

Вплив поєднаного застосування урсодезоксихолевої кислоти і аторвастатину у хворих з ожирінням та жировим гепатозом на показники ліпідного спектра крові

В.Г. Міщук, Г.В. Григорук, М.І. Бацур

Івано-Франківський національний медичний університет

У статті було порівняно ефективність впливу монотерапії аторвастатином у дозі 20 мг протягом трьох місяців у 32 пацієнтів та його поєднаного застосування в аналогічній дозі з урсодезоксихолевою кислотою в дозі 300 мг на добу у 36 хворих з ожирінням та жировим гепатозом на показники ліпідного спектра крові та стан печінки. Установлено, що приєднання урсодезоксихолевої кислоти до аторвастатину підсилює його ліпідзнижувальну дію (рівень ліпопротеїдів високої щільності зріс у 1,5 разу, а холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів достовірно знизився), покращує структуру печінки, призупиняє процеси цитолізу.

Ключові слова: ожиріння, жировий гепатоз, ліпідний спектр крові, аторвастатин, урсодезоксихолева кислота.

Ожиріння є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки завдає шкоди здоров'ю населення та вимагає значних матеріальних витрат на подолання його наслідків. Значна поширеність цього захворювання зумовлена низкою причин, серед яких генетичні фактори, висока калорійність їжі, зниження фізичної активності, урбанізація та інші [15]. Згідно з даними ВООЗ, більше 30% населення планети страждає від ожиріння, а від 40% до 80% людей розвинутих країн у віці після 25 років мають надмірну масу тіла. Ожиріння і підвищений індекс маси тіла (ІМТ) істотно підсилюють ризик розвитку різноманітних супутніх захворювань, таких, як серцево-судинні, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет II типу, ураження печінки, причому ця залежність зростає у міру збільшення ІМТ. Проведений аналіз довгострокових тенденцій популяційних змін ІМТ в світі за даними національних медичних оглядів дозволив не тільки виявити явне збільшення числа людей з ожирінням і констатувати його епідемію, але й створити на цій основі рейтинг країн з максимальним рівнем поширення ожиріння [12]. ІМТ також є незалежним предиктором розвитку жирової хвороби печінки [6, 7]. У людей з ожирінням неалкогольну жирову хворобу печінки виявляють у 75% випадків, а серед її основних форм переважає стеатогепатит, доля якого сягає від 25% до 70% [10]. Ожиріння також супроводжується більш високим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, ніж у загальній популяції. У таких людей швидше з'являються атеросклеротичні зміни судин, що зумовлено як самим ожирінням, так і високим рівнем тригліцеридів в крові. За даними Фремінгемського дослідження при збільшенні маси тіла на 10% концентрація холестерину (ХС) в плазмі крові підвищується на 0,3 ммоль/л, а кожні надмірні 4,5 кг маси тіла призводять до зростання артеріального тиску на 4,4 мм рт.ст. При цьому ризик розвитку хронічної серцевої

недостатності збільшується на 5% при підвищенні ІМТ у чоловіків на 1 кг/м² [13]. Усі перераховані фактори ризику серцево-судинної патології характеризуються вираженими порушеннями ліпідного обміну. На думку О. Ковалевої і співавторів [2], ожиріння і цукровий діабет є компонентами кластера атерогенних факторів, що включають інсуліно-резистентність, гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і тим самим реалізують генетичну схильність до коронарного атеросклерозу.

Відповідно до міжнародних рекомендацій з лікування хворих з дисліпідеміями і атеросклерозом [EAS/ESC, 2011] препаратами першого вибору для лікування таких хворих є статини. Разом з тим, незважаючи на доведену ефективність статинів, не у всіх хворих з гіперхолестеринемією на їхньому фоні вдається досягнути бажаного рівня ХС ЛПНЩ [14]. Це може бути зумовлено застосуванням недостатньо ефективних доз, підвищенням ризику розвитку побічних ефектів (зокрема з боку печінки) при монотерапії високими дозами, а також непереносимістю і виникненням ускладнень при їхньому поєднанні з іншими гіполіпідемічними препаратами [11]. З метою підвищення ефективності застосування статинів ведуться пошуки комбінацій ліпідкоригувальних середників як в Україні, так і за кордоном [5, 8]. Зокрема, вивчають можливості препаратів, здатних гальмувати всмоктування ХС, що надходить з їжею і виділяється із жовчу

Мета дослідження: порівняти вплив монотерапії аторвастатином та комбінованої терапії урсодезоксихолевою кислотою (УДХК) і аторвастатином на показники ліпідного спектра крові у хворих з ожирінням та жировою дистрофією печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 68 хворих з різним ступенем ожиріння (з яких у 34 ІМТ становив $32,38 \pm 0,19$, у 27 – $35,78 \pm 1,64$ та у 7 – $44,07 \pm 0,93$), що звертались за медичною допомогою в університетську клініку. Діагноз жирового гепатозу у них встановлювали на основі детального оцінювання скарг, зокрема проявів астеничного синдрому (загальної слабкості, підвищеної стомлюваності, зниження працездатності), дискомфорту у правому верхньому квадранті живота, важкості та помірного ниючого болю у правому підребір'ї, збільшення розмірів печінки, ультразвукового дослідження та виявлення при цьому її гіперехогенності, нечіткості контурів. У 64,7% обстежених також діагностували незначне підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАТ) до $0,99 \pm 0,02$ ммоль/л. Серед обстежених переважали жінки (63,2%). У 70,5% хворих мала місце артеріаль-

Динаміка змін показників ліпідного спектра крові у хворих з ожирінням та жировим гепатозом під впливом різних схем лікування

Показники ліпідограми, ммоль/л	Курсове застосування аторвастатину, 20 мг	Поєднана терапія аторвастатином + УДХК
Загальний ХС	6,34±0,17	6,67±0,17
	5,32±0,14°	4,60±0,11°
Тригліцериди	2,44±0,10	2,56±0,13
	1,59±0,08°	1,33±0,07°
ЛПНЩ	3,98±0,09	4,19±0,08
	3,76±0,09	3,13±0,11°
ЛПВЩ	0,88±0,04	0,82±0,03
	1,10±0,03°	1,26±0,03°

Примітка: у чисельнику – показники до лікування, у знаменнику – після лікування; ° – P<0,05.

на гіпертензія, при цьому САТ в середньому був 159,8±2,8, а ДАТ – 99,9±1,9 мм рт.ст. Цукровий діабет II типу або зниження толерантності до вуглеводів виявлено у 48,5% обстежених. У 61,8% хворих, що перебували під спостереженням, встановлено наявність родичів першої чи другої лінії з підвищеним артеріальним тиском, ожирінням, цукровим діабетом II типу.

В усіх хворих, що перебували під спостереженням, визначали основні показники ліпідограми на початку та через три місяці спостереження. Рівень загального ХС досліджували за допомогою набору реактивів для визначення вмісту загального холестерину ферментативним методом Триндєра. Концентрацію тригліцеридів в сироватці визначали за допомогою наборів Lachema, а ЛПНЩ та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) – прямими методами за допомогою діагностичних наборів фірми «Cormay LDL Direct».

Включені у дослідження хворі були розділені на дві групи залежно від способу лікування. Першу склали 32 пацієнти з ожирінням, жировим гепатозом та порушенням ліпідного обміну, що на фоні базисної терапії (дієтичне харчування, антигіпертензивні середники) вживали протягом трьох місяців аторвастатин (Аторіс, КРКА, Словенія) по 20 мг. До другої групи увійшли 36 хворих з аналогічними патологічними змінами, яким на фоні базисної терапії і такої самої дози аторвастатину додатково призначали УДХК (Холудексан, Реєстраційне посвідчення №UA 10333/01/01 від 10.12.09 №937) по 300 мг на добу вранці протягом аналогічного періоду.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували програму Statistica 7.0. Порівняння вибірок було проведено методом непараметричної статистики, для порівняння незалежних змінних використовували критерії Манна-Уїтні і Стьюдента з оцінюванням їхньої значущості P. За рівень достовірності статистичних показників брали значення P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під впливом тривалої терапії аторвастатином в дозі 20 мг рівень загального ХС в крові хворих з ожирінням та жировим гепатозом знизився у 1,2 разу (таблиця), а включення до комплексної терапії УДХК сприяло зменшенню його концентрації у 1,45 разу (P_{1,2}<0,05), досягаючи нормативних показників. Вміст тригліцеридів в сироватці крові зазнав аналогічних змін, знизившись у 1,5 разу у групі аторвастатину та у 1,9 разу у хворих, що вживали його у поєднанні з УДХК. Позитивний вплив аторвастатину в дозі 10 мг на рівень тригліцеридів, загального ХС отримали О.І. Мітченко, В.Ю. Романов [4] у хворих з метаболічним синдромом та

інсулінорезистентністю при його вживанні протягом 12 тиж. Більш виражений терапевтичний ефект комбінованої терапії з включенням УДХК, вірогідно, слід пояснити її здатністю формувати змішані міцели навколо ліпополісахаридів [1].

Концентрація ЛПНЩ під впливом курсової терапії аторвастатином мала лише тенденцію до зниження, а в групі хворих, яким до нього долучали УДХК, зменшилась у 1,3 разу. Про доцільність поєднання статинів з УДХК свідчить іспанське проспективне рандомізоване клінічне дослідження з лікування пацієнтів з первинною сімейною гіперхолестеринемією, у яких не було відповіді на терапію симвастатином [9]. Наведено, що спільне вживання 20 мг симвастатину та 300 мг УДХК протягом 4 міс виявило більш ефективним для зниження рівня ХС ЛПНЩ у сироватці крові у порівнянні з монотерапією симвастатином в дозі 40 мг. Нами встановлено, що під впливом комбінованої терапії аторвастатином і УДХК протягом трьох місяців рівень ХС ЛПВЩ зріс у 1,5 разу, а його приріст у порівнянні з групою, що вживала лише аторвастатин, був на 0,22 ммоль/л вищий. Як відомо, чим нижчий рівень ЛПВЩ, тим вищий ризик розвитку ішемічної хвороби серця. ЛПВЩ володіють декількома механізмами захисту від атеросклерозу [3] за рахунок участі в зворотному транспорті ХС, коли їхні частинки захоплюють ХС з мембран клітин, в тому числі і артеріальних, та транспортують його в печінку, де він перетворюється в жовчні кислоти і виводиться з організму. Крім того, ЛПВЩ попереджують розвиток атеросклерозу завдяки своїм антиоксидантним, протизапальним, антиагрегантним, профібринолітичним властивостям.

Окрім покращання показників ліпідограми, під впливом комплексної терапії з включенням аторвастатину і УДХК у хворих на ожиріння та жировий гепатоз відзначено зниження активності АлАТ з 0,99±0,02 до 0,54±0,02 ммоль/л (P<0,05). Зменшення підвищеної ехогенності печінки після завершення терапії аторвастатином та УДХК відзначено у 80,9% хворих на ожиріння.

ВИСНОВКИ

Таким чином, застосування урсодезоксихолевої кислоти у поєднанні з аторвастатином приводить до статистично значущого додаткового зниження рівня загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, а також підвищує концентрацію ліпопротеїдів високої щільності та покращує функціональний стан і зменшує ехогенність печінки. Завдяки плейотропним властивостям урсодезоксихолевої кислоти здатна посилювати ефекти статинів та попереджувати прогресування жирової хвороби печінки.

Влияние комбинированного применения урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина у больных с ожирением и жировым гепатозом на показатели липидного спектра крови
В.Г. Мищук, Г.В. Григорук, М.И. Бацур

В статье представлена сравнительная эффективность влияния монотерапии аторвастатином в дозе 20 мг в течение трех месяцев у 32 больных и его комбинации в аналогичной дозе с урсодезоксихолевой кислотой в дозе 300 мг в сутки у 36 пациентов с ожирением и жировым гепатозом на показатели липидного спектра крови. Установлено, что включение урсодезоксихолевой кислоты усиливает липидснижающий эффект аторвастатина (повышает уровень липопротеидов высокой плотности и снижает содержание в крови общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов), улучшает структуру печени и уменьшает активность цитолитического синдрома.

Ключевые слова: ожирение, жировой гепатоз, липидный спектр крови, аторвастатин, урсодезоксихолевая кислота.

Effect of combined use of ursodeoxycholic acid and atorvastatin in patients with obesity and fatty liver on lipid spectrum of blood
V.G. Mishchuk, G.V. Grygoruk, M.I. Batsur

The paper presents the impact of comparative effectiveness of monotherapy with atorvastatin 20 mg for three months in 32 patients and in combination with analogical dose ursodeoxycholic acid 300 mg per day in 36 patients with obesity and fatty hepatosis on lipid spectrum of the blood. It has been established that the inclusion of ursodeoxycholic acid enhances lipid-lowering effect of atorvastatin (increases high density lipoprotein levels and decreases blood levels of total cholesterol, cholesterol of low density lipoprotein, triglycerides), improves the structure of the liver and decreases the activity of cytolytic syndrome.

Key words: obesity, fatty hepatosis, blood lipid profile, atorvastatin, ursodeoxycholic acid.

Сведения об авторах

Мищук Василий Григорьевич – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, ул. Короля Данила, 15, Клиника ИФНМУ. E-mail: vasil_mighchuk@mail.ru

Григорук Галина Васильевна – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, ул. Короля Данила, 15; тел.: (097) 825-99-98. E-mail: galina-grygoruk@mail.ru

Бацур Мария Ивановна – Ивано-Франковский национальный медицинский университет, г. Ивано-Франковск, ул. Короля Данила, 15; тел.: (095) 844-85-36

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Гендлин Г.Е. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний/ Г.Е. Гендлин, А.В. Стародубова, М.Э. Туршева// Атмосфера. Новости кардиологии. – 2012. – № 3. – С. 35–41.
- Ковалева О. Ожирение и сердечно-сосудистый риск / О. Ковалева А. Демиденко, А. Ледовской //Ліки України. – 2005, листопад. – С. 27–29.
- Метельская В.А. Современные основы диагностики и коррекции атерогенных дислипидемий / В.А. Метельская, Н.В. Ерова// Лечащий врач. – 2000, август. – № 7–8. – С. 40–44.
- Митченко Е.И. Гиполипидемический эффект аторвастатина и состояние инсулинорезистентности у больных с метаболическим синдромом/ Е.А. Митченко, В.Ю. Романов// Здоров'я України. – 2005. – № 22 (131) грудень. – С. 28–31.
- Скибчик В. Поєднане застосування препарату поліненасичених жирних кислот омега-3 та симвастатину – засіб ефективної корекції дисліпідемії у хворих на гострий інфаркт міокарда з помірно порушеною функцією печінки /В. Скибчик, Т. Соломенчук //Ліки України. – 2004, листопад. – С. 104–106.
- Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study/ L.A. Adams, J.F. Lymf, J. Sauver et al. // Gastroenterology. – 2005. – 129. – P. 113–121.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease /P. Angulo // N. Engl. J. Med. – 2002. – 346. – P. 1221–1231.
- Ballantyne C.M. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia a prospective, randomized, double-blind trial / C.M. Ballantyne, J. Hour, A. Notarbartolo et al. // Circulation. – 2003. – 107 (19). – P. 2049–2415.
- Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial (in Spanish) // R. Cabezas Gelabert //Rev.Clin. Esp. – 2004. – V. 204. – № 12. – P. 632–635.
- Diel A.M. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis: nonalcoholic fatty liver disease abnormalities in macrophage function and cytokines /A.M. Diel //Am.J.Physiol. – 2002. – 282 (1). – P. 1–5.
- Farmer J.A. Antihyperlipidaemic agents: drug interactions of clinical significance /J.A. Farmer, A.M. Gotto //Drug Saf. – 2004. – 11. – P. 301–309.
- Food and agriculture organization of the united nations. ROME. – 2013 (Доповідь ООН), 2013.
- Massie B.M. Obesity and heart failure – risk factor or mechanism? /B.M. Massie //New. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 347, № 5. – P. 358–359.
- Pearson T.A. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals / T.A. Pearson, I. Laurora, H. Chu et al. //Arch. Intern Med. – 2000. – 160. – P. 459–467.
- Tierney E.F. Reductions in excess mortality rates among people with diabetes by selected cause of death/ E.F. Tierney, B.I. Cadwell, T.J. Thompson et al.//J.Diabetes Complications. – 2009. – Jan 29.