

**І. І. Вакалюк, Н. Г. Вірстюк**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## Ефективність впливу середньодобової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу

**Вступ.** Дисліпідемія вважається одним із основних чинників ризику виникнення атеросклерозу і, як наслідок, серцево-судинних захворювань [1]. Своєю чергою, незаперечним є факт, що печінка відіграє провідну роль у патогенезі атерогенної дисліпідемії й одночасно виступає органом-мішенню, що призводить до виникнення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [7, 12]. Що більше, НАЖХП вважається додатковим компонентом метаболічного синдрому, оскільки асоціюється з основними його проявами – абдомінальним ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу, вторинною атерогенною дисліпідемією [9]. Крім цього, неалкогольний жировий гепатоз і неалкогольний стеатогепатит є безпосередніми чинниками серцево-судинного ризику незалежно від вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у сироватці крові [3, 14]. З'ясовано, що загальна смертність пацієнтів із НАЖХП зумовлена насамперед зростанням частки серцево-судинної смертності [11, 12].

Із огляду на це, найбільш доцільною для лікування дисліпідемії є статинотерапія, що не тільки забезпечує зменшення вмісту в сироватці крові ХС ЛПНЩ і тригліцеридів (ТГ), збільшення вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), але й позитивно впливає на стан ендотелію завдяки плейотропним ефектам [2]. Низка рандомізованих досліджень (GREACE, REVERSAL, ASTEROID) визначила ефективність і безпечність застосування аторвастатину та розувастатину завдяки стабілізації або й зменшенню атеросклерозних бляшок у вінцевих артеріях [8, 11]. Проте відомо, що гіполіпідемічні засоби здатні негативно впливати на стан печінки. Окрім цього, наявність атерогенної дисліпідемії також призводить до порушення функцій печінки [4].

Таким чином, важливо продовжувати пошук адекватного гіполіпідемічного лікування, яке б поєднувало достатню ефективність щодо корекції дисліпідемії з урахуванням стадії НАЖХП та індивідуальної переносимості лікарських засобів у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) з коморбідною НАЖХП.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність впливу середньодобової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу.

**Матеріали й методи дослідження.** Після отримання письмової згоди на проведення комплексного обстеження, згідно з принципами Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідними законами України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю стабільної ІХС II чи III функціональних класів після перенесеного понад три місяці тому гострого коронарного синдрому, а також НАЖХП, у дослідження включено 249 хворих (81 жінка, 168 чоловіків, середній вік  $54,2 \pm 5,3$  року), які проходили обстеження і лікування в обласному клінічному кардіологічному диспансері та центральній міській клінічній лікарні м. Івано-Франківська.

Діагноз стабільної ІХС верифіковано відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 152 від 02.03.2016 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) і третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: стабільна ішемічна хвороба серця» [1]. Діагноз НАЖХП поставлено відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 826 від 06.11.2014 р.

«Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [6], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [5], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [10].

Ліпідограму досліджували за стандартними лабораторними методиками. Вміст загального холестерину (ЗХ), ТГ і ХС ЛПВЩ у плазмі крові визначали фотоколориметричним методом у модифікації Karl T. Libermann – H. Burchard із використанням наборів реактивів «Вітал» (Росія). Уміст ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою William Friedewald: ХС ЛПНЩ =  $3X - (XС\ ЛПВЩ + ТГ/2,2)$  [13], коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою  $КА = (3X - XС\ ЛПВЩ) : XС\ ЛПВЩ$ .

За результатами детального клінічно-лабораторного та інструментального обстеження хворих, залежно від наявності НАЖХП, стратифіковано на дві групи: 160 осіб без НАЖХП (І група) та 89 осіб із НАЖХП у стадії стеатозу (ІІ група). Контрольну групу сформували 20 практично здорових осіб, зіставних за статтю і віком.

Усі залучені до дослідження хворі дотримувались рекомендацій щодо модифікації способу життя, а саме – дієтоterapiї й індивідуального режиму зростаючих фізичних навантажень залежно від терміну після перенесеного гострого коронарного синдрому й толерантності до фізичних навантажень, а також згідно з клінічними протоколами, стандартного лікування, що включало  $\beta$ -адреноблокатори, нітрати пролонгованої дії, антагоністи кальцію, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту чи сартани (за потреби), антиагреганти і статини. Залежно від

призначеного гіполіпідемічного лікарського засобу та його дози хворих обох груп поділено на підгрупи. Серед хворих І групи виділили: підгрупу ІА ( $n = 98$ ) – пацієнти, які вживали розувастатин дозою 20,0 мг/добу внутрішньо; підгрупу ІБ ( $n = 62$ ) – хворі, яким призначено аторвастатин дозою 40,0 мг/добу внутрішньо. Серед хворих ІІ групи виділили: підгрупу ІІА ( $n = 38$ ) – хворі, які отримували розувастатин дозою 20,0 мг/добу внутрішньо; підгрупу ІІБ ( $n = 34$ ) – пацієнти, яким призначено аторвастатин дозою 40,0 мг/добу внутрішньо; підгрупу ІІВ ( $n = 17$ ) – хворі, які вживали аторвастатин дозою 20,0 мг/добу внутрішньо.

Гіполіпідемічну ефективність середньодобової статинотерапії оцінювали через три й шість місяців лікування порівняно з показниками ліпідограма до лікування.

Отримані результати статистично опрацьовували за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора Microsoft Excel і пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Вірогідність розбіжності середніх значень оцінювали за допомогою парного  $t$ -критерію Стьюдента. Середні значення подані у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  – середнє значення показника,  $m$  – стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними, якщо  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Констатовано, що порушення ліпідного обміну в обстежених хворих на стабільну ІХС відповідали ІІБ типу дисліпідемії за Д. Фредріксоном. Що більше, за наявності НАЖХП зміни ліпідограма були більш значущі. Зокрема, вміст ЗХ в сироватці крові у хворих І групи був більшим на 14,9 %, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). У ІІ групі цей показник переважав показник контрольної групи на 49,4 % ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблиця 1

Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом гіполіпідемічного лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця без неалкогольної жирової хвороби печінки ( $n$ ;  $M \pm m$ ;  $p$ )

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група ( $n = 20$ )	Показники ліпідного спектра крові до і після гіполіпідемічного лікування				
		До лікування	Через 3 місяці		Через 6 місяців	
			ІА група ( $n = 98$ )	ІБ група ( $n = 62$ )	ІА група ( $n = 98$ )	ІБ група ( $n = 62$ )
ЗХ, ммоль/л	4,37±0,02	5,02±0,06 *	4,28±0,05 §	4,63±0,03*	3,96±0,02 §	4,36±0,04 §
Δ			-0,74	-0,39	-1,06	-0,66
ТГ, ммоль/л	1,23±0,03	1,96±0,06 *	1,63±0,04 *§	1,82±0,06 *	1,58±0,02*§	1,64±0,03*§
Δ			-0,33	-0,14	-0,35	-0,32
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1,74±0,04	2,25±0,08 *	1,72±0,03 *§	1,98±0,15 *§	1,63±0,02 §	1,74±0,02 §¶
Δ			-0,53	-0,27	-0,62	-0,51
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,23±0,05	1,07±0,03 *	1,16±0,03 §	1,12±0,02 *	1,18±0,04 §	1,17±0,03
Δ			+0,09	+0,05	+0,11	+0,10
КА, ум. од.	2,53±0,12	3,69±0,27 *	2,68±0,16 §	3,14±0,18 *§	2,35±0,14 §¶	2,72±0,17 §¶
Δ			-1,01	-0,55	-1,34	-0,97

**Примітки:** \* – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); § – достовірність різниці після лікування порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ); ¶ – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування у групі ( $p < 0,05$ ); Δ – різниця зміни показника у групі після лікування щодо показників до лікування.

Динаміка показників ліпідного спектра крові під впливом гіполіпідемічного лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з НАЖХП у стадії стеатозу ( $n$ ;  $M \pm m$ ;  $p$ )

Показники, одиниці вимірювання	Контрольна група ( $n = 20$ )	Показники ліпідного спектра крові до і після гіполіпідемічного лікування						
		До лікування	Через 3 місяці			Через 6 місяців		
			ІА група ( $n = 38$ )	ІБ група ( $n = 34$ )	ІВ група ( $n = 17$ )	ІА група ( $n = 38$ )	ІБ група ( $n = 34$ )	ІВ група ( $n = 17$ )
ЗХ, ммоль/л $\Delta$	4,37±0,02	6,53±0,28*	4,36±0,06 § -2,17	5,30±0,09 *§ -1,23	6,05±0,12 * -0,48	3,94±0,04 *§¶ -2,59	4,38±0,03 §¶ -2,15	5,36±0,08 *§¶ -1,17
ТГ, ммоль/л $\Delta$	1,23±0,03	2,89±0,17*	1,68±0,02 *§ -1,21	2,21±0,08 *§ -0,68	2,64±0,14 * -0,25	1,62±0,02 *§ -1,27	1,66±0,03 *§¶ -1,23	2,23±0,07 *§¶ -0,66
ХС ЛПНЩ, ммоль/л $\Delta$	1,74±0,04	4,16±0,35*	1,76±0,03 § -2,40	3,08±0,26 *§ -1,08	3,74±0,23 *§ -0,42	1,72±0,02 § -2,44	1,86±0,08 §¶ -2,30	3,09±0,24 *§¶ -1,07
ХС ЛПВЩ, ммоль/л $\Delta$	1,23±0,05	0,92±0,02*	1,12±0,02 § +0,20	1,08±0,02 *§ +0,16	0,98±0,01 * +0,06	1,18±0,04 § +0,26	1,14±0,03 § +0,22	1,06±0,02 *§ +0,14
КА, ум. од. $\Delta$	2,53±0,12	6,09±0,39*	2,89±0,14 *§ -3,20	3,91±0,23 *§ -2,18	5,17±0,32 *§ -0,92	2,33±0,12 § -3,76	2,84±0,13 *§¶ -3,25	4,05±0,28 *§¶ -2,04

**Примітки:** \* – достовірність різниці порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); § – достовірність різниці після лікування порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ); ¶ – достовірність різниці через 6 місяців лікування порівняно з показником через 3 місяці лікування у групі ( $p < 0,05$ );  $\Delta$  – різниця зміни показника у групі після лікування щодо показників до лікування.

Уміст ТГ був більшим, ніж у осіб контрольної групи в 1,6 разу (І група) та в 2,3 разу (ІІ група) відповідно ( $p < 0,05$ ). Своєю чергою, вміст ХС ЛПНЩ у хворих І групи був вищим на 29,3 % за одночасного зменшення вмісту ХС ЛПВЩ на 13,0 % порівняно з відповідними показниками в осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). У хворих ІІ групи вміст ХС ЛПНЩ був більшим у 2,4 разу, ніж у осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Уміст у крові ХС ЛПВЩ у хворих ІІ групи був меншим на 25,2 % порівняно з відповідним показником у здорових осіб контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Описані порушення ліпідного спектра крові зумовили характерні зміни КА. Зокрема, якщо у хворих І групи цей показник був більшим у 1,4 разу, ніж у осіб контрольної групи, то в ІІ групі хворих переважав відповідне його значення у контрольній групі в 2,4 разу ( $p < 0,05$ ).

Дослідження динаміки показників ліпідного спектра крові упродовж трьох місяців лікування у хворих І групи показало перевагу гіполіпідемічного ефекту розувастатину 20,0 мг/добу над аторвастатином 40,0 мг/добу. У хворих ІА групи вже через три місяці терапії зафіксовано усунення дисліпідемічних порушень, яке характеризувалося зменшенням у сироватці крові вмісту ЗХ на 14,7 % ( $p < 0,05$ ), ТГ – на 16,8 % ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ – на 23,6 % ( $p < 0,05$ ) та збільшенням вмісту ХС ЛПВЩ на 8,4 % ( $p > 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування, що забезпечило досягнення їх цільового значення у 86 (87,8 %) випадках. Стійкий гіполіпідемічний ефект у хворих І групи утримувався весь період спостереження

і лікування. У хворих ІБ групи значущої позитивної динаміки змін ліпідограми досягнуто на шостому місяці лікування у 51 (82,3 %) випадку за умов зменшення вмісту в сироватці крові ЗХ на 13,1 % ( $p < 0,05$ ), ТГ – на 16,3 % ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНЩ – на 22,7 % ( $p < 0,05$ ) за одночасного зростання вмісту ХС ЛПВЩ на 9,3 % ( $p > 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування. Негативного впливу досліджуваної статинотерапії у хворих ІА та ІБ груп на функціональний стан печінки не виявлено.

Оцінюючи гіполіпідемічний ефект призначення статинів у середніх терапевтичних дозах хворим на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП на стадії стеатозу, через три місяці лікування, констатували, що цільових референтних показників ліпідного спектра крові досягли у хворих, які вживали розувастатин (20,0 мг/добу). Натомість застосування аторвастатину дозою 20,0–40,0 мг/добу у хворих ІІ групи не спричинило клінічно значущих змін показників ліпідограми на третьому місяці лікування. Зокрема, вміст ЗХ і ТГ у сироватці крові через три місяці лікування у хворих ІА групи зменшився порівняно з показниками до лікування на 33,2 і 41,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Натомість у ІБ групі ці показники знизились на 18,8 і 23,5 % відповідно порівняно зі значеннями до початку лікування ( $p < 0,05$ ). У ІВ групі динаміка зменшення вмісту в сироватці крові ЗХ і ТГ була найменш суттєвою і становила 7,4 і 8,7 % відповідно порівняно з показником до лікування ( $p > 0,05$ ). Уміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ на третьому місяці

лікування зменшився на 57,7 % (ІА група), ( $p < 0,05$ ), на 26,0 % (ІБ група), ( $p < 0,05$ ) і на 10,0 % (ІВ група), ( $p > 0,05$ ) відповідно порівняно з їх значеннями до лікування. Уміст у сироватці крові ХС ЛПВЩ зріс на 21,7 % (ІА група) ( $p < 0,05$ ), на 17,4 % (ІБ група) ( $p < 0,05$ ) і на 6,5 % (ІВ група) ( $p > 0,05$ ) відповідно порівняно з показниками до лікування. Описані зміни показників ліпідного спектра крові впродовж тримісячного лікування зумовили відповідне зниження КА. Проте якщо у хворих ІА групи цей показник зменшився в 2,1 разу порівняно з його початковим значенням ( $p < 0,05$ ), у ІБ групі – в 1,6 разу порівняно зі значенням у хворих до початку лікування ( $p < 0,05$ ), то в ІВ групі мав лише тенденцію до зменшення (у 1,2 разу порівняно з його значенням до лікування;  $p > 0,05$ ).

Через шість місяців лікування виявлено перевагу розувастатину дозою 20,0 мг/добу над аторвастатином дозою 20,0–40,0 мг/добу в стійкості й тривалості гіполіпідемічного ефекту, що підтверджується досягненням цільових показників у хворих ІА групи в 32 (84,2 %) випадках. Порівняльний аналіз ефективності аторвастатину дозою 40,0 мг/добу проти 20,0 мг/добу показав більш виражену позитивну динаміку змін показників ліпідного обміну у хворих ІБ групи. Зокрема, у хворих ІБ групи спостерігали зменшення вмісту в сироватці крові ЗХ на 32,9 % порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ) і на 17,4 % порівняно з показником через три місяці лікування ( $p < 0,05$ ). У ІВ групі зміна цього показника була менш суттєвою і характеризувалася його зменшенням на 17,9 % порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ) і на 11,4 % порівняно зі значенням через три місяці лікування ( $p < 0,05$ ). Уміст у сироватці крові ТГ у хворих ІБ та ІВ груп зменшився на 42,6 і 22,8 % відповідно порівняно з показниками у хворих до лікування ( $p < 0,05$ ), що було на 24,9 і 15,5 % менше порівняно з показниками через три місяці лікування ( $p < 0,05$ ). Уміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ зменшився більш суттєво у хворих ІБ групи, будучи в цьому випадку меншим на 55,3 % щодо показника до лікування і на 39,6 % – щодо показника через три місяці лікування ( $p < 0,05$ ). Це супроводжувалося зростанням умісту ХС ЛПВЩ у хворих ІБ групи на 23,9 % порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ) і на 5,6 % – порівняно з відповідним значенням через три місяці лікування

( $p > 0,05$ ). Своєю чергою, у хворих ІВ групи вміст у сироватці крові ХС ЛПНЩ зменшився лише на 25,7 % порівняно з показником до лікування ( $p < 0,05$ ) і на 17,4 % – порівняно з його значенням через три місяці лікування ( $p < 0,05$ ). Уміст у сироватці крові ХС ЛПВЩ у хворих ІВ групи зріс на 15,2 % ( $p < 0,05$ ) і на 8,2 % відповідно ( $p > 0,05$ ) порівняно з показниками до лікування і після тримісячного лікування.

Унаслідок змін показників ліпідного спектра крові під впливом лікування КА зменшився у хворих ІБ групи на 53,4 % порівняно з показником до лікування і на 27,4 % – порівняно з показником через три місяці терапії ( $p < 0,05$ ). Натомість у хворих ІВ групи цей показник знизився на 33,5 і 21,7 % відповідно порівняно з його початковим значенням і показником після третього місяця лікування ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Ефективність гіполіпідемічного лікування залежить від наявності неалкогольної жирової хвороби печінки, обраного статину, його дозування і тривалості вживання. Хворим на стабільну ішемічну хворобу серця доцільно призначати тривалу статинотерапію з метою забезпечити найбільш ефективний і стабільний контроль показників ліпідного спектра крові, особливо за умов поєданого перебігу з неалкогольною жировою хворобою печінки на стадії стеатозу.

Застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу дає змогу досягти цільових показників ліпідного обміну вже через три місяці лікування у 86 (87,8 %) випадках зі збереженням гіполіпідемічного ефекту впродовж шести місяців, порівняно з призначенням аторвастатину дозою 40,0 мг/добу, що супроводжується досягненням бажаних показників у 51 (82,3 %) випадку лише на шостому місяці лікування у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця без неалкогольної жирової хвороби печінки. У хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєдану з неалкогольною жировою хворобою печінки у стадії стеатозу, достовірну перевагу має тривале застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу, порівняно з уживанням аторвастатину дозою 20,0–40,0 мг/добу, що виявляється зменшенням умісту в сироватці крові холестерину ліпопротеїдів низької щільності на 57,7 % вже через три місяці лікування й досягненням стійких цільових показників ліпідного спектра крові на шостому місяці спостереження у 32 (84,2 %) випадках.

### Список літератури

1. Кравченко ВВ, Соколов МЮ, Талаєва ТВ та ін. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця». Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016 р. [Інтернет]. 2016. Доступно: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf) (Kravchenko VV, Sokolov MYu, Talayeva TV et al. Unified clinical protocol "Stable coronary heart disease". Order of the Ministry of Health of Ukraine N152 from 02.03.2016 [Internet]. 2016. Available from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf) (Ukrainian)).
2. Просолєнко КО. Сучасні підходи до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на фоні метаболічного синдрому. Ліки України. 2012;3–4(1):30–34 (Prosolenko KO. Modern approaches to the treatment of non-alcoholic fatty liver disease on the background of metabolic syndrome. Medicines-Ukraine. 2012;3–4(1):30–34(Ukrainian)).
3. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. Український терапевтичний журнал. 2014;2:11–20 (Fadyeyenko HD, Chernyshov VA. Comorbid pathology, which affects cardiovascular risk in postinfarction patients. Ukrainian Therapeutic Journal. 2014;2:11–20 (Ukrainian)).

4. Фадєєнко ГД, Чернишов ВА. Шляхи оптимізації гіполіпідемічної терапії при коморбідній патології. Український терапевтичний журнал. 2012;2:123–127 (Fadyeyenko HD, Chernyshov VA. Ways of hypolipidemic therapy optimization in case of comorbid pathology. Ukrainian Therapeutic Journal. 2012;2:123-127 (Ukrainian)).
5. Харченко НВ, Ліщишина ОМ, Анохіна ГА та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [Інтернет]. 2014. Доступно: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf) (Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA et al. Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease" [Internet]. 2014. Available from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf)) (Ukrainian)).
6. Хобзей МК, Харченко НВ, Ліщишина ОМ та ін. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит». Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [Інтернет]. 2014. Доступно: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukr\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf) (Khobzey MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, et al. Unified clinical protocol "Non-alcoholic steatohepatitis". Order of the Ministry of Health of Ukraine N 826 from 06.11.2014 [Internet]. 2014. Available from: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukr\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf) (Ukrainian)).
7. ArterGE. Beyond reasonable doubt: who is the culprit in lipotoxicity in NAFLD/NASH? Hepatology. 2012;55:2030-2032. <https://doi.org/10.1002/hep.25721>
8. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet. 2010;376:1916-1922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)
9. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016;65:1038–1048. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.012>
10. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2016;64(6):1388-1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
11. Farrell G. Should we lower lipids in nonalcoholic fatty liver disease? Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12:152-155. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.041>
12. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. Journal of Hepatology. 2016;65:425-443. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005>
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin. Chem. 1972;18:499-502.
14. Perla FM, Prelati M, Lavorato M et al. The role of lipid and lipoprotein metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. Children (Basel). 2017;4(6):46. <https://doi.org/10.3390/children4060046>

Стаття надійшла до редакції журналу 15 березня 2018 р.

## Ефективність впливу середньодозової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирковою хворобою печінки у стадії стеатозу

І. І. Вакалюк, Н. Г. Вірстюк

**Вступ.** Дисліпідемія є одним із основних чинників ризику розвитку атеросклерозу і, як наслідок, серцево-судинних захворювань. Своєю чергою, печінка відіграє провідну роль у виникненні атерогенної дисліпідемії й одночасно є органом-мішенню, що призводить до виникнення НАЖХП.

**Мета.** Оцінити ефективність впливу середньодобової статинотерапії на показники ліпідного спектра крові у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирковою хворобою печінки у стадії стеатозу.

**Матеріали й методи.** Під час дослідження 249 хворих на стабільну ІХС ФК II-III поділили на групи: 160 осіб без НАЖХП (I група) та 89 осіб із НАЖХП у стадії стеатозу (II група). Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, ехокардіографію, коронарографію, дослідження ліпідного профілю крові.

**Результати.** З'ясовано, що застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу зумовлює досягнення цільового рівня показників ліпідного обміну вже через три місяці лікування у 86 (87,8 %) випадках зі збереженням гіполіпідемічного ефекту впродовж шести місяців, порівняно з призначенням аторвастатину дозою 40,0 мг/добу хворим на стабільну ІХС без НАЖХП. За умов поєднання з НАЖХП виявлено достовірну перевагу тривалого застосування розувастатину дозою 20,0 мг/добу, порівняно з уживанням аторвастатину дозою 20,0–40,0 мг/добу, що характеризувалося зниженням вмісту ХС ЛПНІЩ на 57,7 % вже через три місяці лікування і досягненням стабільного цільового контролю показників ліпідного спектра крові на шостому місяці спостереження у 32 (84,2 %) випадках.

**Висновки.** Хворим на стабільну ішемічну хворобу серця доцільно призначати тривалу статинотерапію розувастатином дозою 20,0 мг/добу з метою забезпечити найбільш ефективний і стійкий контроль показників ліпідного спектра крові, особливо за умов поєднаного перебігу з неалкогольною жирковою хворобою печінки на стадії стеатозу.

**Ключові слова:** стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіполіпідемічна терапія.

## The Effectiveness of the Influence of Median-Dose Statin Therapy on the Serum Lipid Profile in Patients with Stable Coronary Heart Disease, Combined with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease at the Stage of Steatosis

I. Vakalyuk, N. Virstyuk

**Introduction.** Today, dyslipidaemia is considered one of the main risk factors for atherosclerosis and, as a consequence, cardiovascular disease. In turn, the liver plays a leading role in the onset of atherogenic dyslipidemia and at the same time serves as the target organ, which leads to the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The search of adequate hypolipidemic therapy is actual, which would combine sufficient effectiveness in the correction of dyslipidemia, taking into account NAFLD stage and the individual tolerability of the drugs in patients with stable coronary heart disease (CHD), combined with NAFLD.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the median-dose statin therapy influence on the lipid profile of the patients with stable coronary heart disease, combined with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis.

**Material and methods.** The subject of the study was 249 patients with stable CHD of II or III functional classes, who had an acute coronary syndrome more than 3 months ago. According to the results of a detailed clinical and diagnostic examination, the patients were divided according to the presence of NAFLD. In particular, among them were 160 patients without NAFLD (Group I) and 89 patients with NAFLD at the stage of steatosis (Group II). The control group consisted of 20 practically healthy persons. General clinical examination, electrocardiography, echocardiography, coronary angiography, evaluation of serum lipid profile were performed to all patients.

**Results.** It was established that the effectiveness of hypolipidemic therapy depended on the presence of NAFLD, the selected statin, its dosage and duration of treatment. In particular, after three months of treatment in patients of Group I, the advantage of hypolipidemic effect of rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day vs. atorvastatin at a dose 40.0 mg/day was established. It was shown, that rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day caused the achievement of the lipid metabolism target level after 3 months of treatment in 86 (87.8 %) cases with preservation of the hypolipidemic effect within 6 months, compared with atorvastatin at a dose 40.0 mg/day, which was accompanied by the achievement of the target level in 51 (82.3%) cases only after six months of therapy in patients with stable CHD without NAFLD. In case of combination with NAFLD at the steatosis stage, there was a significant benefit of prolonged use of rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day compared with atorvastatin at a dose of 20.0-40.0 mg/day, which was characterized by a decrease in LDL cholesterol level by 57.7 % after 3 months of treatment and achievement of stable target control of serum lipids profile after six months of treatment in 32 (84.2 %) cases.

**Conclusions.** It is expedient to use a long-term statin therapy with rosuvastatin at a dose 20.0 mg/day in order to provide the most effective and stable control of the serum lipid profile, especially in case of combined course with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis in patients with stable coronary heart disease.

**Keywords:** stable ischemic heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, hypolipidemic therapy.