЛПНЩ з метою зменшення ризику виникнення ІХС (первинна профілактика) чи її ускладнень (вторинна профілактика). При цьому є бажаною також нормалізація рівня ТГ, так як тригліцеридемія є одним із факторів ризику ІХС (хоча і менш значущим, ніж гіперхолестеринемія). У зв'язку з цим одним із важливих факторів при виборі гіполіпідемічних препаратів є їхній вплив на рівень ТГ [5, 20].

Відомо, що у всіх рекомендаціях американського кардіологічного коледжу (American College of Cardiology – ACC), Американської кардіологічної асоціації (American Heart Association – AHA), Американської асоціації діабету (American Diabetes Association – ADA), Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology – ESC), Асоціації кардіологів України з ведення хворих на ІХС, а також при проведенні як первинної, так і вторинної профілактики підкреслюється необхідність терапії статинами, що може значно знизити загальну смертність і внаслідок серцево-судинних захворювань [6].

Результати масштабних досліджень із первинної і вторинної профілактики серцево-судинних захворювань (CARE, LIPID, FLARE, MERCURY, REVERSAL, ESTABLISH, FARBATER) довели ефективність застосування статинів у комбінації з іншими медикаментозними засобами терапії, у зниженні ризику загальної і коронарної смертності, частоти коронарних подій, фатальних і нефатальних випадків інфаркту міокарда, потреби у реваскуляризації [4, 13, 17, 24, 25].

Препарати групи статинів знижують у середньому ХС ЛПНЩ на 20–60%, ТГ – на 10–20%, підвищують рівень ХС ЛПВЩ на 5–15%. Тривале (не менше 5 років) застосування статинів зменшує частоту ускладнень ІХС й інших ССЗ на 25–40%. Гіполіпідемічний ефект при призначенні статинів настає через 2–3 тижні після початку лікування, проте зниження частоти серцево-судинних ускладнень спостерігається не раніше ніж через 6–9 місяців [7, 18, 19, 21].

Беручи до уваги тривалість прийому препаратів з ряду статинів та наявність патології гепатобілярного тракту, а саме стеатогепатиту (найбільш поширеної супутньої патології у пацієнтів з високим ризиком розвитку атеросклерозу), виникає двозначна ситуація: з одного боку, необхідно призначити гіполіпідемічну терапію, з іншого ж, стикаємося з негативним впливом медикаментів на структурно-функціональний стан печінки. Дана проблема все

частіше висвітлюється в ряді клінічних досліджень, в яких доведена ефективність призначення малих доз статинів разом із УДХК. Включення препарату УДХК як сервісного гепатопротектору в комплекс терапії хворих із серцево-судинною патологією може не лише сприяти попередженню наслідків негативного медикаментозного навантаження на гепатоцити і покращенню перебігу супутніх захворювань органів шлунково-кишкового тракту, але і мати патогенетичну дію відносно корекції гіперліпідемії [16].

Результати ряду клінічних досліджень, що оцінювали ефективність прийому УДХК у хворих на ССЗ з супутньою патологією, показали позитивну потенційну дію в комбінації зі статинами на ступінь гіперліпідемії [10]. Клінічне застосування препаратів УДХК забезпечує цитопротекторний і гепатопротекторний, антифібротичний, антихолестатичний, коригуючий ефекти, а також фізичні властивості жовчі, гіпохолестеринемічний, стимулюючий гепатобілярну секрецію, імуномодельючий, антиапоптичний ефекти [1, 9, 12, 23].

Застосування УДХК почалося з середини минулого століття як препарат, що викликає денатурацію жовчі і розчиняє сірні каміння у жовчному міхурі. У наступні десятиліття була виявлена позитивна дія УДХК на функціональний стан печінки при багатьох первинних захворюваннях органу, а також при інших захворюваннях, що викликають вторинне пошкодження печінкової паренхіми. В дослідженні, яке проводили в 2006 р. в Україні, вивчали функціональний стан печінки хворих з ІХС в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом, що отримували гіполіпідемічну терапію статинами і УДХК протягом трьох місяців. Було відмічено зниження загального ХС на 23–24%, ТГ на 40–41%, ХС ЛПНЩ на 35–36%, ХС ЛПДНЩ на 25%, індексу атерогенності на 13–14%, підвищення ХС ЛПВЩ на 42%. Значне зниження активності аланінамінотрансферази (АЛТ – на 56%) спостерігали у хворих, які отримували статини і УДХК [6, 15].

Описуються також антиоксидантні властивості, зміна метаболізму простагландинів і жирних кислот, вплив на регенерацію печінки при терапії УДХК. Ці ефекти зв'язують із впливом на систему цитокінів [3].

Згідно з клінічними дослідженнями Reversal і Asteroid застосування статинів у високих дозах (аторвастатин 80 мг/добу і розувастатин 40 мг/добу) протягом 18–24 місяців призводить до стабілізації процесу чи регресії атеросклерозу в коронарних артеріях [19, 26]. Максимальну добову дозу статинів зазвичай призначають пацієнтам, що мають дуже високий ризик розвитку атеросклерозу і/або з високими показниками загального ХС і ХС ЛПНЩ. Проте збільшення дози до максимально ефективного обмежене у деяких пацієнтів. Вживання статинів у високих дозах призводить до ймовірного розвитку побічних ефектів у вигляді гіперферментемії, міопатії, рабдоміолізу. До цього ж розвиток побічних дій підвищується при призначенні статинів з деякими медикаментами, а також при паренхіматозних захворюваннях печінки [4, 22].

Варто відмітити, що додавання УДХК 300 мг/добу хворим, які отримували аторвастатин в дозі 20 мг/добу, призвело до вираженого зниження рівня ХС ЛПНЩ у сироватці крові в порівнянні з аторвастатином в дозі 40 мг/добу [15]. Поєднане застосування УДХК та аторвастатину дозволяє зменшити дозу статину при збереженому вираженому гіполіпідемічному ефекту в пацієнтів з ІХС та хронічним СГ, що дозволяє оптимізувати гіполіпідемічну терапію у співвідношенні «ціна/ефективність».

Застосування УДХК в пацієнтів з ІХС, що поєднується з хронічним СГ безпечно і ефективно в корекції порушень обміну ліпідів, ліпопротеїдів [6]. Гіпохолестеринемічний ефект УДХК виникає завдяки зменшенню всмоктування холестерину в кишківнику, зни-

женню синтезу холестерину в печінці і відповідно зниженню виводу холестерину в жовчний [3].

Призначення симвастатину в комбінації з УДХК нівелює негативний вплив на детоксикаційну функцію печінки, підвищуючи активність аргінази та орнітиндекарбоксилази [9].

Висновки

1. Використання статинів у комбінації з УДХК у пацієнтів з ІХС та НАЖХП дозволяє оптимізувати гіполіпідемічну терапію шляхом вираженішого зниження рівня ХС і ХС ЛПНЩ.
2. Відсутність побічних дій, що виникають при монотерапії статинами у високих дозах.
3. Оптимізація гіполіпідемічної терапії у відношенні «ціна/ефективність», що значно збільшує комплаєнтність пацієнта.
4. Комбінація статинів і УДХК дозволяє безпечно та ефективно проводити корекцію дисліпідемії у пацієнтів з ІХС та супутньою патологією гепатобілярного тракту.

Література

1. Андрейчин М.А. Урсодезоксихолева кислота («Урсохол») у патогенетичній терапії хронічних захворювань печінки / М.А. Андрейчин, О.В. Рябокони // Ваше здоров'я. – 2007. – № 15. – С. 4.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза / Д.М. Аронов. – М., Триада-Х, 2000. – 412 с.
3. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты / А.О. Буеверов. Consilium-medicum, 2005. – Т. 7. – № 6.
4. Грацианский Н.А. Применение липидомодулирующих средств при осложненном течении коронарной болезни сердца / Н.А. Грацианский, Н.А. Ваулин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – № 2. – С. 67–75.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Национальные клинические рекомендации – Москва. – 2009. – 105 с.
6. Долженко М.Н. / [Електронний ресурс] / М.Н. Долженко // Пацієнт із ішемічною хворобою серця і хронічним стеатогепатитом : як проводити гіполіпідемічну корекцію? – Режим доступу: <http://www.webcardio.org/pacient-iz-ishemichnoju-khvoroboju-serca-i-khronichnym-steatoghepatytom-jak-provodity-ghipolipidemichnu-korekciju.aspx>.
7. Долженко М.Н. Особенности гиполлипидемической терапии у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом / Н.М. Долженко, А.Я. Базилевич // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 65–69.
8. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай // Новини медицини та фармації. – 2011. – № 19. – С. 3–8.
9. Невойт Г.В. Статинотерапія і гепатобілярна патологія : досвід комплексного лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти / Г.В. Невойт // Світ медицини та біології. – 2007. – № 4. – С. 47–51.
10. Невойт А.В. Неизвестная известная урсодезоксихолева кислота. Современные аспекты применения в практике врача-интерниста // Здоров'я України. – 2007. – № 7. – С. 26–27.
11. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром. Диагностика и принципы лечения / Под ред. акад. В.С. Савельева. – М.: ВЕДИ, 2003. – 100 с.
12. Потяженко М.М., Сервисная гепатопротекторная терапия урсодезоксихолевой кислотой / М.М. Потяженко, А.В. Невойт // Здоров'я України. – 2007. – № 18. – С. 68–71.
13. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР»: эффект аторвастатина 10 и 20 мг/сут на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ИБС и дислипидемией / А.В. Сусеков, М.Ю. Зубарев, М.И. Трипотень [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 14. – С. 1–6.
14. Толпыгина С.Н. Комбинированная гиполлипидемическая терапия. Преимущества и проблемы [электронный ресурс]: режим доступа: http://www.internist.ru/articles/cardiology/cardiology_227.html.
15. Трицветова Е.Л., Нехайчик Т.А. Липидонормализующее действие статинов и урсодезоксихолевой кислоты при ишемической болезни сердца и неалкогольном стеатогепатите. // Здоровоохранение. – 2008. – № 1.
16. Фадеенко Г.Д. Урсодезоксихолева кислота только ли гепатопротекция? / Г.Д. Фадеенко, Я.В. Никифорова // Ліки України. – 2010. – № 139. – С. 46–48.
17. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. / С. М. Ballantyne, М. Bertolami, Н. R. Hernandez Garcia [et al.] // American heart journal. – 2006 May; – 151(5): 975. e1–9.
18. АНА/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease / S.C. Smith, J.Allen, S.N. Blair [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2363–2372.
19. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis; the ASTEROID trial. / S.E. Nissen, S.J. Nicholls, I. Sipahi [et al.] // JAMA. – 2006, Apr 5; 295(13): 1556–65.
20. MRFIT research group. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results // JAMA. – 1982; 248: 1465–1477.
21. National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult treatment Panel (ATP) III // JAMA. – 2001. – Vol. 285. – P. 2486–2497.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, C.N. Merz [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110(2). – P. 227–239.
23. Paumgarther G. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease : Mechanisms of action and therapeutic use revisited / G. Paumgarther, U. Beuers // Hepatology. – 2002. – Vol. 36. – P. 525–531.
24. Pearson T.A The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals / T.A. Pearson // Arch Intern Med. – 2000. – № 160. – P. 459–467.
25. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial / H.M. Collhoun, D.J. Betteridge, P.N. Durrington [et al.] // Lancet. – 2004, Aug 21–27; 364(9435): 685–96.
26. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial / S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Schoenhagen [et al.] // JAMA. – 2004, Mar 3; 291(9):1071–80.