

©Л. В. Радецька, Н. І. Ярема, І. В. Смачило, А. О. Боб, З. П. Мандзій, А. І. Хоміцька, І. П. Савченко, Л. В. Наумова

*ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”*

## ДЕЯКІ АСПЕКТИ КОРЕКЦІЇ ЛІПІТЕНЗІЇ – НОВОЇ ПРОБЛЕМИ У СУЧАСНІЙ КАРДІОЛОГІЇ

**Резюме.** Ліпідензія – це сучасний термін, що описує адитивний вплив артеріальної гіпертензії та гіперхолестеринемії на ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ). Згідно з епідеміологічними дослідженнями, понад 50 % пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) мають гіперліпідемію.

**Мета дослідження** – оцінити ефективність сучасної антигіпертензивної терапії у поєднанні зі статинотерапією та урсодезоксихолевою кислотою (УДХК) у хворих із ліпідензією (АГ та гіперхолестеринемією).

**Матеріали і методи.** Обстежено 36 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії 2–3 ступенів та гіперхолестеринемією, яким на тлі потрійної антигіпертензивної терапії (валсартан, амлодипін, тіазидний діуретик), аторвакору, урсохолу проводили комплексне клінічне дослідження, моніторування артеріального тиску (АТ) та ліпідного метаболізму.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати моніторування АТ свідчать про сприятливий вплив лікування на добовий профіль АТ: через 2 місяці терапії зареєстровано достовірне зниження середньодобового систолічного та діастолічного артеріального тиску. Під впливом аторвастатину та урсохолу відбулось поліпшення показників ліпідного обміну, що проявлялось достовірним зниженням рівня загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності, зростанням вмісту ліпопротеїнів високої щільності.

**Висновки.** У статті обґрунтовано поєднане використання потрійної антигіпертензивної терапії, статинотерапії та урсохолу в пацієнтів із ліпідензією, особливо у клінічних випадках, при яких необхідно обмежити дозування статинів з точки зору поліпшення прогнозу хворих на ГХ за рахунок синергізму антигіпертензивного та ліпідознижувального потенціалів і плейотропних ефектів цих препаратів, дія яких направлена на сповільнення прогресування ГХ і атеросклерозу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія; холестерин; ліпопротеїни.

**ВСТУП** Ліпідензія – це сучасний термін, що описує адитивний вплив артеріальної гіпертензії та гіперхолестеринемії на ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ). Згідно з епідеміологічними дослідженнями, понад 50 % пацієнтів з АГ мають гіперліпідемію [1]. Однозначно, збільшений артеріальний тиск та підвищений рівень холестерину мають синергічний несприятливий вплив на формування кардіоваскулярного ризику, що було підтверджено у великій кількості клінічних досліджень і ретроспективних аналізів [2]. Більше того, впливи високих показників АТ і холестерину є адитивними, пришвидшуючи розвиток атеросклерозу та збільшуючи ризик виникнення інших патологічних станів серцево-судинної системи [3].

На думку багатьох авторів, застосування терміну “ліпідензія” здатне допомогти клініцистам у своєчасному виявленні та агресивному лікуванні цих чинників, поліпшуючи прогноз для пацієнтів, а її наявність обґрунтовує певні особливості антигіпертензивної терапії, перш за все призначення препаратів сприятливого метаболічного профілю – блокаторів рецепторів ангіотензину II [3]. У пацієнтів із ліпідензією видається доцільним поєднане застосування комбінованої антигіпертензивної терапії на основі блокатора рецепторів ангіотензину II та амлодипіну зі статинотерапією [2, 4, 5]. Такий підхід виправданий з точки зору як ефективного контролю АТ, так і сповільнення прогресування атеросклерозу, що в сукупності сприятиме максимальному зниженню ризику серцево-судинних ускладнень.

Однак унаслідок розвитку ураження паренхіми печінки і гепатоцелюлярного некрозу, що проявляється підвищенням рівня трансаміназ у печінці, особливо при хронічному стеатогепатиті, багато пацієнтів не може приймати тривалий час статини. У цьому випадку може виявитись доцільним застосування препарату, що володіє багатьма властивостями, заснованими на численних механізмах його дії, що включають: антихолестатичний, цитопротекторний, гіпохолестеринемічний, літолітичний, імуномодулюваль-

ний, антиапоптотичний ефекти. Таким препаратом є урсодезоксихолева кислота [7]. Гіпохолестеринемічний ефект препарату пов'язаний зі зниженням синтезу холестерину в організмі, зменшенням його секреції в жовчі й пригніченням абсорбції холестерину в кишечнику [7].

**Метою дослідження** було оцінити ефективність сучасної антигіпертензивної терапії у поєднанні зі статинотерапією та урсодезоксихолевою кислотою (УДХК) у хворих із ліпідензією (АГ) та гіперхолестеринемією.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Обстежено 36 пацієнтів з есенціальною АГ без попередньої історії систематичного контролю АТ та гіперхолестеринемією. Верифікацію діагнозу АГ проводили згідно з наказом МОЗ України “Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії” від 24.05.2012 р. № 384. У 58 % хворих відмітили гіпертонічну хворобу II стадії, з приводу чого усі вони отримували потрійну антигіпертензивну терапію із застосуванням комбінації валсартану, амлодипіну та тіазидного діуретика. Вік пацієнтів у середньому склав (56,1±4,1) року, а індекс маси тіла – (27,1±4,1) кг/м<sup>2</sup>. Цікавими виявились гендерні особливості дослідження, а саме: 28 із 36 обстежуваних пацієнтів були жінки клімактеричного віку з підвищеним індексом маси тіла. У 20 хворих цієї групи було діагностовано хронічний стеатогепатит. При встановленні діагнозу хронічного стеатогепатиту в усіх пацієнтів докладно вивчено анамнез із метою виключення зловживання алкоголем. Тривалість існування клінічно вираженої ГХ склала (9,1±2,9) року, гіпертонічну хворобу II стадії 2 ступеня діагностовано у 72,7 % хворих, 3 ступеня – у 27,3 %.

Усім хворим проводили загальноклінічне дослідження, моніторинг АТ, загальні аналізи крові та сечі, біохімічний аналіз крові (загального білірубіну та його фракцій, рівень трансаміназ, сечовини, креатиніну), ультразвукове дослідження внутрішніх органів, ехокардіографію. На основі проведених досліджень вторинну гіпертензію виключено. Середній рівень АТ на початку дослідження – сис-

толічний – 169,3 мм рт. ст., діастолічний – 96,2 мм рт. ст. Контрольні вимірювання АТ проводили на 5; 10; 60 дні лікування. Артеріальний тиск фіксували двічі на день (зранку і ввечері), хворим рекомендовано вести щоденники контролю АТ. Ефективність лікування оцінювали на підставі досягнутого цільового АТ згідно з Європейськими рекомендаціями з профілактики серцево-судинних захворювань ВООЗ (2013). Проте враховували нещодавно оновлені АСС/АНА зміни класифікації АГ, які підтримали одинадцять американських професійних лікарських асоціацій. Як нові цілі показники АТ для пацієнтів, які отримують антигіпертензивну терапію, вони запроваджують рівні АТ 130/80 мм рт. ст., а вважати показниками нормального АТ пропонують рівні САТ < 120 мм рт. ст. та ДАТ < 80 мм рт. ст.

Хворих поділили на дві групи. У першій групі (18 осіб), поряд з потрібною антигіпертензивною терапією, пацієнти одержували аторвакор у дозі 10 мг і УДХК у вигляді препарату “Урсохол” (фармацевтична фірма “Дарниця”) у дозі 13–14 мг/кг на добу. Другу групу склали 18 хворих на АГ та гіперхолестеринемію, порівняних за віком, статтю, характером клінічного перебігу захворювання, які отримували разом із потрібною антигіпертензивною терапією аторвакор у дозі 20 мг без УДХК.

У крові хворих визначали основні показники обміну ліпідів і ліпопротеїнів: уміст ЗХС, ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, ЛПВЩ.

Усі визначення проведені на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі “CormayPlus” з використанням стандартних наборів фірми “Cormay” (Польща).

Біохімічні дослідження виконували на початку лікування і через 2 місяці спостереження. Отримані результати оброблені статистично із застосуванням різницевого методу і критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На антигіпертензивну терапію відповіли усі пацієнти. Уже через один тиждень після початку терапії вдалось досягти суттєвого зниження показників АТ – систолічний АТ зменшився у середньому на 24 мм рт. ст., а діастолічний – на 12 мм рт. ст., у подальшому протягом 3 місяців спостерігали поступову позитивну динаміку цих показників, яка дозволила у 79 % пацієнтів знизити офісний АТ до цільових рівнів (<140/90 мм рт. ст.).

Прихильність до лікування під час прийому потрібної терапії підвищилась у 75 % пацієнтів. Цікаво, що у хворих, які упродовж дослідження ретельно вели щоденники контролю АТ, прихильність до лікування була значно вищою і становила 96,76 %, що закономірно вплинуло на частоту досягнення цільового рівня АТ – 97 % проти 75 % у групі досліджених, які не вели щоденників. Через 2 місяці після терапії зареєстровано достовірне зниження середньодобового САТ і ДАТ за рахунок дії препаратів (рис. 1, 2).

При проведенні аналізу біохімічних показників виявлено зниження ЗХС на 21–22 %, ТГ – на 38–40 %, ЛПНЩ – на 35–36 % в обох групах, підвищення ЛПВЩ – на 44 % у першій групі й на 46 % – в другій групі, індекс атерогенності знизився на 13–14 % як у першій, так і в другій групах. Комбінація УДХК та аторвастатину в дозі 10 мг також суттєво впливала на обмін АЛТ і АСТ, які достовірно зменшувались, порівняно з такими у хворих, які застосовували тільки аторвастатин 20 мг (23 та 25 % відповідно, табл.).

Отримані дані свідчать про істотну корегувальну дію комбінації статинів та препарату “Урсохол” на нормалізацію обміну ліпідів, ліпопротеїнів на тлі достовірної гепатопротекторної дії його, що виявилась в зниженні активності АЛТ у хворих, які отримували урсохол. При застосуванні цього препарату не зареєстровано жодного

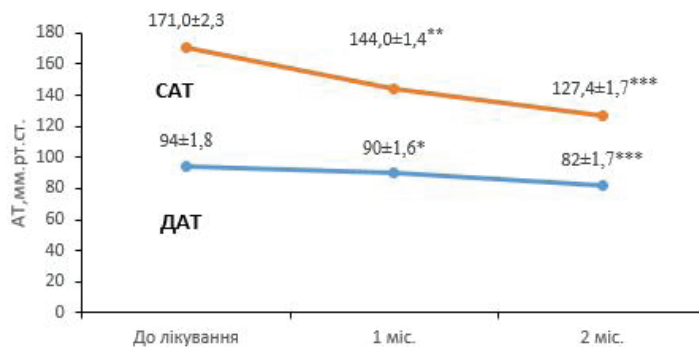


Рис. 1. Динаміка офісного артеріального тиску протягом 2 місяців лікування пацієнтів першої групи: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

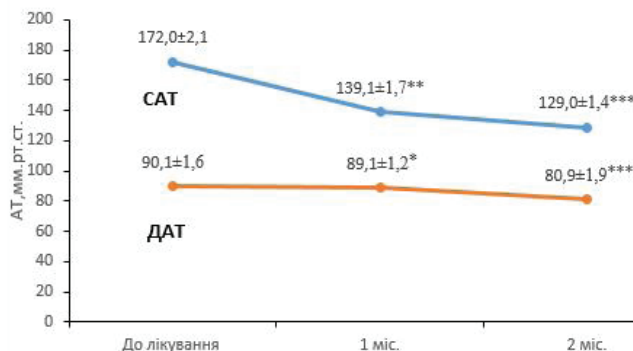


Рис. 2. Динаміка офісного артеріального тиску протягом 2 місяців лікування пацієнтів другої групи: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,02$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Таблиця. Динаміка показників ліпідного спектра крові у пацієнтів із ліпітензією

Показник	Величина показника		
	до лікування	після лікування (перша група)	після лікування (друга група)
ЗХС (ммоль/л)	7,93±2,11*	6,03±2,16	6,06±3,17
ТГ (ммоль/л)	3,11±0,18*	1,80±0,14	1,78±0,46
ЛПНЩ (ммоль/л)	4,89±1,21*	3,13±1,13	3,15±1,57
ЛПДВЩ (ммоль/л)	0,96±0,06*	0,71±0,04	0,71±0,06
ЛПВЩ (ммоль/л)	1,22±0,07*	1,72±0,06	1,77±0,09
Індекс атерогенності	4,7±1,06*	4,02±0,93	4,06±1,04
АЛТ (ммоль/л)	38,11±4,12	23,50±3,68*, **	35,60±4,12*
АСТ (ммоль/л)	37,34±3,48	24,70±4,64*, **	38,10±3,67*

Примітки: 1) \* – відмінність показників достовірна порівняно з такими в першій і у другій групах ( $p < 0,05-0,01$ );

2) \*\* – відмінність показників між другою і першою групами ( $p < 0,05-0,01$ );

3) \*\*\* – відмінність показників між першою і другою групами ( $p < 0,05-0,01$ ).

випадку розвитку побічних або негативних ефектів, які б вимагали відмінити його.

**ВИСНОВКИ** 1. Застосування статинів та урсохолу в пацієнтів із ліпітензією є безпечним і ефективним з метою корекції порушень обміну ліпідів.

2. Комбінація урсохолу та аторвастатину дає можливість зменшити дозу статину при збереженні вираженого гіполіпідемічного ефекту в пацієнтів із ліпітензією.

**Перспективи подальших досліджень** Ліпітензію необхідно розглядати як нову терапевтичну мішень, яка вимагає агресивного лікування з метою покращення прогнозу гіпертонічної хвороби та атеросклерозу. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення плейотропних ефектів УДХК, оптимізацію лікувальних та профілактичних дозувань і режимів, а також встановлення механізмів її дії на молекулярному рівні.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1925–1938.
- Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія / Ю. М. Сіренко. – Донецьк : Издательский дом "Заславский", 2010. – С. 383.
- Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease / S. Yusuf, D. Phil, J. Bosch [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 374. – P. 2021–2031.
- Деякі клінічні аспекти ліпітензії / Н. В. Пасечко, Л. В. Раде-

цька, Н. І. Ярема [та ін.] // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* – 2018. – № 2. – С. 246–249.

5. Telmisartan, Ramipril, or both for patients of high risk of vascular events / S. Yusuf, P. Sleight, C. Anderson [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 1547–1559.

6. Ефективність і переносимість фіксованої комбінації S(-) амлодипін/аторвастатин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією високого серцево-судинного ризику / Л. Г. Воронков, Л. П. Паращенко, А. В. Ляшенко, Н. А. Ткач // *Український медичний часопис.* – 2013. – № 1. – С. 73–75.

7. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver / P. Fickert, G. Zollner, A. Fuchs-bichler [et al.] // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 121. – P. 170–183.

Отримано 10.07.18

Електронна адреса для листування: radetska@tdmu.edu.ua

©L. V. Radetska, N. I. Yarema, I. V. Smachylo, A. O. Bob, Z. P. Mandzii, A. I. Khomitska, I. P. Savchenko, L. V. Naumova  
I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

#### SOME ASPECTS OF LIPITENSION CORRECTION – A NEW PROBLEM IN MODERN CARDIOLOGY

**Summary.** Lipitension is a modern term that describes the additive effect of arterial hypertension and hypercholesterolemia on the risk of cardiovascular disease (CVD). According to epidemiological studies, more than 50 % of patients with hypertension have hyperlipidemia.

**The aim of the study** – to evaluate the effectiveness of modern antihypertensive therapy in combination with statin therapy and ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with lipitension (arterial hypertension (hypertension) and hypercholesterolemia).

**Materials and Methods.** 36 patients with hypertonic disease (HD) of stage II, grade 2–3 and hypercholesterolemia were examined, which were performed a comprehensive clinical study, monitoring blood pressure (BP), and lipid metabolism on the basis of therapy by Difors, Atorvacor and Ursochol.

**Results and Discussion.** The results of monitoring blood pressure indicate the beneficial effect of this treatment on the daily blood pressure profile: after 2 months of treatment was recorded a significant reduction in average daily systolic and diastolic blood pressure. Under the influence of atorvastatin and ursochol, lipid metabolism rates improved, which was manifested by a significant decrease in the level of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol, a tendency to increase the content of high density lipoprotein.

**Conclusions.** In this article the combined use of antihypertensive therapy, statin therapy and ursocol in patients with lipentia, especially in clinical cases in which it is necessary to limit the dosage of statins in terms of improving the prognosis of patients with HD due to the synergism of antihypertensive and lipid-lowering potential and pleiotropic effects of these drugs, the effect which is aimed at slowing the progression of HD and atherosclerosis, was justified.

**Key words:** arterial hypertension; cholesterol; lipoproteins.

©Л. В. Радецкая, Н. И. Ярема, И. В. Смачило, А. О. Боб, З. П. Мандзий, А. И. Хомицкая, И. П. Савченко, Л. В. Наумова  
ГБУЗ "Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского"

#### НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КОРРЕКЦИИ ЛИПИТЕНЗИИ – НОВОЙ ПРОБЛЕМЫ В СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ

**Резюме.** Липитензия – это современный термин, описывающий аддитивное влияние артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии на риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно эпидемиологическим исследованиям, более 50 % пациентов с артериальной гипертензией (АГ) имеют гиперлипидемию.

**Цель исследования** – оценить эффективность современной антигипертензивной терапии в сочетании со статинотерапией и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) у больных с липитензией (АГ и гиперхолестеринемией).

**Материалы и методы.** Обследовано 36 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии 2–3 степеней и гиперхолестеринемией, которым на фоне тройной антигипертензивной терапии (валсартан, амлодипин, тиазидный диуретик), аторвакорм, урсохолом проводили комплексное клиническое исследование, мониторинг артериального давления (АД) и липидного метаболизма.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Результаты мониторинга АД свидетельствуют о благоприятном влиянии лечения на суточный профиль АД: через 2 месяца терапии зарегистрировано достоверное снижение среднесуточного систолического и диастолического артериального давления. Под воздействием аторвакора и урсохола состоялось улучшение показателей липидного обмена, что проявлялось достоверным снижением уровня общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, повышением уровня липопротеинов высокой плотности.

**Выводы.** В статье обоснованно комбинированное использование антигипертензивной терапии, статинотерапии и урсохола у больных с липитензией, особенно в клинических случаях, при которых необходимо ограничить дозирование статинов с точки зрения улучшения прогноза больных на ГБ за счет синергизма антигипертензивного и липидоснижающего потенциала и плейотропных эффектов этих препаратов, действие которых направлено на замедление прогресса ГБ и атеросклероза.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия; холестерин; липопротеины.