

УДК 616.12-005.4-008.331.1-085

Можливості підсилення профілю безпеки застосування статинів у пацієнтів з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби

М.Я. Доценко, С.М. Малахова, С.С. Босєв, І.О. Шехунова, Л.В. Герасименко, Н.П. Ратушняк

Запорізька медична академія післядипломної освіти, кафедра кардіології

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, аторвастатин, омега-3 поліненасичені жирні кислоти, убіхінон.

На сьогоднішній день необхідність призначення статинів, як засобів вторинної профілактики серцево-судинних захворювань, не викликає сумнівів. Статини сприяють зниженню серцево-судинної і загальної смертності, покращують прогноз перебігу захворювання не тільки у пацієнтів на ішемічну хворобу серця (ІХС) а й з іншими проявами АС [1].

Безперечним є довготривале застосування статинів із подальшим поступовим титруванням дози [2]. Але навіть така стратегія не завжди дозволяє досягти цільових рівней показників ліпідного спектру крові. Окрім того, застосування великих доз статинів частіше призводить до припинення прийому цієї групи препаратів, підвищує можливість виникнення небажаних побічних ефектів та потребує ретельного моніторингу профілю безпеки [3].

Отже, призначення статинів пацієнтам високого ризику кардіоваскулярних подій впродовж невизначено тривалого часу з подальшим титруванням дози є невід'ємною часткою комплексу медикаментозної терапії [4]. Але питання безпеки такої тактики залишається дискусійним, можливість комбінації статину з іншим препаратом продовжує викликати інтерес багатьох дослідників, особливо з погляду можливості підсилення гіполіпідемічних чи плейотропних ефектів статинів і водночас безпеки такої лікувальної стратегії стосовно впливу на функціональний стан печінки та нирок [5-7].

Майже у всіх багатомасштабних клінічних дослідженнях зареєстровано певну кількість пацієнтів, у яких прийом статинів викликав підвищення рівня печінкових трансаміназ (АлАТ, АсАТ). Частота виникнення небажаних ефектів, зокрема підвищення рівня АлАТ і АсАТ більше, ніж у 3 рази за верхній поріг норми, дещо зростає при використанні високодозової терапії статинами. але частка таких пацієнтів невелика і становить не більше 2 %. Підвищення рівня печінкових трансаміназ зафіксовано у перші місяці прийому статину, майже завжди безсимптомне та має оборотній характер. Досі залишається дискусійним питання чи відповідають такі зміни гепатотоксичності препарату чи це є реакцією печінки на зниження рівня ліпідів, бо в жодному клінічному дослідженні не доведено органічних уражень печінки. Тому при підвищенні рівня печінкових трансаміназ вище, ніж у 3 рази за верхній поріг норми необхідно на деякий час відмінити статини, при підвищенні не більше, ніж у 2 рази - знизити дозу препарату.

На жаль, нам не вдалося знайти даних щодо пацієнтів з підвищенням рівня АлАТ і АсАТ у 1,2 - 1,5 разів, бо виникнення змін функціонального стану печінки, як правило, призводило до виключення таких хворих з дослідження. Саме тому дослідження було присвячене вивченню впливу гіполіпідемічної терапії аторвастатином з додаванням омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) або убіхінону у пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та гіпертонічної хвороби (ГХ) з підвищенням рівня печінкових трансаміназ не більше, ніж у 1,4 рази за верхній поріг норми на тлі гіполіпідемічної терапії аторвастатином в добовій дозі 20 мг.

Мета роботи

- вивчити можливості гіполіпідемічної терапії на основі аторвастатину у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби при появі змін функціонального стану печінки за допомогою омега-3 ПНЖК або убіхінону.

Матеріал і методи

Був проведений скринінг 182 пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ГХ, післяінфарктним кардіосклерозом в анамнезі, стабільною стенокардією напруги II-III функціонального класу, змінами ліпідного спектру крові, що відповідають IIВ типу за D. Fredrickson. Серед пацієнтів, включених до дослідження, було 98 чоловіків (65,3 %) та 52 жінки (34,7 %) у віці від 41 до 70 років, середній вік ($56,2 \pm 1,2$) років. Діагноз установлювався на підставі Національних стандартів з урахуванням скарг хворого, анамнезу захворювання, даних об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Всім хворим була призначена наступна медикаментозна терапія, обумовлена Національними стандартами: дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота), β -адреноблокатори, інгібітори АПФ, при потребі - діуретики та антагоністи кальцію. Як засіб гіполіпідемічної дії, всім пацієнтам був призначений аторвастатин в добовій дозі 20 мг.

Через 6 тижнів призначеного лікування було проведено контрольне обстеження пацієнтів з визначенням показників ліпідного спектру крові та безпеки застосованої гіполіпідемічної терапії з визначенням функціонального стану печінки і нирок.

Зі 182 пацієнтів, що знаходились під спостереженням та отримували гіполіпідемічну терапію аторвастатином в добовій дозі 20 мг, через 6 тижнів лікування у 107 пацієнтів встановлено порушення функціонального стану печінки, за показниками аспартатамінотрансферази (АсАТ) та аланінамінотрансферази (АлАТ), не більше ніж у 1,4 рази за верхній поріг норми, що вимагало зниження добової дози аторвастатину до 10 мг на добу. У 75 хворих не встановлено змін функціонального стану печінки чи нирок, що дозволило продовжити гіполіпідемічну терапію аторвастатином в дозі 20 мг на добу. 32 особи відмовилися від подальшої участі у дослідженні.

Таким чином, у подальше дослідження було включено 150 пацієнтів, з них 99 пацієнтів - з підвищенням печінкових трансаміназ (АсАТ, АлАТ) не більше ніж у 1,4 рази за верхній поріг норми.

Хворі, включені до дослідження, були розподілені на три групи наступним чином. До 1 (контрольної) групи увійшли хворі без порушень функціонального стану печінки. Пацієнтам 1 групи продовжена гіполіпідемічна терапія аторвастатином в добовій дозі 20 мг за контролем показників ліпідного спектру крові та безпеки застосованої терапії з контролем функціонального стану печінки і нирок через 3 та 6 місяців лікування.

До 2 групи включено пацієнтів з підвищенням рівня АлАТ та АсАТ не більше ніж у 1,4 рази за верхній поріг норми. Згідно протоколу атр іі цим пацієнтам була знижена доза аторвастатину до 10 мг на добу та додатково призначені омега-3 ПНЖК в добовій дозі 2 г за контролем показників ліпідного спектру крові та безпеки застосованої терапії з контролем функціонального стану печінки і нирок через 3 та 6 місяців лікування.

До 3 групи також включено пацієнтів з підвищенням рівня АлАТ та АсАТ не більше ніж у 1,4 рази за верхній поріг норми. Хворим, що увійшли до 3 групи, знижена доза аторвастатину до 10 мг на добу та додатково призначений убіхінон в добовій дозі 60 мг.

Методи дослідження: загальноклінічне обстеження, інструментальні (електрокардіографія, велоергометрія, ехокардіоскопія), лабораторні (дослідження рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів), статистичні. Безпека застосованої терапії контролювалась на підставі функціонального стану печінки і нирок за показниками аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), креатиніну сироватки крові та розрахункового кліренсу креатиніну за формулою Cockcroft - Gault:

$$(140 - \text{вік (років)}) \times \text{маса тіла (кг)} \times 0,85 \text{ (для жінок)} / 0,81 \times \text{креатинін сироватки крові (мкмоль/л)}.$$

Спостереження тривало впродовж 6 місяців.

Результати і обговорення

Протягом періоду спостереження не зареєстровано випадків дестабілізації перебігу захворювання та повторних госпіталізацій хворих, включених у дослідження. Об'єктивне обстеження хворих не виявило негативних змін внутрішніх органів через 3 та 6 місяців терапії.

У всіх пацієнтів, включених до дослідження, на етапі скринінгу встановлено підвищення атерогенних фракцій ліпідів. Проведене дослідження не довело переваг більш ефективного впливу на атерогенні фракції показників ліпідного спектру крові додаванням до терапії аторвастатином омега-3 ПНЖК чи убіхінону перед гіполіпідемічною терапією аторвастатином у пацієнтів з поєднаним перебігом ІХС та ГХ, що увійшли до дослідження.

До 1 групи увійшли пацієнти без змін функціонального стану печінки і нирок. Призначена гіполіпідемі-

мічна терапія аторвастатином в добовій дозі 20 мг впродовж періоду спостереження не призвела до змін показників як функціонального стану печінки, так і нирок. Таким чином, гіполіпідемічна терапія аторвастатином 20 мг на добу є достатньо безпечною стосовно впливу на функцію печінки і нирок (табл. 1).

Табл. 1

Динаміка показників функціонального стану печінки і нирок у обстежених пацієнтів до лікування та через 3 і 6 місяців терапії ($M \pm m$)

Показник, одиниця вимірювання 1 група (n=51)		Група		
		2 група (n=49)	3 група (n=50)	
АлАТ, ммоль/(гхл)	До лікування	0,51±0,01	0,76±0,07	0,80±0,05
	Через 3 місяці	0,62±0,03	0,71±0,08	0,64±0,03*
	Через 6 місяців	0,60±0,02	0,59±0,04*	0,57±0,02*
АсАТ, ммоль/(гхл)	До лікування	0,35±0,01	0,53±0,04	0,54±0,07
	Через 3 місяці	0,39±0,02	0,49±0,04	0,43±0,05
	Через 6 місяців	0,37±0,03	0,38±0,02*	0,36±0,03*
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	До лікування	80,61±1,63	80,92±1,68	83,84±1,8
	Через 3 місяці	78,53±1,69	79,24±1,72	82,20±1,93
	Через 6 місяців	77,23±1,63	77,67±1,68	80,53±1,79
Кліренс креатиніну, мл/хв	До лікування	119,92±1,56	115,6±1,64	117,40±1,9
	Через 3 місяці	121,32±1,66	116,70±1,75	117,14±2,05
	Через 6 місяців	121,80±1,81	117,31±1,87	118,96±1,86

Примітка: 1. * - $p < 0,05$ в порівнянні з даними до лікування.

До 2 та 3 групи були включені хворі, у яких застосування терапії аторвастатином в дозі 20 мг на добу призвело до підвищення рівня печінкових трансаміназ не більше, ніж у 1,4 рази за верхній поріг норми, що вимагало зниження добової дози аторвастатину до 10 мг. Додавання до гіполіпідемічної терапії аторвастатином омега-3 ПНЖК не сприяло покращенню показників функціонального стану печінки через 3 місяці терапії, але нами зареєстровано зниження АлАТ та АсАТ до нормального рівня через 6 місяців спостереження. Додавання до терапії аторвастатином убихінону дозволило покращити показники функціонального стану печінки вже через 3 місяці, із збереженням в нормальних межах через 6 місяців контролю безпеки застосованої терапії.

Функціональний стан нирок у всіх пацієнтів, включених до дослідження залишався незмінним протягом всього періоду спостереження, незалежно від тактики обраного лікування.

Таким чином, нами було встановлено, що тільки додавання убихінону сприяє нормалізації показників функціонального стану печінки вже через 3 місяці призначеної терапії, що обумовлено його власними гепатопротекторними властивостями, зокрема сприяє нормалізації дезінтоксикаційної функції печінки за рахунок впливу на синтез простагландинів, лейкотриєнів і здатності підвищувати активність ферментів цитохрому P450 та ферментів антиоксидантного захисту. Додавання омега-3 ПНЖК до терапії аторвастатином не дозволило встановити позитивного впливу на показники функціонування печінки, а нормалізація АлАТ та АсАТ через 6 місяців спостереження була розцінена нами як відповідь на зниження добової дози аторвастатину, що й призвело до нормалізації вищезначених показників.

Висновки

1. Додавання до гіполіпідемічної терапії аторвастатином омега-3 ПНЖК або убихінону не має переваг в корекції показників атерогенних фракцій ліпідів щодо монотерапії аторвастатином.

2. У хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця та гіпертонічної хвороби, при наявності підвищених рівней печінкових трансаміназ не більше, ніж у 1,4 рази за верхній поріг норми, додавання убихінону до терапії аторвастатином сприяє нормалізації функціонального стану печінки вже через 3 місяці лікування ($p < 0,05$).

Література.

1. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство ВОЗ по оценке и снижению кардиоваскулярного риска // Рациональная фармакотерапия. - 2008. - № 1. - С. 23-28.

2. Коваль Е. А. Статиноterapia: обоснованное расширение возможностей / Е. А. Коваль, С. В. Романенко // *Новости медицины и фармации*. - 2009. - № 274. - С. 42-46.
3. Grines C. L. The role of statins in reversing atherosclerosis: what the latest regression studies show / C. L. Grines // *J. Intern. Cardiol.* - 2006. - Vol. 19. - P. 3-9.
4. Менеджмент дислипидемий у пациентов высокого кардиометаболического риска. Консенсус ADA i ACC (2008) // *Medicine Review*. - 2008. - № 3. - С. 14-20.
5. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease / J. C. LaRosa, S. M. Grundy, D. D. Waters [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol. 352. - P. 1425-1435.
6. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial / H. Paiva, K. Thelen, R. Van Coster [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2005. - Vol. 78. - P. 60-68.
7. Недогода С. В. Выбор статина для гиполипидемической терапии / С. В. Недогода // *Аіки України*. - 2008. - № 7. - С. 15-18.
8. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy / M. Silva, M. Matthews, C. Jarvis [et al.] // *Clin. Ther.* - 2007. - Vol. 29. - P. 253-260.
9. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении атеросклероза / А. П. Бурачкова, А. П. Каминный, В. В. Кухарчук [и др.] // *Русский медицинский журнал*. - 2007. - № 4. - С. 9-15.
10. Горохова С. Г. Козизим Q10 в адьювантной терапии сердечно-сосудистых заболеваний / С. Г. Горохова // *Русский медицинский журнал*. - 2008. - № 1. - С. 14-17.
11. Лангсьон А. М. Медицинское применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и сопутствующий дефицит коэнзима Q-10 / А. М. Лангсьон, П. Х. Лангсьон // *Русский медицинский журнал*. - 2007. - № 9. - С. 21-23.

Возможности усиления профиля безопасности применения статинов у пациентов с сочетанным течением ишемической болезни сердца и гипертонической болезни

Н.Я. Доценко, С.Н. Малахова, С.С. Боев, И.А. Шехунова, Л.В. Герасименко, Н.П. Ратушняк

Обследовано 182 пациента с сочетанным течением ишемической болезни сердца и гипертонической болезни на протяжении 6 недель приема atorvastatina. У 99 из них зарегистрировано повышение уровня печеночных трансаминаз не более чем в 1,4 раза выше верхней границы нормы.

Установлено, что комбинация atorvastatina с убихиноном способствует нормализации функционального состояния печени уже через 3 месяца назначенной терапии. Комбинация atorvastatina с омега-3 ПНЖК или убихиноном не имеет преимуществ в коррекции показателей липидного спектра крови перед монотерапией atorvastатином.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, atorvastatin, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, убихинон.

Possibilities strengthening type safety application of statins in patients suffering from ischemic heart disease and hypertension

N.J. Dotsenko, S.N. Malakhova, S.S. Boev, I.A. Shekhunova, L.V. Gerasimenko, N.P. Ratushnyak

At an inspection 182 patients suffering from ischemic heart disease and hypertension during 6 weeks. At 99 are set increase level of hepatic transaminaz no more than 1,4 times for the overhead threshold of norm. Combined therapy with atorvastatins and ubihinon promotes normalisation of the functional condition liver in 3 months of treatment. It is set that addition omega-3 polyunsaturated fatty acid or ubihinon to therapy of atorvastatins does not advantages in concerning correction of lipids indexes.

Keywords: ischemic heart disease, hypertension, atorvastatin, omega-3 polyunsaturated fatty acid, ubihinon.