

**Сердечно-сосудистый риск у
больных после острого инфаркта
миокарда с неалкогольной жировой
болезнью печени**

Долженко М.Н., Базилевич А.Я.

**НМАПО им. П.Л.Шупика
ЛДМУ им. Данила Галицкого**

Дефиниция неалкогольной жировой болезни печени

Понятие НЖБП объединяет ряд клинико-морфологических изменений печени, представленных жировым гепатозом, неалкогольным стеатогепатитом, фиброзом и циррозом, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах (более 20 г этанола в сутки) и при отсутствии других специфических причин заболевания

Резюме Объединенной Европейской федерации гастроэнтерологов (2009 г.):

Последствия НЖБП все еще недооцениваются врачами, которые не являются специалистами в области гепатологии.

На сегодня главная задача повысить осведомленность об этой проблеме как самих пациентов, так и врачей



"Table for two. Food for five."

**Столик на двоих,
еды на пятерых**

Патофизиология НАЖБП

**ПЕЧЕНОЧНО-КЛЕТОЧНАЯ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

ЦИРРОЗ

Некроз

Воспаление

Стеатоз

**Периферическая
инсулинорезистентность**

**Структурный
дефект
МИТОХОНДРИЙ**

Окислительный стресс и ПОЛ

**TNF α – эндотоксин – опосредованное
воспаление**

Вирус TTV (генотип 1)

ТЕЧЕНИЕ НАЖБП:

- ◎ 12–14% случаев стетогепатоза переходит в стеатогепатит
- ◎ 13% – сразу трансформируется в цирроз печени
- ◎ 5–10% – в фиброз печени
- ◎ 0–5% - фиброз переходит в цирроз.

ВЫСОКИЙ РИСК РАЗВИТИЯ ГЕПАТИТА И ФИБРОЗА

- ❖ возраст старше 45 лет
- ❖ женский пол
- ❖ ИМТ более 28кг/м²
- ❖ увеличение активности АЛТ в 2 раза и более
- ❖ уровень ТГ более 1,7 ммоль/л
- ❖ наличие артериальной гипертензии
- ❖ сахарный диабет 2 типа
- ❖ индекс ИР (НОМА-IR) более 5

Выявление более 2 критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени

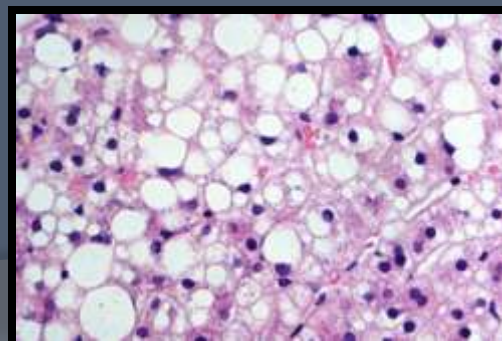
БАЛЛЬНАЯ СИСТЕМА ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

- ❖ ИМТ ≥ 28 (1 балл)
- ❖ АСТ/АЛТ $\geq 0,8$ (2 балла)
- ❖ наличие сахарного диабета (1 балл)

Диагностическим критерием является
2-4 балла

Специфичность метода 96%

Harrison et al., 2008



Влияние НАЖБП на сердечно-сосудистую систему:

- ◎ Утолщение ИМК
- ◎ Увеличение количества атером
- ◎ Увеличение плазменных факторов эндотелиальной дисфункции

Fracanzani A., Burdick L., Raselli L., Pedotti P., Grigore L., Santorelli G., et al. Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease. Am J Med 2008;121:72-78.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ НАЖХП У БОЛЬНЫХ С ССЗ

Частота жирового гепатоза достаточно велика и достигает **30%**, а у людей с избыточной массой тела — **50%**

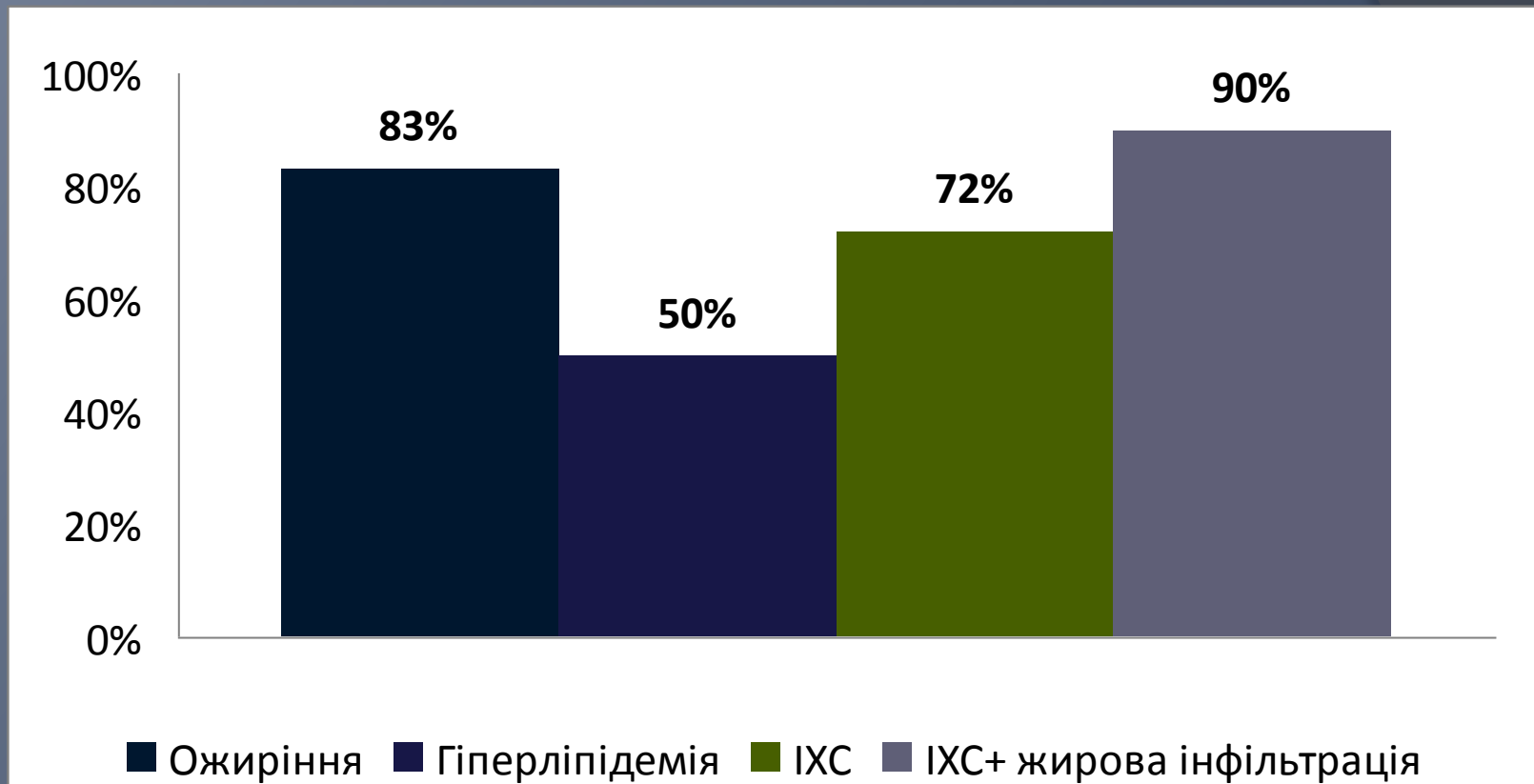
У больных с кардиоваскулярной патологией, распространенным атеросклерозом, дислипипротейнемией в **90%** случаев выявляется жировая инфильтрация печени с элементами фиброза, которая является предстадией стеатогепатита

Мельникова Н.В., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г. Клинико-биохимические изменения и морфологические особенности печени у больных с дислипидемией// Гепатология.-2004.-№3.-С.18-21

Гиперлипидемию (гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или их сочетание) часто отмечают при хроническом стеатогепатите — в **20–81%** случаев

Харченко Н.В., Анохіна С.В., Бойко С.В. (2006) Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом. Сучасна гастроентерол., 1(27): 36–39).

Неалкогольний стеатогепатит и ИБС



Долженко М.М., Базилевич А. Я., Перепельченко Н.А., Поташев С.В. Вплив на процеси атерогенеза: як можна зменшити дозу статинів при лікуванні хворих на ІХС та цукровий діабет 2 типу за допомогою урсодексохолової кислоти. // Ліки України. – 2008. - №117 1.-55-58.

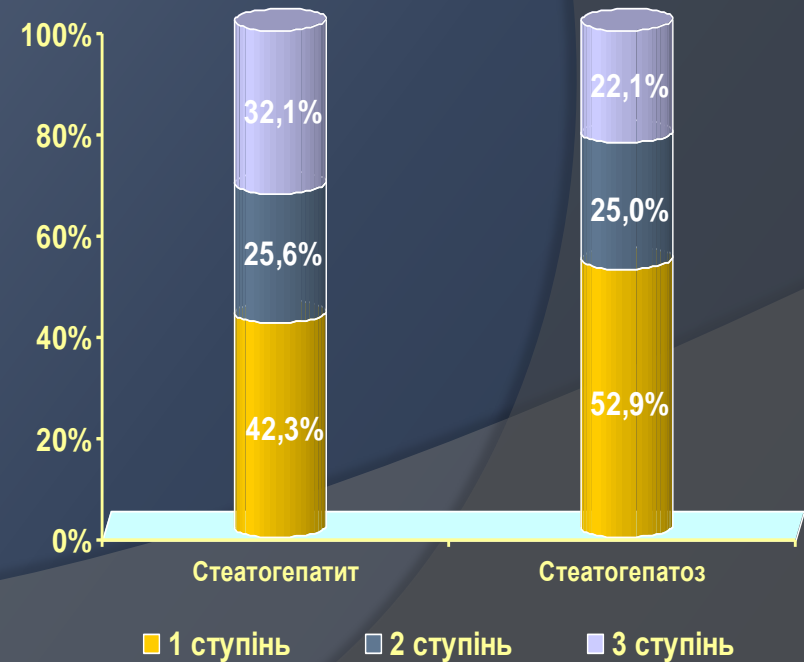
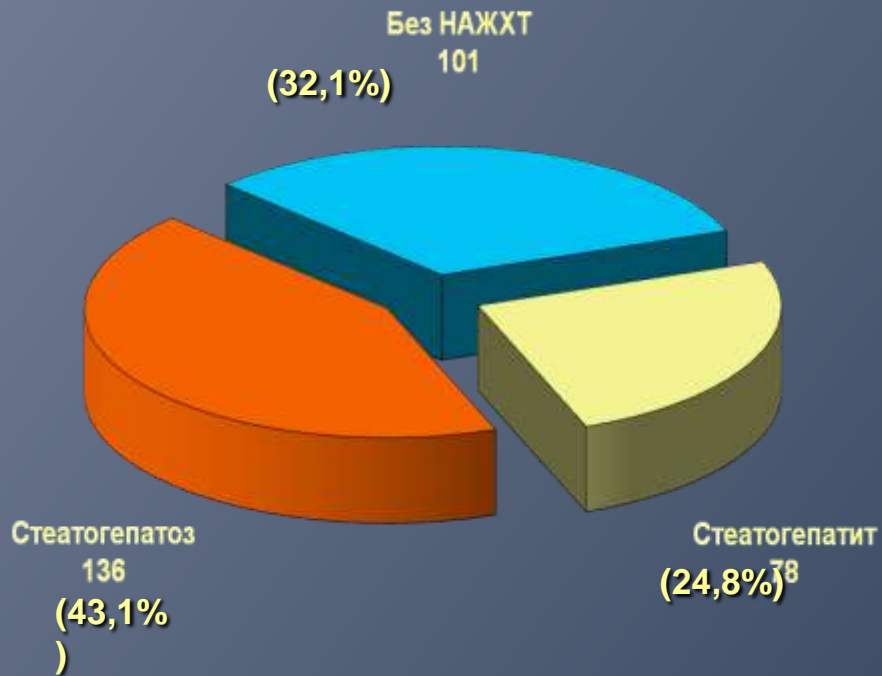
Цель исследования:

**изучить влияние НАЖХП в
потенцировании дополнительного
кардиоваскулярного
риска у больных после
инфаркта миокарда**

Диагноз:

**ИБС, стенокардия напряжения и покоя II-IV Ф.К.,
постинфарктный кардиосклероз,
СН II А-Б, операция АКШ**

Количество обследованных пациентов – 315 пациентов



Характеристика хворих

Клінічна характеристика	Показник
Вік, роки	58,3±10,2
Чоловіки	259 (82,2%)
Жінки	56 (17,8%)
Курці	207 (65,7%)
Гіпертонічна хвороба	187 (59,4%)
Цукровий діабет 2 типу	91 (28,9%)
Стенокардія напруження	218 (69,2%)
Локалізація перенесеного ІМ, n (%):	
передньо-перетинково-верхівковий	165 (52,4%)
передньо-перетинково-верхівково-боковий	59 (18,7%)
циркулярне ураження	29 (9,2%)
ураження ЗСЛШ	62 (19,7%)
стенокардія напруження, n (%)	218 (69,2%)

РОЗПОДІЛ ХВОРИХ НА ІХС, ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ ЗА СУПУТНЬОЮ НОЗОЛОГІЄЮ

Хворі на ІХС з постінфаркним кардіосклерозом	Абс.	%
Всього обстежено	315	100
З неалкогольною жирОВОЮ хворобою печінки	214	67,9
➤ Неалкогольний стеатогепатит:	78	24,8
• Цукровий діабет типу 2	50	64,1
• Метаболічний синдром	28	35,9
• Без порушень вуглеводного обміну	0	0
➤ Неалкогольний стеатогепатоз:	136	43,1
• Цукровий діабет типу 2	38	27,9
• Метаболічний синдром	78	57,4
• Без порушень вуглеводного обміну	20	14,7
Без неалкогольної жирОВОЇ хвороби печінки	101	32,1
• Цукровий діабет типу 2	3	2,95
• Метаболічний синдром	5	4,95
• Без порушень вуглеводного обміну	93	92,1

Медикаментозне лікування хворих на ІХС

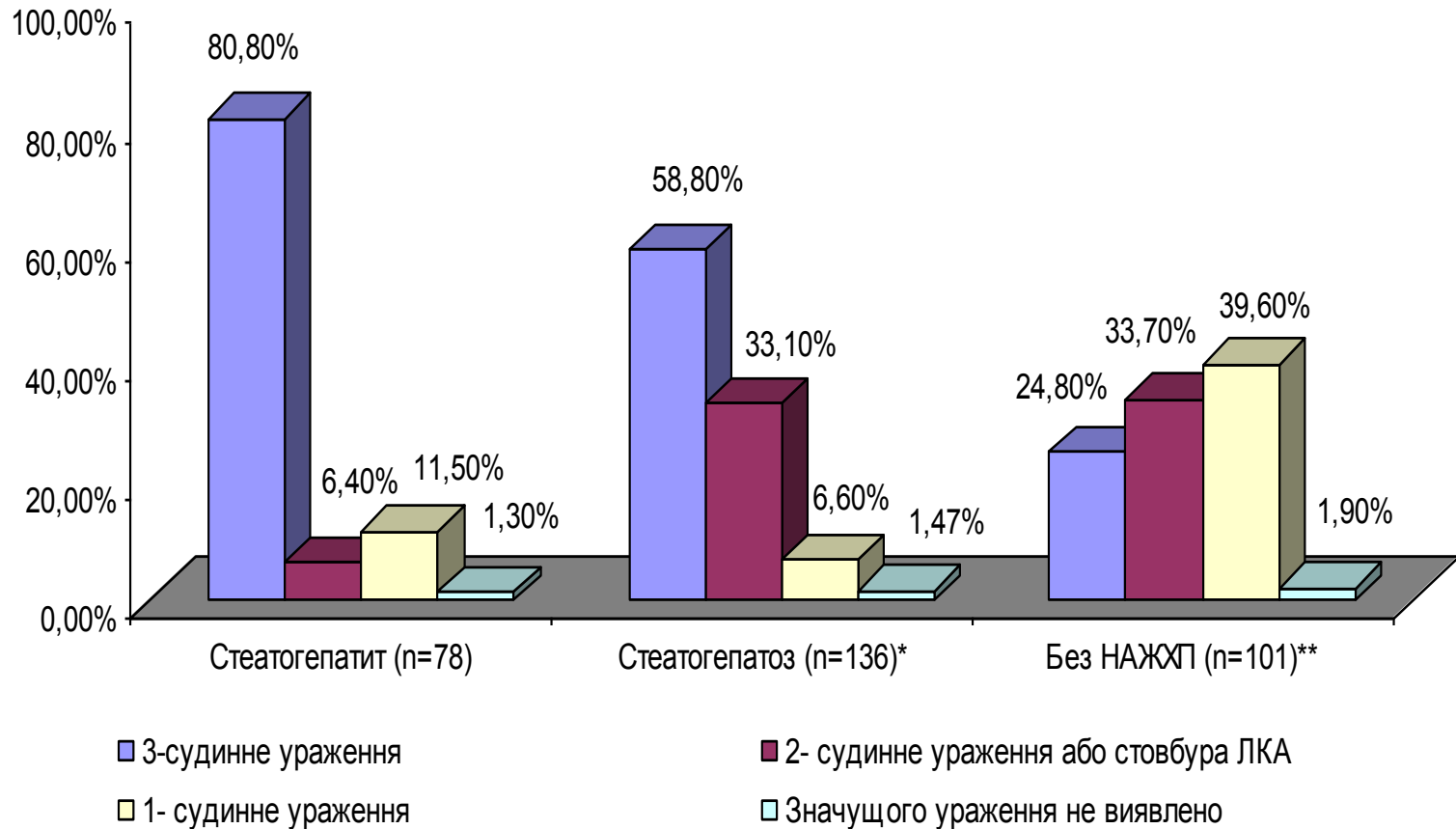
Препарати	Кількість хворих
Статини	300 (92%)
Інгібітори АПФ	305 (96,8%)
Бета-адреноблокатори	298 (94,6%)
Ацетилсаліцилова кислота	290 (92,1%)
Нітрати	280 (88,9%)
Діуретики	114 (36,2%)
Клопідогрель	65 (20,6%)
Ентеросгель	28 (8,9%)
Омепразол	26 (8,3%)
Аміодарон	13 (14,1%)

УДХК дозі 10-12 мг/кг/добу

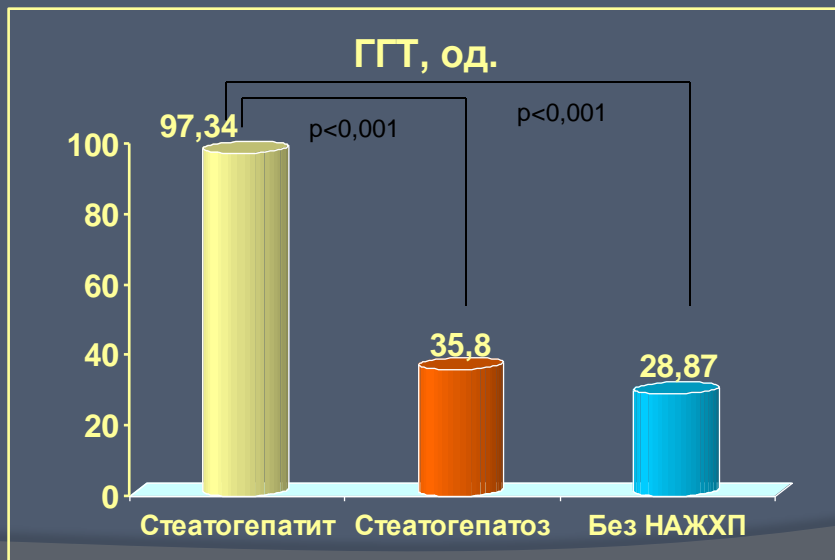
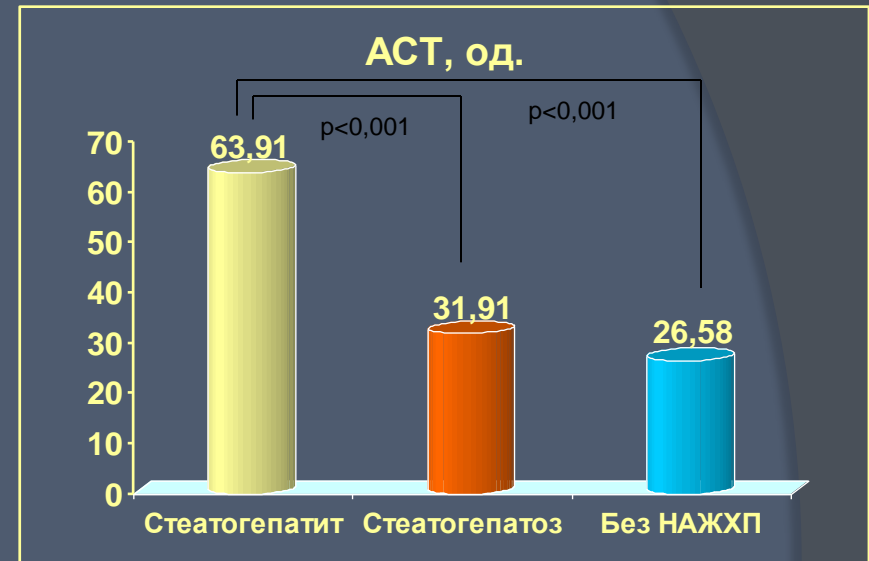
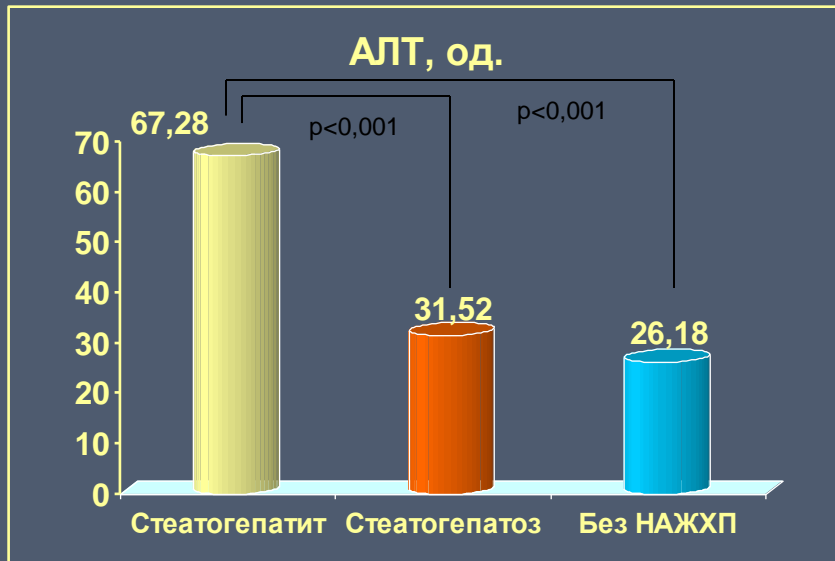
Всі хворі на ІХС у поєднанні з НАЖХП були розділені на 2 групи:
група 1 – 100 (46,8%) хворих – до базової терапії додавали УДХК;
група 2 – 114 (53,2%) хворих – отримувала тільки базову терапію

Состояние коронарного русла обследованных больных по данным КВГ

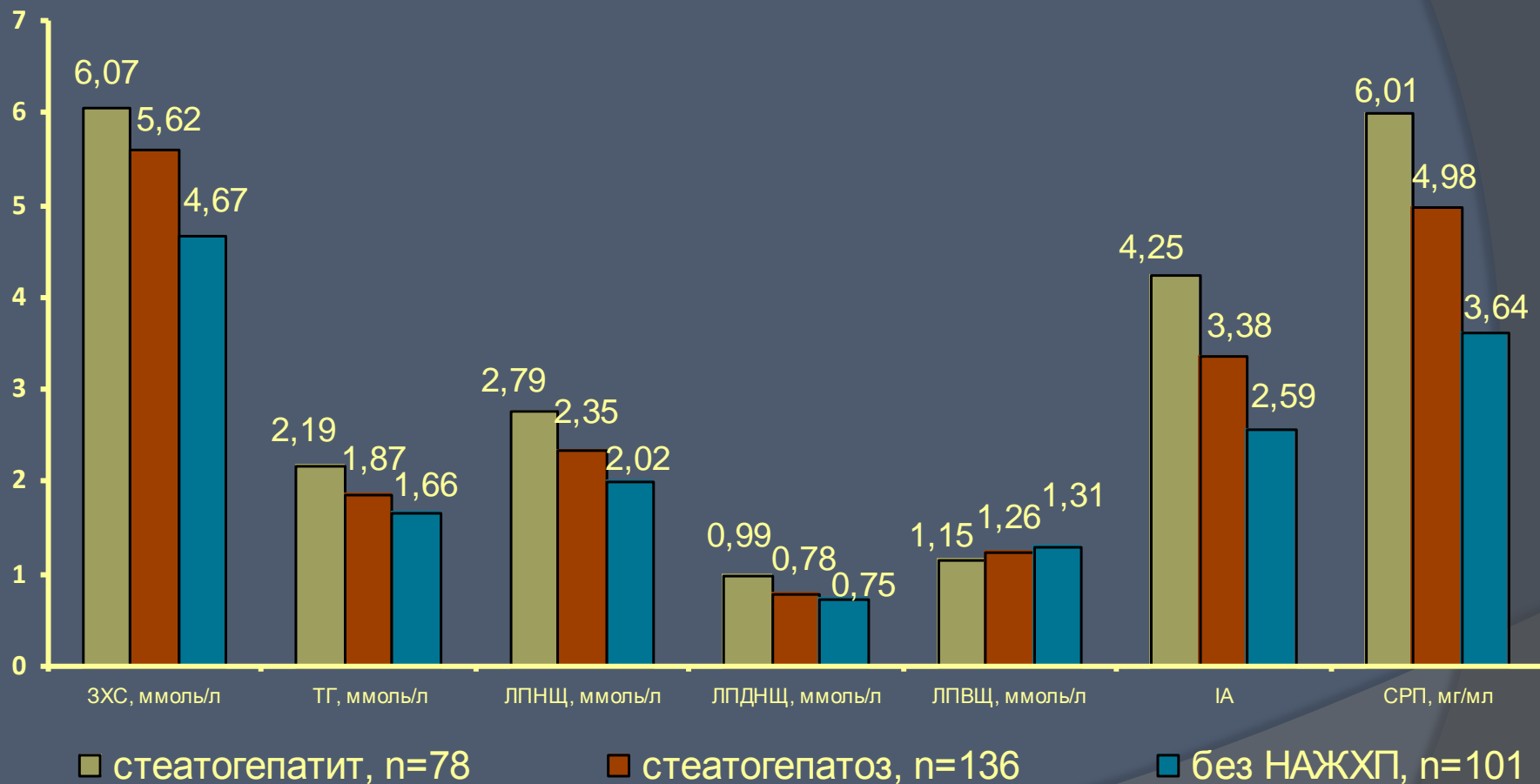
Характер поражения коронарных артерий



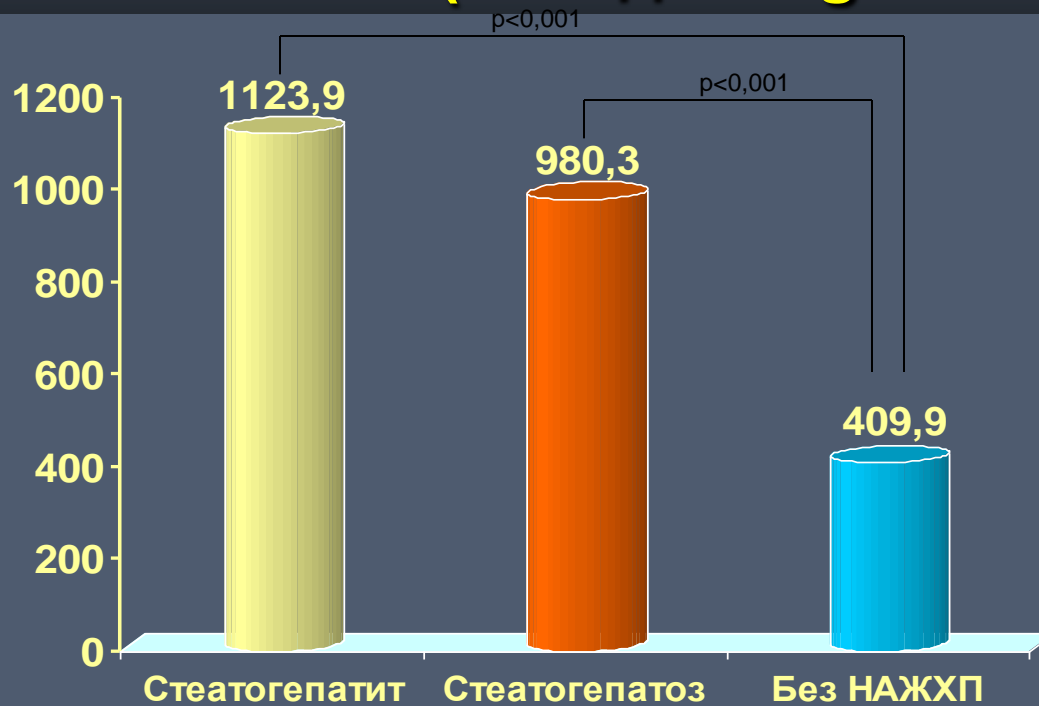
Показники функції печінки у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП та без неї



СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ І РІВНЯ СРП У ХВОРИХ НА ІХС У ПОЄДНАННІ З НАЖХП ТА БЕЗ НЕЇ



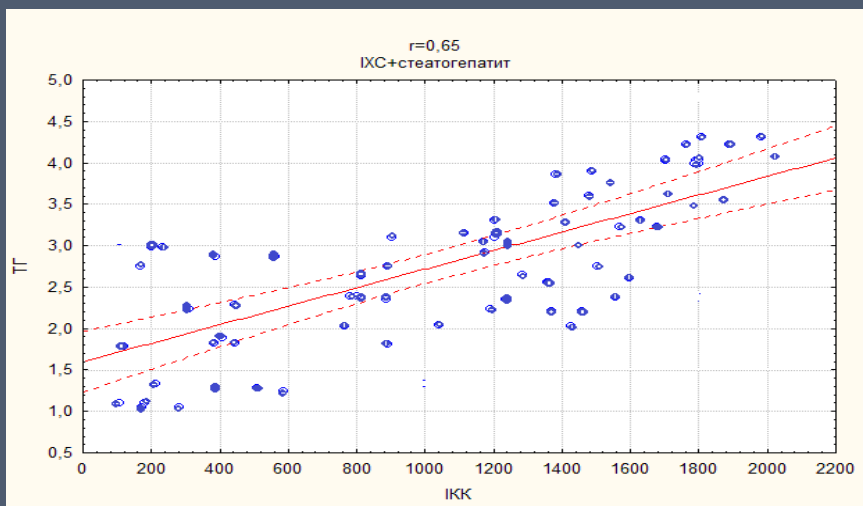
ІНДЕКС коронарного кальцію у хворих на ІХС, постінфарктний кардіосклероз, даними за даними МСКТ (методом Agatston)



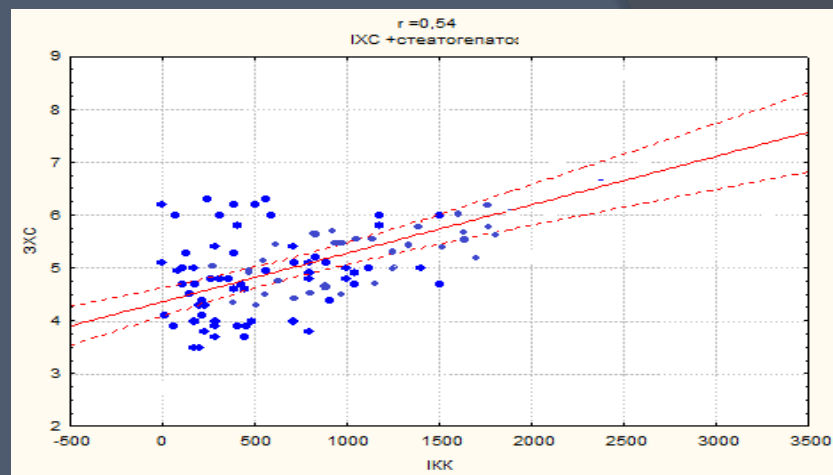
У хворих з НАЖХП була виявлена кореляція високої сили між ІКК та товщиною інтим/медіального комплексу (ІМК) загальної сонної артерії (ЗСА) з неістотною різницею між групами стеатогепатиту та стеатогепатозу ($r=0,91$ порівняно з $r=0,85$, $p=0,06$), між ІКК та індексом резистентності (ІР) ЗСА ($r=0,88$ порівняно з $r=0,63$, $p<0,001$).

У пацієнтів без НАЖХП значущих кореляцій між ІКК з товщиною ІМК та ІР ЗСА не спостерігалось. ($r=0,26$ та $r=0,14$, відповідно, $p >0,05$)

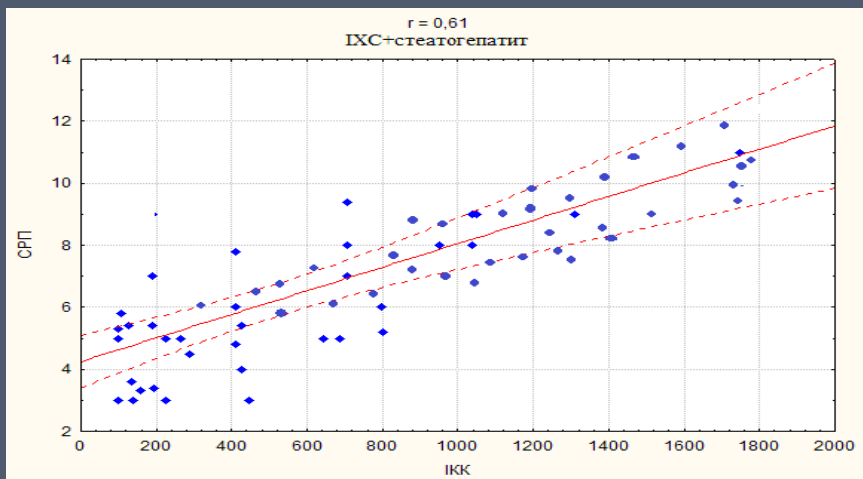
Кореляційний зв'язок індексу коронарного кальцію з маркерами атеросклерозу у хворих на ІХС у поєднанні з НАЖХП



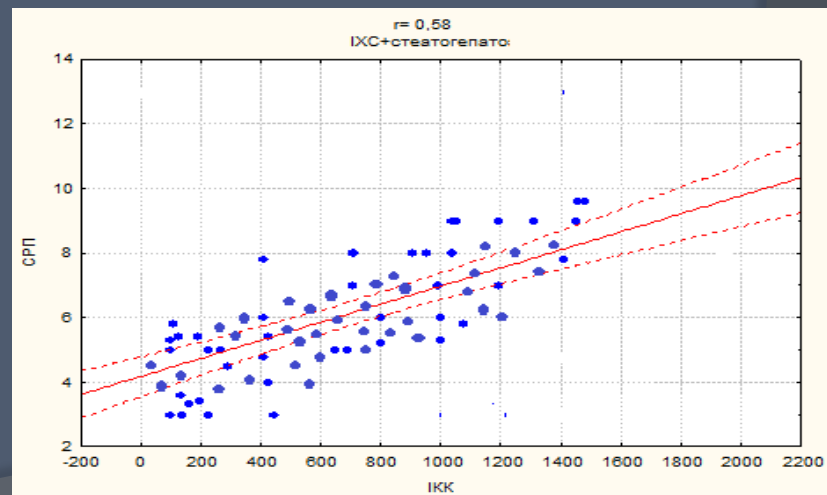
Графік кореляції між ІКК та ТГ у хворих на ІХС з супутнім стеатогепатитом



Графік кореляції між ІКК та ЗХС у хворих на ІХС з супутнім стеатогепатозом



Графік кореляції між ІКК та СРП у хворих на ІХС з супутнім стеатогепатитом

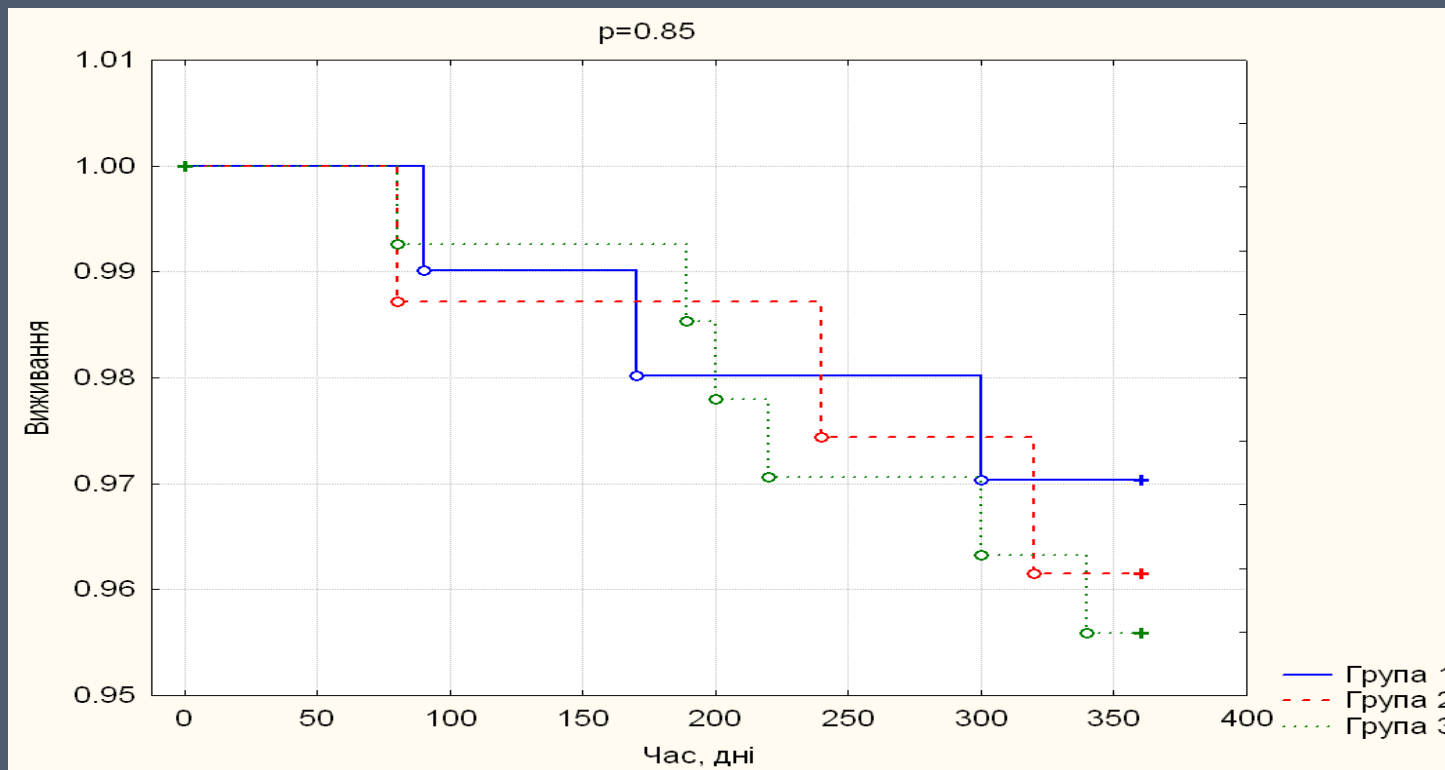


Графік кореляції між ІКК та СРП у хворих на ІХС з супутнім стеатогепатозом

ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ІХС ЗАЛЕЖНО

ВІД НАЯВНОСТІ НАЖХП

(метод Каплан–Мейєра)

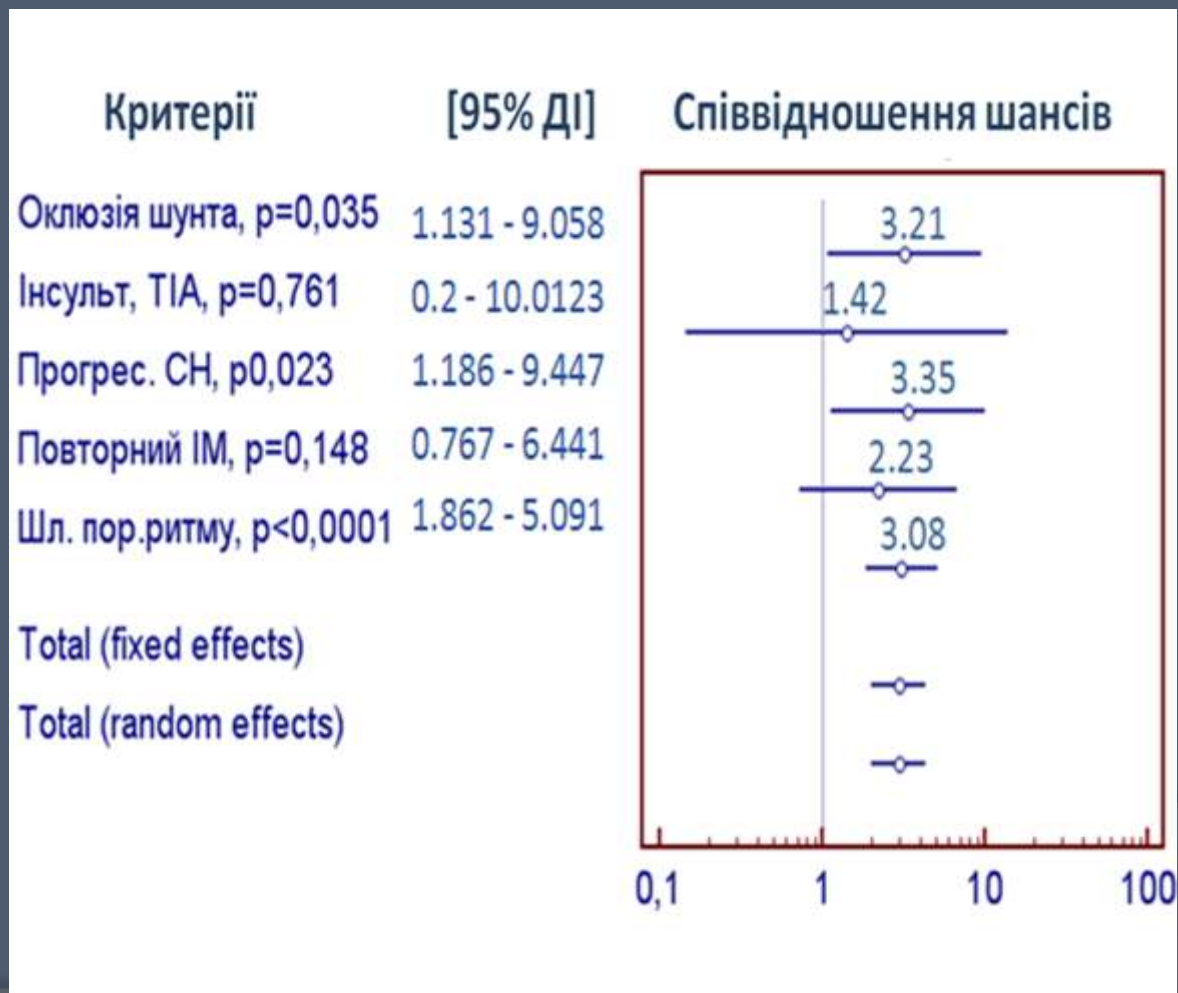


Група 1 – хворі на ІХС без НАЖХП

Група 2 – хворі на ІХС і стеатогепатит

Група 3 – хворі на ІХС і стеатогепатоз

Співвідношення шансів та відносний ризик негативних подій у хворих на ІХС в залежності від наявності НАЖХП при спостереженні впродовж 2 років після проведення АКШ



Експертная группа Национальной липидной ассоциации США

- Підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) є дозозалежним клас-ефектом статинів

- Терапевтичні дози статинів підвищують АСТ, АЛТ на 1%

- Максимальні дози статинів або + езитиміб – на 2,4%

ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. JACC 2002; 40: 567.72.

- Підвищення трансаміназ спостерігається при лікуванні усіма дозами всіх дозволених до застосування статинів

Bottorff MB. Safety and statins: pharmacologic and clinical perspectives, Am J Manag Care 2004; 4(Suppl 2): S27-37

Основные направления лечения НАЖБП

- ❖ Полностью исключается употребление алкоголя
- ❖ **СНИЖЕНИЕ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА**
не более 1 кг в неделю
диета, физическая нагрузка
- ❖ **СНИЖЕНИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ
ТКАНЕЙ**
- ❖ Пробиотики, пентоксифиллин

УРСОДЕКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

какое возможно теоретическое обоснование кардиопротективного эффекта УДХК?

НО является одним из производных УДХК, т.е. можно предположить, что именно данным фактом и обуславливается дополнительный кардиопротективный эффект этого препарата

Лауреат Нобелевской премии
L. Ignaro

При добавлении УДХК происходит уменьшение секреции цитохрома С из митохондриального пространства в цитозоль при повреждении митохондриальной проницаемости и уменьшение зоны некроза

Rajesh KG, Suzuki R, Maeda H et al Hydrophilic bile salt ursodeoxycholic acid protects myocardium against reperfusion injury in a PI3K/Akt dependent pathway //

J Mol Cell Cardiol. 2005 Nov;39(5):766-76.

Какое возможно теоретическое обоснование кардиопротективного эффекта УДХК?

Br J Clin Pharmacol. 1999 Jun;47(6):661-5.

Ursodeoxycholic acid and endothelial-dependent, nitric oxide-independent vasodilatation of forearm resistance arteries in patients with coronary heart disease.

Sinisalo J, Vanhanen H, Pajunen P, Vapaatalo H, Nieminen MS.

Helsinki University Central Hospital, Department of Medicine, Division of Cardiology, Helsinki, Finland.

После терапии УДХК в течение шести недель улучшилась эндотелий-зависимая вазодилатация, которая могла бы поддерживать артериальный кровоток у больных ИБС в условиях нарушенной продукции оксида азота

Lee WY, Han SH, Cho TS et al. Effect of ursodeoxycholic acid on ischemia/reperfusion injury in isolated rat heart. //Arch Pharm Res. 1999 Oct;22(5):479-84.

При изучении влияния УДХК на реперфузионное повреждение миокарда в модели изолированного сердца по Лангендорфу было доказано уменьшение выделения лактатдегидрогеназы и возобновление сократительной функции миокарда при применении УДХК

Curr Treat Options Gastroenterol. 2001 Apr;4(2):111-114. Links
Hyperlipidemia in Chronic Cholestatic Liver Disease.

[Longo M](#), [Crosignani A](#), [Podda M](#).

Division of Internal Medicine, Department of Medicine, Surgery, and Dentistry,
San Paolo School of Medicine, University of Milan, Via di Rudini, 8, Milano 20142, Italy.

Ursodeoxycholic acid, the only drug approved for the treatment of chronic cholestatic liver diseases, has been shown to slightly decrease serum cholesterol concentrations. However, the extent of LDL reduction by ursodeoxycholic acid may be insufficient to protect this subgroup of patients from increased cardiovascular risk.

При лечении УДХК - единственный препарат при котором было показано небольшое снижение сывороточной концентрации холестерина в крови. Тем не менее, для снижения уровня ЛПНП назначение только УДХК может быть недостаточным у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском

J Pharmacobiodyn. 1992 Oct;15(10):573-80. Links

Hypocholesterolemic effect of ursodeoxycholylcysteic acid in hamsters fed a high cholesterol diet. [Shimizu H](#), [Yoshii M](#), [Seki A](#), [Une M](#), [Hoshita T](#).

Institute of Pharmaceutical Science, Hiroshima University School of Medicine, Japan.

the hypocholesterolemic activity of dietary ursodeoxycholylcysteic acid is thought to be the effect on intestinal absorption of cholesterol but not to be the interruption of the enterohepatic circulation of bile salts.

Гипохолестеролемическая эффективность УДХК заключается во влиянии на кишечную абсорбцию холестерина без прерывания энтерогепатической циркуляции желчных солей

Pharmazie. 2005 Aug;60(8):609-13. Links

Effect of ursodeoxycholic acid on copper induced oxidation of low density lipoprotein.

[Geetha A](#), [Surendran R](#).

Post Graduate Department of Biochemistry, Bharathi Women's College, North Chennai, Tamil Nadu, India.
geethav21@hotmail.com

The results of this investigation show that there is a high susceptibility of LDL to oxidation in OBJ cases and this may be due to low endogenous LDL alpha-tocopherol content. UDCA minimizes LDL oxidation in dose dependent manner, which is an additional evidence for its antioxidant nature.

УДХК минимизирует оксидацию ЛПНП с дозозависимым эффектом

Rev Clin Esp. 2004 Dec;204(12):632-5. Links

[Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial]

[Article in Spanish]

[Cabezas Gelabert R](#).

Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Pau, Barcelona.

Our results suggest the effectiveness of combination therapy with statins at low doses and UDCA in the treatment of patients with primary or family hypercholesterolemia initially nonrespondent to low doses of simvastatin or atorvastatin.

Результаты предполагают эффективность комбинированной терапии низкой дозы статинов и УДХК в лечении пациентов с первичной семейной гиперхолестеринемией

Hydrophilic bile salt ursodeoxycholic acid protects myocardium against reperfusion injury in a PI3K/Akt dependent pathway.

[Rajesh KG](#), [Suzuki R](#), [Maeda H](#), [Yamamoto M](#), [Yutong X](#), [Sasaguri S](#).

Department of Cardiovascular Surgery and Regeneration Technology, Oko, Nankoku, Kochi, Japan. rajesh@med.kochi-u.ac.jp

Studies on primary culture cardiomyocytes also confirmed our in vivo results of UDCA on cell survival. These results altogether demonstrate that UDCA protect the heart against reperfusion injury by inhibiting the PTP in a PI3K/Akt dependent pathway.

Результаты этого исследования продемонстрировали кардиопротекторный эффект УДХК при реперфузионном повреждении....

Tauroursodeoxycholic acid reduces apoptosis and protects against neurological injury after acute hemorrhagic stroke in rats.

[Rodrigues CM](#), [Sola S](#), [Nan Z](#), [Castro RE](#), [Ribeiro PS](#), [Low WC](#), [Steer CJ](#).

Department of Medicine, University of Minnesota Medical School, Minneapolis 55455, USA.

Thus, given its clinical safety, TUDCA may provide a potentially useful treatment in patients with hemorrhagic stroke and perhaps other acute brain injuries associated with cell death by apoptosis.

Клиническая безопасность показывает, что ТУДХК может быть потенциально полезной в лечении геморрагического инсульта и возможно других острых повреждений мозга ассоциируемых с клеточной смертью вследствие апоптоза

Neuroprotection by a bile acid in an acute stroke model in the rat.

Rodrigues CM, Spellman SR, Solá S, Grande AW, Linehan-Stieers C, Low WC, Steer CJ.

Department of Medicine, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota 55455, USA.

These findings suggest that the mechanism for in vivo neuroprotection by TUDCA is, in part, mediated by inhibition of mitochondrial perturbation and subsequent caspase activation leading to apoptotic cell death. Thus, TUDCA, a clinically safe molecule, may be useful in the treatment of stroke and possibly other apoptosis-associated acute and chronic injuries to the brain.

Эти данные предполагают, что механизм нейропротекции ТУДХК заключается в ингибировании митохондриальных пертурбаций и активации управления апоптической смертью клеток. ТУДХК клинически безопасная молекула эффективная при инсульте и возможно при других апоптозо ассоциированных острых и хронических повреждениях мозга.

"Our results from the lab suggest that UDCA could help the heart muscle conduct electrical signals more normally."

Dr Julia Gorelik National Heart and Lung Institute

Последние исследования показывают, что УДХК может предотвратить нарушения сердечного ритма (предотвращать механизм ре-ентри гиперполяризуя миофибриллы путем модуляцией проводимости калия), как у людей, которые имели сердечный приступ, так и у плода. УДХК изменяет электрические свойства миофибробластов клетки, которые присутствуют в сердце плода и у пациентов, которые перенесли сердечный приступ. Исследование показало, что миофибробласты нарушают передачу электрических сигналов, которые контролируют ритм сердца.

Hepatology. 1992 Jun;15(6):1072-8.

Effect of simvastatin, ursodeoxycholic acid and simvastatin plus ursodeoxycholic acid on biliary lipid secretion and cholic acid kinetics in nonfamilial hypercholesterolemia.

[Mazzella G](#), [Parini P](#), [Festi D](#), [Bazzoli F](#), [Aldini R](#), [Roda A](#), [Tonelli D](#), [Cipolla A](#), [Salzetta A](#), [Roda E](#).

Cattedra di Gastroenterologia, University of Bologna, Italy.

The cholesterol saturation index during combination therapy was significantly lower (p less than 0.02) than that reached during the use of simvastatin and ursodeoxycholic acid.

Наблюдалось значительное снижение ОХС при совместном назначении симвастатина и УДХК , чем при назначении по отдельности

Effects of ursodeoxycholic acid and/or low-calorie diet on steatohepatitis in rats with obesity and hyperlipidemia.

[Fan JG](#), [Zhong L](#), [Tia LY](#), [Xu ZJ](#), [Li MS](#), [Wang GL](#).

Department of Gastroenterology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai 200080, China.
fanjg@citiz.net

UDCA may enhance the therapeutic effects of LCD on steatohepatitis accompanied by obesity and

УДХК может усилить терапевтический эффект жирных кислот при стеатогепатите

Administration of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) reduces apoptosis following myocardial infarction in rat.

Rivard AL, Steer CJ, Kren BT, Rodrigues CM, Castro RE, Bianco RW, Low WC.
Department of Surgery, Experimental Surgical Services, University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, USA. rivar011@umn.edu

The results provide evidence for TUDCA as a viable treatment for reducing apoptosis in a model of myocardial infarction. Additional studies will distinguish the functional result of improved cell survival following infarction, suggesting the potential for clinical application of this anti-apoptotic drug in treatment of acute MI.

Результаты свидетельствуют об эффективности ТУДХК для повышения выживаемости в модели инфаркта миокарда через снижение активности процессов апоптоза.

Дополнительные исследования покажут функциональное выживания клеток после инфаркта миокарда, предполагая потенциальную возможность для клинического применения этого антиапоптотического препарата в лечении острого инфаркта миокарда.

Влияние УДХК на ишемию миокарда (ХМ ЭКГ)

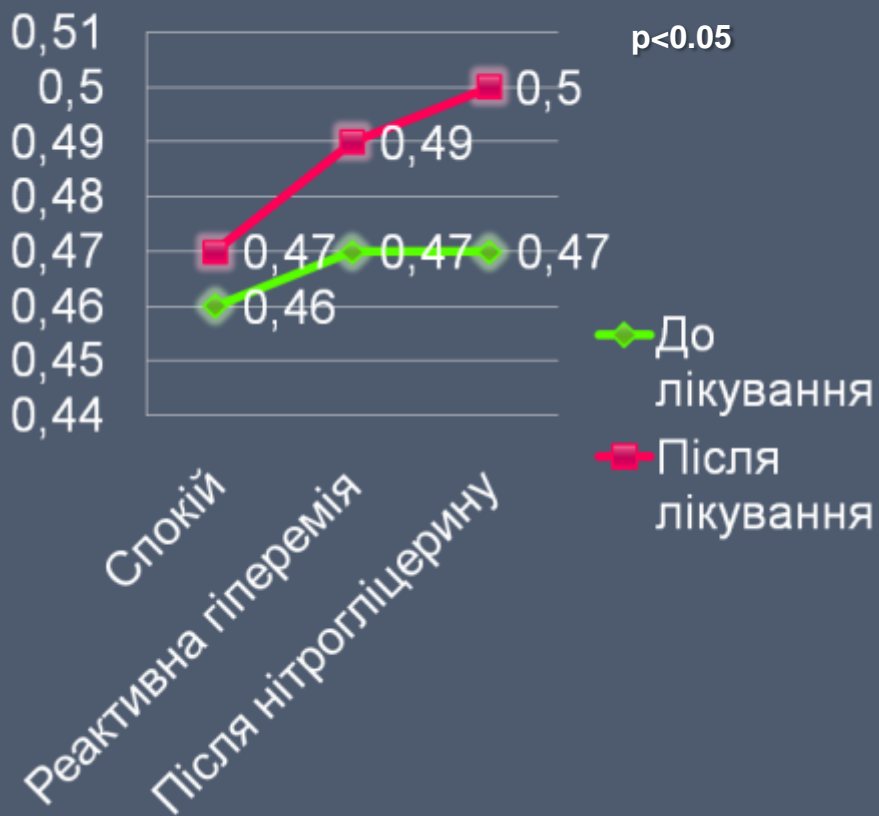
Показники	Хворі на НАЖХП			Хворі без НАЖХП (група контролю)	
	До лікування (n=214)	Група базової терапії (n=113)	Група УДХК (n=100)	До лікування (n=101)	Через 3 міс. (n=100)
ST min, хв.	43,4±12,2	40,9±11,3, p=0,07	28,2±14,4, p<0,0001	15,6±9,3	14,8±13,3, p ₁ =0,62; p ₂ <0,0001
ST ep.	9,72±7,35	9,34±6,8, p=0,65	7,85±2,7, p=0,041	6,4±3,45	6,15±2,9, p ₁ =0,58; p ₂ <0,0001
ST dep., мм	1,92±0,87	1,83±0,77, p=0,35	1,64±0,35, p=0,024	1,43±0,62	1,38±0,57, p ₁ =0,55; p ₂ =0,0001
ST max, хв.	18,6±11,2	18,3±12,5, p=0,83	13,6±9,5, p=0,0025	8,9±4,8	8,42±3,25, p ₁ =0,41; p ₂ <0,0001

Влияние УДХК на нарушение ритма сердца (ХМ ЭКГ)

Показники	Хворі на НАЖХП			Хворі без НАЖХП (група контролю)	
	До лікування (n=214)	Група базової терапії (n=113)	Група УДХК (n=100)	До лікування (n=101)	Через 3 міс. (n=100)
СВЕ, кількість за добу	201,8±102,4	203,4±98,1, p=0,89	198,6±87,9, p=0,071	196,9±92,5	195,8±89,6, p ₁ =0,93; p ₂ =0,82
СВТ, епізодів	1,32±0,77	1,27±0,84, p= 0,59	1,29±0,67, p=0,85	1,28±0,86	1,26±0,54, p ₁ =0,84; p ₂ =0,73
ШЕ, кількість за добу	222,3±69,8	218,6±73,5, p=0,65	198,3±59,8, p=0,03	178,4±93,4	175,6±85,5, p ₁ =0,82; p ₂ =0,03
ПШЕ, кількість за добу	10,1±2,43	9,8±2,22, p=0,27	7,6±1,84, p<0,0001	4,57±1,96	4,43±1,76, p ₁ =0,59; p ₂ <0,0001
ШТ, епізодів	1,2±0,33	1,17±0,48, p=0,51	0,86±0,21, p<0,0001	0,62±0,51	0,59±0,35, p ₁ =0,63; p ₂ <0,0001
ЧСС, середня, уд/хв.	79,7±8,25	81,4±9,44, p=0,092	69,7±7,14, p<0,0001	65,6±9,23	63,1±8,15, p ₁ =0,074; p ₂ <0,0001

Проба на определение реактивной гиперемии плечевой артерии у больных, которые получали УДХК

I группа

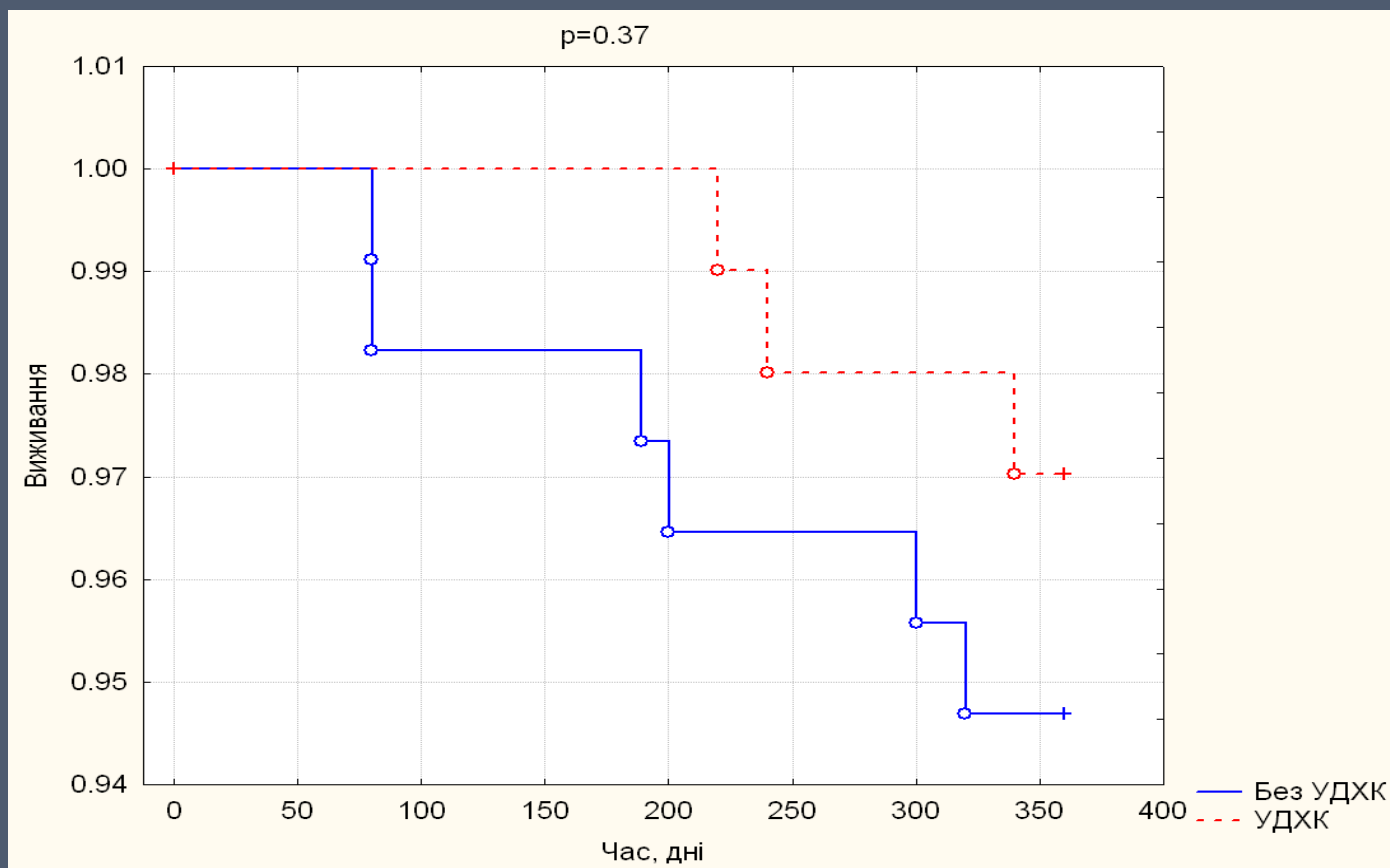


II група



ВПЛИВ УДХК НА ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ІХС З НАЖХП ВПРОДОВЖ РОКУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

(метод Каплан–Меєра)



Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатоза (по Звенигородской Л.А., 2009) с модификацией

Неалкогольный стеатоз (нормальный уровень трансаминаз)

Монотерапия
статинами

Статин+ эзетимиб

Статин
+Фибраты
(СД 2 тип)

Повышение
трансаминаз до 3-х
норм

Повышение
трансаминаз более 3-х
норм

ЭФЛ до 3-х мес. по
2кап/3р или УДХК

отмена!

УДХК по 15мг/кг

Нормальный уровень трансаминаз

Монотерапия
статинами+ ЭФЛ
(курсы 2-3р/г) или
УДХК

Двойное ингибирование
Статины + УДХК

Фибраты
УДХК 3-4 мес.

Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАСГ

НАСГ (повышение уровня трансаминаз)

Повышение трансаминаз
до 3-х норм
статин 10 мг+ УДХК

Повышение трансаминаз
более 3-х норм (СД 2 тип)

Статин 10 мг +УДХК 15мг/кг
до нормализации АСТ, АЛТ

УДХК 15мг/кг до
нормализации АСТ, АЛТ

Нормальный уровень трансаминаз

Статин до целевой
дозы+УДХК

Двойное ингибирование
Статины+эзетимиб

Статин + фибрат
+УДХК

Контроль уровня трансаминаз 1раз в 3 месяца

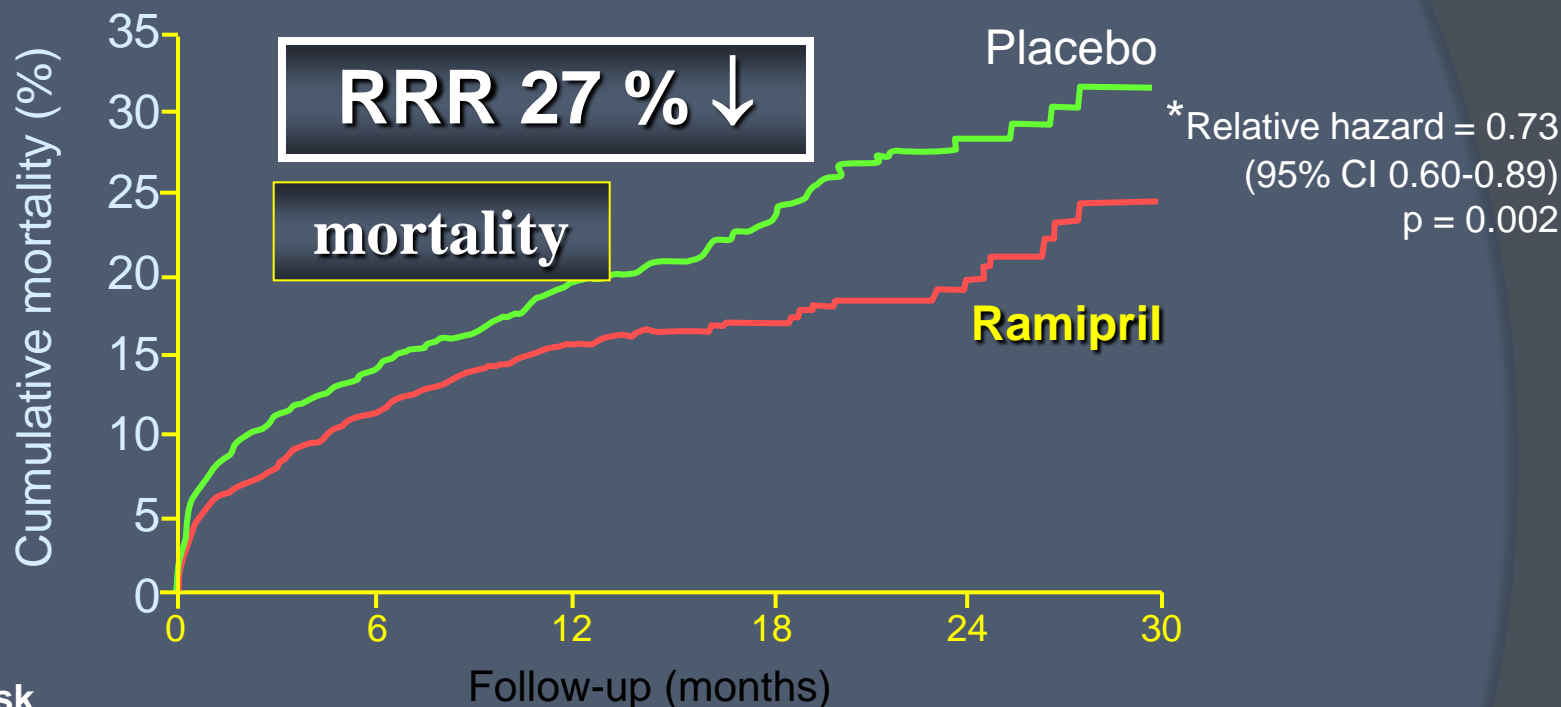
Медикаментозное лечение больных с ИБС и НАЖБП

Препараты	Преимущества
Статины+УДХК	Кардио/гепатопротектор
ИАПФ - рамиприл	Выводится почками — 60 %, через кишечник — 40 %
Бета-адреноблокаторы -бисопролол	Двойной путь выведения
Диуретики торасемид	Антиапоптические свойства
БРА - Лосартан	Антифибротическое действие на печень
Ацетилсалициловая кислота	Кишечная форма растворения



Какой ИАПФ выбрать?

Исследование AIRE – снижение смертности при ОИМ



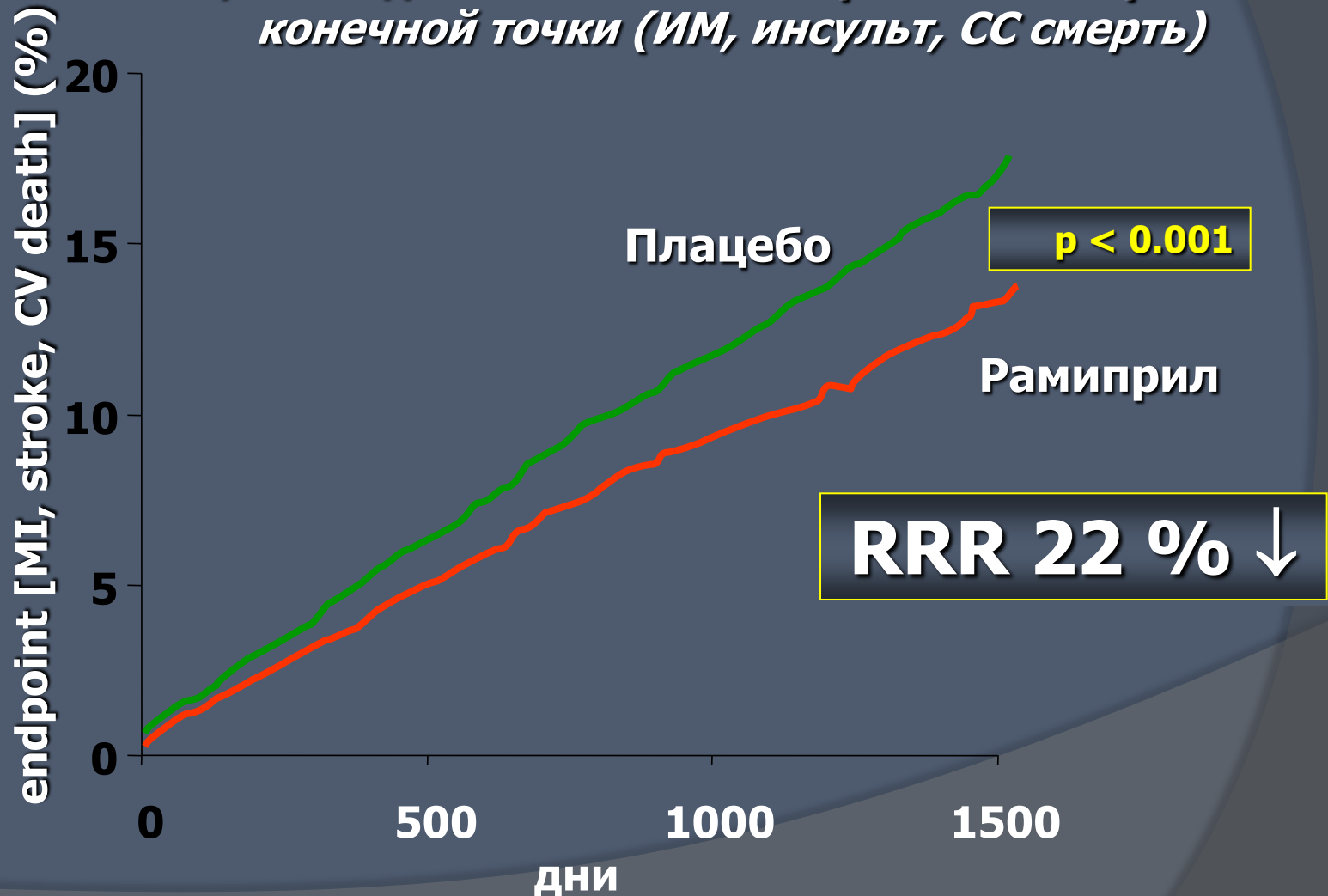
Number at risk

Ramipril	1004	889	592	290	123	45
Placebo	982	845	575	287	98	44

Рамиприл обуславливал высокодостоверное существенное снижение смертности уже после 30 дней приёма

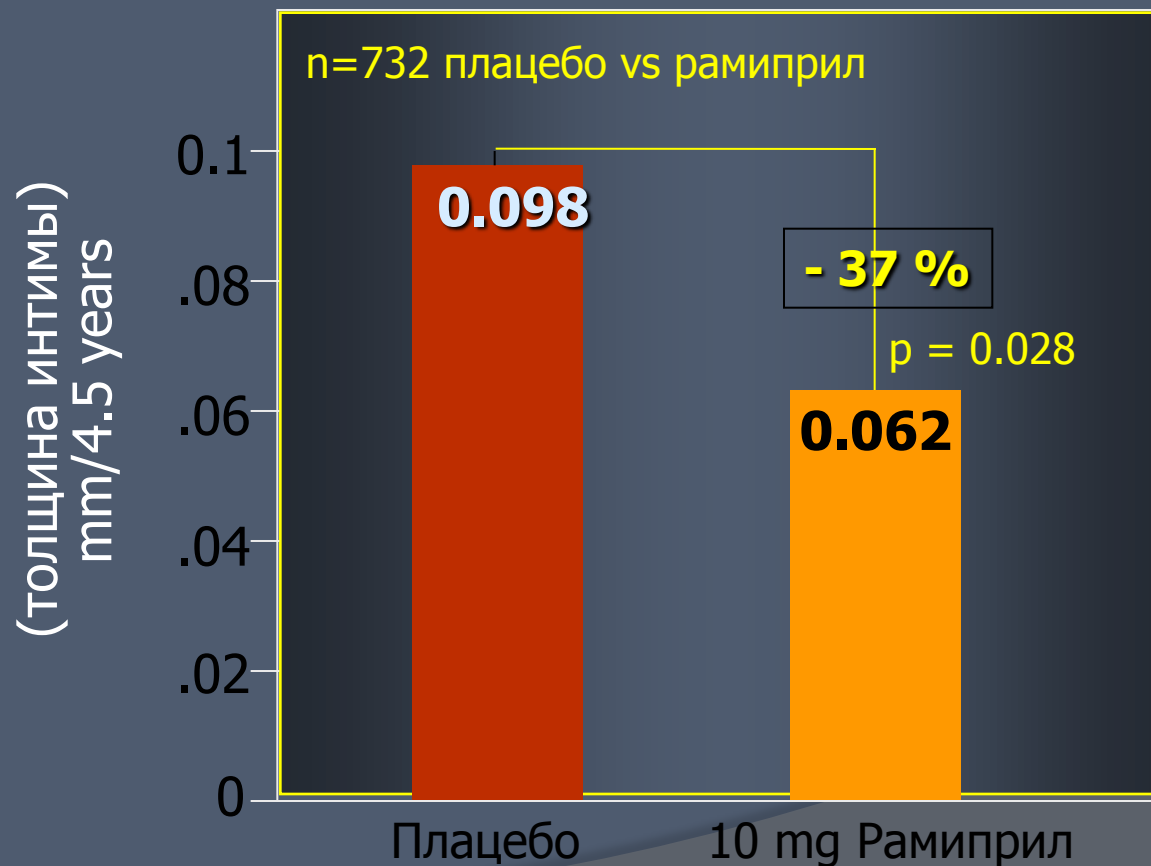
Исследование HOPE: Результаты

Пациенты достигшие комбинированной первичной конечной точки (ИМ, инсульт, СС смерть)



Рамиприл задерживает прогрессирование атеросклероза (HOPE/SECURE-Study)

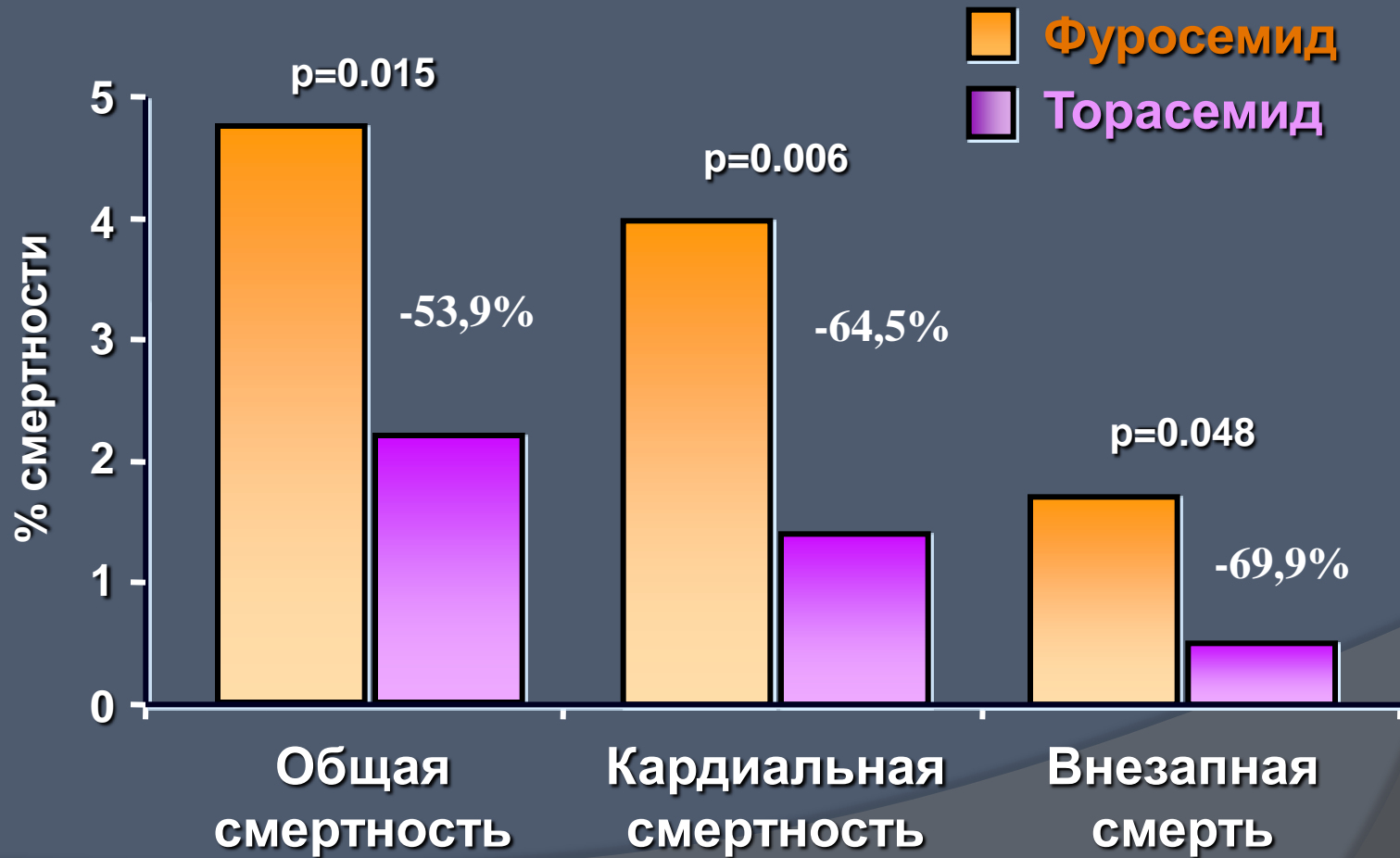
Отношение интима/медиа сонных артерий:



Торасемид – механизмы действия

- Снижение концентрации внутриклеточного Ca (C. Luft, 1993)
- Уменьшение нейрональной адренергической чувствительности (C. Luft, 1993)
- Увеличение синтеза простагландинов (Liguori A, 1999)
- Антитромбоксановое действие (Rolin S et al., 2004)
- Антильдостероновое действие (Kido H, Ohtaki Y, 2001)
- Блокада негативных эффектов ангиотензина II (Fortuño et al, 1999)

Исследование TORIC: Показатели смертности



пригнічує активність АПФ

Раміприл



Раміприл

пригнічує активність ренін-ангіотензинової та симпатикоадреналової систем

зупиняє патологічне ремоделювання міокарда

покрощує прогноз у хворих з серцевою недостатністю³



**Комбинированное
влияние на РААС**



Торасемід

зменшує синтез ангіотензина II

зменшує чутливість рецепторів судів до ангіотензину II

зменшує фіброз міокарда

зупиняє подальше ремоделювання⁴

ФАКТОРИ РИЗИКУ НЕГАТИВНИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ІХС, ПОСТІНФАРКТНИЙ КАРДІОСКЛЕРОЗ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ НАЖХП

Показник 95% ДІ

Співвідношення шансів

АЛТ>2 рази норми, $p=0,018$ [3,2-24,5]
 АСТ>2 рази норми, $p=0,004$ [2,2-31,61]
 Білірубін>1,5 рази норми, $p=1$ [0,3-6,1]
 ТГ>2 ммоль/л, $p=0,77$ [0,03-6,64]
 ЗХС>4,5 ммоль/л, $p=0,048$ [1,08-6,8]
 ЛПВЩ<1 ммоль/л, $p=0,36$ [0,5-7,1]
 ЛПНЩ>2,5 ммоль/л, $p=0,04$ [1,33-6,52]
 НвА1с \geq 7%, $p=0,029$ [2,8-16,4]
 КДІ>97мл/м², $p=0,15$ [0,74-7,17]
 S'<5 см/с, $p=0,022$ [2,5-16,75]
 ІКК (МСКТ)>100 ОД, $p=0,34$ [0,7-3,19]
 Відміна УДХК, $p=0,006$ [1,8-15,9]

Total (fixed effects)

Total (random effects)

