

Оцінка ефективності застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу

К. В. Ферфецька

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, езетиміб

Відомо, що атеросклероз і метаболічні порушення при ньому є суттєвими чинниками у патогенезі не тільки ішемічної хвороби серця (ІХС), але й хронічного панкреатиту (ХП). До таких порушень відносять хронічно перебігаючий оксидативний стрес, підвищення рівня прозапальних цитокінів, гіперліпідемію, гіпертригліцеридемію, особливо постпрандіальну [11]. Високий рівень тригліцеридів (ТГ) сприяє утворенню модифікованих багатих на ТГ ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення [1]. За коморбідності ХП з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу важливу роль відіграє ще й інсулінорезистентність (ІР), яка спричиняє зниження активності ліпопротеїлдліпази, що сприяє гіпертригліцеридемії, зростанню утворення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та зниженню рівня холестерину (ХС) ЛПВЩ [2]. З іншого боку, гіперінсулінемія (ГІ) та ІР стимулюють синтез ТГ (який є фактором ризику загострень ХП) із фруктози в печінці і знижують синтез фосфоліпідів, через що виникає дефіцит ЛПВЩ і накопичуються атерогенні ЛПНЩ – маленькі, щільні; ЛПДНЩ, ліпопротеїн (а) [10].

Дані про вплив ТГ на розвиток атерогенних захворювань суперечливі, однак відомо, що високий рівень ТГ та низький рівень ХС ЛПВЩ достовірно пов'язані з усіма випадками ІХС та коронарної смерті у пацієнтів із ЦД 2-го типу [6, 9]. Це зумовлює необхідність пошуку ефективних методів лікування, які регулюють і корегують дисліпідемію (ДЛП), окремі фракції ліпопротеїнів, зрушення метаболізму хіломікронів, покращують показники вуглеводного обміну, тобто підвищують чутливість тканин до інсуліну, зменшують прооксидант-

ний потенціал крові, оскільки ці стани асоціюються з розвитком і прогресуванням атеросклерозу.

Такими властивостями володіє езетиміб, який відносять до інгібіторів кишечного мікробного білка, що переносить тригліцери. На сьогодні вважається, що інгібітори вказаного білка перешкоджають абсорбції жиру в кишечнику і тому можуть бути прийнятими за мішень для корекції зрушень у ліпідному обміні при ХП, ожирінні, ЦД і інших станах, які супроводжуються постпрандіальною гіперхіломікронемією.

Мета – порівняти ефективність застосування фіксованої комбінації симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг (Інеджи) порівняно з монотерапією аторвастатином 20 мг для корекції ДЛП у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи. У дослідження включено 40 хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, віком від 27 до 78 років, серед яких жінки склали 25 (62,5%), чоловіки – 15 (37,5%). Тривалість захворювання від 5 до 18 років.

Усі особи під час спостереження дотримувалися гіполіпідемічної дієти та отримували традиційну терапію. З метою корекції ДЛП хворим І групи (20 чоловік) призначено монотерапію аторвастатином 20 мг/добу після вечері на термін вісім тижнів та пацієнтам II групи (20 чоловік) на такий самий термін призначено фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг в одній таблетці одноразово після вечері. I та II групи обстежених були рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання.

Клінічні дослідження проводили на базі гастроентерологічного відділення ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та Чернівецького обласного ендокринологічного диспансеру.

Діагнози верифікували згідно наказів МОЗ України № 638 від 10.09.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Хронічний панкреатит» та № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Цукровий діабет 2-го типу» на основі комплексної

оцінки скарг хворих, даних анамнезу, результатів клінічно-лабораторних та інструментальних досліджень. Діагноз ожиріння встановлювали згідно Міжнародної групи по ожирінню ВООЗ (IOTF, 1997). Для оцінки ступеня ожиріння використовували індекс маси тіла (індекс Кетле) — відношення маси тіла, вираженої в кілограмах, до квадрату зросту в метрах.

Усім залученим у дослідження пацієнтам визначали вміст у сироватці крові загального ХС (ЗХС), ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ ферментним методом, використовуючи діагностичні стандарти наборів фірми PZ Cormay S. A. (Польща).

Для більш точного відображення сприятливих і несприятливих поєднань різних показників ліпідограми стосовно ризику розвитку атеросклерозу розраховували індекс атерогенності (ІА) за формулою А. М. Клімова [4]:

$$IA = ZXC - XCLPVC/XCLPNVC$$

де ІА — індекс атерогенності,

ЗХС — показник загального ХС в крові (ммоль/л),

ХС ЛПВЩ — показник за даними аналізу крові (ммоль/л).

Зазначені показники ліпідного обміну визначали у пацієнтів до призначення гіполіпідемічної терапії та через вісім тижнів лікування. Досягнення цільових рівнів ліпідів у хворих контролювали за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2011) [14] та Менеджменту з лікування ДЛП ADA і АСС (2008) для пацієнтів високого кардіометаболічного ризику [1].

Для оцінки безпечності гіполіпідемічної терапії в динаміці спостереження за хворим проводили біохі-

мічні дослідження крові з визначенням вмісту сечовини, креатиніну, сечової кислоти, активності печінкових трансаміназ (аспартат- і аланінамінотрансферази), креатинфосфокінази стандартними загальновідомими методами [5].

Оцінювали також якість життя хворих (за даними опитувального SF-36): загальний стан здоров'я та психічне здоров'я хворих на ХП за ЦД 2-го типу та ожиріння.

Статистичну обробку отриманих даних виконано на персональному комп'ютері за допомогою прикладної програми Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft Inc., США). Враховувалися: середня арифметична величина (М), її помилка (m), критерій Ст'юдента (t), можливість (p) із забезпеченням вірогідності не менше ніж 95%.

Результати досліджень. Показники якості життя покращилися у 18 (90%) осіб II групи і у 14 (70%) I групи. Стали мінімальними прояви больового, диспепсичного синдрому у 19 (95%) осіб II групи та 10 (50%) I групи.

До лікування у хворих I групи рівень ЗХС плазми крові становив $(5,85 \pm 0,3)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(4,8 \pm 0,26)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ТГ плазми крові у цих хворих до лікування становив $(3,03 \pm 0,47)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(2,48 \pm 0,47)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ЛПНЩ до лікування становив $(3,34 \pm 0,24)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(2,68 \pm 0,23)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ЛПВЩ до лікування становив $(0,78 \pm 0,09)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(0,99 \pm 0,1)$ ммоль/л ($p < 0,05$). ІА до початку лікування становив $(7,12 \pm 1,03)$ абс. од., через 8 тижнів — $(4,22 \pm 0,67)$ абс. од. ($p < 0,05$) (рис. 1).

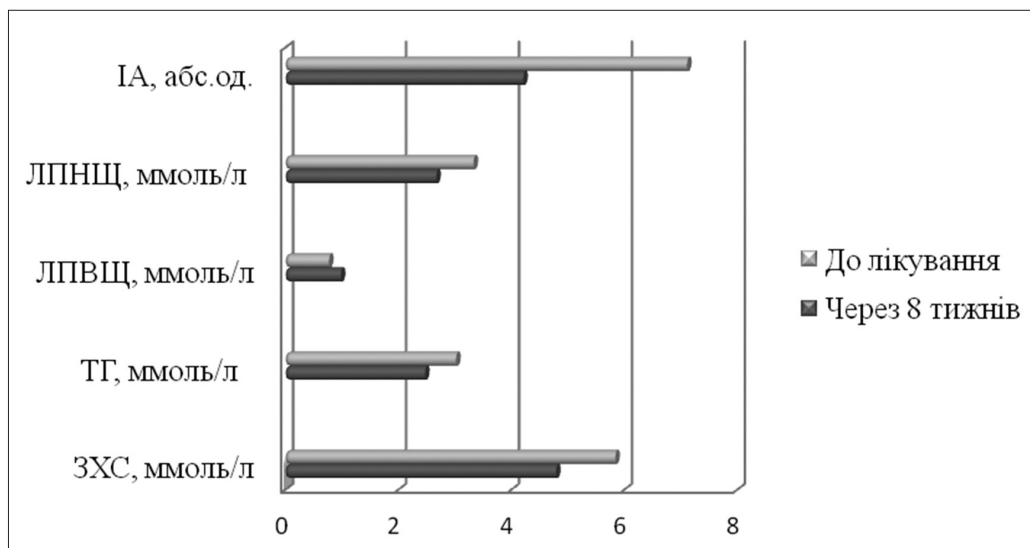


Рис. 1. Зміни показників ліпідного обміну в обстежених хворих під впливом лікування аторвастатином.

У пацієнтів II групи були виявлені такі зміни показників ліпідограми: рівень ЗХС плазми крові до лікування становив $(6,55 \pm 0,24)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(3,87 \pm 0,47)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ТГ плазми крові у цих хворих до лікування становив $(3,22 \pm 0,38)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(2,37 \pm 0,25)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень

ЛПНЩ до лікування становив $(4,54 \pm 0,16)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(1,67 \pm 0,36)$ ммоль/л ($p < 0,05$). Рівень ЛПВЩ до лікування становив $(0,87 \pm 0,19)$ ммоль/л, через 8 тижнів — $(1,31 \pm 0,15)$ ммоль/л ($p < 0,05$). ІА до початку лікування становив $(10,4 \pm 4,22)$ абс. од., через 8 тижнів — $(2,01 \pm 0,32)$ абс. од. ($p < 0,05$) (рис. 2).

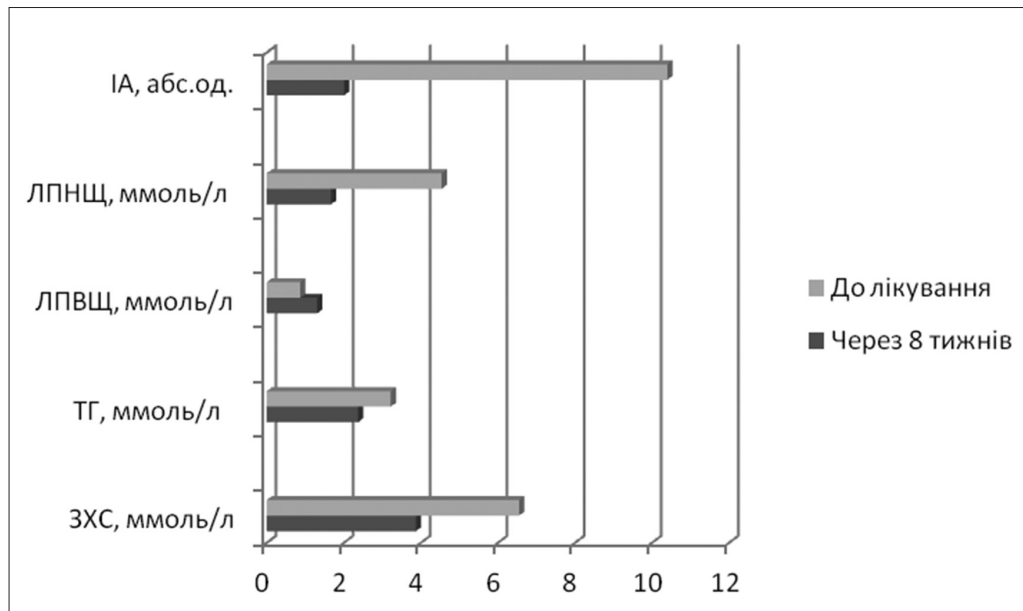


Рис. 2. Зміни показників ліпідного обміну в обстежених хворих під впливом лікування симвастатином та езетимібом.

Показники ліпідогам при включенні до курсового лікування езетимібу значно поліпшилися порівняно з групою хворих, де лікування проводили монотерапією аторвастатином. Рівень ЗХС зменшився у зв'язку з лікуванням на 48% ($p < 0,05$), порівняно з 18% при монотерапії, ЛПНЩ — на 37% ($p < 0,05$) та 20% відповідно, ТГ — на 26% і 18% відповідно ($p < 0,05$). Показник ЛПВЩ збільшився на 34% у хворих II групи ($p < 0,05$) та на 22% у пацієнтів I групи. ІА зменшився аж на 81% ($p < 0,05$) у хворих, до лікування яких було включено езетиміб, і лише на 41% у пацієнтів, які лікувалися аторвастатином.

Як восьмитижневий прийом фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом, так і восьмитижнева монотерапія аторвастатином у залучених у дослідження хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, супроводжувалися відсутністю негативних змін лабораторних показників, зокрема активності печінкових трансаміназ, креатинфосфокінази, рівня сечовини, креатиніну. Зміни у самопочутті (метеоризм, періодичний головний біль), пов'язані з гіполіпідемічною терапією, мали тимчасовий характер і не потребували відміни гіполіпідемічних засобів.

Обговорення. Отримані нами результати впливу лікування симвастатином у поєднанні з езетимібом на показники ліпідогам вказують на більшу ефективність такої комбінації у порівнянні з монотерапією аторвастатином. Це пояснюється тим, що езетиміб інгібує всмоктування ХС в кишечнику, впливаючи на всмоктування інших жиророзчинних речовин, зокрема знижуючи рівень ліпідів. Інгібуючи всмоктування ХС на рівні ворсинчастої кайми кишечника (можливо, шляхом взаємодії з кишечним мікросомальним білком, який переносить триацилгліцероли (NPC1L1)), езетиміб знижує кількість ХС, який поступає до печінки з ремнантів хіломікронів. У відповідь печінка на своїй поверхні активує рецептори ЛПНЩ, що сприяє їх виведенню з крові.

Послаблення гіпотригліцеридемічної дії аторвастатину зумовлено, імовірно, наявністю ІР, яка існує при ЦД 2-го типу, оскільки додатковий синтез печінкою ТГ (який відбувається за гліцерофосфатним шляхом) [7, 12] із вільних жирних кислот у поєднанні з підвищеним рівнем глюкози посилюється.

Рівень ЛПВЩ як антиатерогенного фактора плазми крові може не тільки засвідчувати вираженість атеросклеротичних змін, але й підкреслювати значення такої етіопатогенетичної ланки розвитку ХП, як гіпертригліцеридемія, особливо за ліпогенного ХП у цієї групи хворих [8]. Такі зміни підвищують ризик розвитку атеросклерозу і можливість його ускладнень, зокрема за поєданого перебігу з ХП [3]. Тому досягнення цільових рівнів даного показника є бажаним для пацієнтів з ХП за ожиріння та ІР і ЦД 2-го типу. У свою чергу, ефективніше зниження ІА дозволяє стверджувати, що завдяки лікуванню симвастатином у поєднанні з езетимібом значно зменшується кардіоваскулярний ризик у таких пацієнтів порівняно з монотерапією аторвастатином.

Висновки:

1. У хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, доповнення традиційної терапії симвастатином з езетимібом сприяє поліпшенню показників ліпідогам (зменшення рівня ЗХС на 48% ($p < 0,05$), ЛПНЩ — на 37% ($p < 0,05$), ТГ — на 26% , ІА — на 81% ($p < 0,05$) та підвищення рівня ЛПВЩ на 34% ($p < 0,05$)).

2. Зміни показників ліпідного профілю у хворих на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, на фоні монотерапії аторвастатином були менш виражені (рівень ЗХС зменшився на 18% ($p < 0,05$), ЛПНЩ — на 20% ($p < 0,05$), ТГ — на 18% ($p < 0,05$), ІА — на 41% ($p < 0,05$). Показник ЛПВЩ збільшився на 22% ($p < 0,05$)).

3. Хворим на ХП, поєднаний з ожирінням та ЦД 2-го типу, з метою поліпшення холестеринового обміну рекомендується призначати фіксовану комбінацію симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг упродовж двох місяців раз на добу після вечері.

Література:

1. Бондарчук О. Н. Течение и лечение ишемической болезни сердца при сопутствующем хроническом панкреатите : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 2005. — 20 с.
2. Ивашкин В. Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2010. — Т. 20, №1. — С. 4–3.
3. Кендзерська Т. Б. Патогенетична роль підшлункової залози в розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому. Ч. 2. Абдомінально-вісцеральне ожиріння, дисгормоноз, АГ, ендотеліальна дисфункція, порушення системи гемостазу, гіперурикемія / Т. Б. Кендзерська, Т. М. Христинич // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 2. — С. 85–92.
4. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. А. Никульчева. — СПб : Питер, 1995. — 512 с.
5. Комаров Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. — Элиста : Джангар, 1999. — 250 с.
6. Кремнева Л. В. Нарушения углеводного обмена и ишемическая болезнь сердца: прогностическое значение, эффект реваскуляризаационных вмешательств / Л. В. Кремнева, Т. С. Пурсанова, О. В. Абагурова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2013. — № 3. — С. 79–84.;
7. Мамедов М. Н. Особенности липидных нарушений у больных сахарным диабетом 2-го типа: в каких случаях следует применять статины / М. Н. Мамедов // Кардиология. — 2006. — № 3. — С. 90–96.
8. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий пожилых больных ИБС и холестерозом желчного пузыря / О. Н. Овсянникова, Л. А. Звенигородская, А. А. Ильченко [и др.] // Клиническая геронтология. — 2006. — Т. 12, № 1. — С. 12–15.
9. Мігенько Л. М. Клініко-патогенетичні чинники порушення ліпідного обміну та трофологічного статусу при хронічному панкреатиті, шляхи корекції : дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.36 «Гастроентерологія» / Л. М. Мігенько. — Дніпропетровськ, 2013. — 180 с.
10. Христинич Т. М. Ліпідний спектр крові при хронічному панкреатиті за коморбідності з ішемічною хворобою серця: можливості корекції / Т. М. Христинич // Гастроентерологія. Збірник наукових статей. — 2014. — № 3 (53). — С. 56–63.
11. Чернышов В. А. Постпищевая липидемия и воспаление: взаимосвязь с образом жизни и метаболическим синдромом / В. А. Чернышов, Л. В. Богун // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 130 — 137.
12. Яфасов К. М. Дислипидемия при сахарном диабете 2-го типа : патогенез и лечение / К. М. Яфасов, Н. В. Дублянская // Кардиология. — 2001. — № 9. — С. 74–77.
13. Consensus Conference Report. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk / J. D. Brunzell, V. Davidson, C. D. Furberg [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51. — P. 1512–1524.

14. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The task Force for management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart. J. — 2011. — Vol. 32. — P. 1769–1818.

УДК 615.22+615.27]:616.37–002.2:616.379–008.64]–056.527

UA **Оцінка ефективності застосування фіксованої комбінації симвастатину з езетимібом у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу**

К. В. Ферфецька

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемія, езетиміб

У статті наведено порівняльну характеристику ефективності восьми тижневої гіполіпідемічної терапії фіксованою комбінацією симвастатину 20 мг з езетимібом 10 мг (Інеджи) порівняно з монотерапією аторвастатином 20 мг для корекції дисліпідемії у пацієнтів із хронічним панкреатитом, поєднаним з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу. Показано, що корекція дисліпідемії при включенні до курсового лікування езетимібу значно поліпшилась порівняно з групою хворих, де лікування проводили монотерапією аторвастатином. Рівень загального холестерину зменшився у зв'язку з лікуванням на 48% ($p < 0,05$), ліпопротеїнів низької щільності — на 37% ($p < 0,05$), тригліцеридів — на 26% ($p < 0,05$), індекс атерогенності — на 81% ($p < 0,05$). Показник ліпопротеїнів високої щільності збільшився на 34% ($p < 0,05$).

УДК 615.22+615.27]:616.37–002.2:616.379–008.64]–056.527

RU **Оценка эффективности применения фиксированной комбинации симвастатина с эзетимибом у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа**

Е. В. Ферфецкая

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, эзетимиб

В статье приведена сравнительная характеристика эффективности восьминедельной гиполлипидемической терапии фиксированной комбинацией

симвастатина 20 мг с эзетимибом 10 мг (Инеджи) по сравнению с монотерапией аторвастатином 20 мг для коррекции дислипидемии у пациентов с хроническим панкреатитом, сочетанным с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. Показано, что коррекция дислипидемии при включении в курсовое лечение эзетимиба значительно улучшилась по сравнению с группой больных, где лечение проводили монотерапией аторвастатином. Уровень общего холестерина уменьшился в связи с лечением на 48% ($p < 0,05$), липопротеинов низкой плотности — на 37% ($p < 0,05$), триглицеридов — на 26% ($p < 0,05$), индекс атерогенности — на 81% ($p < 0,05$). Показатель липопротеинов высокой плотности увеличился на 34% ($p < 0,05$).

EN **Assessment of efficiency of fixed combination of simvastatin and ezetimibe in patients with chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes**

K. V. Ferfetska

Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, ezetimibe

The article presents a comparative description of the effectiveness of 8-weeks lipid-lowering therapy by fixed combination of simvastatin 20 mg with ezetimibe 10 mg (Inedzhi) versus monotherapy by atorvastatin 20 mg for the correction of dyslipidemia in patients with chronic pancreatitis combined with obesity and type 2 diabetes. It is shown that dyslipidemia correction upon inclusion of ezetimibe to a course treatment significantly improved as compared with a group of patients in which treatment by atorvastatin monotherapy was conducted. The level of total cholesterol decreased in connection with the treatment by 48% ($p < 0.05$), LDL — by 37% ($p < 0.05$), TG — by 26% ($p < 0.05$), IA — by 81% ($p < 0.05$). HDL index increased by 34% ($p < 0.05$).