

УДК 618-08+615.22+616.36+616.12-009.72

*В.І. Клименко, І.П. Вакалюк, І.Г. Купновицька, І.П. Кутинська***ВПЛИВ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ СТАТИНАМИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** У 74 хворих на стабільну стенокардію (СС) вивчено зміни функціонального стану печінки залежно від рівня загального холестерину (ЗХС) під час тривалої ліпідознижувальної терапії. Тривала ліпідознижувальна терапія статинами супроводжується неодноточними змінами показників функціонального стану

печінки, що залежить, з одного боку, від наявності вихідної гіперхолестеринемії, а з іншого боку – від обраного статину.

**Ключові слова:** стабільна стенокардія, статини, загальний холестерин, функціональний стан печінки.

**Вступ.** Призначення гіполіпідемічних засобів є одним із найважливіших аспектів лікування хворих на ІХС. Ефективність гіполіпідемічних засобів – статинів, зумовлена як ліпідними, так і неліпідними (плеотропними) ефектами, які пов'язані з нормалізацією функції ендотелію, гальмуванням проліферації гладеньком'язових клітин судин, впливом на апоптоз, протизапальною, антитромботичною і антиоксидантною активністю препаратів, стабілізацією атероматозних бляшок [3].

Терапія статинами в цілому характеризується достатньо високою безпечністю і доброю переносимістю. Проявом побічної дії статинів є підвищення рівня печінкових трансаміназ та розвиток міопатії [6]. Гепатотоксичність – стан, що супроводжується підвищенням рівня печінкових трансаміназ часто безсимптомним, іноді з появою відповідної клінічної симптоматики, реєструвалася з частотою 1-2 %. Встановлено, що статини можуть викликати дозозалежне відхилення активності печінкових ферментів із трикратним підвищенням верхньої межі норми печінкових трансаміназ при використанні високих доз [1, 7]. Перед початком та впродовж терапії рекомендовано моніторувати лабораторні показники, зокрема рівень активності печінкових ферментів і креатинкінази. Підвищення активності печінкових ферментів більше ніж у три рази, а креатинкінази – більше ніж у 10 разів, порівняно з верхньою межею норми, потребує негайного припинення терапії статинами, відповідних медичних заходів та контролю лабораторних показників до їх нормалізації [4, 8].

Статини метаболізуються за участю системи печінкових цитохромів Р-450. У зв'язку з цим, лікарські засоби (аміодарон, верапаміл, лідокаїн, терфенадин, лоратадин, діазепам, барбітурати, рифампіцин та ін.) і навіть деякі харчові продукти (грейпфрутовий сік), які чинять вплив на активність печінкових цитохромів, можуть значною мірою модифікувати властивості статинів, що необхідно брати до уваги, призначаючи багатокомпонентну терапію. Проблема медикаментозного ураження печінки може бути зумовлена генетичними факторами, зокрема, поліморфізмом генів цитохрому Р-450. Більшість генетичних варіантів трапляється в популяції з незначною частотою [2, 9].

Дискусійним залишається вплив тривалої ліпідознижувальної терапії на інші показники функціонального стану печінки у хворих, які вживають статини [5].

**Мета дослідження.** Вивчити функціональний стан печінки у хворих на СС за умов тривалого призначення симвастатину і аторвастатину.

**Матеріал і методи.** Для дослідження обрано 74 хворих на СС. Серед цих осіб виділено 24 пацієнти з нормальним рівнем ЗХС, яким застосовували симвастатин у дозі 40 мг на добу і 50 осіб із підвищеним рівнем ЗХС, з них 23 пацієнти вживали симвастатин у тій же дозі, 22 пацієнти – аторвастатин у дозі 20 мг на добу. Хворим на СС статини призначали в комплексі стандартної терапії.

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю специфічних ферментів – аргінази (АРГ) (визначали за методом Сніпачо в модифікації В.А. Храмова і Г.Г. Листопад), холінестерази (ХЕ) (з використанням наборів “Лахема”), сорбітолдегідрогенази (СДГ) (визначали за зміною екстинції NAD-H при 340 або 366 нм на одиницю часу) та активність орнітилкарбомойлтрансферази (ОКТ) (визначали методом Райхарда в модифікації Мрегі). Обстеження хворих проводили на початку лікування, через один і три місяці терапії. Всі результати піддавались комп'ютерній статистичній обробці з вірогідністю похибки до 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що в пацієнтів із нормальним і підвищеним рівнем у сироватці крові ЗХС, активність ХЕ зростала, починаючи з першого місяця застосування, що забезпечило нормалізацію білковосинтетичної функції печінки. Зокрема, в осіб із нормальним рівнем ЗХС активність ХЕ зросла з  $68,00 \pm 1,50$  мккат/л до  $89,80 \pm 1,31$  мккат/л ( $p < 0,001$ ). У групах пацієнтів із підвищеним рівнем ЗХС, які вживали симвастатин, активність ХЕ зросла з  $63,00 \pm 2,19$  мккат/л до  $87,90 \pm 1,15$  мккат/л (39,5 %;  $p < 0,001$ ), на тлі застосування аторвастатину – з  $67,20 \pm 2,09$  мккат/л до  $92,50 \pm 1,30$  мккат/л (37,6 %;  $p < 0,001$ ) (таблиця).

Інакша закономірність була властива динаміці активності іншого печінкового ферменту – АРГ. Так, у процесі лікування у групі осіб із нормальним рівнем ЗХС через три місяці застосування симвастатину активність АРГ залишалася без

Таблиця

**Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на стабільну стенокардію в процесі лікування із застосуванням статинів (M±m)**

Показник, од.виміру	Симвастатин у пацієнтів із нормальним рівнем ЗХС (n=24)			Симвастатин у пацієнтів із підвищеним рівнем ЗХС (n=23)			Аторвастатин у пацієнтів із підвищеним рівнем ЗХС (n=22)		
	до лікування	один місяць	три місяці	до лікування	один місяць	три місяці	до лікування	один місяць	три місяці
ХЕ, мккат/л	68,00±1,50	89,80±1,31***	89,00±1,42***	63,00±2,19	87,90±1,15***	87,20±1,08***	67,20±2,09	92,50±1,30***	94,00±1,50***
АРГ, мкмоль/0,1 мл	0,49±0,01	0,40±0,01***	0,47±0,01	0,54±0,03	0,46±0,01*	0,40±0,01***	0,53±0,02	0,48±0,01*	0,46±0,01**
СДГ, од./мл	0,636±0,017	0,532±0,006** *	0,520±0,004** *	0,641±0,018	0,518±0,004**	0,512±0,004** *	0,652±0,011	0,490±0,005** *	0,486±0,005** *
ОКТ, мкг азоту/0,5 мл сироватки	0,708±0,021	0,785±0,005**	0,750±0,005	0,750±0,017	0,792±0,004*	0,745±0,005	0,760±0,015	0,730±0,005	0,702±0,004**

Примітка. Вірогідність різниці показників порівняно з величинами до лікування: \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001

суттєвих змін (p>0,1), вірогідно перевищуючи рівень здорових осіб (0,29±0,01 мколь/0,1мл), що свідчить про порушення дезінтоксикаційної функції печінки.

За наявності гіперхолестеринемії підвищені рівні активності АРГ були у всіх групах пацієнтів, незважаючи на застосоване лікування з використанням як симвастатину, так і аторвастатину. Зменшення активності АРГ з 0,54±0,03 мколь/0,1мл до 0,40±0,01 мкмоль/0,1мл (p<0,01) відмічено лише через три місяці терапії симвастатином, і з 0,53±0,02 мкмоль/0,1мл до 0,46±0,01 мкмоль/0,1мл, (p<0,01) – через три місяці лікування аторвастатином, відповідно на 20,0 % і 13,2 %.

Стосовно забезпечення енергетичної функції гепатоцитів констатовано, що активність СДГ через три місяці стандартного лікування з включенням симвастатину у хворих на СС з нормальним рівнем ЗХС зменшилася з 0,636±0,017 од/мл до 0,520±0,004 од/мл, (p<0,001).

Водночас ліпідознижувальна терапія симвастатином і, особливо, аторвастатином, сприяла вірогідному зниженню активності СДГ вже через один місяць лікування. У групі пацієнтів із включенням симвастатину активність СДГ знизилася з 0,641±0,018 од/мл до 0,518±0,004 од/мл (10,2 %; p<0,01), у групі пацієнтів на тлі лікування аторвастатином – з 0,652±0,011 од/мл до 0,490±0,05 од/мл (16,2 %; p<0,001).

Депонуюча функція печінки, про стан якої спостерігали за активністю ОКТ, змінювалася неоднозначно і мала різне спрямування. Застосування в комплексі стандартної терапії СС симвастатину не лише не сприяло нормалізації підвищених значень ОКТ, але й, навпаки, зумовило підвищення активності цього ферменту упродовж першого місяця лікування (p<0,05) і подальше утримання високих рівнів активності упродовж наступних трьох місяців ліпідознижувальної те-

рапії статинами (p>0,05). Така закономірність не залежала від рівня ЗХС у сироватці крові. У хворих на СС із гіперхолестеринемією активність ОКТ, складаючи на початку лікування 0,750±0,017 мкг азоту/ 0,5 мл сироватки, зросла через один місяць лікування до 0,792±0,004 мкг азоту/0,5мл сироватки, (p<0,05) і через три місяці була на рівні 0,745±0,005 мкг азоту/0,5 мл сироватки, (p>0,05). Аналогічна динаміка констатована в разі тривалої ліпідознижувальної терапії симвастатином у групі пацієнтів із нормальним вихідним значенням ЗХС (p>0,05).

Іншого спрямування набула активність ОКТ під впливом аторвастатину. Незважаючи на те, що через один місяць лікування констатовано лише тенденцію до зниження підвищеної активності цього ферменту, проте через три місяці лікування – таке зниження було вірогідним (показник активності ОКТ до лікування склав 0,760±0,015 мкг азоту/ 0,5 мл сироватки, через один місяць лікування аторвастатином – 0,730±0,005 мкг азоту/0,5 мл сироватки, (p<0,05) і через три місяці – 0,702±0,004 мкг азоту/ 0,5 мл сироватки, (p<0,001). Навіть через три місяці лікування активність ОКТ залишалася вищою рівня здорових осіб (p<0,05).

Таким чином констатовано, що у хворих на СС наявні порушення білковосинтетичної, дезінтоксикаційної, депонуючої функцій печінки і енергетичного забезпечення гепатоцитів, а подальша ліпідознижувальна терапія володіє неоднозначним ефектом. З одного боку, лікування статинами покращує білковосинтетичну функцію печінки, а з іншого боку, відмічено несприятливий вплив на функціональний стан мембран гепатоцитів, який залишається стійко зміненим упродовж трьох місяців ліпідознижувальної терапії, маючи, однак, спрямованість до нормалізації. Позитивним є суттєве покращення в процесі лікування статинами енергетичного забезпечення

гепатоцитів. Стосовно дезінтоксикаційної функції печінки, вплив статинів у хворих на СС з нормальним та підвищеним рівнем ЗХС є різним. Так, у групі пацієнтів із нормальним рівнем ЗХС спостерігали погіршення дезінтоксикаційної функції печінки, проте за наявності гіперхолестеринемії вплив статинів дещо покращував дезінтоксикаційну функцію печінки. Депонуюча функція печінки залежала від обраного статину, зокрема, покращення її функції спостерігали на тлі застосування аторвастатину.

#### Висновки

У хворих на стабільну стенокардію наявні порушення білковосинтезуючої, дезінтоксикаційної, депонуючої функцій печінки та енергетичного забезпечення гепатоцитів. Встановлено, що між хворими з різним рівнем загального холестерину спостерігаються незначні відмінності, однак прослідковується тенденція до більш виражених порушень функціонального стану печінки за наявності гіперхолестеринемії.

Тривала ліпідознижувальна терапія статинами супроводжується неоднозначними змінами показників функціонального стану печінки, що залежить, з одного боку, від наявності вихідної гіперхолестеринемії, а з іншого боку – від обраного статину.

Враховуючи необхідність тривалого вживання ліпідознижувальних засобів у хворих на ішемічну хворобу серця, суттєве значення має правильний вибір статину з урахуванням його ліпофільності, дозування, а в окремих групах осіб існує потреба в більш рутинному контролі функціонального стану печінки для підвищення безпечності тривалого застосування статинів.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективою подальшого дослідження є вивчення функціонального стану печінки у хворих на стабільну стенокардію на тлі тривалого застосування статинів протягом шести і більше місяців.

#### Література

1. Борис Б. Диференціальна діагностика етіології незначного підвищення рівня печінкових трансамініз [Електронний ресурс] / Б. Борис. – Режим доступу до статті: <http://www.msvitu.com/archive/2013/june/article-3.php>. // Мед. світу. – 2013. – № 6.
2. Влияние полиморфизма генов цитохрома P450 и аполипротеина Е на терапевтическую эффективность статинов / П.П. Мальшев, З.Ю. Мальмакова, А.Н. Мешков [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 69-75.
3. Давидова И.В. Гиполипидемическая терапия у пациентов с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском / И.В. Давидова // Укр. мед. часопис. – 2015. – № 2 (106). – С. 37-41.
4. Мітченко О.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування / О.І. Мітченко, М.І. Лутай // Метод. реком. Асоц. кардіол. України. – К., 2011. – 46 с.
5. Дударь Л.В. Коррекция антиоксидантной функции печени в амбулаторных условиях при хронических диффузных заболеваниях печени / Л.В. Дударь, В.В. Чернявский, Н.Н. Линева // Гастроэнтерология. – 2009. – № 34 (48). – С. 66-68.
6. High-dose statins and skeletal muscle metabolism in humans: a randomized, controlled trial / H. Paiva, K.M. Thelen, R. Van Coster [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 78. – P. 60-68.
7. Law M. Statin safety: a systematic review / M. Law, A.R. Rudnicka // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 97. – P. 52-60.
8. Muscari A. Lipid-lowering drugs: are adverse effects predictable and reversible / A. Muscari, G.M. Puddu, P. Puddu // Cardiology. – 2002. – Vol. 97. – P. 115-121.
9. Navarro V.J. Drug-related hepatotoxicity / V.J. Navarro, J.R. Senior // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354 (7). – P. 731-739.

### ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*В.И. Клименко, И.П. Вакалюк, И.Г. Купновицкая, И.П. Кутинская*

**Резюме.** У 74 больных стабильной стенокардией напряжения изучены изменения функционального состояния печени в зависимости от уровня в крови общего холестерина и во время длительной липидоснижающей терапии. Длительная липидоснижающая терапия сопровождается неоднозначными изменениями показателей функционального состояния печени, что зависит, с одной стороны, от наличия исходной гиперхолестеринемии, а с другой стороны – от избранного статина.

**Ключевые слова:** стабильная стенокардия, статины, общий холестерин, функциональное состояние печени.

### INFLUENCE OF PROLONGED LIPID LOWERING THERAPY WITH STATINS ON THE FUNCTIONAL STATE OF LIVER IN PATIENTS WITH CORONARY – ARTERY DISEASE

*V.I. Klymenko, I.P. Vakaliuk, I.H. Kupnovytska, I.P. Kutynska*

**Abstract.** Changes of the functional state of liver depending on the level of total cholesterol in the blood, and during the prolonged lipid lowering therapy, were studied in 74 patients with stable angina pectoris. Prolonged lipid lowering therapy was accompanied with the ambiguous changes of the functional state of liver that depends on one hand on the presence of the initial hypercholesterolemia and on the other hand – on the elected statin.

**Key words:** stable angina pectoris, statins, total cholesterol, functional state of the liver.

SHEI «National Medical University» (Ivano-Frankivsk)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 1 (77). – P. 42-44

Надійшла до редакції 22.01.2016 року