

М.Н. Долженко, д.м.н., профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев;
А.Я. Базилевич, Национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Львов

Особенности гиполипидемической терапии у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом

Нарушения липидного обмена являются одним из важных факторов риска развития атеросклероза коронарных артерий – наиболее частого морфологического субстрата ишемической болезни сердца (ИБС). Показано, что при повышении уровня общего холестерина (ОХС) >8,5 ммоль/л в 4 раза возрастает риск фатальных кардиоваскулярных заболеваний, а при сочетании с артериальной гипертензией (АГ) – в 9 раз; в случае наличия трех факторов риска: гиперхолестеринемии, курения и АГ – в 16 раз.



М.Н. Долженко

Результаты крупных исследований по первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (CARE, LIPID, FLARE, MERCURY, REVERSAL, ESTABLISH) доказали эффективность применения статинов в сочетании с другими медикаментозными средствами для снижения общей и коронарной смертности, частоты крупных коронарных событий, фатальных и нефатальных случаев инфаркта миокарда, потребности в реваскуляризации.

Препараты группы статинов снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 20-60%, триглицеридов (ТГ) – на 10-20%; повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 5-15%. Длительное (не менее 5 лет) применение статинов уменьшает частоту осложнений ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний на 25-40%. Гиполипидемический эффект при назначении статинов наступает через 2-3 нед после начала лечения, однако снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений наблюдают не ранее чем через 6-9 мес.

Согласно клиническим исследованиям REVERSAL и ASTEROID, применение статинов в высоких дозах (аторвастатина – 80 мг/сут и розувастатина – 40 мг/сут) в течение 18-24 мес приводит к стабилизации процесса или регрессии атеросклероза в коронарных артериях.

Применение статинов в высоких дозах сопряжено с более частым развитием побочных эффектов в виде гиперферментемии, миопатии, рабдомиолиза. Риск развития побочных эффектов повышается при назначении статинов в сочетании с некоторыми медикаментозными средствами, а также при паренхиматозных заболеваниях печени.

Известно, что повышение уровня аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартатамино-трансферазы (АСТ) является дозозависимым классовым эффектом статинов. Повышение содержания трансаминаз >3 верхних границ нормы, как правило, бессимптомное и переходящее, наблюдается при лечении в терапевтических дозах у менее чем 1% больных, в максимальных дозах (80 мг/сут аторвастатина) или при комбинации с эзтитимбом – у 2,3% больных и не зависит от степени снижения ХС ЛПНП. Однако имеются данные, что повышение уровня трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов, а в 70% случаев происходит спонтанное снижение повышенного уровня трансаминаз у пациентов, продолжающих принимать статины.

У больных с кардиоваскулярной патологией, распространенным атеросклерозом, дислипидемией в 90% случаев выявляется жировая инфильтрация печени с элементами фиброза. У 72% пациентов с ИБС на фоне сахарного диабета 2 типа диагностируют хронический стеатогепатит, что делает целесообразной гепатопротекторную терапию.

Гиперлипидемию (гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или их сочетание) часто выявляют при хроническом стеатогепатите – в 20-81% случаев. Хотя последнее заболевание обычно протекает бессимптомно, прогрессирование отмечают почти в половине случаев, а у части больных развивается цирроз печени. В настоящее время имеется множество исследований как подтверждающих эффективность применения статинов при стеатогепатите, так и доказывающих обратное. Имеются доказательства, что применение статинов

на фоне стеатогепатита может вызывать прогрессирование морфологических изменений печени и у 16,6% больных приводит к развитию лекарственных поражений печени

Цель работы – оценить эффективность комбинированной гиполипидемической терапии статином и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК, препарат Урсосфальк) по сравнению с монотерапией статином у больных ИБС в сочетании с хроническим стеатогепатитом.

Материалы и методы

При обследовании 35 больных с ИБС и хроническим стеатогепатитом у 48% пациентов выявлена гипертоническая болезнь II стадии, поэтому все они получали антигипертензивную терапию. Возраст пациентов в среднем составил 54,1±4,3 года, индекс массы тела – 28,1±5,1 кг/м². Длительность клинически выраженной ИБС – 7,2±3,1 года. Стенокардия II-III функционального класса выявлена у 71,7% больных, IV класса – у 28,3%.

Пациенты были распределены на две группы. Первая группа (20 человек) наряду с базисной антиангинальной, антитромбоцитарной терапией получала аторвастатин в дозе 10 мг и УДХК (Урсосфальк, «Д-р Фальк Фарма ГмБХ») в дозе 13-14 мг/кг/сут. Вторую группу составили 15 больных ИБС с хроническим стеатогепатитом, которые принимали аторвастатин в дозе 20 мг без УДХК. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, характеру клинического течения заболевания.

При постановке диагноза хронического стеатогепатита у всех участников был проведен подробный сбор анамнеза для исключения злоупотребления алкоголем. При первом обследовании у 20 больных отмечено увеличение размера печени до 2 см ниже края реберной дуги без симптомов хронической болезни печени и сердечной недостаточности. У всех пациентов выявлено повышение АЛТ, у 2 больных – АСТ. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) была повышенной у 18 участников, уровень билирубина оставался в пределах нормы.

При проведении ультразвукового исследования у всех больных выявлена гиперэхогенность ткани печени, предположительно вследствие диффузной жировой инфильтрации. При серологическом исследовании отсутствовали признаки инфицирования вирусами гепатитов В и С.

В крови пациентов определяли основные показатели обмена липидов и липопротеидов: содержание ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), ХС ЛПВП, АЛТ, АСТ, билирубин, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазу (ГГТ).

Наличие и активность системного воспаления определяли по уровню С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови.

Все измерения проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе с использованием стандартных наборов в биохимической лаборатории ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Исследования проводили при поступлении больных в клинику и через 3 мес наблюдения.

Результаты и обсуждение

При проведении анализа биохимических показателей выявлено снижение уровня ОХС на 12%, ТГ – на 36,8%, ХС ЛПНП – на 31,6%, ХС ЛПОНП – на 17-19% в каждой группе; повышение ХС ЛПВП на 18,8% в первой группе и на 10,8% – во второй; индекс атерогенности снизился на 15,5% как в первой, так и во второй группе (табл.).

Следует отметить, что более выражено уровень СРБ снизился во второй группе (на 17,6%) по сравнению с показателями до лечения и результатами в первой группе, а в первой группе снижение содержания СРБ по сравнению с показателями до лечения не отмечено. Это можно объяснить применением во второй группе большей дозы аторвастатина, который обладает выраженными плейотропными противовоспалительными свойствами.

Из данных литературы известно, что динамика показателей липидов крови может быть более

выражена у больных стеатогепатитом, которые принимают УДХК. В то же время в работе Н.В. Харченко и соавт. (2006) указано на выраженное липидное действие препарата Урсосфальк у больных с метаболическим синдромом, причем наибольшее влияние препарат оказал на уровень ХС ЛПВП, которые играют важную роль в процессе выведения холестерина из организма, что согласуется с нашими данными.

Известно, что основную роль в развитии морфофункциональной патологии печени играет ее ретикулоэндотелиальная система, действующая в тесной метаболической кооперации с гепатоцитами и микрофлорой пищеварительного канала. Наиболее важным звеном данного процесса является нарушение энтерогепатической циркуляции свободных желчных кислот (ЖК) – природного механизма холестерина гомеостаза.

Усиленное размножение бактерий в тонкой кишке повышает деконъюгацию связанных ЖК с образованием их токсичных эндогенных солей, нарушающих микроциркуляцию в стенке кишки, что приводит к всасыванию практически всего пула ЖК. Уменьшается их синтез в гепатоцитах, повышается содержание холестерина в плазме крови, что обусловлено отсутствием потребности для его использования в синтезе ЖК. Нарушается природный механизм холестерина гомеостаза ЖК, формируется дислипидемия.

При изменении ЖК в печень с кровью поступает большое количество эндотоксина, продуцируемого грамотрицательной микрофлорой. Для его связывания вначале используются антиатерогенные ХС ЛПВП. Сохранение повышенной эндотоксемии приводит к депрессии ретикулоэндотелиальной системы печени и гепатоцитов, активизации многочисленных цитокиновых каскадов и системы пероксидации крови, подавлению антиоксидантной защиты организма. В крови увеличивается количество модифицированных форм ХС ЛПНП, обладающих значительным атерогенным потенциалом. Создаются реальные дисметаболические условия для реализации холестериневой агрессии в органах-мишенях. Существует линейная зависимость между всасыванием холестерина и уровнем ХС ЛПНП в плазме крови.

Таким образом, полученные данные указывают на корригирующее действие комбинации статина и УДХК в отношении липидного обмена и функции печени. При применении Урсосфалька не зарегистрировано ни одного случая развития побочных или отрицательных эффектов, которые потребовали бы отмены препарата.

Выводы

- Применение Урсосфалька у больных ИБС, сочетающейся с хроническим стеатогепатитом, было безопасным и эффективным для коррекции нарушений липидного обмена.

- У пациентов с ИБС и стеатогепатитом применение Урсосфалька может улучшать функциональное состояние печени, оказывать гепатопротекторное и антихолестатическое действие.

- Уменьшение эффективности снижения активности системного воспаления при снижении дозы статинов и применении Урсосфалька не повлияло на выраженность гиполипидемического эффекта.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.
Сучасна гастроентерологія,
2010, № 2 (52), с. 72-76.

Таблица. Биохимические показатели больных с ИБС в сочетании с хроническим стеатогепатитом до и после лечения			
Показатель	До лечения	После лечения	
		первая группа	вторая группа
ОХС, ммоль/л	7,05±1,12	6,15±1,98	6,18±1,68
		p=0,0457	p=0,0444; p ₁ > 0,05
ТГ, ммоль/л	3,12±1,17	1,97±0,87	1,89±0,84
		p=0,0001	p=0,0001; p ₁ >0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,65±1,21	3,24±1,22	3,18±1,36
		p=0,0002	p=0,0004; p ₁ >0,05
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,88±0,17	0,73±0,13	0,71±0,09
		p=0,0016	p=0,0040; p ₁ >0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,16	1,22±0,19	1,11±0,09
		p=0,00001	p=0,00001; p ₁ =0,0464
Индекс атерогенности	4,5±1,04	3,8±0,83	3,9±0,68
		p=0,0151	p=0,0494; p ₁ >0,05
СРБ, мг/мл	7,16±1,25	7,08±1,14	5,9±1,87
		p=0,00001	p=0,0101; p ₁ =0,0155
АЛТ	78,12±8,71	38,12±5,12	79,18±9,12
		p=0,00001	p>0,05; p ₁ =0,00001
АСТ	31,85±4,04	25,19±5,15	32,01±5,18
		p=0,00001	p>0,05; p ₁ =0,00001
ЩФ, ед/л	89,15±7,26	65,25±8,12	90,13±10,05
		p=0,00001	p>0,05; p ₁ =0,00001
Билирубин, ммоль/л	25,91±5,61	23,11±4,61	26,01±6,11
		p=0,00001	p>0,05; p ₁ =0,00001
ГГТ	48,02±7,02	35,02±6,02	48,56±5,02
		p=0,00001	p>0,05; p ₁ =0,00001

Примечания: p – при сравнении показателя со значением до лечения; p₁ – со значением после лечения в первой группе.