

СТАТИНИ ТА ГЕПА-МЕРЦ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З НЕСТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Є.Х. Заремба, О.В. Смалюх

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

У статті представлені результати дослідження функціонального стану печінки та ліпідного спектру крові у хворих з нестабільною стенокардією під впливом лікування розувастатином та гепа-мерцом. Виявлено, що під впливом лікування розувастатином відбувається покращення показників ліпідного спектра крові. Поєднане застосування розувастатину та гепа-мерцу сприяє зменшенню негативного впливу розувастатину на функціональний стан печінки.

Ключові слова: статини, трансамінази, гепатопротектори.

СТАТИНЫ И ГЕПА-МЕРЦ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Е.Ф. Заремба, О.В. Смалюх

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье представлены результаты исследования функционального состояния печени, липидного состава крови у больных с нестабильной стенокардией в процессе лечения розувастатином и гепа-мерцом. Установлено, что после лечения розувастатином осуществляется улучшение показателей липидограммы. Применение розувастатина с гепа-мерцом уменьшает негативное действие розувастатина на функциональное состояние печени.

Ключевые слова: статини, трансамінази, гепатопротектори.

STATINS AND HEPA-MERZ IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

E.H. Zaremba, O.V. Smalyukh

Danylo Halytsky Lviv national medical university, Lviv, Ukraine

The results of the study of the functional condition of the liver and lipid profile in patients with unstable angina influenced by the treatment with rosuvastatin and Hepa-

Merz have been presented in the article. It has been detected that improvement in the indices of lipid spectrum of the blood occur due to rosuvastatin treatment. A combined use of rosuvastatin and Hepa-Merz reduces a negative impact of rosuvastatin on the liver functional condition.

Key words: statins, transaminases, hepatoprotectors.

Вступ. Великою кількістю досліджень доведена ефективність статинів у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань [1]. Статини рекомендовані для таких чотирьох груп осіб згідно рекомендацій American College of Cardiology/American Heart Association 2013 р.:

- хворим з клінічними ознаками ішемічної хвороби серця, у тому числі – після інтервенційних втручань;
- пацієнтам без серцево-судинних захворювань або цукрового діабету, у яких рівень загального холестерину $\geq 5,0$ ммоль/л;
- хворим цукровим діабетом від 40 до 75 років без ознак серцево-судинних захворювань, у яких рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) 1,8-4,9 ммоль/л;
- особам без ознак серцево-судинних захворювань, від 40 до 75 років, які мають високий або дуже високий ризик і рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності 1,8-4,9 ммоль/л [2].

Статини – це інгібітори ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктази, що беруть участь у синтезі ендогенного холестерину в гепатоцитах. При цьому відбувається зменшення внутрішньоклітинного вмісту холестерину, що супроводжу-

ється збільшенням експресії мембранних рецепторів до холестерину ліпопротеїнів низької щільності на гепатоцитах і відповідно відбувається зворотнє надходження ХС ЛПНЩ в клітини та його елімінація із плазми крові та судинної стінки. Метаболізм статинів відбувається в печінці під впливом цитохрому Р450, за винятком правастатину [3, 4].

Статини призначаються тривалими курсами, але не слід забувати про побічні дії, їх вплив на функцію печінки, м'язи [5, 6, 7, 8]. У дорослого населення токсичне ураження печінки найчастіше спровоковане дією токсинів чи ліків, зокрема протиаритмічними, гіполіпідемічними, гіпотензивними лікарськими засобами, антидепресантами [9]. Вплив статинів на функцію печінки, як на орган-мішень, може супроводжуватися підйомом рівня аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) у крові у 3 рази і більше в порівнянні з верхньою границею норми. Підвищення рівня трансаміназ у плазмі крові є дозозалежним [4, 10, 11, 12]. Чому відбувається підйом трансаміназ остаточно невідомо, але вчені припускають, що це пов'язано із збільшенням проникливості мембран гепатоцитів, їх ліпідних компонентів під впливом статинів з наступним виходом у кров печінкових ферментів

у хворих за відсутності явищ гепатотоксичності [13, 14].

В залежності від ступеня ураження клітини, розрізняють такі порушення їхньої цілісності: порушення проникливості мембран; наявність дистрофічних змін або некроз клітин. Порушення проникливості мембран визначають за активністю цитоплазматичних ферментів в крові АлАТ, АсАТ, лактатдегідрогенази [15].

Про ураження гепатоцитів лікарськими засобами свідчить більше підвищення рівня АлАТ, ніж АсАТ. Зміни зникають після відміни лікарського засобу в періоді від 4-6 тижнів до 2-3 місяців [13]. Проявом гепатотоксичності статинів є підвищення рівня АлАТ в три та загального білірубину більше ніж у два рази порівняно з нормою. З позиції FDA, підвищення АлАТ більше 10 норм відрізняє гепатотоксичність від трансамініту [16, 17]. У Швеції було проведено ретроспективне дослідження та виявлено, що двоє пацієнтів загинули внаслідок статин індукованого ураження печінки [18].

Підвищений ризик токсичних уражень печінки ускладнюється тим, що хворі крім статинів приймають ще інші лікарські засоби. Тому поєднана терапія при застосуванні статинів має важливе значення як для профілактики медикаментозного гепатиту, так і для більш ефективної нормалізації ліпідного обміну [5, 6, 8].

Протягом останнього часу для лікування захворювань печінки успішно використовують засоби амінокислот, зокрема L-орнітин-L-аспартат (LOLA). Гепа-мерц – оригінальний гепатопротектор,

що складається з двох амінокислот L-орнітину та L-аспартату, що беруть активну участь у метаболізмі аміаку та його трансфармації в сечовину, в метаболізмі глутаміну. Вважають, що стабілізація функції гепатоцитів і усунення реактивних холестатичних станів виникає внаслідок зниження токсичного впливу на паренхіму печінки. З огляду на це, LOLA розглядають як ефективний детоксикант, який збільшує біосинтез макроергічних молекул, сприяє покращенню енергетичного потенціалу організму [19, 20]. Гепа-мерц застосовується для лікування захворювань печінки та її ускладнень, зумовлених порушеннями детоксикаційної функції печінки з симптомами печінкової енцефалопатії, та профілактики післяопераційних ускладнень [21, 22, 23, 24].

Мета дослідження. Дослідити показники ліпідного обміну, функціонального стану печінки у хворих з нестабільною стенокардією та проаналізувати їх зміни при лікуванні статинами та гепатопротекторами.

Матеріали і методи. Обстежено 55 хворих (серед них 35 жінок та 20 чоловіків) із нестабільною стенокардією, середній вік яких становив $67,4 \pm 1,45$ років. Діагноз нестабільної стенокардії та лікування здійснювали згідно наказів МОЗ України. У дослідження не включали хворих з важкою серцевою, нирковою, печінковою недостатністю, алкоголізмом, наркоманією, онкологічними захворюваннями. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, відповідного віку та статі.

Усі хворі були розподілені на дві групи залежно від лікувальної тактики. Перша група (n=33) отримувала базове лікування згідно стандартів лікування з прийомом розувастатину в дозі 10 мг один раз на добу, друга група (n=22) отримувала базове лікування з розувастатином та додатковим прийомом гепа-мерцу у перші 10 днів лікування – інфузійна терапія в дозі 10,0 мл на 200,0 мл хлориду натрію 0,9% на добу, з подальшим переходом на пероральний прийом лікарського засобу в гранулах 1 доза (містить 3 г L-орнітину-L-аспартату) 2 рази на день протягом наступних 20 днів.

Хворим проводили загальноклінічні, лабораторні, інструментальні методи обстеження. Для оцінки ліпідного спектра визначали загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцериди (ТГ) з використанням реактивів фірми “Human” (Німеччина). Рівень ХС ЛПНЩ обчислювали за формулою Friedewald: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (\text{ТГ} \times 0,45)$, де $\text{ТГ} \times 0,45$ – вміст холестерину в складі

ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.Н. Клімова: $\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$. Загальний білірубін визначали кінетичним методом по Йендрашику, АсАТ, АлАТ – за допомогою наборів для колориметричного дослідження фірми “Human” (Німеччина) кінетичним методом. Обстеження хворих проводили до та після лікування (через місяць).

Статистичні розрахунки здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel та Statistica 6.0. Дані відображені як $M \pm m$, де M – середня арифметична величина, m – стандартна помилка середнього. Різницю між групами вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. До лікування у хворих з нестабільною стенокардією виявлено порушення ліпідного обміну (табл. 1).

Після аналізу ліпідного профілю з нестабільною стенокардією у хворих першої групи виявлено підвищений рівень ЗХС на 20,63% ($p < 0,01$), на 19,96% ($p < 0,01$) у хворих другої гру-

Таблиця 1.

Показники ліпідного спектра крові в хворих з нестабільною стенокардією та контрольною групою ($M \pm m$)

Показники	I група (n=33)	II група (n=22)	Контрольна група (n=20)
ЗХС, ммоль/л	6,01±0,22*	5,96±0,24*	4,77±0,22
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,05	1,22±0,05	1,33±0,05
ТГ, ммоль/л	1,96±0,14*	1,94±0,16*	1,30±0,10
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,93±0,18*	3,87±0,21*	2,85±0,22
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,88±0,06*	0,87±0,07*	0,59±0,04
КА	4,05±0,23*	3,89±0,24*	2,59±0,22

* - достовірність різниці показників порівняно з показниками контрольної групи ($p < 0,01$),

** - ($p < 0,05$).

пи у порівнянні з контролем. Спостерігалось підвищення ТГ на 33,67% ($p < 0,01$) у хворих першої групи, на 32,99% ($p < 0,01$) – у хворих другої групи та підвищений рівень ХС ЛПДНЩ на 32,95% ($p < 0,01$) у першій групі, на 32,18% ($p < 0,01$) у другій групі в порівнянні з контролем. КА у хворих з нестабільною стенокардією перевищували значення контрольної групи на 36,05% ($p < 0,01$) у першій групі, на 33,42% ($p < 0,01$) у другій групі. Рівень ХС ЛПВЩ у хворих першої та другої груп порівняно з контролем був нижчий на 11,76% ($p > 0,05$) і 9,02% ($p > 0,05$). Значення ХС ЛПНЩ у хворих першої та другої груп достовірно перевищували показники осіб контрольної групи на 27,49% ($p < 0,01$) та 26,36% ($p < 0,01$).

При цьому рівень ХС ЛПНЩ у хворих з нестабільною стенокардією до лікування менше 1,8 ммоль/л не виявлений у жодного пацієнта.

Після отриманого лікування хворі відзначали покращення, що виявля-

лося у зменшенні скарг з боку серцево-судинної системи. Переносимість лікарських засобів при поєднаному застосуванні розувастатину та гепармерцу у хворих з нестабільною стенокардією була задовільною.

При дослідженні показників ліпідного спектра крові в процесі лікування виявлено позитивні зміни (табл. 2).

Виявлено достовірне зниження ЗХ у хворих обох груп після лікування, на 13,97% ($p < 0,01$) та 13,93% ($p < 0,01$). Значення КА зменшилося на 24,19% ($p < 0,01$) у першій групі та на 24,94% ($p < 0,01$) у другій групі, ХС ЛПНЩ на 18,83% ($p < 0,01$) та 20,16% відповідно. Рівень ХС ЛПДНЩ зменшився на 18,2% ($p < 0,05$) у хворих першої групи, на 16,09% ($p > 0,05$) у хворих другої групи. Рівень ТГ знизився на 18,36% ($p < 0,05$) в осіб першої групи, на 16,49% ($p > 0,05$) у осіб другої групи. В обох групах підвищення рівня ХС ЛПВЩ перебувало у межах від 6,72% ($p > 0,05$) до 7,38% ($p > 0,05$).

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного спектра крові у хворих в процесі лікування (M±m)

Показники	I група (n=33)		II група (n=22)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХС, ммоль/л	6,01±0,22	5,17±0,17 **#	5,96±0,24	5,13±0,18**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,05	1,27±0,04	1,22±0,05	1,31±0,05
ТГ, ммоль/л	1,96±0,14	1,60±0,10*	1,94±0,16	1,62±0,13
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,93±0,18	3,19±0,15 **	3,87±0,21	3,09±0,16**
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,88±0,06	0,72±0,05*	0,87±0,07	0,73±0,06
КА	4,05±0,23	3,07±0,18 **	3,89±0,24	2,92±0,19**

* – вірогідність різниці між показниками до і після лікування ($p < 0,05$),

** – ($p < 0,01$)

– вірогідність різниці показників між групами після лікування ($p < 0,05$).

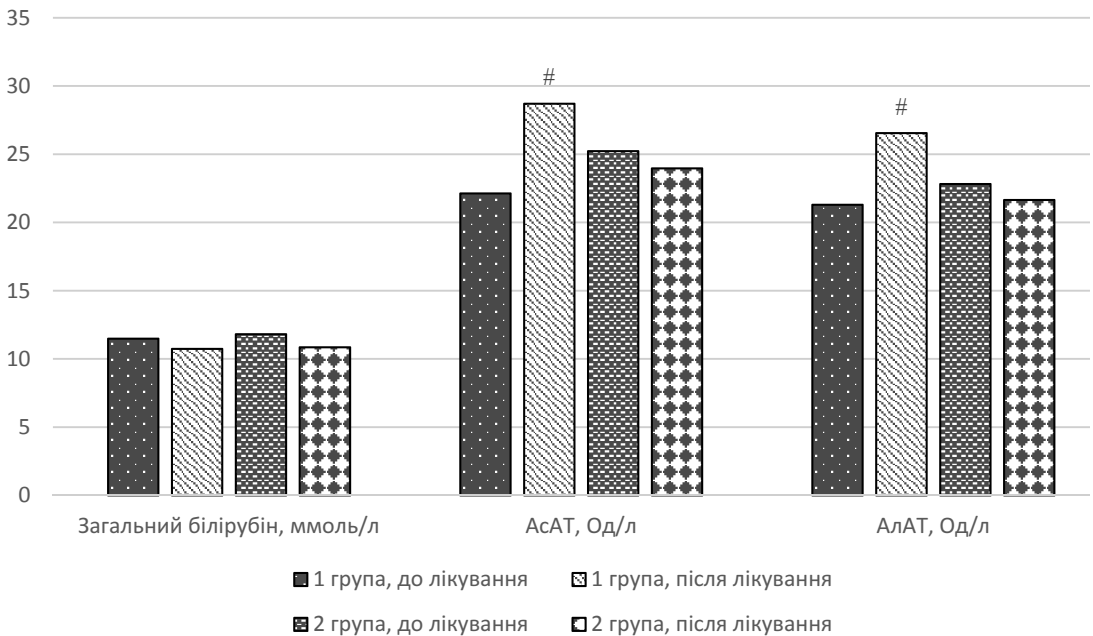


Рис. 1 Динаміка білірубіну, АсАТ, АлАТ у хворих з нестабільною стенокардією в процесі лікування (# - достовірність різниці показників між групами після лікування ($p < 0,05$))

При аналізі показників функціонального стану печінки у хворих обох груп до лікування у порівнянні з контролем не виявлено істотних змін. Не встановлено змін загального білірубіну до й після лікування у хворих обох груп (рис. 1).

У хворих першої групи після прийому розувастатину виявлено підвищення рівня АлАТ на 24,6% та АсАТ на 29,7%. В осіб другої групи показники АсАТ та АлАТ суттєво не змінилися. Потрібно відмітити, що 3-кратне перевищення границь норми АсАТ і АлАТ після вживання статинів у наших хворих не спостерігалось. При порівнянні результатів лікування виявлено достовірне ($p < 0,05$) зниження показів АлАТ та АсАТ між групами хворих, що приймали розувастатин та розувастатин з гепа-мерцом.

Висновки

- У хворих з нестабільною стенокардією після лікування розувастатином і розувастатином з гепа-мерцом відбувається покращення показників ліпідного профілю.
- Поєднане застосування розувастатину з гепа-мерцом сприяє зменшенню негативного впливу розувастатину на функціональний стан печінки.

Література

1. Міщенко Л.А. Ефективність розувастатину (Клівас) у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (результати відкритого проспективного дослідження «Чисті судини» / Л.А. Міщенко // Український медичний часопис. – 2016. – №3 (13). – С. 98-100.
2. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. / N.J. Stone, J.G. Robinson [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – №63. – P. 2889-2934.
3. Березин А.Е. Роль статинов в современной стратегии лечения кардиоваскулярных заболеваний: фокус на аторвастатин / А.Е. Березин // Український медичний часопис. – 2017. – №2(118). – С. 89-95.
4. Хімїон Л.В. Переваги та перспективи широкого використання статинів у загальнолікарській практиці / Л.В. Хімїон // Мистецтво лікування. – 2011. – №2. – С.38-46.
5. Вплив тривалої терапії статинами на функціональний стан печінки у хворих на ішемічну хворобу серця / Клименко В.І. [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2016. - №1 (70). – С. 42-44.
6. Звенигородська Л.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Л.А. Звенигородська, Н.Г. Самсонова, Е.А. Черкашова // РМЖ. – 2011. –№17. – С. 1061.
7. Губергріц Н.Б. Статины в гепатологии: добро чи зло? / Н.Б. Губергріц, Статины в гепатологии: добро или зло? / Н. Б. Губергріц, Н. В. Ларёва, А. Е. Клочков // М.: Форте принт, 2014. – 36 с.
8. Чекман І.С. Клініко-фармакологічні властивості та особливості застосування комбінованого гепатопротекторного препарату «Гепадиф» як препарату терапії супроводу при прийомі статинів / І.С.Чекман, Н.В. Харченко [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – №4(54). – С. 77-82.
9. Грицко Р.Ю. Гепатотоксичність ліків / Р.Ю. Грицко, А.М. Задорожний [та ін.] // Гепатологія. – 2010. – №24. – С. 17-28.
10. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005 / H. Bays // The American journal of cardiology. – 2006. – Vol. 97. – P. 6–26.
11. An assessment of statin safety by hepatologists / L.H. Cohen [et al.] // The American journal of cardiology. – 2006. – Vol. 97. – P. 77–81.
12. Заремба Е.Ф. Влияние статинов в комбинации с альфа-липоевой кислотой на функцию печени больных нестабильной стенокардией / Е.Ф. Заремба, О.В. Смалюх // Лечебное дело. – 2016. – 4(50). – 47-49.
13. Буланова Е.Ю. Статины и печень / Е.Ю. Буланова // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – №3. – С. 11-16.
14. Dujovne C.A. Side Effects of Statins: Hepatitis Versus “Transaminitis”—Myositis Versus “CPKitis” / C.A. Dujovne // The American Journal of Cardiology Vol. – 2002. – Vol. 89. – P. 1411-13.
15. Клінічне застосування гепатопротекторів / Р.Ю. Грицко, А.М. Задорожний [та ін.] // Гепатологія. – 2012. – №4. – С. 4-14.
16. Statins in the Treatment of Dyslipidemia in the Presence of Elevated Liver Aminotransferase Levels: A Therapeutic Dilemma / R.M. Calderon, L.X. Cubeddu [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 2010. – Vol. 85. – P. 349-356.
17. Law M.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic baearth disease and stroke: systematic review and metaanalysis / M.R. Law // BMJ. – 2003. – Vol. 326. – P. 1423-1429.

18. Björnsson E.S. Hepatotoxicity associated with statins: Reports of idiosyncratic liver injury post-marketing / E.S. Björnsson, E.I. Jacobsen, E. Kalaitzakis // *Journal of Hepatology*. – 2012. – Vol. 56. – P. 374-380.
19. Щербиніна М.Б. Гепатопротекторы: рациональный выбор препарата / М.Б. Щербиніна // *Здоров'я України*. – 2016. – № – С. 51-53.
20. Hommes F.A. The uptake of ornithine and lysine by rat liver tichondria / F.A. Hommes, L. Kitchings // *Biochem Med*. – 1983. – P. 313-321.
21. Изучение эффективности L-орнітин-L-аспартат (Гепа-мерц) в профилактике послеоперационных осложнений у больных хроническими заболеваниями печени / Т.В. Ермолова, А.В. Шабров [и др.] // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. – 2009. – №5. – С. 26-28.
22. Песоцкая К.О. Оптимизация лечения печеночной энцефалопатии у пациентов с вторичным билиарным циррозом печени / К.О. Песоцкая // *Хирургия. Восточная Европа*. – 2016. – №3. – С. 64-72.
23. Печенка А.М. L-орнитин и L-аспартат в лечении печеночной энцефалопитии. От прошлого к будущему / Печенка А.М., Глей А.И., Мирошниченко И.А. // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2016. – №2.
24. Профилактика и коррекция гепатоцеребральной недостаточности у пациентов с тяжелыми расстройствами вызванными злоупотреблением алкоголем / Ф.С. Глумчер, Стрепетова Е.В. [и др.] // *Медицина неотложных состояний*. – 2014. – №3(58). – С. 114-118.