



УДК 616.12:616.132.2-005-039-085

ВИКОРИСТАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ У ХВОРИХ ІЗ КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

¹Дербак М.А., ¹Москаль О.М., ²Лазур Я.В., ³Дербак Я.С.

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, ¹кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб, ²кафедра госпітальної терапії;

³Ужгородська підстанція екстреної медичної допомоги, м. Ужгород

Вступ

Початок XXI ст. характеризується тим, що серцево-судинні захворювання у розвинених країнах визнано основною причиною смерті та інвалідності [4]. Україна посідає перше місце серед країн Європи за смертністю населення від серцево-судинних захворювань (це майже 57 % у структурі загальної смертності) [6]. Смертність визначається головним чином двома причинами – ішемічною хворобою серця (ІХС) і цереброваскулярними захворюваннями.

Дослідження останніх років довели, що у формуванні факторів ризику серцево-судинних захворювань важливу роль відіграє неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [5, 7], яка характеризується порушеннями ліпідного складу крові. Як свідчать результати популяційних досліджень, проведених у Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», гіперхолестеринемія (ГХС) виявляється у 44%, гіпертригліцеридемія (ГТГ) – у 23% мешканців України, а гіпоальфахолестеринемію (ГАХС) – знижений вміст у сироватці крові холестерину (ХС) ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – мають 26-28% населення старше 35 років [4, 6]. Для більшості пацієнтів з НАЖХП з метою попередження кардіоваскулярних подій, важливе прогностичне значення має своєчасне призначення ліпідознижуючої терапії. Для лікування гіперхолестеринемії доведена ефективність та відносна безпечність статинів [9, 10, 14]. Та при призначенні всіх дозволених до вживання статинів існує потенційний ризик підвищення рівня трансаміназ. Так, в одному із досліджень доведено, що у групі хворих, що отримували 80 мг аторвастатину у 6 разів частіше зареєстровано підвищення трансаміназ, аніж у хворих, що приймали 10 мг препарат [11, 15]. У 70 % хворих проходить спон-

тане зниження підвищеного рівня трансаміназ. Підбір гіполіпідемічної терапії, яка є основою лікування хворих з ІХС, повинен проводитись з урахуванням функціонального стану печінки [1]. Порушення функції печінки є одним з найбільш важливих факторів розвитку дисліпопротеїнемії (ДЛП), оскільки зміни ліпідного метаболізму починаються на рівні гепатоциту, а з іншого боку – печінка є органом-мішенню при атерогенній дисліпідемії [5, 7, 8].

Таким чином, призначення гіполіпідемічних препаратів, зокрема статинів, які самі по собі мають відомий гепатотоксичний ефект, викликає дискусії, а збільшення їх дози на тлі НАЖХП може призвести до розвитку медикаментозного гепатиту [3]. У хворих з ІХС, заслуговує на увагу такий терапевтичний підхід, який би передбачав використання препаратів, які би поєднували ефекти цитопротекторний, гіпохолестеринемічний, літолітичний, імуномодуючий та антиапоптичний [12, 13].

Мета дослідження

Обґрунтувати спосіб корекції дисліпідемії з використанням урсодезоксихолевої кислоти у хворих на ішемічну хворобу серця поєднану з неалкогольною жирною хворобою печінки.

Матеріали і методи

У дослідження включені 78 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруги, II-III-го функціонального класу, серцевою недостатністю I-II: серед яких 53 хворих мали ІХС, поєднану з НАЖХП та 25 хворих на ІХС без НАЖХП. Серед хворих було 55 чоловіків (70,5%) та 23 жінок (29,5%). Вік обстежених хворих склав $52,46 \pm 3,12$ року. Середня тривалість стенокардії, за даними анамнезу, складала від 2 до 14 років, у середньому $10,5 \pm 1,54$ року. У 17 (21,8%) пацієнтів зареєстровано перене-



сений інфаркт міокарда, давністю не менше ніж 1 рік. Серед обстежених гіпертонічну хворобу II ст. мав 21 (27,0%) хворий. Тривалість НАЖХП у більшості хворих встановити не вдалось.

Діагноз стабільної стенокардії напруги встановлювали відповідно до критеріїв Канадської асоціації кардіологів та згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10 перегляду. Стадії серцевої недостатності (СН) встановлювали за класифікацією М.Д. Стражеско, В.Х. Василенко. Функціональні класи серцевої недостатності (СН) встановлювали за критеріями Нью-Йоркської Асоціації кардіологів (NYHA, 1994 р.).

Обстеження хворих проводили на початку включення в дослідження, через 3 та 6 міс. встановленого лікування. У вказані терміни проводили комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Клінічне обстеження включало детальний аналіз скарг, анамнез захворювання та анамнез життя, а також загальноприйняте об'єктивне обстеження пацієнтів.

Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та білкові фракції, активність сироваткових цитолітичних ферментів (аланінової (АЛТ) та аспарагінової (АСТ) амінотрансфераз), активність холестатичних ферментів (лужної фосфатази (ЛФ) та γ -глутамілтранспептидази (ГГТП)), показники сечовини, креатиніну, глюкози – визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США).

Ліпідний спектр крові характеризували за рівнем загального холестерину (ЗХС) в крові, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), Апо-А, Апо-В та тригліцеридів (ТГ) за допомогою наборів «Био-Ла-Тест» («LACHEMA», Чехія).

Усім хворим на ІХС проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми «Диагностические системы» (Росія) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті «Униплан» (Росія). Позитивні результати маркерів вірусу гепатиту В, С та D були критерієм виключення з дослідження.

Для визначення ступеня стеатозу та фіброзу печінки використовували дані ультразвукового дослідження та неінвазивного методу діагностики – ФіброМаксу, що вклю-

чає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у комерційних лабораторіях «Діла» та «Сінево».

В залежності від завдань та варіантів фармакотерапії хворі були розподілені на групи. Першу групу склали 25 пацієнтів, які на тлі рекомендацій з способу життя та характеру харчування приймали тільки стандартну фармакотерапію ІХС. Стандартна схема терапії ІХС включала призначення β -блокаторів, нітратів пролонгованої дії, антиагрегантів, антикоагулянтів в індивідуальному дозуванні, лікування супутньої патології, якою часто була артеріальна гіпертензія, та аторвастатин – Аторіс (KRKA) по 20 мг на добу протягом 6 місяців. Друга група хворих – 28 чоловік, також на тлі рекомендацій з способу життя та характеру харчування отримували комбіновану терапію, що включала стандартну фармакотерапію ІХС та аторвастатин – Аторіс (KRKA) по 20 мг на добу у поєднанні з препаратом УДХК (урсофальк) у дозі 13-15 мг/кг/доб на ніч протягом 6 місяців. За час всього спостереження титрування дози аторвастатину не проводили.

Контрольна група (К) сформована методом випадкової вибірки і включала 25 пацієнтів з наявною ІХС та без НАЖХП, які на тлі рекомендацій з способу життя та характеру харчування отримували тільки стандартну терапію ІХС з включенням аторвастатину – Аторіс (KRKA) по 20 мг на добу.

Ефективність проведеної терапії оцінювали за динамікою клінічних, біохімічних, та інструментальних показників перед лікуванням, через 3 та 6 місяців терапії. Слід зазначити, що всі пацієнти завершували лікування амбулаторно.

Усі дослідження були проведені за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією та всі учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Для оцінки результатів фармакотерапії використовували методи статистичної обробки, що охопили варіаційну статистику, на персональному комп'ютері за допомогою Microsoft Excel-2006.

Перевірка гіпотези про нормальність розподілу груп хворих проводилась за крите-



рієм Шапіро-Уїлка. Для аналізу відмінностей між групами та перевірки відмінності медіан був використаний метод Краскела-Уолліса. При порівнянні кількісних показників у межах однієї групи застосовували парний критерій t-Стьюдента або парний критерій Вілкоксона.

Результати досліджень

У хворих на ІХС, поєднану з НАЖХП, у 3,2 разу частіше, порівняно з контрольною групою, реєструються підвищені показники загально-

го холестерину ($5,73 \pm 0,06$ проти $4,33 \pm 0,08$ в контрольній групі ($p < 0,05$)) та ліпопротеїдів низької щільності ($3,75 \pm 0,08$ проти $2,15 \pm 0,04$ в контрольній групі ($p < 0,05$)). Отримані дані про порушення ліпідного обміну та наявності стеатозу печінки у хворих на ІХС є свідченням недостатньої ефективності гіполіпемічної терапії.

На тлі проведеного лікування у всіх групах хворих відзначалося підвищення рівня ЛПВЩ та зниження ЗХ, ЛПНЩ та тригліцеридів.

Таблиця

Динаміка біохімічних показників та ліпідного спектру крові у хворих на ІХС під впливом лікування

Показник		Групи		
		К (n=25) (ІХС) стандартна терапія ІХС	І (n=28) (ІХС+НАЖХП) стандартна терапія ІХС	ІІ (n=25) (ІХС+НАЖХП) стандартна терапія ІХС +УДХК
Білірубін, ммоль/л	а	12,3±2,9	11,2±3,7	10,9±1,2
	б	10,3±1,6	10,4±1,3	8,4±0,8
АлАТ, МОд/л	а	40,8±42,7	52,5±38,5	54,1±3,4
	б	41,2±2,3	59,3±2,1	32,6±1,3***
АсАТ, МОд/л	а	38,5±2,8	43,5±3,1	45,7±2,6
	б	39,4±1,6	45,3±1,9	34,6±1,3
ТГ, Од/л	а	3,05±0,2	3,1±0,3	2,98±0,4
	б	1,96±1,5	2,05±1,7	1,7±1,2***
ГГТП, Од/л	а	74,3±11,2	77,2±9,4	79,7±6,2
	б	47,1±8,2	46,1±3,1	21,7±5,1***
ЗХ, (ммоль/л)	а	5,9±0,03	6,5 ±0,07	6,2±0,05
	б	5,6±0,04	5,9±0,04	4,3±0,02*
ЛПВЩ, (ммоль/л)	а	0,88±0,08	0,91±0,07	0,86±0,04
	б	0,96±0,07	0,94±0,06	1,12±0,03
ЛПНЩ, (ммоль/л)	а	2,95±0,15	3,07±0,13	3,02±0,16
	б	2,71±0,12	2,92±0,09	2,21±0,06*

Примітки: а – до лікування; б – після лікування; достовірність різниці: * – з К групою; ** – з І групою (показник розрахований за критерієм Фішера, $p < 0,05-0,01$)

Зниження ЗХ у хворих ІІ-ої групи було більше на 21%, ЛПНЩ – на 14,3%, тригліцеридів – на 27,5%, а ніж у хворих І групи, та на 42%, 32,1% і 35,8% у порівнянні з групою контролю. Таким чином, позитивна динаміка показників ліпідного обміну була найбільш виражена у ІІ групі пацієнтів.

На кінець лікування у хворих ІІ-ої групи відзначено таку динаміку: вміст ЗХ знизився на 33,7 %, ЛПНЩ – на 26,8 %, ТГ – на 43,1 %, що

є достовірно вищим порівняно з хворими І та контрольної груп.

Аналіз результатів, отриманих у групі пацієнтів з НАЖХП, що отримували стандартну терапію ІХС показав, що вона веде до достовірного зниження ЗХ на 22,9% від початкових значень, в основному внаслідок зниження рівнів ЛПНЩ на 26,1% та рівнів ТГ на 33,8% без достовірних змін рівнів ЛПВЩ. Середні значення рівнів трансаміназ до кінця ліку-



вання статистично не відрізнялись від початкових значень, хоча мали тенденцію до підвищення. При цьому рівень ГГТП достовірно перевищував норму у 15 хворих цієї групи. Окрім того, 14 хворих відзначали диспепсичний та астеновегетативний синдроми, які проявлялись загальною слабкістю, дискомфортом та відчуттям важкості в правому підребер'ї. Проведений аналіз біохімічних показників крові у хворих на ІХС поєднану з НАЖХП, що отримували стандартну терапію показав, що статино-терапія веде до суттєвого зниження рівнів ЗХ та не впливає на функціональний стан печінки.

У хворих II-ої групи після лікування відзначено статистично суттєве зменшення рівнів ЗХ на 28,7%, ЛПНЩ на 38,4% та ТГ на 51,4%, ЛПНЩ, ТГ та тенденцію до підвищення ЛПВЩ. Достовірне зниження рівнів АЛАТ, АсАТ, ГГТП

та білірубину свідчить не тільки про нормалізацію функціонального стану печінки, а і про те, що комбінована терапія має виразний гіполіпідемічний ефект при відсутності гепатотоксичного ефекту статинів.

У хворих, що отримували терапію з включенням УДХК, небажані ефекти гіполіпідемічної терапії у вигляді цитолітичного синдрому виникали у 5 разів рідше, на відміну від хворих, що її не отримували (15 % проти 75 % осіб, відповідно; $p < 0,001$).

Висновки

Використання урсодезоксихолевої кислоти у комплексній терапії хворих на ІХС поєднану з НАЖХП зменшує виразність синдрому цитолізу та сприяє нормалізації показників ліпідного обміну.

Резюме. Мета дослідження - обґрунтувати спосіб корекції дисліпідемії з використанням урсодезоксихолевої кислоти у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Матеріали та методи. У дослідження включені 78 хворих на ІХС зі стабільною стенокардією напруги, II-III-го функціонального класу, серцевою недостатністю I-II: серед яких 53 хворих мали ІХС поєднану з НАЖХП та 25 хворих на ІХС без НАЖХП.

Результати дослідження. У хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки у 3,2 разу частіше зареєстровані порушення ліпідного обміну, ніж у хворих без неалкогольної жирової хвороби печінки.

У хворих, що отримували терапію з включенням УДХК, відзначено зменшення рівня загального холестерину на 28,7%, ЛПНЩ на 38,4% та ТГ на 51,4% та небажані ефекти гіполіпідемічної терапії у вигляді цитолітичного синдрому виникали у 5 разів рідше, на відміну від хворих, що її не отримували (15 % проти 75 % осіб, відповідно; $p < 0,001$).

Висновки. Включення урсодезоксихолевої кислоти до стандартної терапії ішемічної хвороби серця позитивно впливає на функціональний стан печінки, нормалізує ліпідний обмін у хворих та зменшує небажані ефекти гіполіпідемічної терапії у хворих на ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, дисліпідемія, неалкогольна жирова хвороба печінки, урсодезоксихолева кислота.

The use ursodeoxycholic acid of patients with comorbidity

Derbak M.A., Moskal' O.M., Lazur Ya.V., Derbak Ya.S.

Summary. The paper presents the results of examination and treatment of 78 patients with coronary heart disease (CHD), of which 53 patients had coronary artery disease combined with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 25 CHD patients without NAFLD. Depending on the tasks and pharmacotherapy options 3 groups of patients were formed. The groups were representative by age, gender and duration of coronary artery disease. The first study group consisted of 25 patients with existing coronary heart disease and nonalcoholic fatty liver disease that received only standard pharmacotherapy of coronary heart disease on the background of recommendations for lifestyle and character of food. The standard treatment scheme of coronary heart disease included the administration of b-blockers, long-acting nitrates, antiplatelet agents, anticoagulants in individual dosage, treatment of comorbidity, mostly hypertension, and atorvastatin 20 mg daily for 6 months. The second group of patients - 28 persons with existing coronary heart disease and nonalcoholic fatty liver disease,



on the background of recommendations for lifestyle and character of food, were receiving combination therapy that included standard pharmacotherapy of coronary heart disease and atorvastatin 20 mg per day in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) at a dose of 13-15 mg / kg / day at night for 6 months. During the entire observation period of patients in both groups atorvastatin dose titration was not carried out. The control group was formed randomly and included 25 patients with coronary heart disease without nonalcoholic fatty liver disease that received standard therapy of coronary heart disease with the inclusion of atorvastatin 20 mg per day on the background of recommendations for lifestyle and character of food.

After treatment in patients who were treated with ursodeoxycholic acid on a background of standard therapy of coronary heart disease was marked reduction in total cholesterol by 28,7%, low density lipoproteins by 38,4% and tendency to increase high density lipoproteins. Side effects of lipid-lowering therapy in the form of cytolytic syndrome were recorded 5 times less in patients treated with ursodeoxycholic acid, unlike the patients who didn't received it (15% vs. 75% of individuals, respectively $p < 0,001$).

Analysis of the results showed that the inclusion of ursodeoxycholic acid to standard therapy of coronary heart disease has a positive effect on the functional state of the liver and normalize lipid metabolism in patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease.

Therefore, co-administration of ursodeoxycholic acid in a complex of long-term lipid-lowering therapy can improve it's safety and it is warranted in patients with coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: coronary heart disease, dyslipidemia, nonalcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вплив на процеси атерогенеза: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу за допомогою урсодехсохолової кислоти / М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Н.А. Перепельченко [та ін.] // Ліки України. – 2008. – № 117 (1). – С. 55-58.
2. Журавлева Л.В. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и эхокардиографическими параметрами при гипертонической болезни и сопутствующих хронических заболеваниях печени / Л.В. Журавлева // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 2 (28). – С. 16-21.
3. Звягинцева Т.Д. Лекарственные поражения печени у больных ИБС / Т.Д. Звягинцева, И.И. Шаргород // Новости медицины и фармации: всеукр. спец. мед.-фармац. изд. – 2010. – №323. – С.40-42.
4. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. – Київ: Бізнес Поліграф, 2007. – 128 с.
5. Мельникова Н.В. Атерогенная дислипидемия, неалкогольный стеатогепатит, методы лечения. / Н.В. Мельникова, Л.А. Звенигородская, О.Н. Овсянникова [и др.] // Эксперимент. и клин. гастроэнтерол. – 2007. – №1. – С. 28-34.
6. Сучасна кардіологія: кваліфікований підхід до хворих на всіх етапах медичної допомоги: (підсумки роботи XII Національного конгресу кардіологів 21-23 вересня 2011 р. м. Київ / [авт. тексту В. Фазлеева] // Ліки України. – №9 (155). – 2011. – С. 109-110.
7. Шилов А.М. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? / А.М. Шилов, А.Ш. Авшалумов, В.Б. Марковский [и др.] // Фарматека. – 2009. – № 6.
8. Шипулин В.П. Хронический стеатогепатоз: проспективное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы / В.П. Шипулин, М.Н. Долженко // Крымский мед. журн. – 2006. – №3. – С. 12-16.
9. Alegret M. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches / M. Alegret, J.S. Silvestre // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. – 2006. – Vol. 28 (9). – P. 627-656.
10. Armitage J. The safety of statins in clinical practice / J. Armitage // Lancet. – 2007. – Vol. 370 (9601). – P. 1781-1790.
11. Neuvonen P.J. Drug interactions with lipid lowering drugs: mechanisms and clinical relevance / P.J. Neuvonen, M. Niemi, J.T. Backman // Clin. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 80 (6). – P. 565-81.



12. Balmer M. Treatment of hypercholesterolemia in patients with primary biliary cirrhosis might be more beneficial than indicated / M. Balmer, J. Dufour // *Swiss Med. Wkly.* – 2008. – Vol. 138 (29-30). – P. 415–419.
13. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / I. Copaci, L. Micu, L. Iliescu [et al.] // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 259-266.
14. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits / G. Anfossi, P. Massucco, K. Bonomo [et al.] // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 14 (4). – P. 215–224.
15. Safety of statin therapy in patients with preexisting liver disease / M.D. Onofrei, K.L. Butler, D.C. Fuke [et al.] // *Pharmacotherapy.* – 2008. – Vol. 28 (4). – P. 522–529.