

ВПЛИВ АТОРВАСТАТИНУ НА ПЕРЕБІГ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ У ПАЦІЄНТІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Великий вплив на розвиток та прогресування хронічного панкреатиту (ХП) має високий рівень тригліцеридів, що водночас може бути проявом метаболічного синдрому (МС). Метою нашого дослідження стало виявлення атеросклеротичних змін черевного стовбуру та верхньої мезентеріальної артерії у пацієнтів із ХП в залежності від наявності МС та можливості корекції цих змін за допомогою аторвастатину. Ми обстежили 35 пацієнтів з ХП та МС, 28 пацієнтів з ХП та без МС і 15 здорових. Пацієнтам з МС та ХП, а також пацієнтам з ХП призначався аторвастатин в добовій дозі 20 мг, повторне обстеження проводилось через 3 місяці. До моменту призначення аторвастатину група пацієнтів з ХП та МС мала достовірно вищий рівень індекс резистентності (ІР) черевного стовбуру та верхньої мезентеріальної артерії, ніж група пацієнтів із ХП та без МС. У той же час, рівень ІР черевного стовбуру та верхньої мезентеріальної артерії у пацієнтів з ХП був достовірно вищим, ніж ІР контрольної групи. ІР мав сильний кореляційний зв'язок із рівнем ТГ в групі пацієнтів з МС. Після терапії аторвастатином у групі пацієнтів з ХП та МС ІР черевного стовбуру став достовірно нижчим у порівнянні з початковим рівнем. У той же час, достовірних змін ІР у пацієнтів з ХП та без МС виявлено не було. Таким чином, нами були зроблені висновки щодо значної ролі атеросклеротичного ураження черевного стовбуру у перебігу ХП та вплив гіпертригліцеридемії на порушення мікроциркуляції у підшлунковій залозі, необхідності корекції рівня ТГ у пацієнтів з ХП та МС за допомогою статинів, що допомагає покращити стан цих пацієнтів. У той же час, призначення статинів пацієнтам з ХП без МС або без гіпертригліцеридемії на наш погляд не є доцільним.

Ключові слова: хронічний панкреатит, метаболічний синдром, тригліцериди, аторвастатин.

У всьому світі за останні 30 років спостерігається збільшення захворюваності на гострий та хронічний панкреатит (ХП) більш, ніж в 2 рази. В Україні розповсюдженість захворювань підшлункової залози серед дорослих за останні 10 років збільшилась в 3 рази. У той же час відомо, що ймовірність розвитку ХП значно зростає із віком. Великий вплив на розвиток та прогресування ХП має високий рівень тригліцеридів, що, як правило, тісно пов'язаний із наявністю у пацієнта метаболічного синдрому (МС). У той же час, розвиток та важкий перебіг хронічного панкреатиту досить часто пов'язують з порушенням кровопостачання підшлункової залози. На жаль, питання ішемічного ґенезу хронічного панкреатиту у пацієнтів з метаболічним синдромом залишається недостатньо вивченим.[1,2,3]. Однією з найбільш розповсюджених груп препаратів, які використовуються при дисліпідеміях, зокрема і при МС, є препарати групи статинів. Останнім часом в літературі з'явилися повідомлення про призначення статинів з метою профілактики загострень хронічного панкреатиту [5].

Метою нашого дослідження стало виявлення ступеню атеросклеротичних змін черевного стовбуру та верхньої мезентеріальної артерії у пацієнтів із ХП в залежності від наявності МС , значення виявлених змін для перебігу ХП та можливості корекції виявлених змін за допомогою використання препарату з вираженою гіполіпідемічною дією - аторвастатину.

Нами було обстежено 35 пацієнтів (22 жінки, 13 чоловіків) з ХП та МС, 28 (18 жінок, 11 чоловіків) пацієнтів з ХП та без МС і 15 (10 жінок, 5 чоловіків) здорових, які склали контрольну групу. Усі пацієнти з ХП мали середньоважкий перебіг захворювання із збереженою зовнішньо та внутрішньо секреторною функцією підшлункової залози і не мали проявів абдомінального ішемічного синдрому. Для визначення наявності атеросклеротичного ураження черевного стовбуру та верхньої мезентеріальної артерії використовували ультразвукову доплерографію в режимі кольорового доплерівського дослідження, що допомагало виявити досліджувані артерії та імпульсно – хвильову доплерографію, за допомогою якої проводили визначення швидкості потоків крові, на основі чого розраховувався індекс резистентності (ІР). $IP=(S-D)/S$ (Pourcelot, 1974) , де S – максимальне значення лінійної швидкості кровотоку в систолу, D- кінцево – діастолічне або мінімальне значення лінійного кровотоку в діастолу.

Усім пацієнтам проводилось біохімічне дослідження крові, яке включало в себе визначення ліпідного профілю, зокрема рівня тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ). Після обстеження пацієнтам з МС та ХП, а також пацієнтам з ХП призначався аторвастатин в добовій дозі 20 мг, повторно обстеження проводились через 3 місяці.

Нами було встановлено, що до моменту призначення аторвастатину група пацієнтів з ХП та МС мала достовірно($p<0,05$) вищий рівень ІР черевного стовбуру ($0,71\pm 0,05$), ніж група пацієнтів із ХП та без МС ($0,62\pm 0,07$). У той же час, рівень ІР черевного стовбуру у пацієнтів з ХП був достовірно ($p<0,05$) вищим, ніж ІР контрольної групи ($0,54\pm 0,02$).

Аналогічна картина відмічалась щодо показників ІР верхньої мезентеріальної артерії: у групі пацієнтів з ХП та МС він мав достовірно($p<0,05$) вищий рівень ($0,77\pm 0,11$), ніж у групі пацієнтів із ХП та без МС ($0,59\pm 0,09$). У той же час, рівень ІР верхньої мезентеріальної артерії у пацієнтів з ХП був

достовірно ($p < 0,05$) вищим, ніж ІР контрольної групи ($0,52 \pm 0,05$).

При аналізі показників ліпідного профілю було виявлено, що рівень тригліцеридів значно варіював у пацієнтів в усіх групах, але був достовірно вищим у групі пацієнтів з МС та ХП, ніж у пацієнтів з ХП та у контрольній групі ($5,67 \pm 1,21$ ммоль/л; $3,61 \pm 1,42$ ммоль/л; та $2,19 \pm 1,64$ ммоль/л відповідно) і в групах пацієнтів з МС та ХП і пацієнтів з ХП був достовірно вищим від вікової норми, що було визначено, як показання до призначення цим групам пацієнтів терапії статинами. При проведенні кореляційного аналізу було виявлено, що ІР мав сильний ($r = 0,72$; $p < 0,05$) кореляційний зв'язок із рівнем ТГ в групі пацієнтів з МС, у той же час аналогічний зв'язок у пацієнтів з ХП без МС був недостовірним ($r = 0,62$; $p > 0,05$). При кореляційному аналізі статистично значимого зв'язку між рівнем ЛПНЩ та ІР не було знайдено в жодній з досліджуваних груп.

Після проведення терапії аторвастатином було виявлено, що у групі пацієнтів з ХП та МС ІР черевного стовбуру став достовірно нижчим ($0,59 \pm 0,07$; $p < 0,05$) у порівнянні з початковим рівнем ($0,71 \pm 0,05$). У той же час, достовірних змін ІР у пацієнтів з ХП та без МС виявлено не було ($0,57 \pm 0,09$ та $0,62 \pm 0,07$).

Щодо показників ІР верхньої мезентеріальної артерії: у групі пацієнтів з ХП та МС відмічалась недостовірна тенденція до зниження ($0,77 \pm 0,11$ до початку лікування та $0,65 \pm 0,15$ після його завершення). У групі пацієнтів із ХП та без МС зміни також не були достовірними ($0,59 \pm 0,09$ та $0,55 \pm 0,11$).

Терапія аторвастатином призвела до достовірного ($p < 0,05$) зниження рівня тригліцеридів як у групі пацієнтів з ХП та МС ($3,28 \pm 0,91$ ммоль/л); і недостовірного в групі пацієнтів з ХП $3,49 \pm 1,32$ ммоль/л). У той же час, терапія аторвастатином призводила до достовірного зниження ЛПНЩ як у групі пацієнтів з МС та ХП так і з ХП ($4,72 \pm 0,74$ ммоль/л та $3,11 \pm 0,82$ ммоль/л ; $4,11 \pm 0,92$ ммоль/л та $3,09 \pm 0,88$ ммоль/л відповідно). Окремо хотілося підкреслити, що за час проведення дослідження у жодного з обстежених пацієнтів не відмічалось загострення панкреатиту як клінічно, так і біохімічно. Достовірних відмінностей між рівнями амілази, аланін амінотрансферази, аспартатамінотрансферази, креатинфосфокінази у досліджуваних пацієнтів на початку дослідження і у його кінці виявлено не було, що може свідчити про безпеку призначення аторвастатину даним групам пацієнтів. У той же час, в літературі присутні повідомлення про небезпеку терапії статинами і можливість виникнення гострого панкреатиту або загострення хронічного панкреатиту на фоні такого лікування [6].

Водночас не слід забувати, що ІР є досить чутливим, але і досить неспецифічним методом оцінювання кровотоку і зазвичай свідчить про його порушення у периферійній частині, зокрема сильно залежить від стану мікроциркуляторного русла у відповідному органі (тонуса, стану стінки артеріол та капілярів). Тому виявлені нами зміни ІР черевного стовбуру та верхньої мезентеріальної артерії можна пов'язати не тільки з атеросклеротичним ураженням цих судин, але і з мікроциркуляторними змінами на рівні підшлункової залози, обумовленими гіпертригліцеридемією, що підтверджується даними літератури [4].

Таким чином, нами були зроблені висновки щодо значного впливу атеросклеротичного ураження черевного стовбуру та верхньої мезентеріальної артерії на перебіг ХП, необхідності корекції рівня ТГ у пацієнтів з ХП та МС за допомогою статинів, що за рахунок покращення кровопостачання та мікроциркуляції в підшлунковій залозі за рахунок зниження ТГ повинно сприяти збереженню її зовнішньо секреторної та внутрішньо секреторної функцій. У той же час, призначення статинів пацієнтам з ХП без МС або без гіпертригліцеридемії на наш погляд не є доцільним і повинно проводитись за суварим медичним показаннями і під постійним клінічно – лабораторно – інструментальним контролем стану пацієнта. Подальшими перспективами досліджень у цьому напрямку є визначення впливу тривалої терапії статинами на збереження екзокринної та ендокринної функцій підшлункової залози.

Література

1. Кучерявый Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита / Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев // Болезни органов пищеварения. – 2004. – №2. – С.18-24.
2. Маев И.В. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита / И.В.Маев, Ю.А. Кучерявый // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – №2. – С.18-26.
3. Минущин О.Н. Болезни поджелудочной железы. Этиологические аспекты терапии хронических панкреатитов / О.Н. Минущин, Л.В. Масловский // Consilium medicum. – 2005. – №6. – С.27–32.
4. Okura Y. Diagnostic evaluation of acute pancreatitis in two patients with hypertriglyceridemia / Y. Okura, K.Hayashi // World J. Gastroenterol. – 2004. - №10 (24). – P.3691-3695.
5. Preiss D. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: A meta-analysis. / D. Preiss, M.J. Tikkanen, P. Welsh [et al.] // JAMA. – 2012. – №308. – P.804-811.
6. Singh S. Statins and pancreatitis: a systematic review of observational studies and spontaneous case reports / S. Singh, Y.K. Loke // Drug Saf. – 2006. – №29 (12). – P.1123-1132.

Реферат

ВЛИЯНИЕ АТОРВАСТАТИНА НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ПАЦИЕНТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.

Иваницкий И.В.

Ключевые слова: хронический панкреатит, метаболический синдром, триглицериды, аторвастатин.

Большое влияние на развитие и прогрессирование хронического панкреатита (ХП) имеет высокий уровень триглицеридов, который одновременно может бить проявлением метаболического синдрома (МС). Целью нашего исследования стало выявление степени

атеросклеротических изменений чревного ствола у пациентов с ХП в зависимости от наличия МС и возможности коррекции этих изменений с помощью аторвастатина. Нами было обследовано 35 пациентов с ХП и МС, 28 пациентов с ХП и без МС и 15 здоровых. Пациентам с МС и ХП, а также пациентам с ХП назначался аторвастатин в суточной дозе 20 мг, повторное обследование проводилось через 3 месяца. Пациенты с ХП и МС имели достоверно больший уровень индекса резистентности (ИР) чревного ствола и верхней брыжеечной артерии, чем группа пациентов с ХП и без МС. В то же время, уровень ИР чревного ствола и верхней брыжеечной артерии у пациентов с ХП был достоверно выше, чем ИР контрольной группы. При проведении корреляционного анализа было выявлено, что ИР имел сильную корреляционную связь с уровнем ТГ в группе пациентов с МС. После приёма аторвастатина у пациентов с ХП и МС ИР чревного ствола стал достоверно ниже в сравнении с начальным уровнем. В то же время, достоверных изменений ИР у пациентов с ХП и без МС выявлено не было. Таким образом, нами были сделаны выводы о значительной роли атеросклеротического поражения чревного ствола и верхней мезентериальной артерии, а также о нарушении микроциркуляции в поджелудочной железе, связанной с гипертриглицеридемией в течении ХП, и соответственно, необходимости коррекции уровня ТГ у пациентов с ХП и МС с помощью статинов. В то же время, назначение статинов пациентам с ХП без МС или без гипертриглицеридемии на наш взгляд не является целесообразным.

Summary

EFFECT OF ATORVASTATIN ON THE CLINICAL COURSE OF ACUTE PANCREATITIS DEPENDING ON THE PRESENCE OF METABOLIC SYNDROME

Ivanytskiy I.V.

Keywords: chronic pancreatitis, metabolic syndrome, triglycerides, atorvastatin.

Much impact on the occurrence and progressing of chronic pancreatitis (CP) is produced by the high level of triglycerides which is usually corrected by statins. At the same time the development and severe course of CP is often associated with failure of pancreatic of blood supply. The present study was aimed to detect the intensity of atherosclerotic changes of celiac trunk and upper mesenteric artery in patients with CP depending on the presence of metabolic syndrome (MS) and to find out the possibilities to correct the detected changes with atorvastatin. The study involved 35 patients with CP and MS, 28 patients who had CP and had no MS. 15 healthy persons made up the control group. The patients with MS and CP and the patients with CP were prescribed to take atorvastatin in a daily dose of 20 mg. Re-examination was carried out in 3 months. The group of patients with CP and MS had significantly higher levels of resistance index of trunk and mesenteric arteries than the group of patients with CP and without MS. At the same time, the level of resistance index of celiac trunk and mesenteric arteries in patients with CP was significantly higher than that of the control group. The correlation analysis demonstrated the strong correlation between the resistance index and TG level in the patients with MS. The patients with CP and MS who received the therapy with atorvastatin were observed to have lower index of resistance of mesenteric artery and celiac trunk compared with the initial level. Thus, we may draw conclusions about the impact of atherosclerotic damages of celiac trunk and superior mesenteric artery on the course of CP, the need for correction of TG level in patients with CP and MS by statins. At the same time, the therapy with statins for the patients who have CP but have neither MS nor hypertriglyceridemia seems to be inappropriate.