УДК 616. 127. - 005.8 - 085. 22. + 616. 36 - 002

©І. М. Скрипник, Т. В. Дубровінська

ВДНЗУ "Українська медична стоматологічна академія", м. Полтава

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ РАННЬОГО ТА ДОВГОТРИВАЛОГО ЛІКУВАННЯ СЕРЕДНІМИ ТЕРАПЕВТИЧНИМИ ДОЗАМИ РОЗУВАСТАТИНУ ТА АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ РАННЬОГО ТА ДОВГОТРИВАЛОГО ЛІКУВАННЯ СЕРЕДНІМИ ТЕРАПЕВТИЧНИМИ ДОЗАМИ РОЗУВАСТАТИНУ ТА АТОРВА-СТАТИНУ У ХВОРИХ НА ІНФАРКТ МІОКАРДА В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ - Обстежено 140 хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стетогепатитом, які приймали середні терапевтичні дози розувастатину 10 мг/добу та аторвастатину 40 мг/добу. Отримані результати довели можливість досягнення цільових рівнів ліпідограми на фоні лікування розувастатином 10 мг у 32,8 % пацієнтів, та у 28,4 % хворих на фоні прийому аторвастатину 40 мг. Доведено зниження вихідного підвищеного рівня детоксикаційної активності печінки на фоні прийому розувастатину 10 мг та незначне зворотне пригнічення білково-синтетичної функції гепатоцитів під впливом статинотерапії протягом перших місяців лікування, особливо на фоні прийому аторвастатину 40 мг. Враховуючи більш сприятливий профіль безпечності, виражену протизапальну активність та перевагу розувастатину в дозі 10 мг/добу в корекції рівня ХС ЛПВЩ та ТГ, використання даного препарату має бути пріоритетним у схемах лікування хворих на інфаркт міокарда в поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАС-НОСТИ РАННЕГО И ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ СРЕДНИМИ ТЕ-РАПЕВТИЧЕСКИМИ ДОЗАМИ РОЗУВАСТАТИНА И АТОРВА-СТАТИНА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В СОЧЕТА-НИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ – Обследовано 140 больных инфарктом миокарда в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом, принимавших средние терапевтические дозы розувастатина 10 мг/сут. и аторвастатина 40 мг/сут. Полученные результаты доказали возможность достижения целевых уровней липидограммы на фоне лечения розувастатином 10 мг в 32,8 % пациентов, и у 28,4 % больных на фоне приема аторвастатина 40 мг. Учитывая более благоприятный профиль безопасности, выраженную противовоспалительную активность и преимущество розувастатина в дозе 10 мг/сут. в коррекции уровня ХС ЛПВП и ТГ, использование данного препарата должно быть приоритетным в схемах лечения больных инфарктом миокарда в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF EARLY AND LONG-TERM TREATMENT WITH MEDIUM THERAUPEUTIC DOZES OF ROSUVASTATIN AND ATOR-VASTATIN OF MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS IN COMBINATION WITH NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS -140 patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis, who took medium theraupeutic doses of rosuvastatin of 10 mg/day and atorvastatin of 40 mg/day, was examined. The obtained results proved the possibility to obtain purpose-oriented levels of lipidogram against the background of treatment by rosuvastatin of 10 mg in 32.8 % of patients, and 28.4 % of patients against the background of treatment by atorvastatin of 40 mg. Taking into consideration more favourable profile of safety and evident anti-inflammatory activity against the background of receipt of rosuvastatin of 10 mg/day, the use of this medicine should be preferable in the medical regimen of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis.

Ключові слова: статини, інфаркт міокарда, неалкогольний стеатогепатит.

Ключевые слова: статины, инфаркт миокарда, неалкогольный стеатогепатит.

Key words: statinotherapy, myocardial infarction, non-alcoholic steatohepatitis.

ВСТУП У клінічних трайлах (PROVE IT-TIMI-22, A to Z [11]) доведено ефективність високодозової статинотерапії у хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) [6, 8], а саме: зниження ризику загальної смертності та серцево-судинних катастроф на 19 %, рецидиву симптомної ішемії міокарда - на 26 % [4, 10, 12]. Однак частота виникнення побічних ефектів статинотерапії, зокрема розвитку печінкової гіперферментемії, міопатії та рабдоміолізу, є дозозалежною [3] та прямо пропорційно зростає при підвищенні дози статину [2], тоді як збільшення дози препарату вдвічі приводить до додаткового зниження холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) лише на 6 % [1]. Враховуючи те, що у 90 % випадків ішемічна хвороба серця (ІХС) із дисліпідемією поєднується з жировою інфільтрацією печінки з елементами фіброзу, тобто початковою стадією неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) [3], гостро постає питання безпечності та раціональності призначення високих доз статинів даній категорії пацієнтів з урахуванням співвідношення користь/ризик.

Використання терапевтичних середніх доз статинів призводить до зростання активності трансаміназ вище 3 верхніх меж норми (ВМН) лише у 1 % пацієнтів [9], причому деякі автори вважають, що така реакція печінки є фізіологічною відповіддю на зниження синтезу загального холестерину (ЗХС) під впливом статинотерапії [5, 7]. Проте доказова база досліджень функціонального стану гепатоцитів на фоні статинотерапії у пацієнтів із паренхіматозними захворюваннями печінки, зокрема НАСГ, що характеризується печінковою гіперферментемією [3], є недостатньою. Крім того, відсутні дослідження функціонального стану печінки у хворих на ГКС у поєднанні з НАСГ, у яких вихідне підвищення активності ферментів цитолізу (часто вище 3 ВМН) асоційоване з некрозом кардіоміоцитів.

Таким чином, актуальним залишається в порівняльному аспекті дослідити вплив середніх терапевтичних доз аторвастатину та розувастатину, які на сьогодні найчастіше використовують у схемах лікування хворих на ІМ, з позицій ефективності та безпечності у хворих із поліморбідною патологією – ІМ у поєднанні з НАСГ.

Метою дослідження стало дослідити ефективність та безпечність ранньої та довготривалої гіполіпідемічної терапії у хворих на ІМ у поєднанні з НАСГ шляхом дослідження показників ліпідного спектра крові, функціонального стану печінки, детоксикаційної та білково-синтетичної функції гепатоцитів та рівня С-реактивного протеїну (СРП) на фоні прийому середніх терапевтичних доз розувастатину 10 мг/добу та аторвастатину 40 мг/добу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Обстежено 140 хворих (середній вік (56,5±0,5) року) на ІМ у поєднанні з НАСГ, які з перших хвилин госпіталізації у стаціонар на фоні базисної терапії, згідно з протоколами лікування хворих на гострий ІМ (тромболітичну терапію було проведено

57 (40,7 %) хворим, ацетилсаліцилова кислота, клопідогрель, антикоагулянти, β-адреноблокатори, інгібітори АПФ), отримували розувастатин у дозі 10 мг/добу (58 (41,4 %) хворих) та аторвастатин у добовій дозі 40 мг (82 (58,6 %) пацієнтів). Через 3 місяці статинотерапії 19 (32,8 %) хворих з групи розувастатину 10 мг та 23 (28,4 %) пацієнтів з групи аторвастатину 40 мг досягли цільових рівнів ХС ЛПНЩ (нижче 1,8 ммоль/л) та увійшли до складу першої і другої груп відповідно. У подальшому в пацієнтів першої і другої груп протягом 9 місяців кожні 3 місяці спостереження проводили дослідження показників ліпідного спектра крові (рівня ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ), функціонального стану печінки (рівня білірубіну, активності аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), гамма-глютамілтранспептидази (ГГТП)), білково-синтетичної функції гепатоцитів (активність орнітиндекарбоксилази (ОДК)), детоксикаційної функції печінки (активність аргінази), визначали рівень СРП у крові.

Діагноз гострого ІМ без або з зубцем Q встановлено згідно з клінічними протоколами надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом без та з елевацією сегмента ST відповідно до рубрики 120–121 за МКХ-10 на підставі клінічної картини ІМ (затяжний (>20 хв) ангінозний статус, розвитку симптомів гострої серцево-судинної недостатності), проявів резорбційно-некротичного синдрому (субфебрилітет, лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво), електрокардіографічних (ЕКГ) ознак гострого ІМ, позитивного тесту на тропонін І.

У дослідження було включено пацієнтів із встановленим попередньо на амбулаторному етапі діагнозом НАСГ на підставі даних біохімічного й ультразвукового методів досліджень та виключення наступних чинників: зловживання алкоголем і перенесені вірусні гепатити В і С (негативні маркери HbsAg, анти-HCV).

Критерії виключення: захворювання печінки в активній фазі, підвищення рівня загального білірубіну в сироватці крові та/або активності трансаміназ (АлАТ вище З ВМН, АсАТ більше 5 ВМН), вірусний гепатит та зловживання алкоголем в анамнезі, індивідуальна непереносимість препаратів аторвастатину та розувастатину або їх компонентів.

Дослідження показників ліпідограми та функціонального стану печінки проводили на біохімічних аналізаторах Sapphire-400 (Японія) та Biosystems A-25 (Іспанія). Вміст СРП у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору реагентів "XEMA" (Росія).

Результати досліджень оброблено за методами варіаційної статистики. Достовірність різниці при порівнянні середніх значень визначали за t-критерієм Стьюдента (р), різницю вважали достовірною при p<0,05. Значення досліджуваних показників наведено у вигляді М±m, де М — середня арифметична величина, m — стандартна похибка. Кореляційний аналіз проводили за методикою Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕН- НЯ Через 3 місяці спостереження 28 (66,7 %) хворих не скаржилися на ангінозний біль, добре переносили фізичне та психо-емоційне навантаження, за лікарською допомогою з метою корекції призначеного лікування не зверталися. 14 (33,3 %) пацієнтів продовжували відмічати симптомну ІХС, що клінічно відповідала ІІ–ІІІ функціональному

класу стабільної стенокардії напруги, 2 (4,8 %) з них проведено стентування та 1 (2,4 %) – аорто-коронарне шунтування внаслідок розвитку симптомної ІХС, резистентної до медикаментозної терапії. У 7 (16,7 %) пацієнтів перебіг гострого ІМ ускладнився формуванням гострої аневризми ЛШ, у 3 (7,1 %) хворих виявлено тромбоендокардит. За даними ЕКГ, у всіх досліджуваних пацієнтів складних порушень ритму та провідності не виявлено.

Лікування переносили добре, побічної дії від застосованих лікарських засобів, що потребувала відміни препаратів або призупинення їх прийому, не відмічено.

Показник ЗХС у сироватці крові до початку лікування достовірно не відрізнявся від значення практично здорових осіб в обох досліджуваних групах. Через 12 місяців спостереження, порівняно з даними до початку статинотерапії, у хворих першої групи рівень показника достовірно знизився на 38 %, а у пацієнтів другої групи – на 35 %.

Рівень ХС ЛПНЩ крові до лікування дорівнював значенню практично здорових осіб в обох досліджуваних групах. Через 3 місяці спостереження цільових рівнів показника (нижче 1,8 ммоль/л) було досягнуто у 33 % хворих першої групи і 28 % пацієнтів другої групи. Через 3 і 12 місяців лікування у хворих першої групи відмічено достовірне зниження рівня показника, порівняно з вихідними даними до лікування, на 41 і 45 % відповідно, у пацієнтів другої групи – на 42 %. Через 12 місяців спостереження цільові рівні ХС ЛПНЩ збереглись у 95 % хворих першої групи та у 78 % пацієнтів другої групи.

До початку лікування рівень ХС ЛНВЩ у крові був достовірно нижчий від значення практично здорових осіб на 16 % в обох досліджуваних групах. Через 3 місяці спостереження рівень показника досяг нормального значення в обох групах, з перевагою у підвищенні рівня ХС ЛПВЩ на 21 % у хворих першої групи, які приймали розувастатин 10 мг.

У перший день спостереження рівень ТГ крові достовірно перевищував значення практично здорових осіб в обох групах на 40 %. Через 3 і 12 місяців лікування в обох досліджуваних групах відмічено достовірне зниження рівня показника, порівняно з вихідними даними до лікування, у хворих першої групи — на 35 і 40 % відповідно з досягненням нормалізації рівня ТГ, у пацієнтів другої групи — на 18 і 34 % відповідно.

До початку лікування рівень СРП крові достовірно перевищував значення практично здорових осіб в 10 разів. Через 3 і 12 місяців лікування в обох досліджуваних групах відмічено достовірне зниження рівня показника, порівняно з вихідними даними до лікування, у хворих першої групи - на 81 і 92 % відповідно, у пацієнтів другої групи - на 71 і 85 % відповідно. Рівень СРП нормалізувався через 12 місяців лікування розувастатином 10 мг. Між показниками СРП і ХС ЛПНЩ у сироватці крові проведено кореляційний аналіз. До початку лікування та в динаміці спостереження достовірного кореляційного зв'язку між даними показниками не відмічено (r=0,51). СРП - гострофазний показник системного запалення, характеризує тяжкість перебігу ІМ у поєднанні з НАСГ. Хоча рівні СРП та ХС ЛПНЩ є прогностичними маркерами розвитку серцево-судинних подій у хворих на ІХС, враховуючи дані кореляційного аналізу, можна зробити висновок, що високий рівень ХС ЛПНЩ лише визначає ймовірність прогресування ІХС, але не характеризує тяжкість перебігу ІМ у поєднанні з НАСГ. Активність АлАТ крові до початку лікування перевищувала значення практично здорових осіб в 4 рази (до 3 ВМН). Через 3 і 12 місяців статинотерапії в обох групах відмічено достовірне зниження активності показника, у хворих першої групи на 30 і 40 % відповідно, у пацієнтів другої групи - на 25 і 27 % відповідно. Нормалізації не досягнуто навіть через 12 місяців спостереження в обох групах. Активність АсАТ в сироватці крові до лікування перевищувала значення показника практично здорових осіб в обох групах у 5 разів (до 5 ВМН). Через 3 і 12 місяців лікування відмічено достовірне зниження активності ферменту до припустимих меж (нижче 3 ВМН) в обох групах, але нормалізації активності показника через 12 місяців спостереження не відмічено. В динаміці лікування активність АсАТ в обох групах у середньому знизилася на 63 %.

Порівняно з вихідним рівнем, до початку терапії активність ГГТП у сироватці крові в обох досліджуваних групах перевищувала значення практично здорових осіб у 4 рази. Через 3 і 12 місяців лікування у хворих першої групи активність ферменту знизилася на 31 і 43 % відповідно, у пацієнтів другої групи – на 22 і 32 % відповідно. Навіть через 12 місяців спостереження в обох досліджуваних групах нормалізації активності ГГТП не зафіксовано. До початку лікування активність аргінази в сироватці крові перевищувала значення практично здорових осіб у хворих першої групи на 53 %, у пацієнтів другої групи – на 46 %. Через 3 і 12 місяців лікування у хворих першої групи активність ферменту знизилася на 29 і 23 % відповідно, але досягнення показників практично здорових осіб не зафіксовано. У пацієнтів другої групи активність аргінази в динаміці спостереження достовірно не змінилася. Такі результати найімовірніше зумовлені більш вираженою протизапальною активністю та більш сприятливим профілем безпечності розувастатину, порівняно з аторвастатином, що опосередковано сприяє зниженню детоксикаційної активності гепатоцитів у динаміці лікування розувастатином 10 мг.

У перший день спостереження активність ОДК крові в обох досліджуваних групах достовірно не відрізнялася від значення практично здорових осіб. Через 3 місяця лікування відмічено зниження активності ферменту у хворих першої групи на 14 %, у пацієнтів другої групи - на 27 %. Через 12 місяців лікування активність ОДК в обох досліджуваних групах нормалізувалася. Отримані результати свідчать про зворотне пригнічення білково-синтетичної функції гепатоцитів на фоні статинотерапії у перші місяці лікування, особливо на фоні прийому аторвастатину 40 мг, з подальшою нормалізацією білково-синтетичної активності печінки через рік спостереження незалежно від режиму статинотерапії. Через 9 місяців динамічного спостереження 20 (47,6 %) пацієнтів не відмічали клінічних проявів IXC. 19 (45,2 %) пацієнтів (6 (31,6 %) - з першої групи і 13 (56,5 %) – з другої групи) скаржилися на прояви симптомної ІХС, з них 10 (23,8 %) хворих (3 (15,7 %) – з першої групи і 7 (30,4 %) – з другої групи) повторно госпіталізовані в стаціонар внаслідок розвитку нестабільної прогресуючої стенокардії; 5 пацієнтів другої групи перенесли повторний гострий ІМ. 12 (28,6 %) хворим було проведено діагностичну коронаро-вентрикулографію (КВГ), за результатами якої 4 (9,5 %) пацієнтам проведено стентування, 2 (4,8 %) – аорто-коронарне шунтування, 1 (2,4 %) – ушивання аневризматичного утворення.

Протягом всього періоду лікування не відмічено жодного випадку розвитку побічної дії призначених лікарських засобів, терапія переносилася добре.

висновки 1. За гіполіпідемічною ефективністю обидва режими статинотерапії еквівалентні, але на фоні лікування розувастатином 10 мг можна досягти та утримати цільові рівні ХС ЛПНЩ у більшої кількості пацієнтів з достовірною перевагою препарату в підвищенні рівня ХС ЛПВЩ та зниженні й нормалізації рівня ТГ і СРП крові.

- 2. Незважаючи на вихідне підвищення активності трансаміназ (АлАТ до 3 ВМН, АсАТ до 5 ВМН) в обох досліджуваних групах до початку терапії, у динаміці лікування досягнуто зниження активності ферментів цитолізу до припустимих меж.
- 3. Призначення розувастатину 10 мг опосередковано знижує підвищену детоксикаційну активність печінки. У перші місяці лікування статинотерапія, особливо прийом аторвастатину 40 мг, зворотно пригнічує білково-синтетичну функцію гепатоцитів.
- 4. Високий рівень ХС ЛПНЩ визначає лише ймовірність прогресування ІХС та не є маркером тяжкості перебігу поліморбідної патології ІМ у поєднанні з НАСГ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- 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. Волков В. И. Эффективность и безопасность статинов: выбор препарата / В. И. Волков // Здоров'я України. 2012. С. 25–26.
- 3. 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.
- 4. Драпкина О. М. Статины при остром коронарном синдроме / О. М. Драпкина, Я. И. Ашихмин // Consilium medicum Ukraina. 2008. Т. 10, № 5. С. 20–23.
- 5. Рудык Ю. С. Безопасность статинотерапии: существует ли проблема? / Ю. С. Рудык // Здоров'я України. 2010. С. 34–36.
- 6. Сидорова Л. Л. Европейские рекомендации 2011 г. по ведению больных с дислипидемиями: взгляд на старую проблему / Л. Л. Сидорова // Therapia. 2011. № 11(63). С. 2–6.
- 7. Силивончик Н. Н. Статины и печень: профиль безопасности / Н. Н. Силивончик // Лечебное дело. 2009. №3. С. 43–54.
- 8. Шумаков В.А. Острый коронарный синдром: смещение акцентов в лечении / В. А. Шумаков // Мистецтво лікування. 2009. № 4(60). С. 7–12.
- 9. Armitage J. The safety of statins in clinical practice / J. Armitage // Lancet. 2007. –Vol. 607. P. 16–18.
- 10. Afilalo J. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials / J. Afilalo, A. A. Majdan, M. J. Eisenberg // Heart. 2007. Vol. 93. P. 914–921.
- 11. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes / C. P. Cannon, E. Braunwald, C.H. McCabe [et al.] // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. P. 1495–1504.
- 12. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome / E. Hulten, J. L. Jackson, K. Douglas [et al.] // Arch. Intern. Med. 2006. Vol. 166. P. 1814-1821.

Отримано 12.03.14