

УДК 616.12-008.331-056.52-085.244

О.М. Радченко, З.М. Кіт

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ефекти урсодезоксихолевої кислоти у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням

АНОТАЦІЯ

Результати обстеження 20 пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ожирінням (індекс маси тіла $33,1 \pm 1,0$ кг/м²), які впродовж 1 міс приймали урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) в добовій дозі 10 мг/кг, підтвердили суттєве зменшення атерогенності сироватки крові (за рахунок значного зниження в крові рівня загального холестерину (ХС) та ХС ліпопротеїдів низької щільності), а також азоту оксиду та лептину. Отже, окрім описаної гіпохолестеринемічної дії, УДХК справляє нормалізуючий вплив на ендотелій судин та продукцію адипоцитокіну лептину. Перспективним є вивчення впливу інших препаратів на стан ендотеліальної функції та синтез адипоцитокінів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова:

урсодезоксихолева кислота, холестерин, лептин, азоту оксид, артеріальна гіпертензія.

Успіхи сучасної біології дозволили змінити стандартні уявлення про роль жовчних кислот в організмі, які зараз розглядають як сигнальні молекули із системними властивостями регулювального характеру, що впливають на множинні ланки метаболізму. Останнім часом особливо увагу привернула до себе урсодезоксихолева кислота (УДХК) – епімер первинної хеноксидезоксихолевої жовчної кислоти, що відрізняється бета-положенням гідроксильної групи біля С7 [2, 3]. Попри те, що основні ефекти УДХК відомі [1, 8], механізми її дії продовжують вивчати, особливо на субклітинному рівні, що дозволило виявити низку плейотропних ефектів. УДХК справляє антихолестатичний, холеретичний, літолітичний, цитопротекторний, антиапоптический, імуномодельований, гіпохолестеринемічний, протипухлинний, протизапальний, антиоксидантний та захисний ефект [2]. Кожен з них може реалізовуватись одночасно за декількома різними механізмами. Однак показання до застосування УДХК у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями досі не визначено.

Мета дослідження – вивчити вплив УДХК на показники ліпідного спектра крові, L-аргінін, азоту оксид (NO), ендотелін-1 і лептин у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та ожирінням.

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 20 пацієнтів (5 чоловіків і 15 жінок) віком $63,4 \pm 1,9$ року з АГ та ожирінням. Середній обвід талії становив $99,3 \pm 1,4$ см, обвід стегон – $108,8 \pm 2,3$ см, індекс ма-

си тіла – $33,1 \pm 1,0$ кг/м². Упродовж 1 міс пацієнти приймали УДХК (Урсохол, «Дарниця») в добовій дозі 10 мг/кг та лізиноприл («Ратіофарм») в добовій дозі 5–20 мг. У пацієнтів досліджено вміст ліпідів крові за стандартними методиками, NO визначено за методом специфічної кольорової реакції нітрит-аніону з реактивом Грісса, L-аргініну – за спектрофотометричним методом, ендотеліну-1 – за імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Endothelin-1 ELISA kit» (Biomedica, Австрія) на імуноферментному аналізаторі «Stat Fax 303+» (США), лептину – за імуноферментним методом з реактивами «DRG» (Німеччина). Результати оброблено за допомогою методів варіаційної статистики з використанням критерію Вілкоксона.

Результати дослідження та їх обговорення

Застосування УДХК упродовж 4 тиж сприяло зменшенню атерогенності сироватки крові, що проявлялось істотним зниженням рівня загального холестерину (ХС) – з $5,29 \pm 0,19$ до $4,95 \pm 0,20$ ммоль/л (критерій Вілкоксона $p < 0,05$) та ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) – з $3,30 \pm 0,19$ до $2,96 \pm 0,18$ ммоль/л (критерій Вілкоксона $p < 0,05$), супроводжуючись помірним підвищенням рівня ліпопротеїнів високої щільності ($p > 0,05$) та зниженням вмісту тригліцеридів ($p > 0,05$). Отже, рівень загального ХС знизився на 7,4% ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ – на 10,3% ($p < 0,05$), тригліцеридів – на 8,6% ($p > 0,05$).

Гіпохолестеринемічний ефект та нормалізація ліпідного обміну під впливом УДХК зумовлені зменшенням

всмоктування ХС в кишечнику, пригніченням синтезу ХС в печінці, активацією його екскреції в жовч та підвищенням екскреції ліпопротеїнів дуже низької щільності [6]. УДХК через стимуляцію фарнезоїд-Х-рецептора-альфа активує декілька механізмів утилізації ліпідів: збільшення кількості ядерних рецепторів проліферативних пероксидом (PPAR) та тканинних рецепторів до ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також активацію ліпопротеїніпази плазми крові. Крім того, холестерол-7 α гідроксилаза (CYP7A1), що також активується під впливом УДХК, контролює рівень ХС в печінці. Важливе значення має те, що УДХК утворює з молекулами ХС рідкі кристали в кишечнику, що перешкоджає його всмоктуванню. Вперше гіпохолестеринемічний ефект УДХК було описано 15 років тому групою дослідників під керівництвом Р. Пупона (R. Poupon), які призначали її впродовж 2 років для лікування первинного біліарного цирозу печінки. Пізніше цей ефект було підтверджено результатами інших досліджень [4].

За нашими даними, під впливом УДХК істотні зміни спостерігались і в системі NO, середній вміст якого знизився з $12,07 \pm 1,43$ до $9,92 \pm 1,19$ мкмоль/л (критерій Вілкоксона $p < 0,05$). Меншою мірою знизився рівень L-аргініну (з $113,5 \pm 5,1$ до $103,3 \pm 6,8$ мкмоль/л; $p > 0,05$) та ендотеліну-1 (з $1,76 \pm 0,23$ до $1,68 \pm 0,23$ фкмоль/мл; $p > 0,05$). Важливим було істотне зниження вмісту адипоцитокіну лептину під впливом УДХК – з $225,48 \pm 32,28$ до $165,6 \pm 27,35$ нг/мл (критерій Вілкоксона $p < 0,05$). Зниження вмісту лептину коливалося від 12 до 50% залежно від маси тіла пацієнта. Така пряма нормалізувальна дія УДХК на ендотеліальну дисфункцію та продукцію адипоцитокінів раніше не була описана, проте ми вважаємо, що вона здійснюється за механізмами зменшення продукції біологічно активних речовин [7], стабілізації мембран та обмеження оксидантного стресу через підвищення рівня глутатіону [5, 7], а також внаслідок їхньої детергентної дії на ліпідні компоненти, мембрани мітохондрій та ендоплазматичну сітку [7, 8].

Висновки

Призначення УДХК упродовж 4 тиж сприяло істотному зменшенню атерогенності сироватки крові (за рахунок зниження рівня загального ХС і ХС ЛПНЩ), NO та лептину. Крім описаної гіпохолестеринемічної дії, УДХК справляє нормалізувальний вплив на ендотелій судин та продукцію адипоцитокіну лептину. Перспективним є вивчення впливу інших препаратів на стан ендотеліальної функції та синтез адипоцитокінів у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

Список літератури

1. Державний формуляр лікарських засобів / Ред. В.Т. Чумак, В.І. Мальцев, А.М. Морозова та ін. – К., 2009. – Вип. 1. – 1055 с.
2. Радченко О.М. Урсодезоксихолева кислота: досягнення, перспективи та проблеми застосування // Рациональна фармакотерапія. – 2012. – № 2 (23). – С. 28–31.
3. Урсодезоксихолевая кислота: на стыке специальностей // Здоров'я України. – 2007. – № 20 (додат.). – С. 28–29.
4. Щербинина М.Б., Доценко Н.Я., Герасименко Л.В. Урсофальк: акцент на гиполипидемический эффект // Здоров'я України. – 2010. – № 4. – С. 32.
5. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid / Amaral J.D., Viana R.J.S., Ramalho R.M. et al. // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50. – P. 1721–1734.
6. New therapeutical indications of ursodeoxycholic acid / Copaci I., Micu L., Iliescu L., Voiculescu M. // Rom. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 3. – P. 259–266.
7. Perez M.J., Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15. – P. 1677–1689.
8. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease: current status / Duvnjak M., Tomasic V., Gomercic M. et al. // J. of physiology and pharmacology. – 2009. – Vol. 60, Suppl. 7. – P. 57–66.

Эффекты урсодезоксихолевой кислоты у больных с артериальной гипертензией и ожирением

Е.М. Радченко, З.М. Кит

РЕЗЮМЕ. Результаты обследования 20 пациентов с артериальной гипертензией и ожирением (индекс массы тела $33,1 \pm 1,0$ кг/м²), которые на протяжении 1 мес принимали урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в суточной дозе 10 мг/кг, подтвердили выраженное уменьшение атерогенности сыворотки крови (за счет значительного снижения уровня в крови общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности), а также азота оксида и лептина. Таким образом, кроме ранее описанного гипохолестеринемического действия, УДХК оказывает нормализующее влияние на эндотелий сосудов и продукцию адипоцитокина лептина. Перспективным является изучение влияния других препаратов на состояние эндотелиальной функции и синтез адипоцитокінов у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, холестерин, лептин, азота оксид, артериальная гипертензия.

Effects of ursodeoxycholic acid in patients with arterial hypertension and obesity

O.M. Radchenko, Z.M. Kit

SUMMARY. Examination of 20 patients with arterial hypertension and obesity (body mass index $33.1 \pm 1.0 \text{ kg/m}^2$), which were treated by ursodeoxycholic acid in dosage 10 mg/kg per day during 1 month, showed that this treatment led to significant decrease of serum atherogenic influence due to significant decrease of total cholesterol, cholesterol of low-density lipoproteins, nitric oxide and leptin. So, apart from well-known cholesterol-decreasing action, ursodeoxycholic acid has normalizing action on vessel endothelium and production of adipocytokines (leptin). Investigation of other drugs influence on endothelial function condition and adipocytokines synthesis in patients with cardiovascular diseases is very promising.

Key words: ursodeoxycholic acid, cholesterol, leptin, nitric oxide, arterial hypertension.

Адреса для листування:

Радченко Олена Мирославівна
Львівський національний медичний університет
Перша міська клін. лікарня ім. Князя Лева
79010, м. Львів, вул. Ужгородська, 1

НОВИНИ

Вегетативная дисфункция сердечно-сосудистой системы является предиктором исходов при сахарном диабете

По данным нового исследования, оценка функции вегетативной нервной системы – например, реституция пульса после физической нагрузки – может помочь в оценке риска краткосрочных нежелательных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов со стабильной ИБС и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Результаты другого исследования свидетельствуют о том, что вегетативная дисфункция жестко коррелирует с повышенным риском тяжелой гипогликемии у пациентов с СД 2-го типа.

Автономная дисфункция, которая развивается после долгих лет недостаточного гликемического контроля, может приводить к развитию тяжелой ортостатической гипотен-

зии, которая значительно затрудняет повседневную активность.

В первом исследовании было проведено сравнение 530 пациентов с ИБС и СД с 530 пациентами с ИБС без сопутствующего СД. Средний возраст пациентов составил 67 лет, 69% из них были мужчинами.

Исследователи определяли разницу между ЧСС на высоте максимальной нагрузки на велосипеде и ЧСС через 1 мин после прекращения нагрузки. Также проводилось суточное мониторирование ЭКГ, позволившее оценить вариабельность и турбулентность сердечного ритма.

В течение двухлетнего периода наблюдения 127 (13%) пациентов достигли смешанной конечной точки ССС, включавшей сердечно-сосудистую смерть (2%), острое коронарное событие (8%), инсульт (3%) или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (2%).

По результатам моновариантного анализа установлено, что у пациентов с ИБС и СД 2-го типа, у которых была замедленная реституция ЧСС, определенная как снижение ЧСС менее чем на 21 в 1 мин, отмечался повышенный риск возникновения ССС. У пациентов с уменьшенной турбулентностью и вариабельностью сердечного ритма также был повышен риск ССС – в 2,08 и 1,96 раза соответственно.

По результатам мультивариантного анализа лишь уровень С-реактивного белка оставался предиктором повышенного риска в течение небольшого периода наблюдения.

По данным второго исследования у пациентов с СД 2-го типа и установленной автономной дисфункцией в два раза выше риск развития эпизода тяжелой гипогликемии по сравнению с таковым у пациентов без вегетативной дисфункции.

Diabetes care